



Cytogenetics of Lymphoproliferative disorders: Impact on prognosis and treatment strategies

Essay

**Submitted for partial fulfillment of Master
Degree of Clinical and chemical pathology.**

By

Dalia Fayez Naem

M.B.B.ch.

Under supervision of

Professor/ Hanaa Mohamed Afify

Professor of clinical and chemical pathology

Faculty of medicine, Ain Shams University

Doctor/ Mahira Ismail El Mogy

Lecturer of clinical and chemical pathology

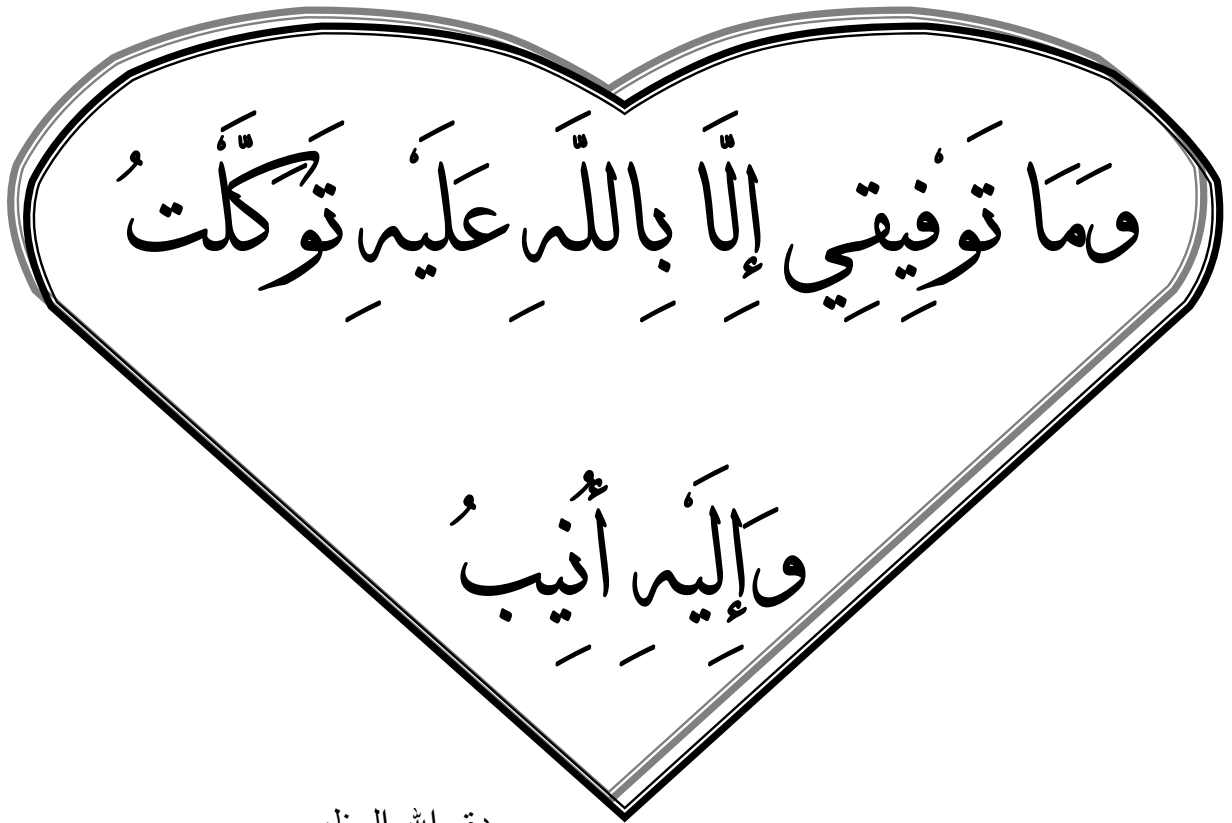
Faculty of Medicine, Ain Shams University

Faculty of Medicine

Ain Shams University



بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ



صدق الله العظيم

سورة هود (الآية ٨٨)



Acknowledgment

First of all, I would like to express my deepest feeling of gratitude towards **Prof. Dr. Hanaa Afify** Preofessor of clinical and chemical pathology, Ain Shams University, for her creative advices, sincere supervision, constant support and valuable suggestions throughout the preparation of this assay.

Also for **Dr. Mahira Ismail El Mogy**, Lecturer of clinical and chemical pathology, Ain Shams University , for her great help, kind support with teaching, supervision and her pratical remarks with endless encouragement which will be always remembered.



