PROGNOSTICKY VÝZNAMNÉ CYTOGENETICKÉ ZMĚNY U MDS

Šárka Ransdorfová, Zuzana Zemanová a Jana Březinová

uhkt
Ústav hematologie a krevní transfuze

cytogenetická analýza

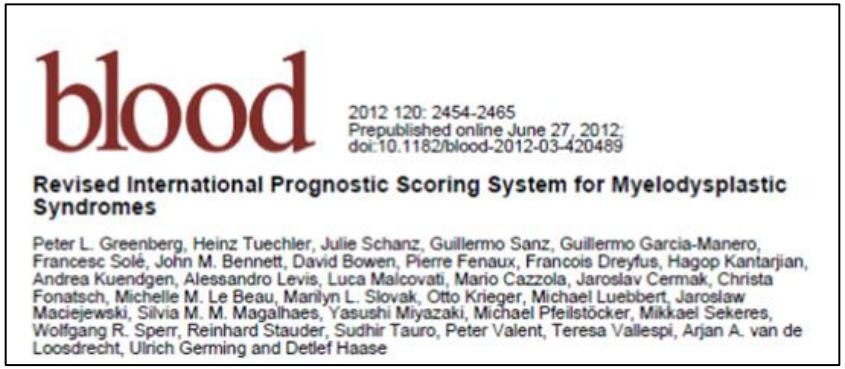
Cytogenetické nálezy → patří mezi nejdůležitější nezávislé faktory u MDS

Cytogenetická analýza je potřebná k:

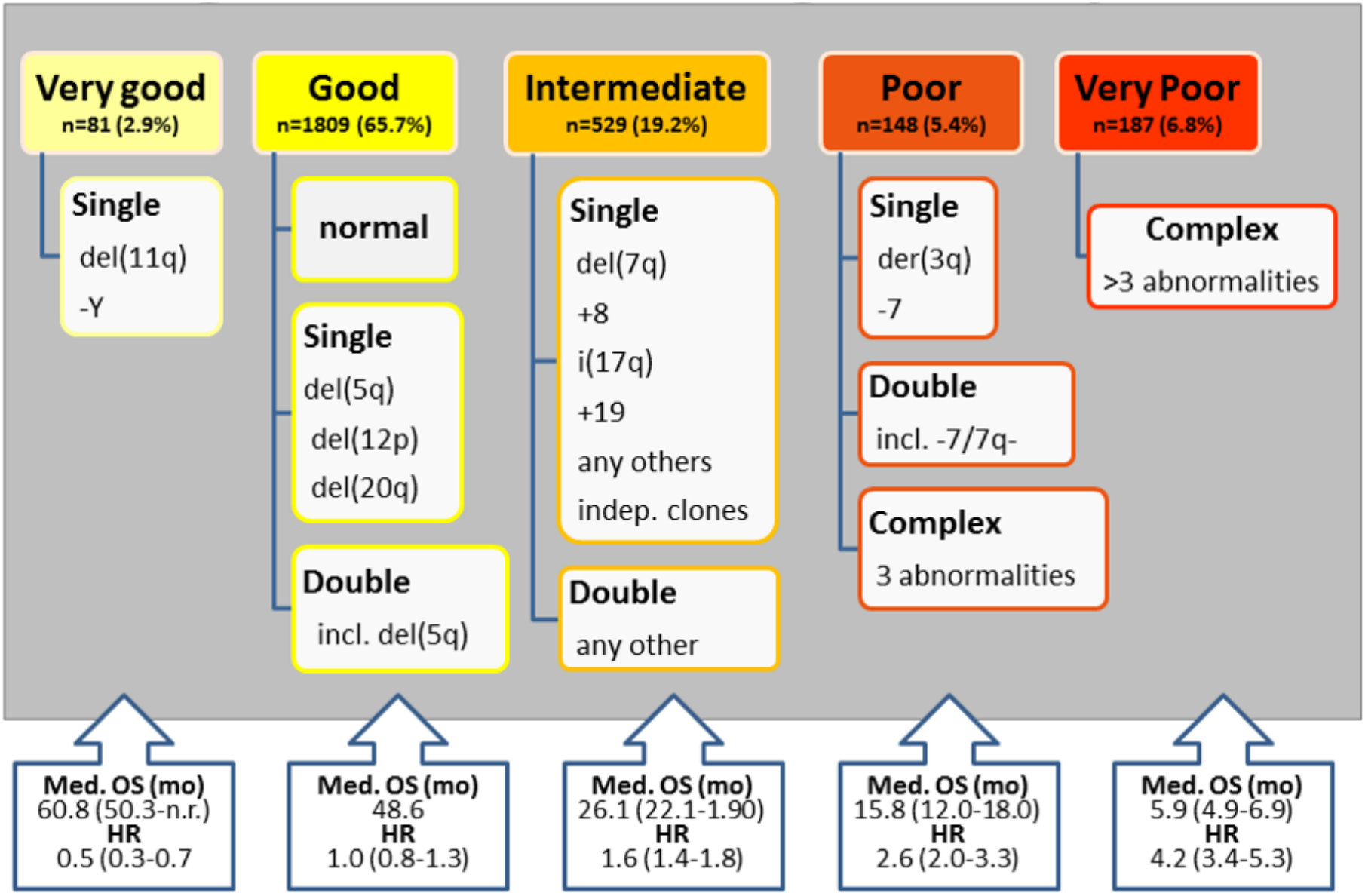
- potvrzení diagnózy
- stanovení prognózy
- určení terapie

cytogenetické aberace

- popisovány u 50-60 % dospělých nemocných s primárními MDS
- až u 80 % nemocných se sekundárním typem onemocnění (sMDS)
- nejčastější cytogenetické abnormality jsou: del(**5q**), monosomie 7/del(**7q**), trisomie **8**, del(**20q**) a ztráta chromozomu **Y**; méně časté: del(17p), del(12p), del(11q), aberace chromosomu 3
- zvýšená genomová nestabilita vede k tvorbě komplexních karyotypů (≥3 aberace) přibližně u 20-30 % všech případů MDS
- IPSS-R rozdělení do pěti prognostických skupin



IPSS-R 2012



Schanz J, Tüchler H... and Haase D. J Clin Oncol. 2012 Mar 10;30(8):820-9.

