

İmatinib Mesilat ile Tedavi Edilen Kronik Myeloid Lösemi Vakalarında Belirlenen Trizomi 8

Occuring Trisomy 8 During Therapy of Imatinib Mesylate in Chronic Myeloid Leukemia Patients

Erdoğan YÜKSEL¹, Mehmet Ali ÖZCAN², Zeynep SERCAN³, Hale ŞAMLİ¹,
Filiz BÜYÜKKEÇECİ⁴, Mustafa SOLAK¹, Meral SAKIZLI³

¹Afyon Kocatepe Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Tıbbi Biyoloji Anabilim Dalı, Afyonkarahisar

²Dokuz Eylül Üniversitesi, Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Hematoloji Bilim Dalı, İzmir

³Dokuz Eylül Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Tıbbi Biyoloji ve Genetik Anabilim Dalı, İzmir

⁴Ege Üniversitesi, Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Hematoloji Bilim Dalı, İzmir

ÖZET: Kronik myeloid lösemi vakalarında t(9;22)(q34;q11) translokasyonu sonucu Philadelphia (Ph) kromozomu oluşmakta ve bu translokasyon bcr-abl gen füzyonuna yol açmaktadır. İmatinib mesilat (STI571, Glivec) bcr-abl gen füzyonu sonucu sentezlenen bcr-abl tirozin kinaz proteininin inhibitörüdür. İleri faz kronik myeloid lösemi vakalarında en sık gözlenen sekonder karyotipik anomaliler, ikinci Ph, trizomi 8, izokromozom 17q ve trizomi 19 dur. Çok sayıda vakada Ph(-) ve Ph(+) hücrelerde klonal karyotipik anomaliler gelişmektedir. Bu çalışmada imatinib mesilat ile tedavi edilmiş biri Ph(-) trizomi 8, üçü de Ph(+) trizomi 8 olmak üzere dört vaka rapor edilmektedir.

Anahtar Kelimeler: KML, İmatinib mesilat, Glivec, STI-571, Trizomi 8

ABSTRACT: Imatinib mesylate (STI571, Glivec) is a protein-tyrosine kinase inhibitor that inhibits the bcr-abl tyrosine kinase, created by the Philadelphia translocation t(9;22)(q34;q11) of chronic myeloid leukemia. The most common secondary karyotypic abnormalities seen in CML in the advanced phases include a second Ph, trisomy 8, isochromosome 17q and trisomy 19. Several patients have been noticed to develop clonal karyotypic abnormalities in Philadelphia translocation negative and positive cells. We now report the emergence of three cases Ph(+) trisomy 8 and one case of Ph(-) trisomy 8 treated with imatinib mesylate.

Key Words: CML, Imatinib mesylate, Glivec, STI-571, Trizomi 8

GİRİŞ

Kronik myeloid lösemi (KML) letal ve klonal bir kök hücre hastalığıdır (1). KML'nin dünya çapındaki insidansı yüzbinde 1-2'dir (2). Hastalık genellikle üç fazlı bir seyir gösterir. Başlangıç aşaması kronik faz olarak adlandırılır. Zaman içerisinde akselere faza ve bir terminal blastik kriz fazına ilerler (1). Vakaların yaklaşık %90'ına kronik fazda tanı konur (3). KML, 9 ve 22 kromozomlar arasındaki resiprokal translokasyon ile karakterizedir (4). Bu translokasyon sonucu kısalmış kromozom 22, Philadelphia (Ph) kromozomu olarak adlandırılır ve Nowell ve Hungerford adlı araştırmacılar tarafından keşfedilmiştir (5). Ph kromozomu insan kanserleri ile ilişkili ilk özgül genetik değişikliktir (6). Ph kro-

