

**University of Mosul**  
**College of Medicine**



# **Evaluation of Clinical, Laboratory and Genetic Parameters in Patients with Myeloproliferative Neoplasms in Nineveh Province**

A THESIS  
SUBMITTED TO THE COLLEGE OF MEDICINE/UNIVERSITY OF MOSUL, IN  
PARTIAL FULFILMENT OF THE REQUIREMENTS FOR THE  
DEGREE OF MASTER OF SCIENCE IN  
PATHOLOGY

By

**Inam Ghanim Ibrahim**  
M.B.Ch.B.

Supervised by

**Dr. Muna Abdulbasit Kashmoola**

Professor of Pathology/Hematology  
College of Medicine  
University of Mosul

**Dr. Khalid Naf'i Mustafa AL-Khero**

Professor of Medicine/Hematology  
College of Medicine  
University of Mosul

**2020 A.D.**

**1442 A.H.**

## ABSTRACT

### **Background**

Myeloproliferative neoplasms (MPNs) are a group of diseases characterized by clonal expansion of an abnormal hematopoietic stem cell, and are classified by predominant myeloid element involved in the disease process. They comprise chronic myeloid leukemia (CML), polycythemia vera (PV), essential thrombocythemia (ET) and primary myelofibrosis (PMF). They are related to a significant disease burden, frequently causing reduced quality of life for a lot of patients.

No studies have addressed the myeloproliferative neoplasms in Nineveh and this is why this study was initiated.

### **Aims of the study:**

The study aims to evaluate the clinical and laboratory data in myeloproliferative neoplasia in Nineveh province, to assess the value of genetic study (*BCR-ABL1*) and (*JAK2*) in the diagnosis by using 2016 revised World Health Organization (WHO) and British Committee for Standards in Haematology (BCSH) guidelines, to correlate the genetic disorders with clinical and other laboratory parameters, to evaluate the differences between the two popular classification protocols (WHO and BCSH) for MPNs and to assess the risk stratification of chronic myeloid leukemia patients according to Sokal and EUTOS scoring systems.

### **Patients and Methods:**

The present retrospective and prospective case series study was conducted at Outpatients Hematology Department and laboratory of Ibn-Sina Teaching Hospital. Old cases and newly diagnosed cases with myeloproliferative neoplasms (chronic myeloid leukemia, polycythemia

## ***Abstract***

---

vera, essential thrombocythemia and primary myelofibrosis) were enrolled from November, 2019 to April, 2020. The records of old cases were reviewed for clinical notes, clinical examination, previous blood counts, bone marrow study and genetic study, wherever it was available. For new cases, clinical history and physical examinations were noted, complete blood pictures, biochemical tests and genetic studies were done at private laboratory including (BCR-ABL by real-time reverse transcription polymerase chain reaction using Xpert BCR-ABL Ultra test on Cepheid GeneXpert® Dx System) and (JAK2 using OncoReal JAK2 V617F Kit). All chronic myeloid leukemia patients were categorized into different risk groups by using Sokal and EUTOS scores calculated according to standard formulae.

### **Results:**

The study finds out that among 129 patients who suspected to have or diagnosed as MPNs, 70 (54.3%) patients were afflicted with CML, 28 (21.7%) patients with PV, 16 (12.4%) patients with ET and 15 (11.6%) patients with PMF. Their mean age was 48.3 years ranged from 16 to 82 years with male : female ratio was 1: 1.02.

Regarding CML patients, fatigue was the most common complain (87.1%) and 67 (95.7%) of patients had splenomegaly at presentation. The total mean leukocyte count was  $153.7 \times 10^9/L$ , sixty (85.7%) patients had anemia and 51(72.9%) had basophilia. By Sokal score, 18 (25.7%) of CML patients were categorized as low risk, 37(52.8%) as intermediate risk and 15(21.4%) as high risk. According to European Treatment Outcome Study (EUTOS) score, 42(60%) of patients were categorized as low risk, whereas 28(40%) of them as high risk.

In Philadelphia negative MPNs patients, burning pain in hands and feet after hot baths was more significant in ET than PV patients (P-value

## ***Abstract***

---

0.02) and splenomegaly was more significant in PMF compared with ET patients (P-values 0.01).

Positivity of *JAK2* mutation was found in 41 (69.5%) patients and 25 (61%) of them were females. Hematocrit, red blood cell counts and neutrophils were significantly increased in *JAK2* positive MPNs patients (P-values 0.002, 0.008, 0.000) respectively. However hemoglobin, hematocrit, red blood cell counts and neutrophils were significantly elevated in polycythemia patients in comparison with ET and PMF (P-values 0.000, 0.000, 0.000, 0.000), while platelets distribution width was significantly increased in PV and ET patients compared with PMF (P-values 0.009, 0.000) respectively.

