

ÖZGÜN ARAŞTIRMA / ORIGINAL ARTICLE

Akut lenfoblastik lösemili hastalarda MYC gen bölgesindeki yeniden düzenlenmelerin konvansiyonel sitogenetik ve floresan in situ hibridizasyon yöntemleriyle incelenmesi

Detection of MYC gene rearrangements by conventional cytogenetics and fluorescent in situ hybridization in patients with acute lymphoblastic leukemia cases

Seda Eren^{1,2}, Ayşe Çırakoğlu^{1,6}, Dilhan Kuru¹, Zafer Başlar³, Ömer Devocioğlu⁴,
Meliha Nalçacı⁵, Seniha Hacıhanefioğlu¹

ÖZET

Amaç: Bu çalışmada akut lenfoblastik lösemili (ALL) hastalarda MYC gen bölgesindeki yeniden düzenlenmelerin konvansiyonel sitogenetik ve interfaz FISH yöntemleriyle incelenmesi amaçlanmıştır.

Yöntemler: Çalışma, ALL tanısıyla laboratuvarımıza gönderilen 25 olgudan alınan kemik iliği örneğinde gerçekleştirildi. On dört çocukluk çağı ve 11 yetişkin ALL hastası incelendi. Konvansiyonel sitogenetik inceleme için G bantlama yöntemi, Floresan in situ hibridizasyon (FISH) yöntemi için MYC breakapart probu (Cytocell) kullanıldı.

Bulgular: Toplam 25 olgunun 2'sinde (%8) değerlendirilebilecek metafaz elde edilemedi. Kromozom analizi gerçekleştirilen 23 olgunun 9'unda (%39,1) normal karyotip saptanırken, 6 olguda kromozom sayı anomalileri, 4 olguda yapı ve 4 olguda ise hem sayı hem de yapı anomalileri gözlemlendi. MYC gen bölgesini içine alan tek sitogenetik anomali olarak bir olguda (%4) t(8;14)(q24;q32) saptandı. Olguların tümünde FISH analizinden sonuç alındı ve 3 olguda (%12) MYC bölgesinde FISH yöntemi ile yeniden düzenlenme olduğu gösterildi.

Sonuç: İki yöntem karşılaştırıldığında MYC gen bölgesinin yeniden düzenlenmelerinin gösterilmesinde FISH yönteminin daha duyarlı olduğu, ancak konvansiyonel sitogenetik yöntemlerin de kromozomlarda meydana gelen tüm değişimlerin ortaya konmasında etkili olduğu gözlemlendi. Bu nedenle tek bir anomali araştırılan durumlarda dahi iki yöntemin birlikte kullanımının daha etkili olacağı sonucuna varıldı.

Anahtar kelimeler: Akut lenfoblastik lösemi, MYC, sitogenetik, floresan in situ hibridizasyon

ABSTRACT

Objective: The aim of this study is to investigate rearrangements at the region of MYC gene by conventional cytogenetics and interphase FISH methods in patients with acute lymphoblastic leukemia (ALL).

Methods: The study was carried out on bone marrow specimens of 25 ALL patients who were referred to our laboratory. Fourteen children and 11 adult ALL cases were examined. Conventional cytogenetic analysis was performed using G banding technique and fluorescence in situ hybridization technique was applied using MYC breakapart probe (Cytocell).

Results: Totally, in 2 of 25 cases available metaphases were not obtained. While in 9 of 23 cases were found to have normal karyotype (39.1%), numerical chromosomal abnormalities were detected in 6 cases, structural abnormalities in 4 and both numerical and structural abnormalities were found in 4 cases.

In one case (4%) t(8;14)(q24;q32) was found as a cytogenetic aberration in which MYC gene locus involved. FISH analysis was performed successfully in all cases and MYC rearrangements were found in 3 cases (12%) by FISH method.