metody

Při diagnóze → klasická cytogenetická analýza, pokud méně než 20 mitos - FISH

Cytogenomické vyšetření u MDS

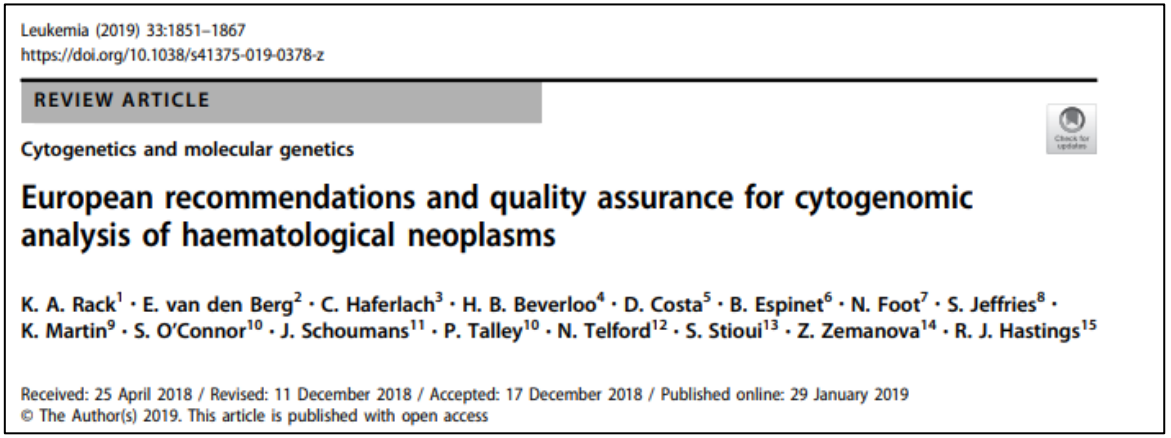
- del(5q) → XL 5q31/5q33/5p15
- del(7q)/-7 → LSI 7q31/CEP 7
- +8 → CEP 8/9
- del(20q) → XL 20q12q13.2

Další cytogenomická analýza dle nalezené aberace za použití metod

FISH

mFISH/mBAND

aCGH/SNP



Leukemia (2019) 33:1851–1867
https://doi.org/10.1038/s41375-019-0378-z

REVIEW ARTICLE

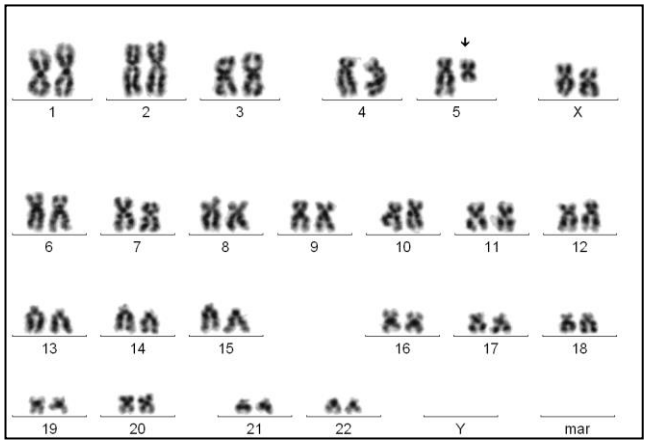
Cytogenetics and molecular genetics

European recommendations and quality assurance for cytogenomic analysis of haematological neoplasms

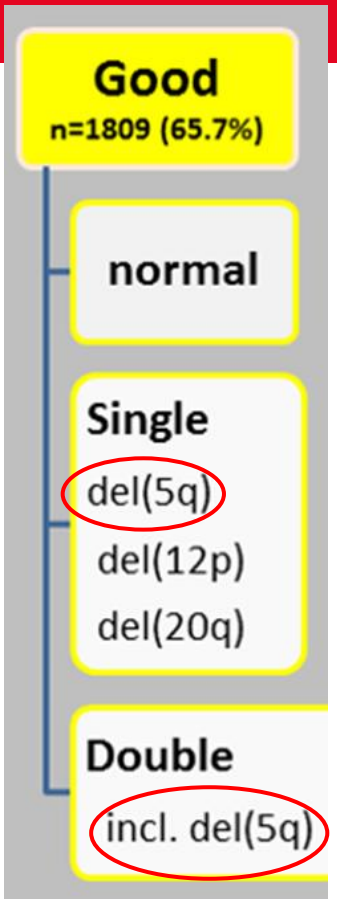
K. A. Rack[1] · E. van den Berg[2] · C. Haferlach[3] · H. B. Beverloo[4] · D. Costa[5] · B. Espinet[6] · N. Foot[7] · S. Jeffries[8] · K. Martin[9] · S. O'Connor[10] · J. Schoumans[11] · P. Talley[10] · N. Telford[12] · S. Stioui[13] · Z. Zemanova[14] · R. J. Hastings[15]

Received: 25 April 2018 / Revised: 11 December 2018 / Accepted: 17 December 2018 / Published online: 29 January 2019
© The Author(s) 2019. This article is published with open access