## **Conclusions:**

The study concludes that chronic myeloid leukemia was the most common type of MPNs. Most of chronic myeloid leukemia patients, when categorized by the Sokal score, fall under the low- and intermediate-risk categories.

Hematocrit, red blood cell counts and neutrophils significantly increased in myeloproliferative neoplasia patients with positive *JAK2* mutation. The current study revealed the importance of *JAK2 V617F* mutation assay as a routine investigation in patients with non-CML myeloproliferative neoplasms and the BCSH protocol was more popular in the diagnosis of PV and ET patients than WHO protocol, while all myelofibrosis patients diagnosed by the two protocols.



جامعة الموصل  
كلية طب الموصل

## تقييم المعايير السريرية، المختبرية والجينية لدى المرضى المصابين بالأورام التكاثرية النقوية في محافظة نينوى

رسالة مقدمة الى كلية الطب/ جامعة الموصل كجزء من متطلبات الحصول على  
شهادة الماجستير في علم الأمراض  
من قبل الطالبة

**إنعام غانم إبراهيم**

بكالوريوس طب وجراحة عامة

بإشراف

الدكتور خالد نافع مصطفى الخيرو  
أستاذ في الطب الباطني/ أمراض الدم  
كلية الطب/جامعة الموصل

الدكتورة منى عبد الباسط كشمولة  
أستاذ في علم الأمراض/ أمراض الدم  
كلية الطب/جامعة الموصل

1442 هجري

2020 ميلادي

## الخلاصة

### الخلفية:

أورام التكاثر النقوي هي مجموعة من الأمراض التي تتميز بالتوسع النسيلى لخلايا جذعية غير طبيعية، وتصنف حسب عنصر النخاعي السائد المسبب في عملية المرض. وتشمل ابيضاض الدم النقوي المزمن، كثرة الحمر الحقيقية، كثرة الصفيحات الأساسية والتليف النخاعي الأولي. وهي مرتبطة بتداعيات مرض خطير، مما يؤدي في كثير من الأحيان إلى انخفاض نوعية الحياة لكثير من المرضى. لا توجد دراسات تناولت أورام التكاثر النقوي في محافظة نينوى وهذا ما دفع الباحث للقيام بهذه الدراسة.

### الأهداف:

تهدف الدراسة الى تقييم المعايير السريرية والمختبرية في أورام التكاثر النقوي في محافظة نينوى، لتقييم قيمة الدراسة الجينية ( BCR-ABL و JAK2 ) في التشخيص باستخدام تصنيف منظمة الصحة العالمية المنقحة لعام 2016 واللجنة البريطانية للمعايير القياسية حسب المبادئ التوجيهية في امراض الدم، لربط الاضطرابات الوراثية بالمعايير السريرية والمختبرية الأخرى، لتقييم الاختلافات بين بروتوكولي التصنيف الشائعين (WHO و BCSH) لشرائح MPNs وتقييم التقسيم الطبقي للمخاطر لدى المرضى المصابين بابيضاض الدم النقوي المزمن باستخدام نقاط انظمة Sokal و EUTOS.

### طرق البحث:

أجريت دراسة سلسلة الحالات الحالية بأثر رجعي والمستقبل في قسم أمراض الدم في العيادات الخارجية ومختبر مستشفى ابن سينا التعليمي. تم تسجيل الحالات القديمة والحالات التي تم تشخيصها حديثاً مع الأورام النخاعية (ابيضاض الدم النقوي المزمن، كثرة الحمر الحقيقية، كثرة الصفيحات الأساسية والتليف النخاعي الأولي) من نوفمبر 2019 إلى أبريل 2020. تمت مراجعة سجلات الحالات القديمة للحصول على الملاحظات السريرية، الفحص السريري، تعداد الدم السابق، دراسة نخاع العظام والدراسة الجينية أينما كان ذلك متاحاً. بالنسبة للحالات الجديدة ، تمت ملاحظة التاريخ السريري والفحوصات البدنية ، وتم إجراء صور الدم الكاملة والاختبارات الكيميائية والدراسات الجينية في المختبر الخاص بما في ذلك (BCR-ABL عن طريق تفاعل

البوليميراز المتسلسل للنسخ العكسي في الوقت الفعلي باستخدام اختبار Xpert BCR-ABL Ultra على Cepheid GeneXpert® Dx System و (JAK2 باستخدام OncoReal (JAK2 V617F Kit). تم تصنيف جميع مرضى ابيضاض الدم النقوي المزمن إلى مجموعات خطر مختلفة باستخدام درجات سوكال و EUTOS المحسوبة وفقاً للصيغ القياسية.