Conclusion: By comparing two techniques, it was observed that FISH method showed more sensitivity, however conventional cytogenetic techniques were also effective to reveal all changes of the chromosomes. Therefore, we concluded that it would be more efficient to use of these two techniques together. *J Clin Exp Invest* 2015; 6 (1): 21-26

Key words: Acute lymphoblastic leukemia, MYC, cytogenetics, fluorescent in situ hybridization

¹ İstanbul Üniversitesi, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Tıbbi Biyoloji AD, İstanbul, Türkiye

² Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Genetik AD, Kocaeli, Türkiye

³ İstanbul Üniversitesi, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları AD, Hematoloji Bilim Dalı İstanbul, Türkiye

⁴ İstanbul Üniversitesi, İstanbul Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları AD, İstanbul, Türkiye

⁵ İstanbul Üniversitesi, İstanbul Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları AD, Hematoloji BD İstanbul, Türkiye

⁶ Yakın Doğu Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Genetik AD, Lefkoşa, KKTC

Correspondence: Ayşe Çırakoğlu,

İstanbul Üniversitesi, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Tıbbi Biyoloji Anabilim Dalı Email: aysecirakoglu@yahoo.com

Received: 14.01.2015, Accepted: 13.02.2015

Copyright © JCEI / Journal of Clinical and Experimental Investigations 2015, All rights reserved

GİRİŞ

Akut lenfoblastik lösemi (ALL), kemik iliğinden köken alan progenitör lenfoid hücrelerin artmasıyla seyreden malin bir hastalıktır. ALL, çocukluk çağında en sık gözlenen kanser türü olup, tüm kanserlerin %30'unu, tüm lösemilerin ise %75-80'ini oluşturmaktadır. Yetişkinlerde ise lösemilerin % 15'ini oluşturmaktadır [1-3].

ALL'nin önemli belirteçlerinden biri lösemik hücrelerde meydana gelen kromozom anomalileri ve genetik değişimlerdir [3,4]. Yapılan çalışmalar, ALL'ye özgü tekrarlayan birçok kromozom sayı ve yapı anomalisi olduğunu ortaya koymuştur. Bu anomalilerin tanımlanması, hastalığın moleküler genetiği ve hematopatolojisinin anlaşılmasına önemli katkılar sağlamıştır [5-8].

MYC onkogenini (avian myelocytomatosis viral oncogene homolog) içine alan 8q24 bölgesinin yeniden düzenlenmeleri ALL'de sık görülen genetik değişimler arasında yer almaktadır. MYC geninin kodladığı protein, çok işlevli bir çekirdek fosfoproteinini olup hücre döngüsünün ilerleyişinde ve apoptozda rol oynar. Bu genin onkogenik aktivasyon kazanmasına neden olan yeniden düzenlenmeler; t(2;8)(p11;q24), t(8;14)(q24;q32) ve t(8;22)(q24;q11) yetişkin ALL olgularının %5'inde, çocukluk çağı ALL olgularının da %2-5'inde gözlenmektedir [8,9].

Akut lenfoblastik lösemili hastalarda sitogenetik analiz, hem hastalığın patofizyolojisinin anlaşılması hem de prognoz açısından büyük öneme sahiptir [10]. ALL'de gözlenen kromozom anomalilerinin saptanması için konvansiyonel sitogenetik ve FISH yöntemleri kullanılmaktadır. Konvansiyonel sitogenetik inceleme tüm kromozomların incelenmesine olanak sağladığı için daha bilgi verici olsa da hem teknik kısıtlamaları hem de çözünürlüğünün kısıtlı olması nedeniyle tamamlayıcı yöntemlere gerek duyulmaktadır. İnterfaz FISH yöntemiyle metafaz elde etmeye gerek olmadan araştırılmak istenen kromozom anomalisi veya gen bölgesi görüntülenmektedir [11].

Bu çalışmada, akut lenfoblastik lösemili hastalarda konvansiyonel sitogenetik yöntemlerle olguların kromozom analizi, interfaz FISH yöntemiyle de MYC gen bölgesindeki yeniden düzenlenmelerin araştırılması ve her iki yöntemle elde edilen sonuçların karşılaştırılması amaçlanmıştır.

YÖNTEMLER

Olgular

Çalışma, İ.Ü. Cerrahpaşa Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Hematoloji Bilim Dalı, İstanbul Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Hematoloji Bilim Dalı ile İstanbul Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı'ndan laboratuvarımıza ALL tanısıyla gönderilen toplam 25 hastanın kemik iliği örneğinde gerçekleştirilmiştir. Olgu grubunu, 14 çocukluk çağı, 11 yetişkin ALL hastası oluşturmuştur. Çocuk ALL olgu grubunu 10 erkek, 4 kız, erişkin olgu grubunu ise 7 erkek, 4 kadın hasta oluşturmuştur. Çalışma için etik kurul onay raporu ve hastalar veya hasta yakınlarının tümünden bilgilendirilmiş onam alınmıştır.