delece 5q

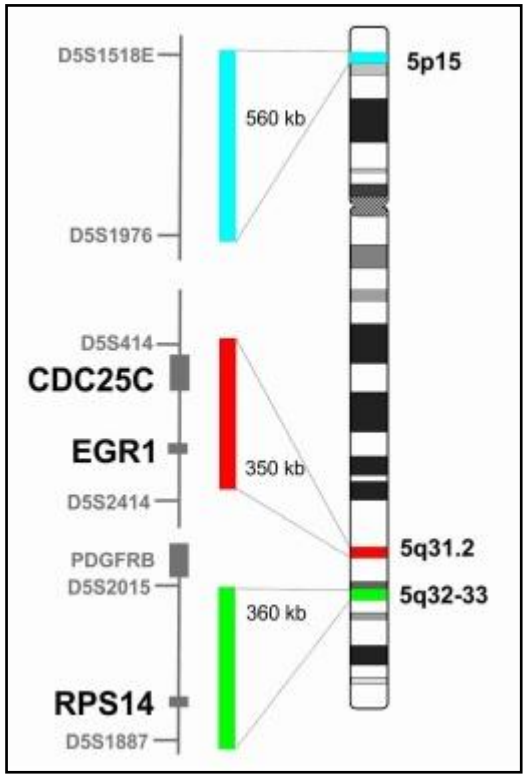


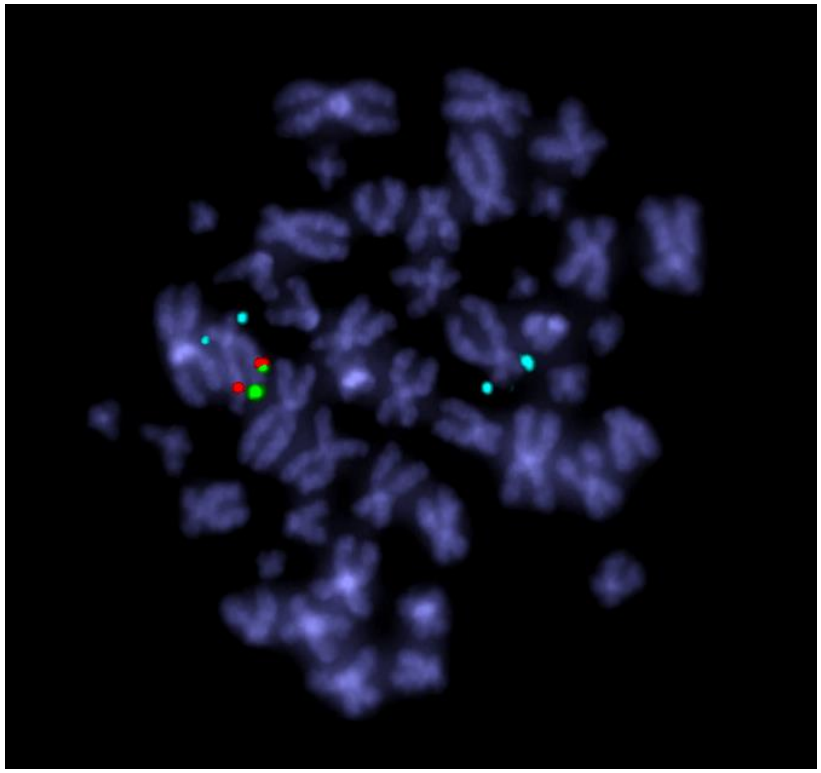
- nejčastější aberace, del(5q)
- poprvé popsána u 5q- syndromu
- delece intersticiální
- jako samostatná aberace i součást dalších změn karyotypu
- různá místa zlomu
- možnost více než 1 kritického lokusu
- vliv haploinsuficience
- příznivá prognóza X výjimka je případ, kdy je toto onemocnění spojeno s mutacemi v *TP53*



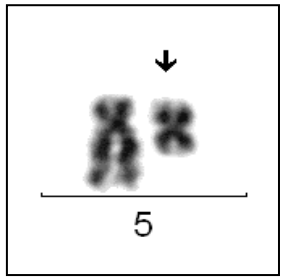
delece 5q

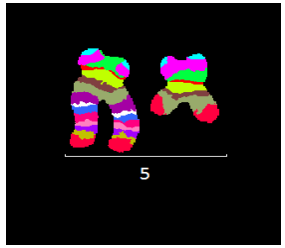
FISH, mBAND, aCGH/SNP

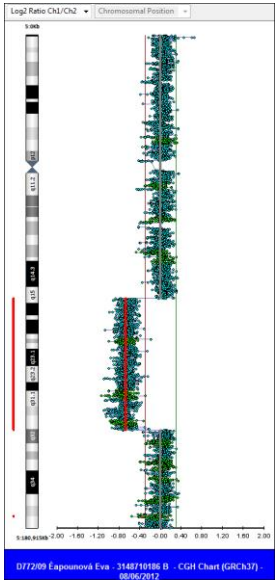




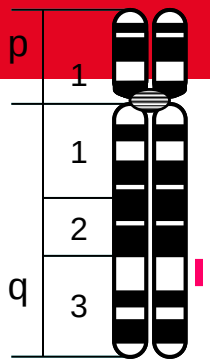
XL 5q31/5q33/5p15
(MetaSystems)







delece 5q

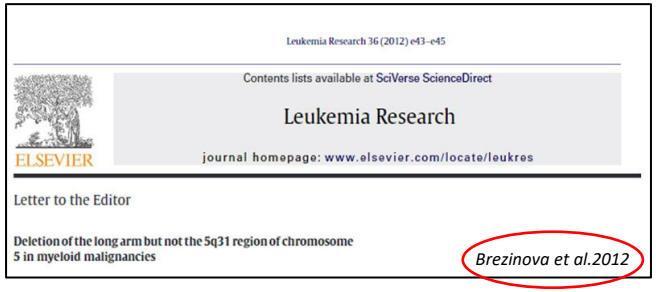


10 – 20 % nemocných, 2 oblasti CDR (Pellagatti a Boultwood, 2015)

- CDR1: 5q31.2 (MDS, AML a sMDS/sAML), geny *EGR1*, *CTNNA1*
- CDR2: 5q32-q33.1 (5q- syndrom), geny *SPARC, RPS14, CSNK1A1*, *TIRAP* a *TRAF6*
- vždy deletovaná oblast 5q31

Nejnovější práce ukazují vzácné nálezy → nová místa zlomů

- soubor 3714 nemocných s MDS, v letech 1993-2019
- 9/920 nemocných delece oblasti 5q14.3-q21.3 (26.79 Mb)


Leukemia Research 36 (2012) e43–e45

Contents lists available at SciVerse ScienceDirect

Leukemia Research

journal homepage: www.elsevier.com/locate/leukres

Letter to the Editor

Deletion of the long arm but not the 5q31 region of chromosome 5 in myeloid malignancies

Brezinova et al.2012

Abstract Submission

09. Myelodysplastic syndromes - Biology & Translational Research

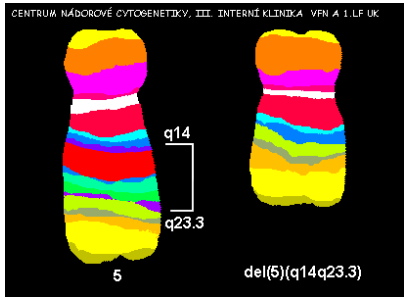
EHA-3646

ATYPICAL DELETIONS OF THE LONG ARM OF CHROMOSOME 5 WITH RETAINED COMMONLY DELETED REGIONS (CDR) IN MDS

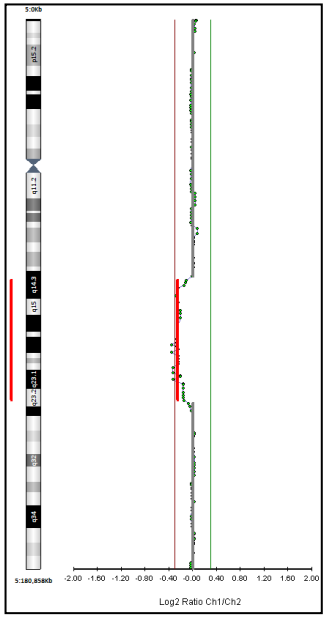
Zuzana Zemanova[1], Jana Brezinova[2], Karla Svobodova[1], Halka Lhotska[1], Silvia Izakova[1], Libuse Lizcova[1], Denisa Vesela[1], Lenka Pavlistova[1], Lucie Hodanova[1], Sarka Ransdorfova[2], Iveta Mendlikova[2], Kyra Michalova[1], Magda Siskova[3], Radana Neuwirtova[3], Tomas Stopka[3], Jaroslav Cermak[2], Anna Jonasova[3]

