

DERLEME

## Çocukluk çağı lösemilerindeki Genetik Değişiklikler ve Klinik Önemi

Tahsin YAKUT, Tuna GÜLTEN

Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Genetik Anabilim Dalı, Bursa.

### ÖZET

Kromozomal sayısal düzensizlikler ve translokasyonlar genelde çocukluk çağı lösemilerinin başlangıcındaki olaylardır, yada hastalığın oluşmasını sağlayan ilk olaylardır. Çocukluk çağı lösemilerine özgü spesifik genetik değişiklikler, hastalığın tanısı ve tedaviye yanıtın izlenmesi açısından oldukça önemlidir. Bu genetik değişiklikler aynı zamanda hastalığın prognozu açısından da önemli bir gösterge oluşturmaktadır. Böylece, bu spesifik genetik değişikliklerin tespiti ve sınıflandırılması klinisyenlere hastalığın tanısı, tedavisi, prognozunun takibi ve yeni terapötik yaklaşımların uygulanması açısından yardımcı olacaktır.

**Anahtar Kelimeler:** Çocukluk Çağı lösemileri. Genetik değişiklikler. Klinik.

### Genetic Aberations of Childhood Leukemia and Clinic Importance

### ABSTRACT

Chromosomal numerical aberrations and translocations are often the first or initiating events in childhood leukemias. The specific genetic changes in childhood leukemias are important to diagnose the disease and to monitor the response to the treatment. Furthermore, these kind of genetic alterations form an important indicator for the prognosis of the diseases. Therefore, the detection and the genetic classification of these specific genetic alterations in childhood leukemias would help clinicians for the diagnosis, treatment, and monitoring the prognosis of the disease as well as applying novel therapeutic approaches.

**Key Words:** Childhood. Leukemia. Genetic changes. Clinic.

Hemapoetik sistemdeki anormal hücre proliferasyonu ile karakterize bir kanser tipi olan lösemilerin nedenleri henüz tam olarak aydınlatılmamış olmakla beraber sitogenetik ve moleküler tekniklerdeki yeni gelişmelerle; genetik yatkınlık, radyasyon, benzen ve türevleri (bali, vs.), böcek ilaçları gibi kimyasal maddeler, bazı kalıtsal hastalıklar ve birtakım viral hastalıkların lösemiye yol açan nedenler arasında oldukları çeşitli çalışmalarla gösterilmiştir<sup>1-5</sup>. Çocukluk çağı lösemilerinin en çok görülen formu olan Akut Lenfoblastik Lösemi (ALL)'nin görülme sıklığı çeşitli ülkeler arasında her 100.000 vakada 0.9 ile 4.7 arasında değişmektedir ve 15 yaş altındaki çocuklarda gözlenen lösemilerin %80'i oluşturmaktadır. Akut lenfoblastik lösemiler tedaviye iyi yanıt verirler. Bazen yetişkinlerde de görülebilmekle birlikte, 50 yaşın üzerinde ALL son derece nadirdir<sup>6-9</sup>. ALL den daha az yaygın olan akut myeloid lösemi (AML) ise

ALL'nin yaklaşık 1/4 katı oranında görülür ve ergenlik çağında ve 20'li yaşlarda saptanan lösemilerin %50'sini, yetişkinlerdeki lösemilerin de %20'sini oluşturur<sup>10-12</sup>. Çocukluk çağı lösemilerinde yaş, lökosit sayısı, immunofenotipleme gibi prognostik marker'ların yanı sıra "karyotipleme"de önemli bir diagnostik ve prognostik değer taşımaktadır. Klonal özellik taşıyan kromozomal sayısal yada yapısal düzensizliklerin moleküler analizlerinin yapılması; hastalığın biyolojisinin anlaşılması ve bu düzensizliklerin "lökomogenesis"deki rollerinin aydınlatılması açısından da oldukça önem arz etmektedir<sup>7</sup>. Özellikle yapısal düzensizlik olan translokasyonlar sonucu oluşan "füzyon" genlerinin sentezlediği yeni protein ürünlerinin hastalığın seyrine etkisinin bilinmesi yeni tedavi prensiplerinin stratejisi açısından yol gösterici olacaktır. Bu spesifik kromozomal anormalliklerin hastalığın tanısı anında ve tedavisi sonrasında kalitatif ve kantitatif olarak saptanması hastalığı takibi, teröpotik ilaca verilen yanıtın değerlendirilmesi ve minimal residüel hastalık takibi bakımından da büyük değer taşımaktadır<sup>5,7,11</sup>. Lösemilerdeki genetik değişiklikleri kültüre edilmiş yada edilmemiş kemik iliği hücrelerinde sitogenetik, moleküler sitogenetik (Flourescence In Situ Hybridization) ve Reverse Transcriptase-Polymerase Chain Reaction (RT-PCR) yöntemleriyle tespit edebilmektedir.