mozomu KML vakalarının %90'ından fazlasında bulunmaktadır. (7) Dokuz ve 22. kromozomlar arasındaki dengeli translokasyon 9. kromozomdaki ABL geninin 22. kromozomdaki BCR genine füzyonu ile sonuçlanır. ABL geninin ürünü bir tirozin kinazdır ve aktivitesi sıkı bir şekilde kontrol edilir (1). Yirmiikinci kromozomdaki kırılmalar 5 ila 6 kilobazlık çok sınırlı bir DNA bölgesinde meydana geldiği için kırılma noktalarının yoğunlaştığı bölge 'breakpoint cluster region' anlamında BCR geni olarak isimlendirilir (8). BCR/ABL füzyon geni ve kodladığı p210 proteini KML patogeneğinde kritik bir role sahiptir (9, 10, 11). BCR/ABL füzyon geninden sentezlenen yapısal olarak aktif tirozin kinaz, diferansiasyonu bloklamaz fakat miyeloid seri hücrelerinin proliferasyonunu artırır ve yaşam süresini uzatır. Bu genin ürününün tek başına KML oluşumuna neden olabildiği düşünülmektedir (8). BCR/ABL gen ürünü; Ras, Jak2, STAT5, fosfatidil inozitol 3 kinaz/AKT ve nükleer faktör- κ B (NF- κ B) gibi stimule edici sinyal yolları ile de ilişkilidir (12).

KML vakalarının %80-85'inde kronik fazdan blastik faza evrim esnasında başlangıçtaki transforme hücreden subklonların gelişmesi, Ph kromozomuna ilave yeni sitogenetik ve moleküler genetik değişikliklerin eklenmesi ile oluşur. İleri faz KML'de en sık gözlenen sekonder karyotipik anomaliler; ikinci Ph, trizomi 8, izokromozom 17q ve trizomi 19'dur. KML'nin akut lösemik faza transformasyonu progresif bir olay olarak kabul edilir. Sekonder sitogenetik ve moleküler genetik değişikliklerin ayrı bir klonda gelişmeden Ph(+) hücrelerde oluştuğu gözlenmiştir (13).

KML'nin standart tedavi yöntemleri içerisinde allojenik kök hücre transplantasyonu ve interferon alfa (IFN- α) tedavileri yer almaktadır. Son yıllarda geliştirilen bir ilaç olan İmatinib mesilat (IM) (Glivec, Gleevec, STI-571; Novartis, Basel, Switzerland) KML'de önemli bir aktivite göstermektedir (3). IM'in üretilmesi kanser tedavi mekanizmalarının filozofisini değiştirmiştir (14). IM bir 2-fenilaminopirimidin bileşiğidir. c-ABL, BCR/ABL, Tel/ABL, platelet kökenli büyüme faktörü (PDGF) reseptör tirozin kinaz ve c-kit tirozin kinazların potansiyel inhibitörüdür. Diğer tirozin kinazlarda önemli bir inhibisyon gözlenmez (1). Özgül terapötik bir ajan olan IM, BCR/ABL'in enzimatik aktivitesini inhibe etmek için tasarlanmıştır (15). BCR/ABL proteinin tirozin kinaz aktivitesi transformasyon için zorunludur ve bu nedenle ideal bir terapötik hedefdir. IM, ABL kinazın ATP bağlanma bölgesine ATP'nin bağlanmasını yarışmalı olarak bloklayarak BCR/ABL eksprese eden hematopoetik hücrelerin büyüme ve gelişimini engeller ve bu hücrelerde apoptozisi indükler (13, 16). IM Kronik fazda olduğu kadar akselere ve blastik kriz fazında da uzun süreli hematolojik ve sitogenetik remisyona neden olabilmektedir (15, 16). IM ile yapılan klinik denemeler iyi tolere edilen ve güvenli bir ajan olduğunu göstermektedir. Uzun süreli etkinlik ve toksisite ile ilgili veriler ise henüz çok sınırlıdır çünkü klinik kullanıma girişi ile izlem süresi kısadır (16, 17).

GEREÇ ve YÖNTEM

Dört olgudan elde edilen heparinize kemik iliği materyali konvansiyonel olarak direkt ve 24 saatlik kısa süreli kültür yöntemleri ile çalışıldı. Hazırlanan preparatlar GTL bandlama yöntemi ile boyandı (18). Yirmi metafaz ISCN 1995 kriterlerine göre değerlendirildi (19). Bu çalışmada imatinib mesilat ile tedavi edilmiş biri Ph(-) trizomi 8, üçü de Ph(+)

trizomi 8 olmak üzere dört vakayı rapor edilmektedir.