[1]Center of Oncocytogenomics, Institute of Medical Biochemistry and Laboratory Diagnostics, General University Hospital and First Faculty of Medicine, Charles University in Prague, [2]Institute of Hematology and Blood Transfusion, [3]1st Medical Department, General University Hospital and First Faculty of Medicine, Charles University in Prague, Prague, Czech Republic

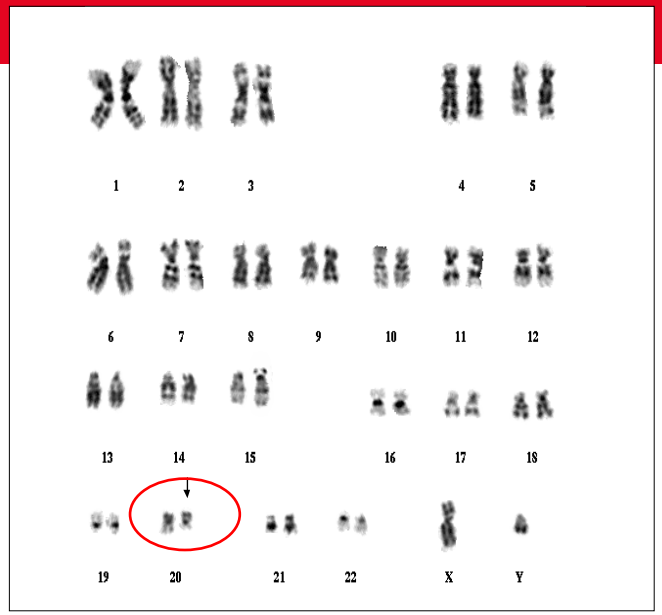
žena, 66 let, dg. MDS/MPS

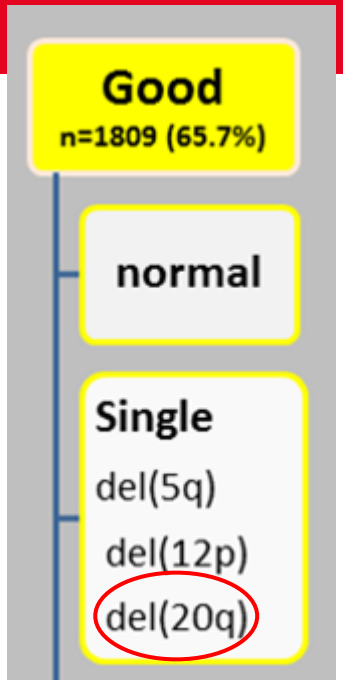


46,XX,del(5)(q14.3q23.2)[20]



delece 20q





- u 10 % nemocných s PV
- u 5-8 % nemocných s MDS
- u 1-2 % nemocných s AML

- obvykle jako samostatná aberace spojená s dobrou prognózou
- zlomová místa: proximálně 20q11.21 distálně v oblasti 20q13.13~q33
- v oblasti 20q11.21 gen *ASXL1* - alterace tohoto genu, nejčastěji lokalizované v exonu 12, hrají důležitou roli v patogenezi hematologických malignit
- na rozdíl od del(20q) jsou mutace v tomto genu obecně spojeny se špatnou prognózou

delece 20q

- celkem 39 nemocných s izolovanou del (20q)
- FISH se specifickými sondami BAC
- signifikantně kratší celkové přežití prokázáno u pacientů s částečnou / celkovou delecí *ASXL1*

oproti pacientům s delecí 20q bez alterace*ASXL1* genu

Neoplasma 2019; 66(4): 627–630 627
doi:10.4149/neo_2018_181010N754

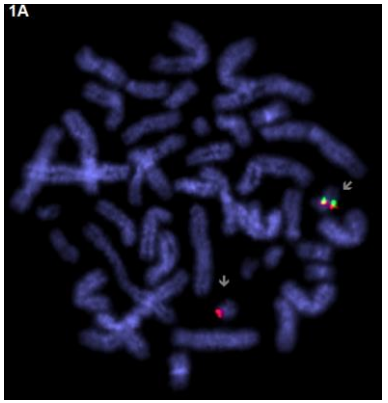
ASXL1 gene alterations in patients with isolated 20q deletion

J. BREZINOVA[1], J. RAROVA[1], K. SVOBODOVA[2], H. LHOTSKA[2], S. RANSDORFOVA[1], S. IZAKOVA[2], L. PAVLISTOVA[2], L. LIZCOVA[2], K. SKIPALOVA[2], L. HODANOVA[2], J. MARKOVA[3], Z. ZEMANOVA[2], J. CERMAK[3], A. JONASOVA[4], K. MICHALOVA[2]

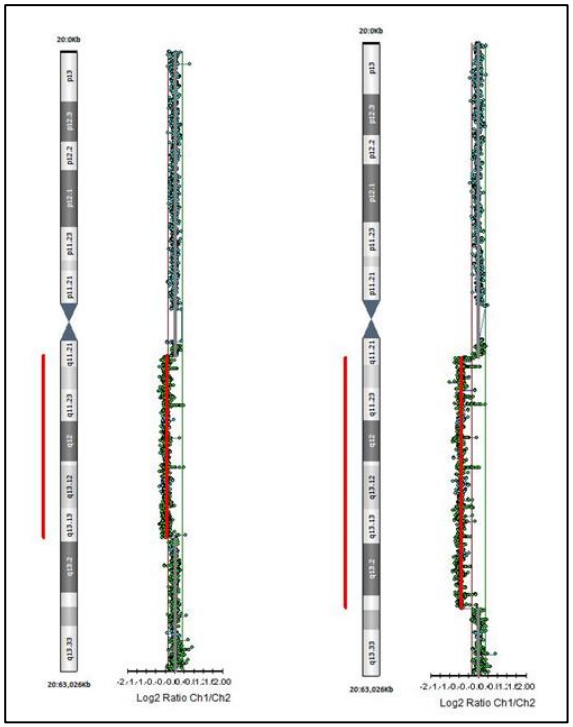
[1]*Department of Cytogenetics, Institute of Hematology and Blood Transfusion, Prague, Czech Republic;* [2]*Center of Oncocytogenetics, Institute of Medical Biochemistry and Laboratory Diagnostics, General University Hospital and First Faculty of Medicine, Charles University in Prague, Prague, Czech Republic;* [3]*Clinical Department, Institute of Hematology and Blood Transfusion, Prague, Czech Republic;* [4]*1st Medical Department, General University Hospital and First Faculty of Medicine, Charles University in Prague, Prague, Czech Republic*