Geliş Tarihi: 26.08.2004

Kabul Tarihi: 24.03.2005

Dr. Tahsin YAKUT MD, PhD  
Tıbbi Genetik Anabilim Dalı  
Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi, BURSA  
Tel: 0224 442 84 00 /1418  
Fax: 0224 442 88 63  
E-mail: tyakut@uludag.edu.tr

## Kromozomal Değişiklikler ve Sitogenetik

Kemikliği aspirasyon materyalinden metafaz preparasyonunu içeren sitogenetik analizler diğer pek çok alanda olduğu gibi çocukluk çağı lösemilerinde de son zamanlarda kullanılmaya başlanan önemli tanı ve izleme araçlarından biri haline gelmiştir. Teknik olarak oldukça pratiktir ve bulguların saptanmasında ideal şartlar içerir ve bu yolla çocukluk çağı lösemilerinde görülen kromozomal düzensizliklerin yaklaşık %80-%90 kadarı tespit edilebilir. Translokasyonlar, lösemilerde gözlenen en sık karyotipik değişikliklerdir ve bazı tiplerinde diagnostik amaçla kullanılacak kadar sık ve spesifik görülebilirler. Kromozomal sayı kusurları ve translokasyonlar açısından AML'lerde ALL'lere göre daha çeşitli anormallikler bulunmaktadır.<sup>13-15</sup> (Tablo I). Kromozom analizleri lösemi tipinin belirlenmesi ve hastalığın prognozunu tahmininde önemli bir rol oynamaktadır. Genelde lösemilerde tek bir anormal karyotipik yapı bulunur ve bu yapı birincil (primer) kromozom değişikliği olarak tanımlanır. Bu birincil karyotipik değişikliklerin akut lösemilerde anahtar rol oynadığı kabul edilmektedir. Bazen buna ilaveten ikincil (sekonder) anomalilerde ortaya çıkabilir ve bu ikincil yapılar hastalığın prognozu açısından da önemlidir. Çocukluk çağı lösemilerinde de genetik değişikliklerin bir sonucu olarak transforme olan hemapoitik hücrelerin klonal olarak proliferasyonu söz konusudur.<sup>16-19</sup> Bu genetik değişikliklerin moleküler karakteristiği karşımıza özellikle kromozomal translokasyonlar olarak çıkar ve buda "leukemogenesis" mekanizmasının açıklanabilmesi açısından oldukça önemli olduğu gibi hastalığın tanısına yardımcı olmak ve tedaviye yanıtın izlenmesi açısından da önemlidir.<sup>20-23</sup>

**Tablo I.** Çocukluk çağı lösemilerinde görülen önemli sayısal kromozomal anormallikler.

	Kromozomal anomali	Görülme sıklığı	Prognozla ilişkisi
ALL	Hipodiploid (23-29 kromozom)	%7	K
	Diploid	%8	
	Psödodiploid	%42	
	Düşük hiperploidy (47-50 kromozom)	%15	K
	Yüksek hiperdiploid (51-65 kromozom)	%27	İ
	Trizomi 11		K
	Trizomi 21		
	Monozomi 20		
AML	Kromozom X,4, 6,10'a ait sayısal düzensizlikle		
	Monozomi 5, 5q		K
	Monozomi 7		K
	Delesyon 21q, 9p		

**ALL:** Akut Lenfoblastik Lösemi, **AML:** Akut Myeloid Lösemi, **İ:** İyi prognoz ilişkisi, **K:** Kötü prognoz ilişkisi.

Çocukluk çağı ALL'lerinde TEL-AML1 [t(12;21)(p13;q22)] genlerinin füzyonu ve yüksek hiperploidyler iyi prognoz göstergesi olurken<sup>24,25</sup>, bunun aksine BCR-ABL [t(9;22)(q34;q11)] geninin füzyonu ve MLL (11q23 loküsünde) genine ait düzensizlikler ve düşük hiperploidyler kötü prognoz belirtisidir.<sup>26,27</sup> 50 kromozom sayısının üzerindeki karyotipler<sup>51-55</sup> yüksek hiperploidy karyotipler olarak kabul edilirken, 50 kromozom sayısının altındaki karyotipler<sup>48-49</sup> düşük hiperploidy karyotipler olarak kabul edilmektedir. ALL'lerde yüksek hiperploidylerin iyi prognoz ile ilişkisi; lösemik blastlarda "folate" taşıyıcılarının ekspresyonlarının çok azalmasına bağlı olarak "methotrexate" ve onun "polyglutamates"lerinin artması olarak düşünülmektedir.<sup>2,28-30</sup> Akut lösemilerde ALL ve AML/MDS'lerde trizomi 11 anlamlı oranda gözlenir ve MLL geni düzensizlikleri gibi kötü prognoz ile ilişkilidir. Trizomi 11 gösteren lösemik hücreler CD34, HLA-DR'ların yanısıra CD15, CD13, CD33 myeloid antijenleri ile özellikle de CD19 ekspresyon etme eğilimindedirler.<sup>31</sup> Çocukluk çağı ALL'leri yine önemli oranda trizomi 21 tespit edilen çalışmalar bulunmaktadır.<sup>32,33</sup> Literatürde ALL'lerde raslantısal olmayan monozomi 20 saptanan çalışmalar olmakla beraber prognoz konusunda yeterli bulgular için belkide daha çok çalışmaya ve bulguya ihtiyaç vardır.<sup>34</sup> ALL'lerde hiperploidy karyotiplere ilave olarak extra kromozom X, 4, 6, 10'a ait düzensizliklerle saptanmıştır. Bunlardan extra X kromozomu önemli oranda ve düşük hiperploidy ile birlikte saptanmıştır.<sup>35,36</sup>