Yöntem

Sitogenetik analiz için G-bantlama, MYC gen bölgesindeki yeniden düzenlenmeleri araştırmak amacıyla da interfaz FISH yöntemi uygulanmıştır.

Sitogenetik analiz

Kemik iliği aspirasyon biyopsi örneklerine gece boyu kolsemid inkübasyonu ve 24 saatlik kültür yöntemi ile GTL bantlama yöntemi uygulanmıştır. Her hastadan metafaz sayısına ve kalitesine bağlı olarak 3- 35 (ort. 19,1) metafaz analiz edilmiştir. Analiz edilen metafazlar ISCN 2013'e göre değerlendirilmiştir [12].

FISH yöntemi

MYC gen bölgesindeki yeniden düzenlenmeleri tespit etmek amacıyla MYC breakapart probu (Cyto-cell) kullanılmıştır. İnceleme Nikon Eclipse E600W floresan mikroskopunda 100X objektif'te DAPI/FITC/Texas Red üçlü filtre kullanılarak gerçekleştirilmiş ve Applied Imaging Powergene otomatik görüntüleme sistemi ile fotoğraflanmıştır. Her hasta için 200 interfaz nükleusu ve bazı hastalarda gözlenebilen metafazlar değerlendirmeye alınmıştır. Sinyaller, Ventura ve ark.nın çalışmasındaki kriterlere göre değerlendirilmiştir [13].

İstatistiksel analiz olarak, tanımlayıcı istatistikler yapılmış, olguların sayı ve yüzdeleri verilmiştir.

BULGULAR

Olgu grubumuzu oluşturan 25 olgunun 2'sinde (%8) değerlendirilebilecek kalitede metafaz elde edile-

memiştir. Sitogenetik analizi gerçekleştirilen 23 olgunun 9'unda normal karyotip saptanırken, 6 olguda kromozom sayısı anomalileri, 4 olguda yapı, 4 olguda ise hem sayı hem de yapı anomalileri gözlenmiştir. Dört olguda kompleks karyotip gözlenmiştir.

Kromozom anomalisi saptanan olguların 10'unda klonal anomali içeren metafazlarda hipodiploidi (35-45), 2'sinde de hiperdiploidi (47-67) gözlenmiştir. Hiperdiploidi gözlenen iki olguda ortak olarak 11, 17, 21 ve 22. kromozomların trizomisi bulunmuştur. Ayrıca 13, 19 ve 21. kromozomların monozomisi 2'şer olguda gözlenmiştir.

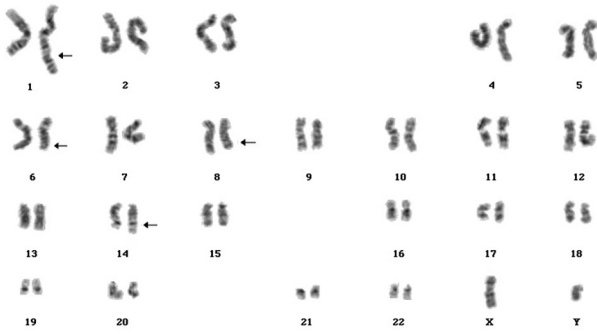
Klonal yapı anomalileri olarak add(1)(q42), add(11)(q23), add(11)(q25), t(9;22)(q34;q11), dup(1)(q23q32), del(6)(q23), t(8;14)(q24;q32), t(4;6)(q35;q24), del(3)(q13q23), del(9)(q11q21) ve add(6)(q12) gözlenmiştir (Tablo 1).

Tüm olguların FISH analizlerinden sonuç elde edilmiştir. FISH uygulanan 25 olgunun 3'ünde (%12) MYC bölgesinde yeniden düzenlenme olduğu bulunmuştur. Olgulara ait karyotip ve FISH sonuçları Tablo 1'de özetlenmektedir.