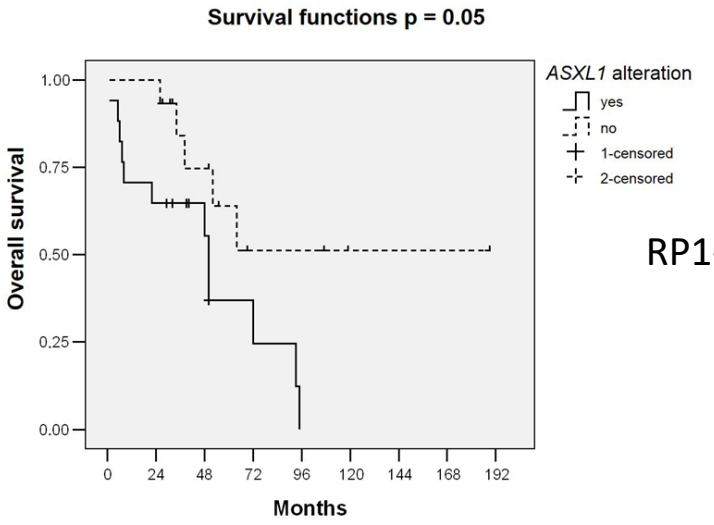
**Correspondence: jana.brezinova@uhkt.cz*

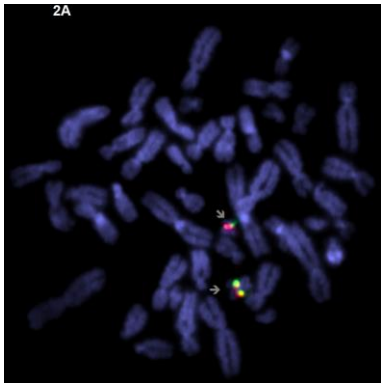
Received October 10, 2018 / Accepted January 15, 2019



RP1-316I5/RP11-358N2 20q11.21

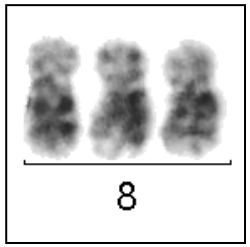


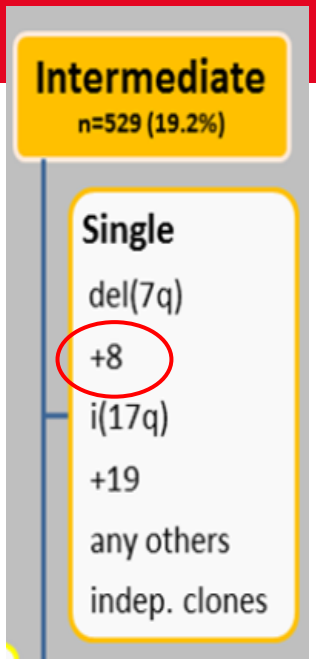


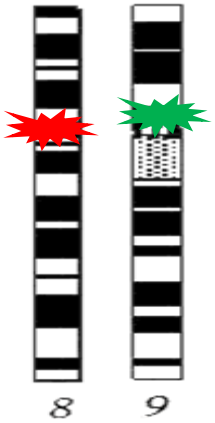


trisomie chromosomu 8

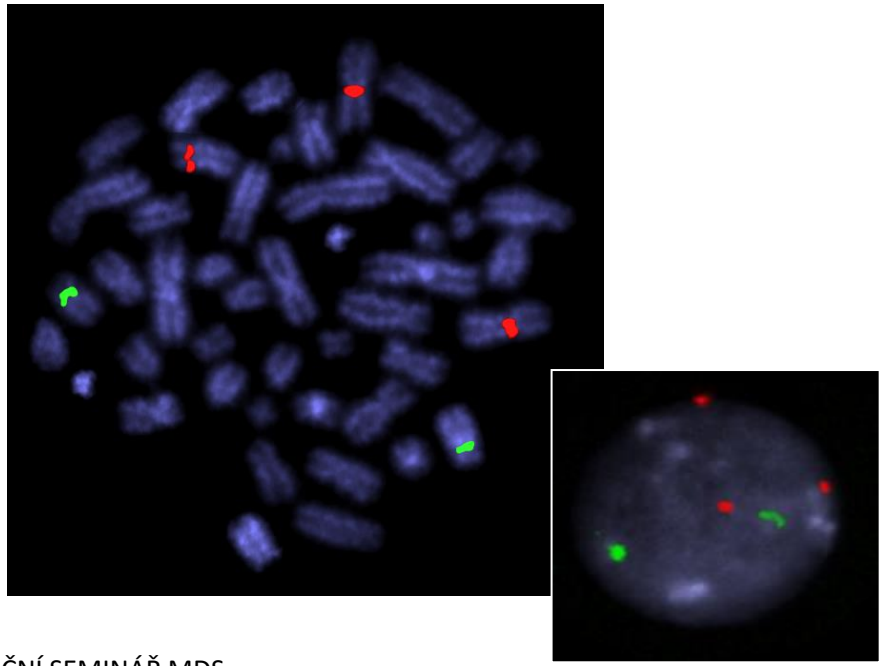
- 15–20 % MDS / 5-10 % sekundární onemocnění
- v 55-65 % jako samostatná aberace
- ve 20 % společně s jednou nebo dvěma aberacemi
- ve 25 % jako součást komplexního karyotypu
- 15 % z + 8/MDS se vyskytuje společně s del(5q), často v komplexních karyotypech **X** nachází se i v nezávislých klonech, přičemž další subklony nesou jiné aberace, zejména del(5q)



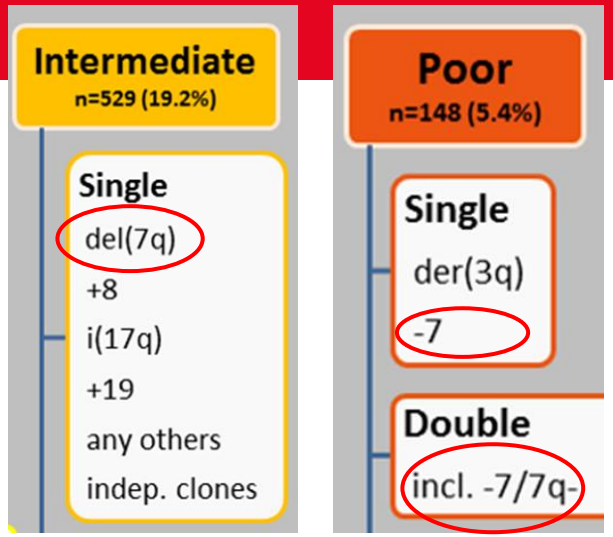




CEP 8/9 (Abbott Molecular)