Çocukluk çağı AML'lerinde görülen kromozomal düzensizlikler ALL'lere göre çok daha az oranda rastlanılmakla beraber genellikle hiperploidyler ile birlikte görülmektedir. Normal karyotiplerle birlikte bildirilen kromozomal değişikliklerden en önemlilerinden monozomi 7'dir ve kötü prognoz yada kısa survive ile ilişkilendirilmektedir.<sup>37</sup> Yine kromozom 5,5q, 9p ve 21q delesyonları AML'ler için bildirilen kromozomal düzensizlikler arasındadır.<sup>38-41</sup> Çocukluk çağı akut nonlenfoblastik lösemi (ANLL)'lerinde yapılan çalışmalarda da kromozom 7 ye ait sayısal düzensizlikler saptanmıştır.<sup>42</sup>

## Moleküler Sitogenetik (FISH)

Flouresan İnSitu Hibridizasyon (FISH) tekniği yapısal kromozom anomalilerinin analizinde gerek kromozomlardaki ilgili gen lokus bölgelerine özgü "unique sequence probe" gerekse tüm kromozom genomuna özgü problemlerle kromozomların analizlerine izin vermektedir. Kromozomal sayı kusurlarını tespit etme açısından ise kromozomların sentromer bölgelerine özgü problemler kullanılmaktadır. Özellikle submikroskopik anomalilerin tanısında lokus spesifik problemler çok etkindir.<sup>43</sup> Tek renkli veya birden fazla renkle boyanan FISH teknikleri ile hem interfaz hemde metafaz hücrelerinde kromozomların yapısal

## Çocukluk çağı Lösemilerindeki Genetik Değişiklikler

düzensizlikleri tespit edilebilmektedir. Çocukluk çağı lösemilerinde de FISH uygulamaları hastalığın tanısı ve takibinde ciddi bir öneme sahiptir. Özellikle de lösemi tiplerine özgü kromozomal translokasyonların kantitatif takibi açısından sitogenetik ve RT-PCR tekniklerine karşı ciddi bir alternatif oluşturmaktadır. Ayrıca genetik değişikliklerin bire bir her hücrede değerlendirilebilmesine olanak sağladığından minimal rezidüel hastalığın takibinde etkin rol oynamaktadır. Tam boyama problemlerinin kullanılmasıyla FISH marker kromozomlarının orjininin tespitine ve kompleks karyotipik anomalilerin çözülmesine izin vermektedir. Son gelişmeler içinde keşfedilen çok renkli boyama (multicolour -FISH) ile kromozomlar 24 ayrı renkle boyanabilmekte ve kromozomal sayı ve yapı kusurları yada yeni oluşan “de novo” kromozomal düzensizlikler daha ayrıntılı olarak tespit edilebilmektedir<sup>43-46</sup> (Tablo II). FISH yöntemi lösemilerde başlıca şu amaçlarla kullanılmaktadır;

- Lösemi tipine ait spesifik karyotipik değişikliklerin tespiti
- Tedaviye paralel olarak karyotipik değişikliği izlemek
- Klinik remisyon ile karyotipik remisyonun takibini karşılaştırmak
- Hastalığın relaps'ındaki karyotipik değişikliği belirlemek
- Kemik iliği nakli sonrası, kemik iliğinde oluşan hücre popülasyonunun orjininin belirlenmesi
- Hücre tiplerini belirleyerek lösemi tipine ait karyotipik yapıyı saptama

**Tablo II.** Çocukluk çağı lösemilerindeki raslantısal olmayan önemli bazı translokasyonlar ve oluşturdukları füzyon genleri

	Translokasyon	Füzyon geni	Sıklığı (%)	Prognozla ilişkisi
ALL	t(12;21)(p13;q22)	TEL-AML1	17-25	
	t(9;22)(q34;q31)	BCR-ABL	5	K
	t(1;19)(q23;p13)	PBX1-E2A	5	
	t(8;14)(q24;q32)	myc-IgH	2-5	
	t(4;11)(q21;q23)	MLL-AF4	3	K
	t(11;19)(q23;p13.3)	MLL-ENL	<1	K
AML				
AML-M2	t(8;21)(q22;q22)	AML1-ETO	12	İ
AML-M4E0	İnv(16)(p13;q22)	CBFB-MYH11	12	İ
APL	t(15;17)(q22;q11-21)	PML-RAR $\alpha$	7	İ
AML-M5	t(9;11)(p21;q23)	MLAF9	5	
AML-M2Baso	t(6;9)(p23;q34)	DEK-CAN	2	
AML	t(3;21)(q26;q22)	EVII-MAL1	1-2	
AML	t(3;5)(q25;q35)	NPM-MLF1	1	
APL	t(5;17)(q32;q21)	NPM-RAR $\alpha$	<1	

**ALL:** Akut Lenfoblastik Lösemi, **AML:** Akut Myeloid Lösemi, **İ:** İyi prognoz ilişkisi, **K:** Kötü prognoz ilişkisi