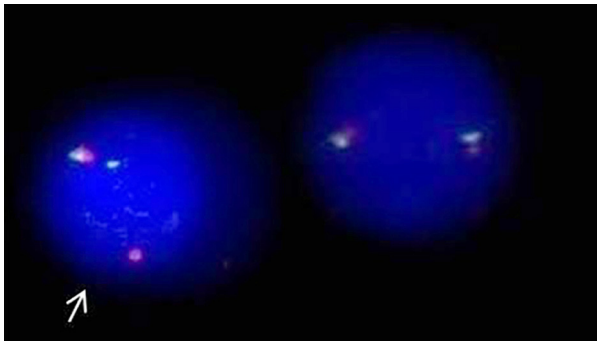
Tablo 1. 25 ALL olgusuna ait sitogenetik ve FISH sonuçları

Olgu No	Yaş (yıl)	Cinsiyet	Karyotip	FISH (MYC yeniden düzenlenme)
1	44	E	46,XY[16]	-
2	11	K	47~53,XX,add(1)(q42)[20],+11[15],add(11)(q23)[18],-13[3],+14[8],+17[6],+21[10],+21[5],+22[2],+mar1[3],+mar2[2],+mar3[2][cp20]	-
3	7	E	DMB*	-
4	0,1	K	38~42,XX,-15[cp3]/46,XX[16]	-
5	28	E	38~45,XY,-4[4],-6[4],-7[3],-8[3],-13[3],-16[3],-19[4],-20[3][cp11]/46,XY[10]	-
6	32	K	41~46,XX,add(11)(q25)[3],-17[4],-19[9],+mar1[9],+mar2[8][cp9]/46,XX[3]	+
7	31	E	42~46,XY,-21[cp3]/46,XY[29]	-
8	54	K	45,XX,t(9;22)(q34;q11)[cp2]/46,XX[16]	-
9	24	K	92,XXXX[2]/46,XX[17]	-
10	6	E	46,XY[27]	-
11	16	E	46,XY[29]	-
12	27	E	40~46,XY,dup(1)(q23q32)[25],del(6)(q23)[3],t(8;14)(q24;q32)[21][cp25]	+
13	18	E	46,XY[20]	-
14	7	E	46~60,<2n>,XY,+5[2],+11[2],+17[2],+18[2],+21[2],+22[2],+mar2[2][cp3]/46,XY[20]	-
15	22	E	46,XY[3]	-
16	10	K	46,XX[19]	+
17	22	E	46,XY,t(4;6)(q35;q24)[4]/46,XY[12]	-
18	13	E	46,XY[18]	-
19	11	E	44~46,XY,-21[cp3]/46,XY[19]	-
20	2	E	46,XY[15]	-
21	26	E	DMB*	-
22	15	E	38~45,XY,-22[cp3]/46,XY[18]	-
23	20	K	46,XX[17]	-
24	4	E	45~46,XY,+3[2],del(3)(q13q23)[2],del(9)(q11q21)[4],+mar2[2][cp5]/46,XY[16]	-
25	17	K	39~45,XX,add(6)(q12)[cp2]/46,XX[1]	-

*DMB: Değerlendirilecek metafaz bulunamadı, E: Erkek, K: Kadın



Şekil 1. Olgu 12'ye ait 46,XY,dup(1)(q23q32),del(6)(q23),t(8;14)(q24;q32) gösteren G bantlı karyotip örneği. Değişime uğrayan kromozomlar okla gösterilmiştir



Şekil 2. Olgu 12'ye ait FISH uygulanan interfaz nükleusları. MYC gen bölgesinde yeniden düzenlenme olan nükleus okla gösterilmiştir

TARTIŞMA

Genetik değişimler, birçok hematolojik kanser türünde olduğu gibi ALL'de de hastalığın patogenezinin açıklanması, seyri ve tedavisinin belirlenmesinde önemli rol oynamaktadır. Bu değişimler, kromozom düzeyinde görülebildiği gibi gen düzeyinde de meydana gelebilmektedir. Kromozom düzeyinde olan değişimler çoğu zaman konvansiyonel sitogenetik yöntemlerle saptanabilmektedir. Ancak kriptik bazı değişimlerin saptanmasında bu yöntemler yetersiz kalmakta, bu durumlarda da moleküler sitogenetik yöntemlere başvurulmaktadır [2,4]. MYC gen bölgesindeki yeniden düzenlenmeler ALL hastalarında gözlenen genetik değişimler arasında yer almaktadır. ALL'de MYC geni ile ilişkili değişiklikler; yetişkin ALL olgularının %5'inde, çocukluk çağındakilerin ise %2-5'inde bulunan t(8;14)(q24;q32), t(8;22)(q24;q11) ve t(2;8)(p12;q24) translokasyonları olarak bildirilmektedir [7-9,14]. Lökomogenezde rolü olduğu düşünülen bu yeniden düzenlenmeler, MYC geninin ifadesinin değişmesine neden olmaktadır [8].