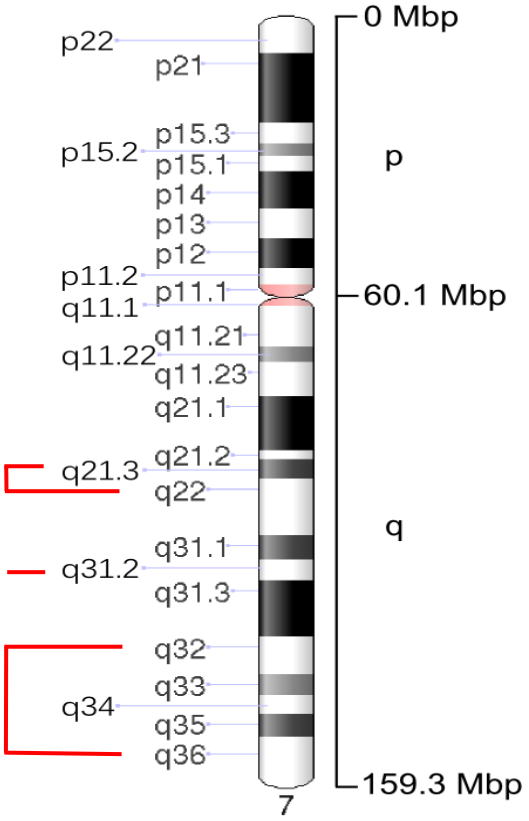


aberace chromosomu 7



- -7/del(7q) rekurentní cytogenetická změna (MDS, AML)
- 8-10 % u *de novo* pacientů x 40-50 % u léčených pacientů
- důležitý prognostický ukazatel
- spojen se špatnou odezvou na léčbu a rychlejší progresí onemocnění

ZLOMOVÁ MÍSTA



- p – ramena

přestavby a delece u ALL, -7/del(7p), nepříznivý prognostický faktor

7p12.2 *IKZF1* (Ikaros Zing Finger) tumor supresorový gen

- q – ramena

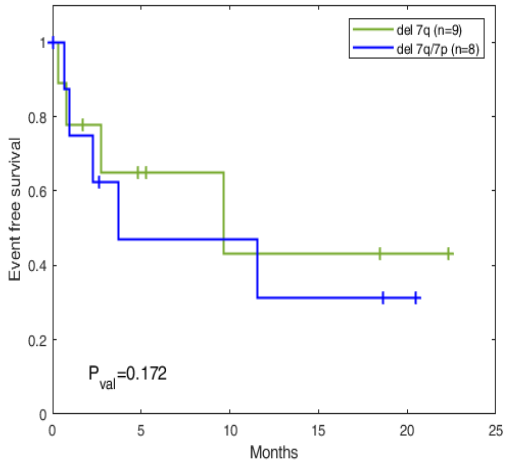
7q21.3~q22 *EPO* erytropoetin, SERPINE1 regulace angiogeneze

7q31.2 *MET* protoonkogen hepatocytární receptor růstového faktoru

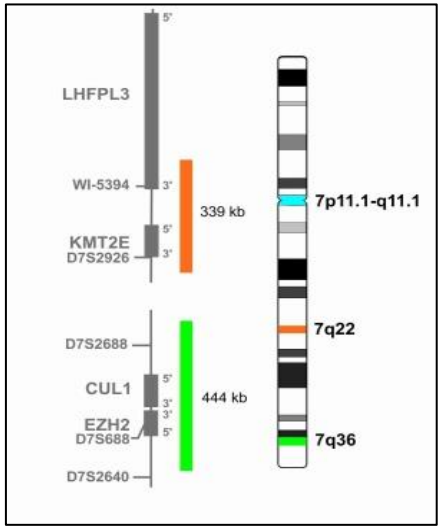
7q32~q36 *EZH2* histon metyl transferáza regulace proliferace tumor supresorový gen

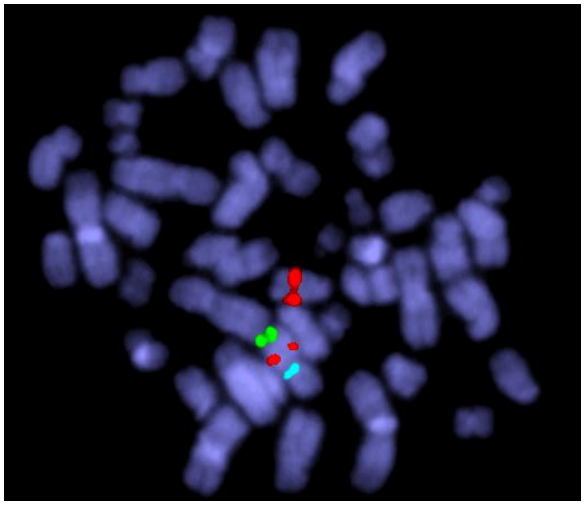
aberace chromosomu 7

- **51** nově diagnostikovaným pacientů s MDS (26) a AML (25)
- období: 1.1.2017 – 31.5.2019
- medián věku vyšetřovaných: **70 let**
- nejčastější zlomová místa 7q22, 7q31 a 7q33-7q36
- u 25 pacientů (57 %) jsme prokázali deleci tumor supresorového genu *EZH2* v oblasti 7q36.1
- u 10 pacientů (23 %) jsme detekovali strukturní přestavby 7p/7q
- pacienti s přestavbou 7p/7q horší prognóza oproti pacientům s delecí 7q



Celkové přežití pacientů s delecí 7q a delecí 7q/7p v rámci komplexního karyotypu

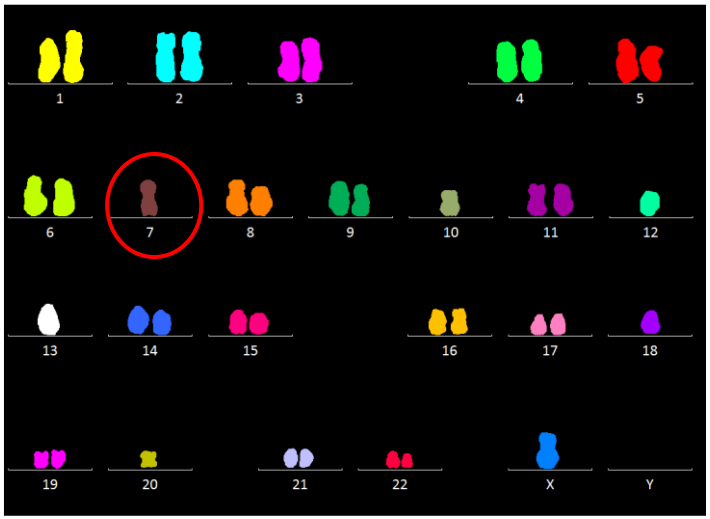


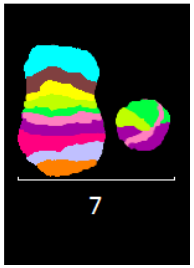


XL 7q22/7q36 (MetaSystems)

