

CYTOGENETIC ANALYSIS OF PATIENTS WITH HEMATOLOGICAL MALIGNANCIES

D. YAHYA^{1,3,*}, V. MITEVA³, I. MICHEVA^{2,4},
T. RUSEVA³, L. ANGELOVA¹

¹ Department of Medical Genetics, Faculty of Medicine,
Medical University of Varna

² Department of Internal Diseases, Faculty of Medicine,
Medical University of Varna

³ Laboratory of Medical Genetics, UMHAT "St. Marina", Varna

⁴ Clinic of Hematology, UMHAT "St. Marina", Varna

E-mail: yahyadinnar@gmail.com

With this study, we aim to summarize and assess the activity and performance of the Cytogenetic sector of the Laboratory of Medical Genetics – Varna, regarding the conventional cytogenetic analysis of bone marrow samples from patients with (onco)hematological diagnoses. Another purpose is to evaluate the tendencies noticed over a period of eleven years to draw conclusions and share our experience. We have performed the analysis with the G-banding technique on 2,653 samples from patients of age 0–93 years by the current European recommendations and the International System for Human Cytogenomic Nomenclature. The greater part of these samples (90.9 %) was with an indication of a hematological malignancy, most commonly Acute myeloid leukemia, Myelodysplastic syndrome, Acute lymphoid leukemia, Chronic myeloid leukemia, and Multiple myeloma. Analysis was successful in 2,215 (83.5 %) – from those normal karyotypes were found in 1492 (67.4 %) and pathology in 723 (32.6 %). Regarding the latter, the most common were complex karyotypes (30.6 %), Philadelphia chromosome (21.3 %), trisomy 8 (5.9 %), and deletion in the long arm of chromosome 5 (4.3 %). Cytogenetic analysis is a method with great impact on the evaluation of many hematological malignancies and for this reason, it remains an essential part of routine assessment of these diseases. The disadvantages of it mainly in the field of oncohematological diseases, recognized by the scientific society and confirmed in our own experience, suggest a need for an additional genetic method to overcome these limitations.

Key words: cytogenetic analysis, bone marrow, hematologic malignancy, hematologic diseases.

ЦИТОГЕНЕТИЧНИЙ АНАЛІЗ ПАЦІЄНТІВ ЗІ ЗЛОЯКІСНИМИ ЗАХВОРЮВАННЯМИ СИСТЕМИ КРОВІ

Мета цього дослідження полягає в узагальненні та оцінці діяльності та результатів роботи цитогенетичного сектору Лабораторії медичної генетики

© ІНСТИТУТ КЛІТИННОЇ БІОЛОГІЇ ТА ГЕНЕТИЧНОЇ ІНЖЕНЕРІЇ НАН УКРАЇНИ, 2023

у м. Варна стосовно традиційного цитогенетичного аналізу зразків кісткового мозку, отриманих від пацієнтів із (онко)гематологічними діагнозами. Іншою метою є оцінка тенденцій, які спостерігалися впродовж одинадцяти років, з метою узагальнення подальших висновків й поширення нашого досвіду. Ми провели аналіз із використанням технології G-бендингу на 2653 зразках, отриманих від пацієнтів віком 0–93 років згідно з поточними європейськими рекомендаціями та Міжнародною цитогенетичною номенклатурою людини. Більша частина цих зразків (90,9 %) мала ознаки злоякісного захворювання системи крові, найчастіше це були гостра мієлоїдна лейкемія, мієлодиспластичний синдром, гострий лімфобластний лейкоз, хронічна мієлоїдна лейкемія та множинна мієлома. Аналіз був успішним у 2215 випадках (83,5 %), із них нормальні каріотиби було виявлено в 1492 (67,4 %) і патології – у 723 (32,6 %). Що стосується останніх, найпоширенішими були комплексні каріотиби (30,6 %), філадельфійська хромосома (21,3 %), трисомія 8 (5,9 %) та делеція на довгому плечі хромосоми 5 (4,3 %). Цитогенетичний аналіз – це метод, який має значний вплив на оцінку багатьох злоякісних захворювань системи крові, тому він залишається основною складовою традиційної оцінки цих захворювань. Що стосується онкогематологічних захворювань, недоліки цього методу, визнані науковою спільнотою та підтверджені нашим власним досвідом, вказують на необхідність додаткового генетичного методу для подолання цих обмежень.