### النتائج:

من بين 129 مريضاً مشتبه بهم أو تم تشخيصهم على أنهم يعانون من أورام التكاثر النقوي، كان هناك 70 (54,3%) مريض مصاب بابيضاض الدم النقوي المزمن، 28 (21,7%) مريض مصابا بكثرة الحمر الحقيقية، 16 (12,4%) مريض بكثرة الصفيحات الأساسية و 15 (11,6%) مريض مصابا بالتليف النخاعي الأولي. وقد كان معدل اعمارهم 48,3 في حدود 16-82 سنة. كانت نسبة الذكور الى الإناث 1:1,02. فيما يتعلق بابيضاض الدم النقوي المزمن كان التعب هو الشكوى الأكثر شيوعاً (87,1%) وكان 67 (95,7%) من المرضى يعانون من تضخم الطحال في وقت التشخيص. إجمالي معدل عدد كريات الدم البيضاء كان  $153,7 \times 10^9$ /لتر، ستون (85,7%) مريض لديه فقر الدم و 51 (72,9%) لديه زيادة في الخلايا القاعدية. حسب نظام Sokal 18 (25,7%) من مرضى ابيضاض الدم النقوي المزمن تم تصنيفهم على أنهم ذات خطورة منخفضة، 37 (52,8%) على أنهم ذات خطورة متوسطة و 15 (21,4%) منهم ذات خطورة عالية. بينما كان 42 (60%) من المرضى ذات خطورة منخفضة و 28 (40%) منهم ذات خطورة عالية حسب نظام EUTOS.

فيما يخص مرضى أورام التكاثر النقوي السليبين فيلاديلفيا، كان ألم الحرقلة في اليدين والقدمين بعد الحمامات الساخنة أكثر أهمية (من الناحية الإحصائية) لدى مرضى كثرة الصفيحات الأساسية من مرضى كثرة الحمر الحقيقية ( $P$ -value 0.002). وكان تضخم الطحال أكثر انتشاراً لدى مرضى تليف النخاع الأولي مقارنة مع مرضى كثرة الصفيحات الأساسية ( $P$ -value 0.01). لوحظت ايجابية طفرة JAK2 لدى 41 (69,5%) مريضاً وكان 25 (61%) منهم من الإناث. وقد كانت زيادة الراسب الدموي، كريات الدم الحمر والخلايا الحبيبية المتعادلة بشكل ملحوظ لدى مرضى أورام التكاثر النقوي مع ايجابية JAK2 ( $P$ -values 0.002, 0.008, 0.000) على التوالي. مع ذلك كان ارتفاع الهيموغلوبين، الراسب الدموي، عدد كريات الدم الحمر والخلايا الحبيبية المتعادلة بشكل ملحوظ لدى مرضى كثرة الحمر الحقيقية مقارنة مع مرضى زيادة الصفيحات الأساسية وتليف النخاع الأولي ( $P$ -values

0.000, 0.000, 0.000, 0.000) على التوالي ، بينما كان زيادة في الطيف التوزيعي للصفائح الدموية بشكل ملحوظ لدى مرضى كثرة الحمر الحقيقية وكثرة الصفائح الأساسية مقارنة مع مرضى تليف النخاع الأولي ( $P$ -values 0.009, 0.000) على التوالي.

### الاستنتاج :

كان ابيضاض الدم النقوي المزمن هو النوع الأكثر شيوعا من أورام التكاثر النقوي. يتدرج معظم مرضى ابيضاض الدم النقوي المزمن تحت فئات المخاطر المنخفضة والمتوسطة عند تصنيفهم حسب نظام Sokal. كان هناك زيادة في الراسب الدموي، عدد كريات الدم الحمراء والخلايا الحبيبية، بشكل ملحوظ لدى مرضى أورام التكاثر النقوي مع ايجابية طفرة JAK2. وقد كشفت الدراسة الحالية عن اهمية استخدام طفرة JAK2 كفحص روتيني لدى مرضى أورام التكاثر النقوي الغير مزمنة سرطان الدم النقوي. وكان بروتوكول اللجنة البريطانية للمعايير القياسية في أمراض الدم أكثر شيوعا من بروتوكول منظمة الصحة العالمية في تشخيص مرضى كثرة الحمر الحقيقية وكثرة الصفائح الاساسية. بينما تم تشخيص جميع مرضى تليف النخاع الأولي بواسطة البروتوكولين.