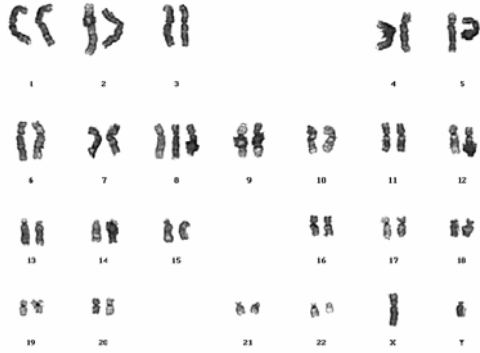
Olgu 1: 42 yaşında bayan hasta, 1996 yılında Ph(+) KML tanısı aldı ve hidroksiüre ve değişken doz ve sürede olmak üzere interferon alfa tedavisi ile izlendi. İnterferon intoleransı nedeni ile doz azaltımı ile birlikte splenomegalisi artan, hematolojik değerleri bozulan hastaya 2001 Mayıs ayında Glivec tedavisi başlandı. Tedavinin 2. ayında tam hematolojik yanıt elde edilen hastanın tedavinin 6. ayında yapılan sitogenetik incelemesinde 47,XX,+8[20] karyotipi saptandı (Resim 1). Hasta halen Glivec tedavisine devam etmekte olup tam hematolojik yanıt ile izlenmektedir.



Resim 1.

Olgu 2: 53 yaşında erkek hasta, Ekim 2001 tarihinde Ph(+) KML akselere faz tanısı almış ve İnterferon alfa tedavisine intoleran olması nedeni ile Kasım 2001 tarihinde Glivec tedavisi başlandı. Tedaviye hızlı yanıt veren hasta tam hematolojik yanıt ile Glivec tedavisi ile izlemde tedavinin 6. ayında yapılan sitogenetik incelemede 47,XY,+8,t(9;22)(q34;q11)[20] karyotipi saptandı. Hasta halen tam hematolojik yanıtla Glivec tedavisinde izlenmektedir.

Olgu 3: 51 yaşında erkek hasta Mayıs 1999 tarihinde Ph(+) KML tanısı almış ve başlangıçta hidroksiüre ardından interferon alfa tedavisi ile izlenirken interferon intoleransı nedeni ile Ağustos 2002 tarihinde Glivec tedavisi başlandı. Hastada ilaç başlanmasının 1. ayında tam hematolojik yanıt elde edildi. 6. Ay sitogenetik incelemesinde 47,XY,+8,t(9;22)(q34;q11) [20] karyotipi belirlendi (Resim 2). Hastanın 1. yıl yanıt değerlendirilmesinde halen tam hematolojik yanıt ile izlenirken son gerçekleştirilen sitogenetik incelemesinde 6. ay bulgularının devam ettiği tespit edildi.



Resim 2.

Olgu 4: 52 yaşında bayan hasta Aralık 1998'de Ph(+) KML tanısı aldı. Hidroksiüre ve interferon alfa tedavisi uygulandı. İnterferon intoleransı nedeni ile Mayıs 2002'de Glivec tedavisine başlandı. Şubat 2004 tarihinde gerçekleştirilen kemik iliği aspirasyon materyalinden yapılan sitogenetik çalışmada 47,XX,+8,t(9;22)(q34;q11)[20] karyotipi belirlendi. Ağustos 2004 tarihinde tekrarlanan sitogenetik çalışmada Ph kromozomu ve trizomi 8 anomalilerine ilaveten klonal olarak trizomi 21 ve monozomi 13 sitogenetik anomalileri belirlendi. Hasta halen hematolojik remisyonda izlenmektedir.