Bu çalışmada, 25 ALL olgusunda konvansiyonel sitogenetik yöntemler ve FISH yöntemi kullanılarak MYC gen bölgesindeki yeniden düzenlenmeler araştırılmıştır. Olguların %92'sinde kromozom analizi, %100'ünde ise FISH yöntemiyle sonuç elde edilmiştir. FISH analizi ile 3 olguda (%12) MYC gen bölgesindeki yeniden düzenlenme olduğu saptanmıştır. Kromozom analizi sonuçlarına göre ise kromozom elde edilen 23 olgunun sadece birinde (%4,3) MYC yeniden düzenlenmesiyle ilişkili bir kromozom anomalisi gözlenmiştir (olgu no:12).

ALL olgularında MYC bölgesini içine alan anomaliler arasında en sık gözlemlendiği bildirilen [6,9] t(8;14)(q24;q32) bulgusuna sahip olguda ek olarak dup(1)(q23q32) ve del(6)(q23) anomalileri de saptanmıştır (Şekil-1). Bu olguda FISH yöntemiyle de MYC gen bölgesinde yeniden düzenlenme pozitif sonuç vermiştir (Şekil-2). Literatürde, t(8;14)(q24;q32) anomalisi taşıyan bazı ALL olgularında da bu bulguların ek anomali olarak gözlemlendiği bildirilmiştir [6]. FISH ile MYC yeniden düzenlenmesi pozitif olarak saptanan diğer iki olgudan birinde normal karyotip bulunurken birinde kompleks karyotip gözlenmiştir. Ancak bu olgunun karyotipinde ALL'de tekrarladığı bildirilen anomaliler gözlenmemiştir. Daha önce yapılan çalışmalarda MYC gen bölgesinin yeniden düzenlenmesine neden olan kromozom anomalilerinin görülme sıklığı %5 civarlarında bildirilmiştir [6,8,9]. Bizim olgularımızda gözlenen %4,3 oranı bu sıklığa yakın bir oran olarak bulunmuştur. Yaptığımız literatür çalışmasında MYC gen bölgesinin yeniden düzenlenmelerinin konvansiyonel sitogenetik ve FISH yöntemlerinin karşılaştırıldığı bir çalışmaya rastlanmamıştır. Çalışmamızda FISH yöntemiyle MYC yeniden düzenlenmeleri için %12 olarak saptanan sıklığın, bu gen bölgesinde meydana gelen submikroskopik değişikliklerden kaynaklandığı düşünülmektedir.

Kromozom analizi sonuçlarına göre, klonal kromozom anomali sıklığı %56 bulunmuştur. Bu oran, çocuk ALL olgularımızda %53,8, yetişkin olgularda %70 olarak dağılım göstermiştir. Çocukluk çağı ALL olgularında yapılan çalışmalarda bu oran değişkenlik göstermektedir [14-22]. Silva ve ark. bu oranı oldukça yüksek (%92.3) olarak bildirmişlerdir [17]. Shaikh ve ark ise bu oranı %48 olarak saptamışlardır [19]. Yetişkin olgularımızda saptadığımız oran, Gmidene ve ark'nın [14] çalışmasındaki orana (%76) yakın olarak bulunmuştur.

Kromozom analizi gerçekleştirilen çocuk olgularımızın ikisinde (%17,4) hiperdiplodi gözlenmiştir. Hiperdiplodi, ALL'de sık görülen ve prognostik öneme sahip bulgular arasında bildirilmektedir [4,6,10].

Hiperdiploidili olgularımızın ikisinde de kromozom sayısı yüksek hiperdiploidiye (>50) uymaktaydı. Kromozom sayısı 50'den fazla olan (>50) hiperdiploidilerin çocukluk çağındaki ALL olgularında daha sık bulunduğu ve daha iyi prognoza işaret ettiği bildirilmektedir [4,6,20]. Çalışmamızda çocuk ALL grubunda saptanan >50 hiperdiploidi görülme oranı (%17,4) Li ve ark.'nın [21] bildirdiği (%17,5) oranla büyük benzerlik göstermektedir. Her iki olgumuzda ortak olarak 11, 17, 21 ve 22. kromozomların artışı saptanmıştır. 17, 21 ve 22. kromozomların artışları yüksek hiperdiploidili olgularda sıklıkla artış gösteren kromozomlar arasında yer almaktadır [4,6,14]. Ayrıca her iki olgunun karyotipinde kromozom yapı anomalisi de bulunmuştur.