## Çocukluk çağı lösemilerinde saptanan translokasyonlar ve özellikleri;

### t(12;21)(p13;q22), TEL-AML1

t(12;21) B hücreli çocukluk çağı ALL'lerinde görülen en yaygın kromozomal translokasyon tipidir, AML'lerde görülmemekle birlikte erişkin ALL'lerinde ise çok nadir olarak görülmektedir. Görülme sıklığı %17 -%20'ler civarında olup özellikle relaps vakalarında %20-%25'ler civarındadır. Bu translokasyonu sitogenetik yöntemlerle saptamak çoğu zaman güç olduğundan FISH yöntemi veya RT-PCR ile tespit edilmesi önerilmektedir. Bu translokasyon TEL geninin helix-loop-helix bölgesinin, AML1 geninin DNA bağlayıcı ve “transaktivasyon” bölgeleri arasındaki füzyonundan oluşmaktadır. Böylece AML1-CFB $\beta$  kompleksinin regüle ettiği normal gen ekspresyonu bozulmaktadır. Bu translokasyonun oluşması iyi prognoz ile ilişkilendirilmekte ve bazı çalışmalarda 5 yıllık sağ kalım %91 $\pm$  5 yada 4 yıllık sağkalım %90  $\pm$  6 olarak belirtilmektedir<sup>2,47,48</sup>.

### 11q23, MLL Genine Ait Düzensizlikler

11q23 loküsüne ait yapısal düzensizlikler bu loküs bölgesinin başka kromozomlar ile translokasyonları tarzında kendini gösterir, bu yapısal düzensizlikler çocukluk çağı lösemilerinde yaklaşık %5 civarındadır ve kötü prognoz ile ilişkilidir. 11q23 loküsüne ait yada MLL geni ile ilgili translokasyonların yaklaşık 30 civarında varyant tipleri bulunmasına rağmen çocukluk çağı lösemilerinde en çok t(4;11)(q21;q23) translokasyonu şeklinde görülür ve MLL-AF4 füzyon genini oluşturur. Bu translokasyonun varlığı Çocukluk çağı lösemilerinde kötü prognoz açısından özel bir anlam taşımaktadır<sup>46,49</sup>. Bunu takiben en sık görülen diğer düzensizlik t(11;19)(q23;p13) translokasyonu sonucu oluşan MLL-ENL füzyon genidir. MLL füzyon geninin “lokomojenesis”i direk olarak etkilediği de düşünülmektedir<sup>46,50</sup>.

### t(9;22)(q34;q31) BCR-ABL

t(9;22)(q34;q31) translokasyonu sonucu oluşan “philadelphia” (Ph) kromozomu çocukluk çağı ALL grubunda %5 civarında oluşurken, yetişkin ALL grubunda ise bu oran %25'ler civarındadır. Bu füzyon geni çocukluk ALL'lerinde şu şekilde oluşur; ABL geninde ekson 2 ile 16 arasında yaklaşık 200 kilobazlık intron bölgesine lokalize olan kırık noktaları oluşur. BCR genindeki kırık noktaları ise 22q11 kromozom bölgesinde m-bcr kırık noktaları olarak genin ilk ekzonu olan e1 bölgesinde oluşur, bu bölgenin ABL ekzon 2'si ile birleşmesinin sonucu olarak da füzyon geni oluşur. Bu birleşmeden oluşan füzyon geninin 190 kD moleküler ağırlığında bir proteini oluşur ve p190 BCR/ABL olarak isimlendirilir. e1-a2 tipi oluşan bu transkript çocukluk çağı

ALL'lerine spesifik olmakla beraber KML hastalarında da sporadik olarak görülebilmektedir<sup>26</sup>. Ph kromozomunun pozitif olması Çocukluk ALL'lerinde kötü prognozun belirtisidir ve bu hastalar daha yoğun tedaviye alınırlar<sup>51,52</sup>.

#### **t(15;17)(q22;q21) PML-RAR $\alpha$**

Bu translokasyon akut promiyolitik lösemi, AML-M3 ile uyumludur ve translokasyon pozitif vakaların tedaviye yüksek oranda olumlu yanıt vermesi ile karakterizedir. Bu translokasyonunu içeren 2 genden PML geni 15. kromozom üzerinde lokalizedir ve transkripsiyon faktörü kodlar, PML-RAR $\alpha$  denilen retinoik asit reseptör geni ise 17. kromozom üzerindedir. PML loküsünde oluşan farklı kırık bölgeleri ve PML transkriptlerinin alternatif "splicing" (kırılma) varlığı APL hastalarının arasında büyük heterojenite gözlenmesine neden olmaktadır. Böylece farklı büyüklüklerde ekstra PML-RARA transkriptleri oluşur ve bu farklı transkriptlerin bütün APL hücrelerinin tanısı ve takibinde PCR ile saptanması daha uygun olmaktadır, zira FISH ile füzyonu tespit etmek mümkün ama farklı transkriptleri ayırt etmek mümkün olmamaktadır<sup>38,53</sup>.

#### **t(8;21)(q22;q22) AML1-ETO**

Akut myeloid lösemi 1 (AML1) geni aynı zamanda "polyoma enhancer binding protein 2 subunit-a" (PEB2a) ya da "core binding factor subunit A2" (CBFA2) olarak da tanımlanır ve 150kb'lık bölgeyi kapsayan 9 ekzondan oluşur. "Eight twenty one" (ETO) geni ise 87 kb'lık bir bölgeyi kapsayan 13 ekzondan oluşur. AML1 löküsü t(8;21) translokasyonu dışında 1p36, 5q13, 14q22, 15q22, 17q11 ve 20p13 loküsleri ile de tekrar düzenlenebilmektedir. AML-ETO translokasyonlu vakalar iyi prognoz ile uyumlu olup teröpatik ajanlara iyi yanıt verirler ve transkriplerinin hepsinin PCR ile tespit etmek mümkündür<sup>2,25,54,55</sup>.