Ключові слова: цитогенетичний аналіз, кістковий мозок, злоякісні захворювання системи крові, гематологічні захворювання.

REFERENCES

- Avet-Loiseau H, Attal M, Moreau P et al (2007) Genetic abnormalities and survival in multiple myeloma: the experience of the Intergroupe Francophone du Myélome. *Blood* Apr 15;109(8):3489–3495. <https://doi.org/10.1182/blood-2006-08-040410>.
- Ben Haj Ali A, Amouri A, Sayeb M et al (2019) Cytogenetic and molecular diagnosis of Fanconi anemia revealed two hidden phenotypes: Disorder of sex development and cerebro-oculo-facio-skeletal syndrome. *Mol Genet Genomic Med* <https://doi.org/10.1002/mgg3.694>.
- Berry NK, Scott RJ, Rowlings P et al (2019) Clinical use of SNP-microarrays for the detection of genome-wide changes in haematological malignancies. *Crit Rev Oncol Hematol* <https://doi.org/10.1016/j.critrevonc.2019.07.016>.
- Chalandon Y, Barnett MJ, Horsman DE et al (2002) Influence of cytogenetic abnormalities on outcome after allogeneic bone marrow transplantation for acute myeloid leukemia in first complete remission. *Biol*

- Blood Marrow Transplant. <https://doi.org/10.1053/bbmt.2002.v8.pm12234169>.
- Chen Y, Cortes J, Estrov Z et al (2011) Persistence of cytogenetic abnormalities at complete remission after induction in patients with acute myeloid leukemia: prognostic significance and the potential role of allogeneic stem-cell transplantation. *J Clin Oncol* <https://doi.org/10.1200/JCO.2010.34.2873>.
- Ferguson-Smith MA (2015) History and evolution of cytogenetics. *Mol Cytogenet* <https://doi.org/10.1186/s13039-015-0125-8>.
- Genesca E, Morgades M, González-Gil C et al (2021) Adverse prognostic impact of complex karyotype (≥ 3 cytogenetic alterations) in adult T-cell acute lymphoblastic leukemia (T-ALL). *Leuk Res*. <https://doi.org/10.1016/j.leukres.2021.106612>.
- Hachmeriyani M, Levkova M, Stoyanova M, et al (2019) Standard karyotyping – a look through the European guidelines. *Varna Med Forum*. <https://doi.org/10.14748/vmf.v8i1.5893>.
- Heerema NA, Sather HN, Sensel MG, et al (2000) Clinical significance of deletions of chromosome arm 6q in childhood acute lymphoblastic leukemia: a report from the Children's Cancer Group. *Leuk Lymphoma*. <https://doi.org/10.3109/10428190009148394>.
- Hemsing AL, Hovland R, Tsykunova G et al (2019) Trisomy 8 in acute myeloid leukemia. *Expert Rev Hematol* <https://doi.org/10.1080/17474086.2019.1657400>.
- Jarosová M, Holzerová M, Mihál V et al (2003) Complex karyotypes in childhood acute lymphoblastic leukemia: cytogenetic and molecular cytogenetic study of 21 cases. *Cancer Genet Cytogenet* [https://doi.org/10.1016/s0165-4608\(03\)00099-2](https://doi.org/10.1016/s0165-4608(03)00099-2).
- Kou Fan et al (2020) Chromosome Abnormalities: New Insights into Their Clinical Significance in Cancer. *Molecular Therapy – Oncolytics*, <https://doi.org/10.1016/j.omto.2020.05.010>.
- Lanneaux J, Poidvin A, Soole F et al (2012) L'anémie de Fanconi en 2012: diagnostic, suivi pédiatrique, traitement [Fanconi anemia in 2012: diagnosis, pediatric follow-up and treatment]. *Arch Pediatr*. <https://doi.org/10.1016/j.arcped.2012.07.023>.