Çalışmamızda hipodiploidi görülme oranı %43,5 ve diğer çalışmalardan daha yüksek olarak bulunmuştur. Hipodiploidi için literatürde rastladığımız en yüksek oran Settin ve ark.'nın çalışmasında bildirilen %37,5'dir [18]. Diğer çalışmalarda bu oran daha düşük (%2-10) olarak rapor edilmiştir [6,10,14,15,20].

Üç veya daha fazla kromozom yapı anomalisinin bir arada bulunduğu karyotipler kompleks karyotip olarak değerlendirilmekte ve kötü prognozla ilişkilendirilmektedir [23]. Bu çalışmada 4 olguda (%17,4) kompleks karyotip gözlenmiştir. Kompleks karyotip saptanan olgulardan birinde daha önce de belirtildiği gibi MYC gen bölgesiyle ilişkili olan t(8;14)(q24;q32) bulgusu yer almıştır. Konvansiyonel sitogenetik yöntemlerle bu anomali ve ek anomaliler (dup(1)(q23q32) ve del(6)(q23)) tanımlanabilmiş, FISH yöntemiyle sadece MYC yeniden düzenlenmesi açısından değerlendirilebilmiştir.

Çalışmamızda konvansiyonel sitogenetik incelemeyle saptanan diğer kromozom yapı anomalileri; add(1)(q42), del(3)(q13q23), t(4;6)(q35;q24), add(6)(q12), del(9)(q11q21), t(9;22)(q34;q11), add(11)(q23) ve çeşitli marker kromozomlardır. ALL olgularında en sık gözlenen kromozom yapı anomalileri arasında yer alan t(9;22)(q34;q11) [16, 20, 21] bizim olgularımızın sadece birinde gözlenmiştir. Bir olguda gözlenen 11q23 kırık noktasının anomalileri de ALL olgularında sık gözlenen bulgular arasında bildirilmektedir [4,6,16-19].

FISH yöntemi, kriptik değişimlerin saptanmasında oldukça etkili ve duyarlı bir yöntemdir. Ayrıca kromozom eldesine gerek olmadan kısa sürede, incelenmek istenen hedef bölgeye özgü sonuç elde edilebilmektedir. MYC gen bölgesindeki yeniden

düzenlenmelerin konvansiyonel sitogenetik ve moleküler sitogenetik yöntemlerle karşılaştırmalı olarak incelendiği bu çalışmada FISH yöntemi 3 olguda pozitif sonuç verirken konvansiyonel yöntemle tek olguda bu bölgeyi içine alan anomali bulunmuştur. Ayrıca kromozom elde edilemeyen 2 olguda bu bölgede MYC gen bölgesinde bir değişim olmadığı gösterilmiştir. Ancak kromozom analiziyle MYC gen bölgesini içine alan tek anomaliye sahip olguda t(8;14)(q24;q32) bulgusuna ek anomaliler gösterilmiştir. Yine MYC açısından bir değişim göstermeyen 13 olguda kromozom sayı ve yapı anomalileri bulunmuştur. Bu anomaliler arasında t(9;22)(q34;q22) ya da hiperdiploidi gibi, ALL için prognostik öneme sahip anomaliler de yer almaktadır. Ayrıca ALL'de sık gözlenen anomaliler arasında yer almayan bazı kromozom anomalileri de gözlenmiştir ki bu anomaliler, hastalığın patogenezinin aydınlatılmasında potansiyel öneme sahip olabilmektedir.

Yapılan literatür araştırmasında, daha önce MYC yeniden düzenlenmeleri için konvansiyonel sitogenetik ve FISH yöntemleriyle karşılaştırmalı olarak yapılan bir çalışmaya rastlanmamıştır. Bu nedenle elde edilen verilerle ALL genetiği ile ilgili çalışmalara katkıda bulunulacağı düşünülmektedir.