#### **İnv(16)(p13;q22) CFBF-MYH11**

16. kromozomun perisentrik inversyonu anormal eozinofil AML-M4E0 ile uyumlu olduğu gösterilmiştir. Kromozom 16 da oluşan oluşan inversyon sonucunda "core binding factor  $\beta$  subunit"(CBFB) geni ile "myozin ağır zincir 11"(MYH11) genleri arasında bir füzyon geni oluşur ve meydana gelen kırık noktalarına göre 10 civarında farklı füzyon transkriptleri oluşur. AML lerde yaklaşık % 10 civarında bulunur ve iyi prognozla uyumludur. Sitogenetik olarak tespit edilmesi oldukça güç olup FISH yada RT-PCR ile tespit edilmesi daha efektif olmaktadır<sup>56,57</sup>.

#### **RT-PCR ve Diğer Moleküler Düzensizlikler**

Reverse transkriptaz-polimerase chain reaction (RT-PCR) füzyon genlerinin ekspresse ettiği transkriptlerin saptanmasında gerek sitogenetik, gerekse mole-

küler sitogenetik (FISH) yöntemlere göre üstün yönleri vardır. Bu üstünlüğün nedeni bir milyon hücreden bir tanesindeki değişimi bile saptama olanağına sahip olmasıdır. RT-PCR tedavi sonrası minimal rezidüel hastalığın farklı terapötikler ile karşılaştırılması olarak takibi açısından da oldukça etkili bir yöntemdir. Füzyon transkripleri açısından sonucun negatif olması sağ kalımın uzun süreli olması anlamı taşıyacağı gibi, yüksek oranda pozitif olması ise kısa sağ kalımın lehine olarak değerlendirilecektir<sup>58,59</sup>. Kromozomal kaynaklı sayı ve yapı kusurlarının yanı sıra, çocukluk çağı lösemilerinde özellikle bazı tümör supressör genlerinde oluşan delesyon yada mutasyonlar da görülmektedir. Bunlar başlıca p53, p19, p16 ve BCL-2 genlerinde görülmektedir ve örneğin p16 tümör supressör genindeki homozigot delesyonun karsinogenik sürecin erken aşamalarında rol aldığı ve ALL'lerde kötü prognoz ile uyumlu olduğu bilinmektedir<sup>58,60</sup>.

Sonuç olarak tedavi stratejileri açısından maximum kür etkisi ve terapinin minimum toksitesi açısından da öneme sahiptir. Son zamanlarda "real-time kantitatif PCR"ın geliştirilmesi ile RT-PCR da kantitatif ölçümlerin yapılabilmesi ve "mikroarray" yöntemi ile de gen ekspresyonlarının aynı anda yüzlerce gen üzerinde bakılabilmesi açısından çok önemli gelişmeler olmuş böylece yeni tanı, takip ve tedavi yaklaşımlarının geliştirilmesi açısından önemli mesafeler kazanılmıştır.

#### **Kaynaklar**

1. Rubnitz JE, Pui CH. Recent advances in the treatment and understanding of childhood acute lymphoblastic leukaemia. *Cancer Treat Rev* 2003; 29: 31-44.
2. Ma SK, Wan TS, Chan LC. Cytogenetics and molecular genetics of childhood leukemia. *Hematol Oncol* 1999; 17: 91-105.
3. Suk WA, Murray K, Avakian MD. Environmental hazards to children's health in the modern world. *Mutat Res* 2003; 544: 235-42.
4. Boice JD Jr, Tawn EJ, Winther JF, Donaldson SS, Green DM, Mertens AC, Mulvihill JJ, Olsen JH, Robison LL, Stovall M. Genetic effects of radiotherapy for childhood cancer. *Health Phys* 2003; 85: 65-80.
5. Mizutani S. Recent advances in the study of genetic and environmental risk factors of childhood leukemia. *Acta Paediatr Taiwan* 2003; 44:130-4.
6. Krajinovic M, Labuda D, Sinnett D. Childhood acute lymphoblastic leukemia: genetic determinants of susceptibility and disease outcome. *Rev Environ Health* 2001; 16:263-79.
7. Nordgren A, Schoumans J, Söderhall S, Nordenskjöld M, Blenow E. Interphase fluorescence in situ hybridization and spectral karyotyping reveals hidden genetic aberrations in children with acute lymphoblastic leukemia and a normal banded karyotype. *Br J Haematol* 2001; 114:786-93.
8. Zeleznik-Le NJ, Harden AM, Rowley JD. 11q23 translocations split the "AT-hook" cruciform DNA-binding region and the transcriptional repression domain from the activation domain of the mixed-lineage leukemia (MLL) gene. *Proc Natl Acad Sci* 1994; 91: 10610-4.