TARTIŞMA

İmatinib mesilat, KML tedavisinde moleküler olarak hedeflenmiş ilk ajandır. Kronik ve akselere faz KML vakalarında çok belirgin yanıt oluşturmaktadır. Uzun süreli tedavi sonuçları iyi bilinmediğinden prognozu kötü etkileyebilecek yeni yada maskelenmiş komplikasyonların oluşmasına neden olma ihtimali bulunmaktadır (16).

Bu yazıda Glivec tedavisi almış ve trizomi 8 anomalisi gözlenmiş dört vaka rapor edilmektedir. Bir numaralı olguda Ph(-) trizomi 8 ve üç olguda Ph(+) trizomi 8 sitogenetik anomalileri belirlendi. Ph kromozomu ve trizomi 8 anomalisinin birlikte görülmesi KML'nin seyri esnasında Ph(+) hücrelerde oluşan beklenen bir sitogenetik düzensizliktir. Trizomi 8 KML'de en sık gözlenen sekonder anomalilerden biridir. Ph pozitif hücrelerde belirlenen trizomi 8'in klonal evölüsyonla ilişkili olması nedeni ile bu olgular akselere faz açısından dikkatle izlenebilir. İki numaralı olgu tanı anında akselere faz KML tanısı almıştır. Vakaların %90'ında KML tanısının kronik fazda konulması nedeni ile az gözlenen bir olgudur. Kantarjian ve ark. nin yayınladığı akselere faz KML vakalarında yapılan bir çalışmada

IM'ın diğer terapötik ajanlara göre yaşam süresini uzattığı belirlenmiştir (20).

Bizce esas üzerinde durulması gereken vaka Ph kromozomu gözlenmezken trizomi 8 anomalisi belirlenen bir numaralı olgudur. Bu durum KML vakalarında alışılmadık bir olaydır. Böyle abnormal klonların ortaya çıkış mekanizması tam olarak bilinmemektedir. Başlangıçta çok düşük düzeyde mevcut fakat maskelenmiş abnormal klonların, IM'ın antilökemik etkisi ile gözlenebilir hale gelmiş olabileceği düşünülmektedir. Çünkü IM popülasyona hakim Ph(+) klonu selektif olarak baskılamaktadır (21, 22). Bu konudaki diğer bir görüş, IM'ın toksisitesi ile Ph(-) hücrelerde sitogenetik anomalilerin oluşma ihtimalidir (16). Bu görüşler henüz prematürdür ve doğrulanması için ilave çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır. IM ile tedavi edilmiş KML vakalarında Ph(-) hücrelerde yeni belirlenen klonal sitogenetik anomalilerin uzun süreli klinik etkileri henüz bilinmemektedir.

Günümüzde RT-PCR yöntemi ile kemik iliğinde yada periferik kanda BCR-ABL pozitif hücreler kantite edilebilmektedir (10). FISH analizi ile de BCR-ABL pozitif hücrelerin varlığı ve oranı belirlenebilmektedir (16). Her iki teknik hastalığın monitörize edilmesinde bilgi sağlamakla birlikte yetersiz kalmaktadır. Yeni oluşan sitogenetik anomaliler bu metodlarla belirlenmemektedir. Sitogenetik yöntemler geçerliliğini sürdürmektedir.

Sonuç olarak, KML'nin tedavisinde iyi yanıt oranlarına sahip IM'ın, Ph(-) hücrelerde oluşan sekonder klonal sitogenetik anomalilerin gelişiminin altında yatan mekanizması tam olarak bilinmemektedir. Yeni çalışmalara ve uzun süreli izlem sonuçlarına ihtiyaç duyulmaktadır.

KAYNAKLAR

1. Bhatia R, Holtz M, Niu N, et al. Persistence of malignant hematopoietic progenitors in chronic myelogenous leukemia patients in complete cytogenetic remission following imatinib mesylate treatment. *Blood*, 2003;101:4701-4707.
2. Talpaz DM. STI-571 in chronic myelogenous leukemia. *British Journal of Haematology*, 2002; 119:15-24.
3. Medina J, Kantarjian H, Talpaz M, et al. Chromosomal abnormalities in Philadelphia chromosome negative metaphases appearing during imatinib mesylate therapy in patients with Philadelphia chromosome positive chronic myelogenous leukemia in chronic phase. *Cancer*, 2003; 98:1905-1911.