List of contents

	pages
- Aim of Work	
- Introduction	۱
- Chapter ۱ :	۶-۴۴
▪ Classification	۱۲
▪ Diagnostic criteria	۱۹
▪ Treatment strategy	۳۴
- Chapter ۲ :	۴۶-۶۰
▪ Cytogenetic abnormalities in each disease in LPDs and method of detection of cytogenetic analysis.	۴۶
- Chapter ۳:	۶۲-۸۲
▪ Impact of cytogenetic analysis of LPDs on prognosis and treatment.	۶۲
- Conclusion	۸۴
- Summary	۸۶



- References

۹۰



List of tables

Table name	Page
Table (١): Antibodies for the diagnosis of lymphoid leukemias	٨
Table (٢): Classification of B- lymphoproliferative disorders	١٣
Table (٣): Membrane markers in chronic B-cell leukemia and NHL in leukemic phase	١٤
Table (٤): Diagnostic criteria for CLL based on a scoring system	١٥
Table (٥): Classification of T-cell lymphoproliferative disorders	١٧
Table (٦) : Membrane markers in mature T-cell leukemia	١٨
Table (٧): Features and manifestations of T-PLL	٢٨
Table (٨): Diagnostic criteria of adult T-cell leukemia	٣١



Table (٩): Response to treatment at T-PLL	xi
Table (١٠): CLL abnormalities detected by cytogenetic and by FISH	xv



Table (١١): Multiprobe FISH results for ١٠٠ CLL patients	٥١
Table (١٢): Markers of poor prognosis in CLL	٦٢
Table (١٣): Monoclonal Abs in use or under investigation in CLL	٦٨
Table (١٤): Response according to first line treatment in Mantle cell lymphoma.	٧٥



List of figures

Figure (١): Diagnosis of T-cell LGL	٢٨
Figure (٢): Deletion of ١٧p١٣ as demonstrated by FISH	٤٨
Figure (٣): Role of P٥٣ (١٧ p١٣) and ATM (١١q٢٣)	٤٩
Figure (٤): CLL cases with multiple FISH abnormalities	٥٣
Figure (٥): Partial karyotype and FISH image of t(٨; ١٤)	٥٤
Figure (٦) : Overall survival in Mantle cell lymphoma	٧٦
Figure (٧): Survival in Mantle cell lymphoma by response	٧٧



List of abbreviations

ANAE	Alpha-naphthyl acetate esterase
ASCT	Autologous stem all transplantation
ATLL	Adult T-cell leukemia/lymphoma
ATM	Ataxia telangiectasia mutated
BMR	Bendamustine/ mitoxantrone/ rituximalb
γ-CDA	γ-chlorodeoxy-adenosine
CGH	Comparative genomic- hybridization
CHOP	Cyclophosphamide, doxorubicin, oncovin & prednisone
CLL	Chronic lymphocytic leukemia
ECP	Extra corporal photopheresis
FISH	Fluorescence in situ hybridization
FL	Follicular lymphoma
FMC	Fludarabine, mitoxantrone & cyclophosphamide
HCL	Hairy cell leukemia
HTLV-γ	Human T-cell leukemia virus I
IgVH	Immunoglobulin heavy chain
ITP	Idiopathic thrombocytopenia purpura
IWCLL	International workshop on chronic lymphocytic leukemia
LGL	Large granular lymphoma



LPDs	Lympho proliferative disorders
LOH	Loss of heterozygosity
MCL	Mantle cell leukemia
MM	Multiple myeloma
MCJ/WG	National Cancer Institute- Sponsored Working Group Guide Line
PCL	Plasma cell leukemia
PCR	Polymerase chain reaction
PLL	Prolymphocytic leukemia
Rb	Retinoblastoma
RIT	Radio-immunotherapy
SLVL	Splenic lymphoma with villous lymphocytes
SMIg	Surface membrane immunoglobulin
SS	Sezary Syndrome
TEM	Transmission-electron microscopy
T-NHL	T-cell non hodgkin's lymphoma
TPA	Tetra-decanocylphorbol acetate
TRAP	Tartrate-Resistant acid phosphatase
YAC	Yeast artificial chromosome



كلية: طب جامعة عين شمس

قسم : التحاليل الطبية والإكلينيكية

تقرير صلاحية لمناقشة رسالة لدرجة الماجستير

الطالبة : داليا فايز نعيم محمود رضوان

بغنوان: دراسة وراثيات الخلية في الاضطراب التكاثري الليمفاوي من حيث تأثيره على

مآل المرض وإستراتيجية العلاج

في : التحاليل الطبية والإكلينيكية التخصص طبقا للائحة الداخلية للكلية

تم مراجعة الرسالة من الطالب (يكتب موجز عما أتمه الطالب في الرسالة)

يعتبر إضطراب التكاثر الليمفاوي مجموعة من الأمراض تؤثر على الجهاز الليمفاوي حيث تتكاثر بسرعة فائقة ويمكن تقسيمها تبعاً للمعيار المناعي والشكلي إلى: سرطان الدم الليمفاوي المزمن ، سرطان الدم السلفي الليمفاوي ، الورم الليمفي الطحالي، سرطان الدم الشعري، الورم الليمفي الشاحي والورم الليمفي النسيجي.