## Çocuklukçağı Lösemilerindeki Genetik Değişiklikler

9. Mikhail FM, Serry KA, Hatem N, Mourad ZI, Farawela HM, Kaffash DM, Coignet L, Nucifora G. AML1 gene over-expression in childhood acute lymphoblastic leukemia. *Leukemia* 2002; 16: 658-68.
10. Rubnitz JE, Raimondi SC, Halbert AR, Tong X, Srivastava DK, Razzouk BI, Pui CH, Downing JR, Ribeiro RC, Behm FG. Characteristics and outcome of t(8;21)-positive childhood acute myeloid leukemia: a single institution's experience. *Leukemia* 2002; 16: 2072-7.
11. Colby-Graham MF, Chordas C. The childhood leukemias. *J Pediatr Nurs* 2003; 18: 87-95.
12. Duchayne E, Fenneteau O, Pages MP, Sainy D, Arnoulet C, Dastugue N, Garand R, Flandrin G. Acute megakaryoblastic leukaemia: a national clinical and biological study of 53 adult and childhood cases by the Groupe Francais d'Hematologie Cellulaire (GFHC). *Leuk Lymphoma* 2003; 44: 49-58.
13. Kanerva J, Vettenranta K, Autio K, Knuutila S, Saarinen-Pihkala UM. Minimal residual disease by metaphase FISH in children with ALL: clonal cells during or after chemotherapy may not predict relapse. *Leukemia Res* 2002; 26: 545-50.
14. Martinez-Ramirez A, Urioste M, Contra T, Cantalejo A, Tavares A, Portero JA, Lopez-Ibor B, Bernacer M, Soto C, Cigudosa JC, Benitez J. Fluorescence in situ hybridization study of TEL/AML1 fusion and other abnormalities involving TEL and AML1 genes. Correlation with cytogenetic findings and prognostic value in children with acute lymphocytic leukemia. *Haematologica* 2001; 86: 1245-53.
15. Arber DA, Stein AS, Carter NH, Ikle D, Forman SJ, Slovak ML. Prognostic impact of acute myeloid leukemia classification. Importance of detection of recurring cytogenetic abnormalities and multilineage dysplasia on survival. *Am J Clin Pathol* 2003; 119: 672-80.
16. Iyer RV, Sait SN, Matsui SI, Block AW, Barcos M, Slack JL, Wetzler M, Baer MR. Massive hyperdiploidy and tetraploidy in acute myelocytic leukemia and myelodysplastic syndrome. *Cancer Genet Cytogenet* 2004; 148: 29-34.
17. Simmons HM, Oseth L, Nguyen P, O'Leary M, Conklin KF, Hirsch B. Cytogenetic and molecular heterogeneity of 7q36/12p13 rearrangements in childhood AML. *Leukemia* 2002; 16: 2408-16.
18. Zwaan CM, Kaspers GJ, Pieters R, Hahlen K, Huismans DR, Zimmermann M, Harbott J, Slater RM, Creutzig U, Veerman AJ. Cellular drug resistance in childhood acute myeloid leukemia is related to chromosomal abnormalities. *Blood* 2002; 100: 3352-60.
19. Heerema NA, Sather HN, Sensel MG, Lee MK, Hutchinson RJ, Nachman JB, Reaman GH, Lange BJ, Steinherz PG, Bostrom BC, Gaynon PS, Uckun FM. Abnormalities of chromosome bands 13q12 to 13q14 in childhood acute lymphoblastic leukemia. *J Clin Oncol* 2000; 18: 3837-44.
20. Raimondi SC, Mathew S. Conventional cytogenetic techniques in the diagnosis of childhood acute lymphoblastic leukemia. *Methods Mol Biol* 2003; 220: 73-82.
21. Pui CH. Genetic studies in acute lymphoblastic leukemia. *Acta Paediatr Taiwan* 2000; 41: 303-7.
22. Scholz I, Popp S, Granzow M, Schoell B, Holtgreve-Grez H, Takeuchi S, Schrappe M, Harbott J, Teigler-Schlegel A, Zimmermann M, Fischer C, Koeffler HP, Bartram CR, Jauch A. Comparative genomic hybridization in childhood acute lymphoblastic leukemia: correlation with interphase cytogenetics and loss of heterozygosity analysis. *Cancer Genet Cytogenet* 2001; 124: 89-97.
23. Jarosova M, Holzerova M, Jedlickova K, Mihal V, Zuna J, Stary J, Pospisilova D, Zemanova Z, Trka J, Blazek J, Pikalova Z, Indrak K. Importance of using comparative genomic hybridization to improve detection of chromosomal changes in childhood acute lymphoblastic leukemia. *Cancer Genet Cytogenet* 2000; 123: 114-22.