- Lbbert M, Wijermans P, Kunzmann R et al (2001) Cytogenetic responses in high-risk myelodysplastic syndrome following low-dose treatment with the DNA methylation inhibitor 5-aza-2'-deoxycytidine. *Br J Haematol* <https://doi.org/10.1046/j.1365-2141.2001.02933.x>.
- Marcucci G, Mryzek K, Ruppert AS et al (2004) Abnormal cytogenetics at date of morphologic complete remission predicts short overall and disease-free survival, and higher relapse rate in adult acute myeloid leukemia: results from cancer and leukemia group B study 8461. *J Clin Oncol* <https://doi.org/10.1200/JCO.2004.03.023>.
- Mikhail F, Heerema N, Rao K et al (2016) Section E6.1–6.4 of the ACMG technical standards and guidelines: chromosome studies of neoplastic blood and bone marrow-acquired chromosomal abnormalities. *Genet Med* <https://doi.org/10.1038/gim.2016.50>.
- Morris CM (2011) Chronic myeloid leukemia: cytogenetic methods and applications for diagnosis and treatment. *Methods Mol Biol* https://doi.org/10.1007/978-1-61779-074-4_4.
- Moreau P, San Miguel J, Sonneveld P et al (2017) ESMO Guidelines Committee. Multiple myeloma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment, and follow-up. *Ann Oncol* 2017. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdx096>.
- Pogosova-Agadjanyan EL, Moseley A, Othus M et al (2020) AML risk stratification models utilizing ELN-2017 guidelines and additional prognostic factors: a SWOG report. *Biomark Res*. <https://doi.org/10.1186/s40364-020-00208-1>.
- Rack KA, van den Berg E, Haferlach C et al (2019) European recommendations and quality assurance for cytogenomic analysis of haematological neoplasms. *Leukemia*. <https://doi.org/10.1038/s41375-019-0378-z>.
- Hammer RD, Donald Doll MD et al (2016) Is It Time for a New Gold Standard? FISH vs Cytogenetics in AML Diagnosis, *Amer J Clin Pathol* <https://doi.org/10.1093/ajcp/aqw008>.
- Sampaio MM, Santos MLC, Marques HS, et al (2021) Chronic myeloid leukemia – from the Philadelphia chromosome to specific target drugs: A literature review. *World J Clin Oncol* <https://doi.org/10.5306/wjco.v12.i2.69>.
- Santos MFM, Oliveira FCAC, Kishimoto RK et al (2019) Pre-analytical parameters associated with unsuccessful karyotyping in myeloid neoplasm: a study of 421 samples. *Braz J Med Biol Res* <https://doi.org/10.1590/1414-431X20188194>.
- Sasha T, Waclaw J (2020) Loss of complete cytogenetic response after nilotinib discontinuation. *Hematology in clinical practice*. <https://doi.org/10.5603/Hem.2020.0016>.
- Shahjahani M, Hadad EH, Azizidoost S et al (2019) Complex karyotype in myelodysplastic syndromes: Diagnostic procedure and prognostic susceptibility. *Oncol Rev* <https://doi.org/10.4081/oncol.2019.389>.
- Stoyanova, M, Tsvetkova M, Levkova M et al (2021) Cytogenetic Studies in Children – the Experience of the Laboratory of Medical Genetics – Varna for a Period of 10 Years. *Pediatrics*. ISSN 0479-7876.
- Tang G, Hidalgo Lopez JE Wang SA et al (2017) Characteristics and clinical significance of cytogenetic abnormalities in polycythemia vera. *Haematologica*. <https://doi.org/10.3324/haematol.2017.165795>.

Received December 18, 2021

Received December 18, 2022

Accepted May 18, 2023