كذلك فإن مآل المرض يتأثر بالمراحل الإكلينيكية ووراثيات الخلية. ولدراسة هذه الوراثة نستخدم التهجين الموضعي الفلوري (FISH) وايضا الطرق التقليدية وذلك لتحديد عيوب الكروموسومات. يستخدم التهجين الموضعي الفلوري في تحديد الفقد الصبغي (١٣q١٤) بنسبة ٤٠-٥٠% من الحالات ، و (١٢+) بنسبة ١٥-٢٠% من الحالات، و (١١q٢٢-٢٣) بنسبة ٧-١٠% من الحالات وايضا (١٧q١٣) بنسبة ١٥-٢٠% من الحالات.

يعتبر سرطان الدم الليمفاوي المزمن من اشهر امراض الاضطراب التكاثري الليمفاوي حيث يتصف بعيوب معينة في وراثيات الخلية وهي : الفقد الصبغي (١٣q) بنسبة ١٠-١٥% و (١٢+) بنسبة ١٥-٢٠% ، اللذان يتصفان بمآل جيد للمرض ، ويوجد أيضا الفقد الصبغي (١١q٢٢-٢٣)، (١٧p) اللذان يتصفان بمآل سيء للمرض.

أما بالنسبة لسرطان الدم السلفي الليمفاوي فيتصف بوراثيات خلوية خاصة وهي: الإبتقلاب الصبغي (١٠q)، (٨q١١q٣٢)، (٤) وايضا الفقد الصبغي (١١q٢٢q٢٣) (١١) واللذين يتصفون بمآل جيد للمرض وتؤكد عن طريق التهجين الموضعي الفلوري (FISH) مع الصبغ الكلي للكروموسومات وايضا استخدام مكابس الحامض النووي الموضوعية.

أما الورم الليمفي الطحالي فيتصف بوراثيات خلوية تحمل مآل سيء للمرض وهي: (١٣؛ ١٩) (q٣٢؛ ١٤) t. إن الهدف الرئيسي من الرسالة هو التركيز على عيوب الوراثة الخلوية في الاضطراب التكاثري الليمفاوي وتأثيره على مآل المرض وخطة العلاج.

توقيع السادة المشرفين على الرسالة مع كتابة اسماء سيادتهم ثلاثيا مع التوقيع:

الاسم ثلاثيا التوقيع الاسم ثلاثيا التوقيع

أ.د/هناء محمد السيد عفيفي

د/ مهيرة اسماعيل الموجي

توقيع رئيس القسم

• ترفق بذاكرة تشكيل لجنة الحكم.

Introduction



Introduction

- Lymphoproliferative disorders (LPDs) are group of disease in which the lymphatic system grow excessively. **(Dohner, et al, ۱۹۹۹).**
- The study of lymphoproliferative disorders (LPDs) is now not possible without the use of these methods:-
Morphology, membrane markers, cytochemistry, histopathology, cytogenetic analysis and also DNA analysis. **(Banks, et al, ۱۹۹۹)**
- With these methods, it is possible to classify the heterogenous group of lymphoproliferative disorders into two main subdivisions; the B-cell LPDs which is more frequent and includes many diseases, and the T-cell LPDs which is less frequent and also includes many diseases. **(Coupland, et al, ۲۰۰۶).**
- The most common disease in the B-cell LPDs is the B-chronic lymphocytic leukemia and the most common disease in the T-cell LPDs is the T-prolymphocytic leukemia **(Matutes, et al, ۲۰۰۰).**



- Both B-cell LPDs and T-cell LPDs have diagnostic criteria based on clinical or physical findings and blood picture. **(Dohner, et al, 1999).**
- One of the method for the study of lymphoproliferative disorders (LPDs) is the cytogenetic analysis. CLL is considered the most common LPDs and is characterized by specific cytogenetic abnormalities: deletion (13q) and trisoma (+12) and deletion 11(q 22-23) and deletion (17 p) . **(Goorha, et al, 2004)**
- Cytogenetic studies such as fluorescence in situ hybridizations (FISH) and conventional cytogenetic are commonly used for specific chromosomal abnormalities in LPDs and helpful in diagnosis, prognosis and evaluation of therapy. **(Julliuson, et al, 2005).**
- The prognosis and treatment strategy are closely related to clinical staging and cytogenetic findings. **(Glassman, et al, 2004).**