24. Endo C, Oda M, Nishiuchi R, Seino Y. Persistence of TEL-AML1 transcript in acute lymphoblastic leukemia in long-term remission. *Pediatr Int* 2003; 45: 275-80.
25. Viehmann S, Teigler-Schlegel A, Bruch J, Langebrake C, Reinhardt D, Harbott J. Monitoring of minimal residual disease (MRD) by real-time quantitative reverse transcription PCR (RQ-RT-PCR) in childhood acute myeloid leukemia with AML1/ETO rearrangement. *Leukemia* 2003; 17: 1130-36.
26. Cazzaniga G, Lanciotti M, Rossi V, Di Martino D, Arico M, Valsecchi MG, Basso G, Masera G, Micalizzi C, Biondi A. Prospective molecular monitoring of BCR/ABL transcript in children with Ph+ acute lymphoblastic leukaemia unravels differences in treatment response. *Br J Haematol* 2002; 119: 445-53.
27. Pui CH, Chessells JM, Camitta B, Baruchel A, Biondi A, Boyett JM, Carroll A, Eden OB, Evans WE, Gardner H, Harbott J, Harms DO, Harrison CJ, Harrison PL, Heerema N, Janka-Schaub G, Kamps W, Masera G, Pullen J, Raimondi SC, Richards S, Riehm H, Sallan S, Sather H, Shuster J, Silverman LB, Valsecchi MG, Vilmer E, Zhou Y, Gaynon PS, Schrappe M. Clinical heterogeneity in childhood acute lymphoblastic leukemia with 11q23 rearrangements. *Leukemia* 2003; 17: 700-6.
28. Chessells JM, Swansbury GJ, Reeves B, Bailey CC, Richards SM. Cytogenetics and prognosis in childhood lymphoblastic leukaemia: results of MRC UKALL X. Medical Research Council Working Party in Childhood Leukaemia. *Br J Haematol* 1997; 99: 93-100.
29. Raimondi SC, Pui CH, Hancock ML, Behm FG, Filatov L, Rivera GK. Heterogeneity of hyperdiploid (51-67) childhood acute lymphoblastic leukemia. *Leukemia* 1996; 10: 213-24.
30. Forestier E, Gustafsson G, von Heideman A, Heim S, Hernell O, Mitelman F, Nordenson I, Swolin B, Soderhall S. Prognostic impact of bone marrow karyotype in childhood acute lymphoblastic leukaemia: Swedish experiences 1986-91. *Acta Paediatr* 1997; 86: 819-25.
31. Jadhav M, Cushing B, Özdemir Ö, Mohamed A, Ravindranath Y, Savaşan S. Clonal trisomy 11 in a child with acute leukemia: G Banding vs. FISH. *Med Pediatr Oncol* 2001; 37: 474-6.
32. Loncarevic IF, Roitzheim B, Ritterbach J, Viehmann S, Borkhardt A, Lampert F, Harbott J. Trisomy 21 is a recurrent secondary aberration in childhood acute lymphoblastic leukemia with TEL/AML1 gene fusion. *Gene Chromosomes Canc* 1999; 24: 272-7.
33. Berger R. Acute lymphoblastic leukemia and chromosome 21. *Cancer Genet Cytogenet* 1997; 94: 8-12.
34. Betts DR, Kingston JE, Dorey EL, Young BD, Webb D, Katz FE, Gibbons B. Monosomy 20: a nonrandom finding in childhood acute lymphoblastic leukemia. *Genes Chromosomes Cancer* 1990; 2: 182-5.
35. Riesch M, Niggli FK, Leibundgut K, Caflisch U, Betts DR. Loss of X chromosome in childhood acute lymphoblastic leukemia. *Cancer Genet Cytogenet* 2001; 125: 127-9.
36. Martin PL, Look AT, Schnell S, Harris MB, Pullen J, Shuster JJ, Carroll AJ, Pettenati MJ, Rao PN. Comparison of fluorescence in situ hybridization, cytogenetic analysis, and DNA index analysis to detect chromosomes 4 and 10 aneuploidy in pediatric acute lymphoblastic leukemia: a Pediatric Oncology Group study. *J Pediatr Hematol Oncol* 1996; 18: 113-21.
37. Baranger L, Baruchel A, Leverger G, Schaison G, Berger R. Leukemia. Monosomy-7 in childhood hemopoietic disorders. *Leukemia* 1990; 4: 345-9.
38. Forestier E, Heim S, Blennow E, Borgstrom G, Holmgren G, Heinonen K, Johannsson J, Kerndrup G, Andersen MK, Lundin C, Nordgren A, Rosenquist R, Swolin B, Johannsson B; Nordic Society of Paediatric Haematology and Oncology (NOPHO); Swedish Cytogenetic Leukaemia Study Group (SCLSG); NOPHO Leukaemia Cytogenetic Study Group (NLCSG). Cytogenetic abnormalities in childhood acute mye-