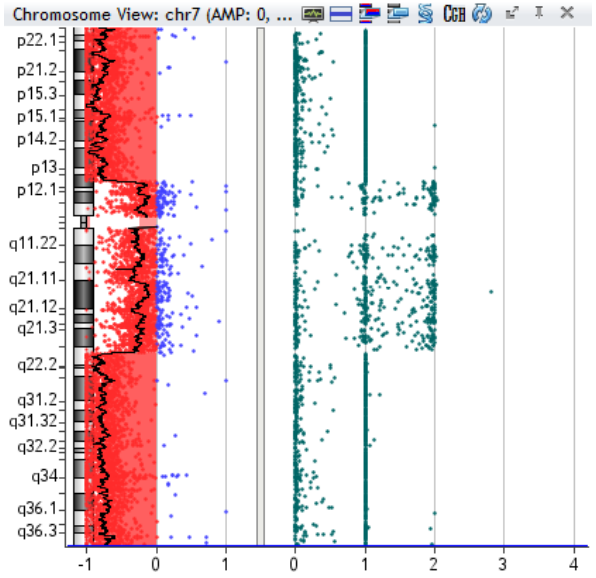
muž, 69 let, dg. MDS

mFISH/mBAND 7



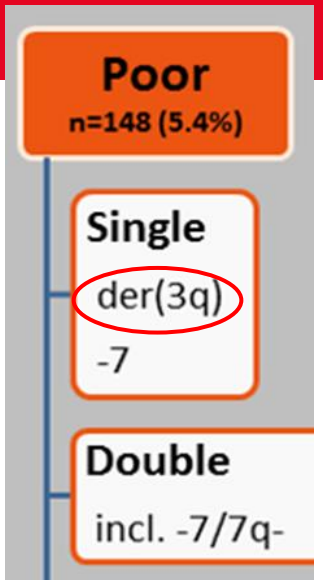


aCGH/SNP



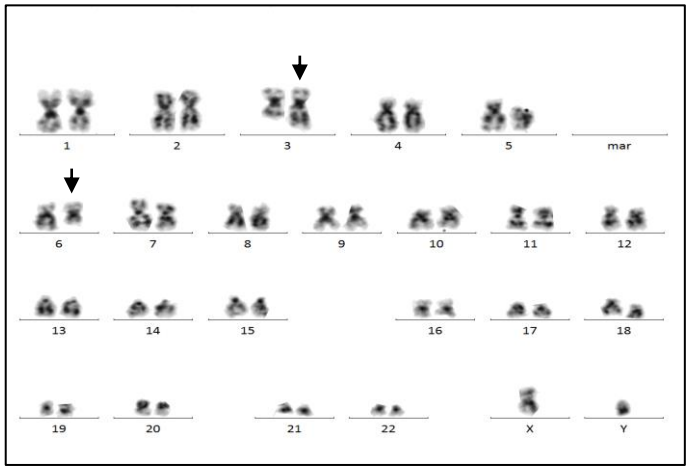
45,XY,-7[3]/46,XY,del(7)(q21q36)[3]/46,XY,r(7)(p11.2q21.3)[15]

aberace 3q

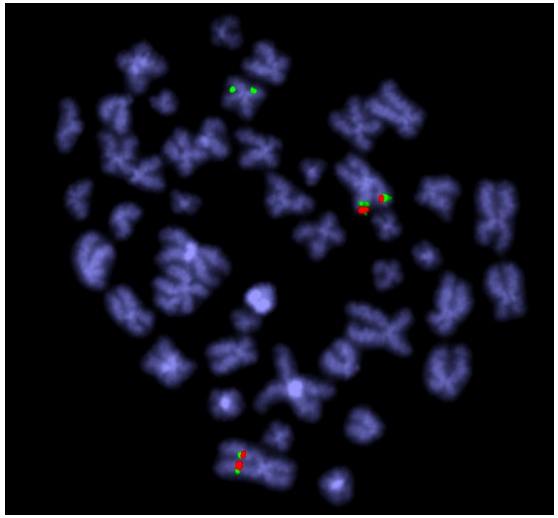


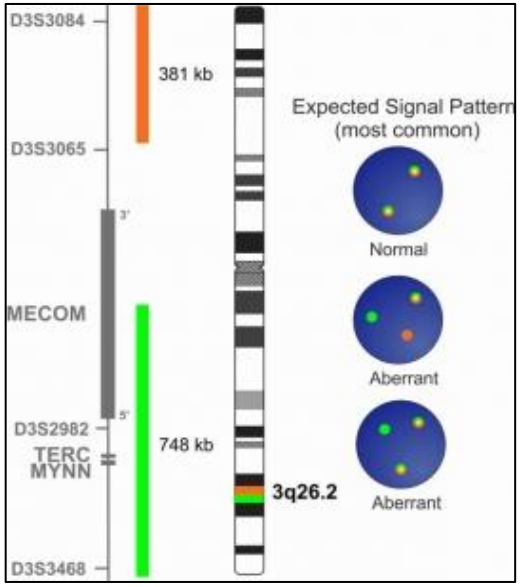
- až u 5 % pacientů s myeloidními malignitami
- inv(3)(q21q26), t(3;3)(q26;p13), t(3;12)(q26;p13), t(3;21)(q26;q22)
- gen *MECOM* (3q26) je označení pro komplexní lokus *MDS1* a *EVI1* - transkripční faktor, regulace hematopoetických kmenových buněk
- vždy spojeny se špatnou prognózou, rychlou progresí onemocnění a špatnou odezvou na léčbu

muž, 78 let, MDS



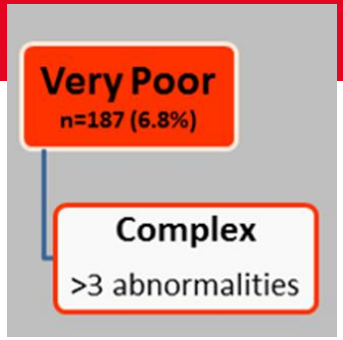
46,XY,t(3;6)(q26;q16.2)[18]/46,XY[5]