4. Rowley JD. A new consistent abnormality in chronic myelogenous leukemia identified quinacrine fluorescence and giemsa staining. *Nature*, 1973; 243:290-293.
5. Nowell PC, Hungerford DA. A minute chromosome in human chronic granulocytic leukemia. *Science*, 1960; 132: 1947.
6. Capdeville R, Buchdunger E, Zimmermann J, Matter A. Glivec (STI571, Imatinib), a rationally developed, targeted anticancer drug. *Nature Rev*, 2002; 1:493-502.
7. O'Brien SG, Guilhot F, Larson RA, et al. Imatinib compared with interferon and low dose cytarabine for newly diagnosed chronic phase chronic myeloid leukemia. *N Engl J Med*, 2003; 348:994-1004.
8. Sattler M, Griffin JD. Molecular mechanisms of transformation by the BCR-ABL oncogene. *Seminars in Hematology*, 2003; 40:4-10.
9. Terre C, Eclache V, Rousselot P, et al. Report of 34 patients with clonal chromosomal abnormalities in Philadelphia negative cells during imatinib treatment of Philadelphia positive chronic myeloid leukemia. *Leukemia*, 2004; 18:1340-1346.
10. Ren R. Mechanisms of BCR-ABL in the pathogenesis of chronic myelogenous leukemia. *Nature Reviews, Cancer*, 2005; 5: 172-183.
11. Bocchia M, Gentili S, Abruzzese E, et al. Effect of a multipeptide vaccine associated with imatinib or interferon in patients with chronic myelogenous leukemia and persistent residual disease: a multicentre observational trial. *Lancet*, 2005; 365:657-662.
12. Daley GQ. Towards combination target-directed chemotherapy for chronic myeloid leukemia: role of farnesyl transferase inhibitors. *Seminars in Hematology*, 2003; 40:11-14.
13. Feldman E, Najfeld V, Schuster M, Roboz G, Chadborn A, Silver RT. The emergence of Ph-, trisomy 8+ cells in patients with chronic myeloid leukemia treated with imatinib mesylate. *Experimental Hematology*, 2003; 31:702-707.
14. Tothova E, Kafkova A, Fricova M, et al. Imatinib mesylate in Philadelphia chromosome positive chronic phase myeloid leukemia after failure of interferon alpha. *Neoplasma*, 2005; 52:63-67.
15. Gadzicki D, Neuhoff NV, Steinemann D, et al. BCR-ABL gene amplification and overexpression in a patient with chronic myeloid leukemia treated with imatinib. *Cancer Genetics and Cytogenetics*, 2005; 159:164-167.
16. O'Dwyer, Gatter KM, Loriaux M, et al. Demonstration of Philadelphia chromosome negative abnormal clones in patients with chronic myelogenous leukemia during major cytogenetic responses induced by imatinib mesylate. *Leukemia*, 2003; 17:481-487.
17. Lahaye T, Riehm B, Berger U, et al. Response and resistance in 300 patients with BCR-ABL-positive leukemias treated with imatinib in a single center: a 4.5-year follow-up. *Cancer*, 2005; 103: 1659-1669.
18. Czepulkowski B. *Analyzing Chromosomes*. First Published 2001, Bios Scientific.
19. Mitelman F. *An International System for Cytogenetic Nomenclature*, ISCN, 1995, Karger, Basel.
20. Kantarjian H, Talpaz M, O'Brien S, et al. Survival benefit with imatinib mesylate therapy in patients with accelerated-phase chronic myelogenous leukemia-Comparison with historic experience. *Cancer*, 2005; 103:2099-2108.
21. Tunca Y, Guran Ş. Trisomy 8 finding treatment of imatinib mesylate in chronic myeloid leukemia cases. *Experimental Hematology*, 2005; 33:151.
22. Bernardeschi P, Fiorentini G, Rossi S, et al. Trisomy 8 in Philadelphia negative cells during imatinib therapy. *American Journal of Hematology*, 2004; 77:88-89.