- loid leukaemia: a Nordic series comprising all children enrolled in the NOPHO-93-AML trial between 1993 and 2001. *Br J Haematol* 2003; 121: 566-77.
38. Aktas D, Tunchilek E, Cetin M, Hicsommez G. Tetrasomy 8 as a primary chromosomal abnormality in a child with acute megakaryoblastic leukemia. a case report and review of the literature. *Cancer Genet Cytogenet* 2001; 126: 166-8.
  39. Aonuma K, Komiyama A, Akabane T. Pseudo-Chediak-Higashi anomaly in acute myeloid leukemia (M2) of childhood. *Acta Paediatr Jpn* 1990; 32:651-5.
  40. Schoch C, Haase D, Haferlach T, Gudat H, Buchner T, Freund M, Link H, Lengfelder E, Wandt H, Sauerland MC, Löffler H, Fonatsch C. Fifty-one patients with acute myeloid leukemia and translocation t(8;21)(q22;q22): an additional deletion in 9q is an adverse prognostic factor. *Leukemia* 1996; 10: 1288-95.
  41. Lewis ME, Solh H, Poon A, Dube ID. Secondary acute non-lymphocytic leukemia with monosomy 7 arising 9 years after acute lymphoblastic leukemia in childhood. *Cancer Genet Cytogenet* 1991; 55: 85-8.
  42. Başaran N, Acar H, Artan S, Silahtaroglu A. Teorik ve pratik floresan in situ hibridizasyon (FISH). 1. baskı. Eskişehir: ETAM AŞ; 1996.
  43. Mathew S, Raimondi SC. FISH, CGH, and SKY in the diagnosis of childhood acute lymphoblastic leukemia. *Methods Mol Biol* 2003; 220: 213-33.
  44. Chang H, Wechalekar A, Li L, Reece D. Molecular cytogenetic abnormalities in patients with concurrent chronic lymphocytic leukemia and multiple myeloma shown by interphase fluorescence in situ hybridization: evidence of distinct clonal origin. *Cancer Genet Cytogenet* 2004; 48: 44-8.
  45. König M, Reichel M, Marschalek R, Haas OA, Strehl S. A highly specific and sensitive fluorescence in situ hybridization assay for the detection of t(4;11)(q21;q23) and concurrent submicroscopic deletions in acute leukaemias. *Br J Haematol* 2002; 116: 758-64.
  46. Rubnitz JE, Downing JR, Pui CH, Shurtleff SA, Raimondi SC, Evans WE, Head DR, Crist WM, Rivera GK, Hancock ML, Boyett JM, Buijs A, Grosveld G, Behm FG. TEL gene rearrangement in acute lymphoblastic leukemia: a new genetic marker with prognostic significance. *J Clin Oncol* 1997; 15: 1150-7.
  47. Borkhardt A, Cazzaniga G, Viehmann S, Valsecchi MG, Ludwig WD, Burci L, Mangioni S, Schrappe M, Riehm H, Lampert F, Basso G, Masera G, Harbott J, Biondi A. Incidence and clinical relevance of TEL/AML1 fusion genes in children with acute lymphoblastic leukemia enrolled in the German and Italian multicenter therapy trials. *Associazione Italiana Ematologia Oncologia Pediatrica and the Berlin-Frankfurt-Munster Study Group. Blood* 1997; 90: 571-7.
  48. Sharma P, Jarvis A, Jauch A, St Heaps L, Shaw P, Smith A. Complex variant t(4;11) characterized by fluorescence in situ hybridization in infant acute lymphoblastic leukemia. *Cancer Genet Cytogenet* 2001; 127: 177-80.
  49. Corral J, Lavenir I, Impy H, Warren AJ, Forster A, Larson TA, Bell S, McKenzie AN, King G, Rabbitts TH. An MLL-AF9 fusion gene made by homologous recombination causes acute leukemia in chimeric mice: a method to create fusion onco-genes. *Cell* 1996; 85: 853-61.
  50. Ribeiro RC, Broniscer A, Rivera GK, Hancock ML, Raimondi SC, Sandlund JT, Crist W, Evans WE, Pui CH. Philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic leukemia in children: durable responses to chemotherapy associated with low initial white blood cell counts. *Leukemia* 1997; 11: 1493-6.
  51. Pui CH, Ribeiro RC, Campana D, Raimondi SC, Hancock ML, Behm FG, Sandlund JT, Rivera GK, Evans WE, Crist WM, Krance R. Prognostic factors in the acute lymphoid and myeloid leukemias of infants. *Leukemia* 1996; 10: 952-6.
  52. Melnick A, Licht JD. Deconstructing a disease: RARalpha, its fusion partners, and their roles in the pathogenesis of acute promyelocytic leukemia. *Blood* 1997; 93: 3167-215.
  53. Leblanc T, Berger R. Molecular cytogenetics of childhood acute myelogenous leukaemias. *Eur J Haematol* 1997; 59: 1-13.
  54. Gamedinger U, Teigler-Schlegel A, Pils S, Bruch J, Viehmann S, Keller M, Jauch A, Harbott J. Cryptic chromosomal aberrations leading to an AML1/ETO rearrangement are frequently caused by small insertions. *Genes Chromosomes Cancer* 2003; 36: 261-72.
  55. Gad SG, Callen DF, Kuss B, Downing JR, Behm F, Head D, Ribeiro RC, Raimondi SC. Identification of an inversion 16 coexisting with an isochromosome 22q by in situ hybridization in a case of childhood AML M4e. *Leukemia* 1993; 7: 1658-62.
  56. Hayashi Y, Hanada R, Yamamoto K. Chromosome abnormalities and prognosis in childhood acute leukemia. *Acta Paediatr Jpn* 1991; 33: 497-506.
  57. Cerveira N, Ferreira S, Doria S, Veiga I, Ferreira F, Mariz JM, Marques M, Castedo S. Detection of prognostic significant translocations in childhood acute lymphoblastic leukaemia by one-step multiplex reverse transcription polymerase chain reaction. *Br J Haematol* 2000; 109: 638-40.
  58. Schlieben S, Borkhardt A, Reinisch I, Ritterbach J, Janssen JW, Ratei R, Schrappe M, Repp R, Zimmermann M, Kabisch H, Janka-Schaub G, Bartram CR, Ludwig WD, Riehm H, Lampert F, Harbott J. Incidence and clinical outcome of children with BCR/ABL-positive acute lymphoblastic leukemia (ALL). A prospective RT-PCR study based on 673 patients enrolled in the German pediatric multicenter therapy trials ALL-BFM-90 and CoALL-05-92. *Leukemia* 1996; 10: 957-63.
  59. Seeger K, Kreuzer KA, Lass U, Taube T, Buchwald D, Eckert C, Korner G, Schmidt CA, Henze G. Molecular quantification of response to therapy and remission status in TEL-AML1-positive childhood ALL by real-time reverse transcription polymerase chain reaction. *Cancer Res* 2001; 61: 2517-22.