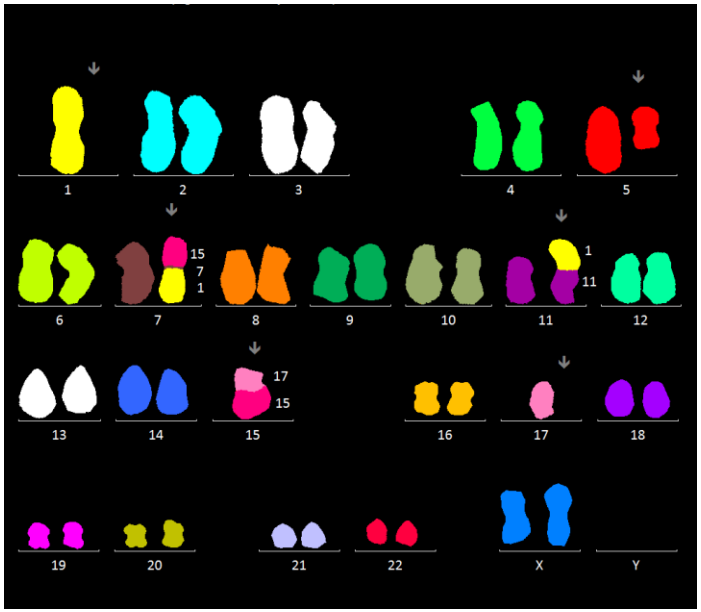


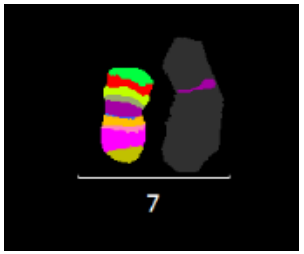
XL MECOM (EVI1) BA

komplexní karyotyp

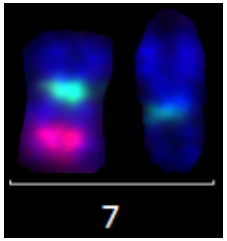


- změny, při kterých dochází ke třem a více zlomům na chromosomech
- u 10-30 % de novo MDS a AML
- u více než 50 % sekundárních onemocnění
- v přestavbách nejčastěji chromosomy 5, 7, 11
- velmi špatný prognostický ukazatel



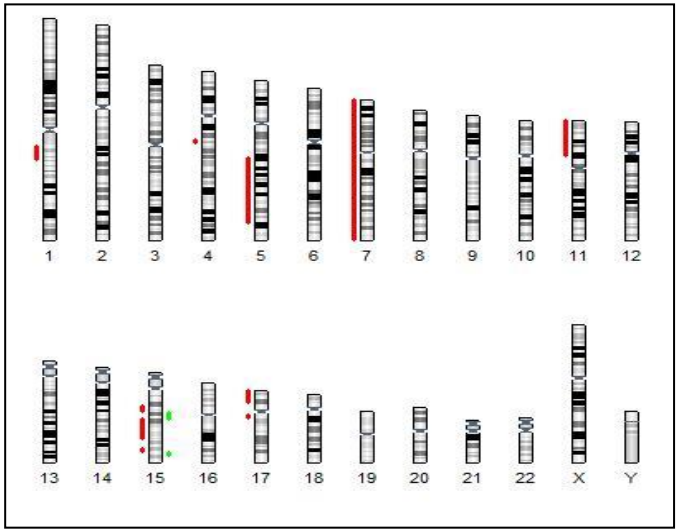


der(7)(?::p11->q11::?)



LSI 7/7q31

žena, 69 let, dg. sMDS/AML



aCGH/SNP

43,XX,-1,del(5)(q14q33.3),der(7;15)(?;?)t(1;7)(?;?),der(11)t(1;11)(q21;p12),dic(15;17)(p11;p12)[8]

jiné chromosomové aberace

- del(12p) - ztráta nebo přestavba genu *ETV6* v oblasti 12p13, u 2 % léčených pacientů sMDS/sAML
- t(5;12)(q33;p13) fúzní gen *ETV6/PDGFR ß*
- t(5;12)(q31.1;p13) fúzní gen *ETV6/ACSL6* - vzácná
- ztráta Y - u 10 % MDS, u 7-8 % zdravých starších mužů, velmi dobrá prognóza
- del(11q) - jako samostatná změna - méně častá, dle IPSS-R aberace s velmi dobrou prognózou x součást dalších změn karyotypu, gen *KMT2A* (*MLL*) 11q23.3
- del(17p) - u 4 % MDS, tumor supresorový gen *TP53* (17p13.1), nebalancované translokace, často asociace s komplexním karyotypem, agresivní typ onemocnění s krátkou dobou přežití
- t(3;5)(q25;q34) fúzní gen *NPM/MLF1* - ovlivňuje DNA replikaci a kontrolu buněčného růstu

souhrn

význam cytogenomické analýzy jako jednoho z nejdůležitějších prognostických ukazatelů:

- potvrzení diagnózy
- stanovení prognózy
- určení terapie

- identifikace kryptických změn, upřesnění zlomových míst, kde mohou být identifikovány nové onkogeny a protoonkogeny

- vhodně zvolená kombinace cytogenomických metod umožňuje rychlou analýzu přítomnosti patologických nálezů, zejména v případech spojených s nepříznivou prognózou

shrnutí

- **delece 5q:** 10 – 20 % nemocných, dobrá prognóza, 2 oblasti CDR: 5q31.2, 5q32-q33.1, vzácně 5q14.3-q21.3
- **7q/-7:** 5 – 10 % nemocných, až 50 % sekundárních onemocnění, střední a špatná prognóza, CDR v oblastech 7q22, 7q31 a 7q33-7q36
- **+8:** 15–20 % nemocných, 5-10 % sekundárních onemocnění, střední prognóza, +8 může být spolu s 5q- ve dvou nezávislých klonech
- **delece 20q:** ~4 % nemocných, zlomová místa: proximálně 20q11.21 - gen *ASXL1,* distálně v oblasti 20q13.13~q33, dobrá prognóza X mutace, delece *ASXL1* spojeny se špatnou prognózou
- **komplexní karyotyp:** 10-30 % nemocných, u více než 50 % sekundárních onemocnění, velmi špatná prognóza
- **delece 11q:** méně častá, gen *KMT2A*, dle IPSS-R aberace s velmi dobrou prognózou X součást komplexních změn karyotypu

poděkování

Cytogenetické oddělení ÚHKT:

Mgr. Marie Valeriánová, Ph.D.
Mgr. Martina Onderková
M. Vrzáková
J. Šárová
J. Trkovská
J. Dolejšová

Kolektiv lékařů

ÚHKT a 1. Interní Kliniky VFN a 1. LF UK

Centrum nádorové cytogenomiky
ÚLBLD VFN a 1.LF UK:

Prof. Ing. Kyra Michalová, CSc.
RNDr. L. Lizcová, Ph.D.
Mgr. L. Pavlištová, Ph.D.
Mgr. K. Svobodová, Ph.D.
Ing. L. Hodaňová, Ph.D.
MUDr. A. Berková, Ph.D.
Mgr. H. Lhotská, Ph.D.
Mgr. T. Aghová, Ph.D.
Mgr. S. Izáková
Mgr. D. Veselá
Mgr. D. Sadílek

V. Ticháčková L. Matuchová P. Chalupová
J. Němcová K. Vítovská M. Váňová

uhkt
Ústav hematologie a krevní transfuze

CNC