Sonuç olarak, bu çalışmada hem kromozom analizi hem de FISH yöntemiyle incelenen 25 olgudan her iki yöntemle elde ettiğimiz bulgular değerlendirildiğinde, kromozom analiziyle ALL için prognostik öneme sahip bazı bulgular elde edildiğini, ayrıca sık gözlenen anomaliler arasında bildirilmeyen ama hastalığın moleküler patogenezinin aydınlatılmasında potansiyel öneme sahip olabilecek bazı kromozom anomalilerinin gösterildiğini ifade edebiliriz. FISH yöntemi değerlendirildiğinde, kromozom analiziyle sadece bir olguda (%4) gösterilen MYC gen bölgesini içine alan değişimler, olguların %12'sinde gözlenmektedir. Ayrıca hiç metafaz elde edilemeyen olgularda da FISH yöntemiyle sonuç alınmıştır. Yine de kromozom analiziyle rastgele olan ve olmayan tüm kromozom düzensizlikleri belirlenebildiği için konvansiyonel sitogenetik yöntemler ve FISH yönteminin birlikte kullanılması daha iyi bir yaklaşım olacaktır.

TEŞEKKÜR

Bu çalışma İstanbul Üniversitesi, Bilimsel Araştırma Projeleri Birimi tarafından desteklenmiştir (Proje No:T-1506).

KAYNAKLAR

1. Bassan R, Gatta G, Tondini C, Willemze R. Adult acute lymphoblastic leukaemia. *Crit Rev Oncol Hematol* 2004;50:223-261.
2. Başlar Z. Erişkinlerde Akut Lösemiler. Hematolog olmayanlar için hematolojik maligniteler. İstanbul Üniversitesi Sürekli Tıp Eğitimi Etkinlikleri Sempozyum Dizisi 2005;45:171-180.
3. Harrison CJ. Acute lymphoblastic leukemia. *Clin Lab Med* 2011;31:631-647.
4. Harrison CJ, Johansson B. Acute Lymphoblastic Leukemia. Heim S, Mitelman F. (eds). In *Cancer Cytogenetics*. 3rd edn. New Jersey: Wiley-Blackwell, 2009;233-296.
5. Kebriaei P, Anastasi J, Larson R.A. Acute lymphoblastic leukaemia: diagnosis and classification. *Best Pract Res Clin Haematol* 2002;15:597-621.
6. Faderi S, O'Brien S, Pui CH, et al. Adult acute lymphoblastic leukemia: concepts and strategies. *Cancer* 2010;116:1165-1176.
7. Durak AB, Saydam G. Akut lenfoblastik lösemi: Sitogenetik incelemeler ve klinik önemi. *Türkiye Klinikleri J Hem Onc-Special topics* 2010;3:85-91.
8. Boxer LM, Dang CV. Translocations involving c-myc and c-myc function. *Oncogene* 2001;20:5595-5610.
9. Delgado MD, León J. Myc roles in hematopoiesis and leukemia. *Genes Cancer* 2010;1:605-616.
10. Onciu M. Acute lymphoblastic leukemia. *Hematol Oncol Clin North Am* 2009;23:655-674.
11. Soysal Y, Bahçe M, Yakıcıer M.C, et al. Lösemilerin genetik tanısında sitogenetik ve floresan in situ hibridizasyon yöntemlerinin etkinliğinin değerlendirilmesi. *Kocatepe Tıp Dergisi* 2009;10:41-47.
12. Shaffer L.G, McGowan-Jordan J, Schmid M (eds). *ISCN(2013): An International System for Human Cytogenetic Nomenclature*. Basel: Karger, 2013;39-120.
13. Ventura R.A, Martin-Subero J.I, Jones M, et al. FISH analysis for the detection of lymphoma-associated chromosomal abnormalities in routine paraffin-embedded tissue. *J Mol Diagn* 2006;8:141-151.
14. Gmidène A, Sennana H, Elghezal H, et al. Cytogenetic analysis of 298 newly diagnosed cases of acute lymphoblastic leukaemia in Tunisia. *Hematol Oncol* 2008;26:91-97.
15. Gil EA, Lajus TBP, de Moura TMO, et al. Banding cytogenetic analysis in pediatric patients with acute lymphoblastic leukemia (ALL) in a Brazilian population. *Mol Cytogenetics* 2013;6:37.
16. Mazloumi S.H.M, Madhumathi D.S, Appaji L, Prasanakumari. Combined Study of Cytogenetics and Fluorescence in Situ Hybridization (FISH) Analysis in Childhood Acute Lymphoblastic Leukemia (ALL) in a Tertiary Cancer Centre in South India. *Asian Pac J Cancer Prev* 2012;13:3825-3827.
17. Silva ML, Ornellas de Souza MH, Ribeiro RC, et al. Cytogenetic analysis of 100 consecutive newly diagnosed cases of acute lymphoblastic leukemia in Rio de Janeiro. *Cancer Genet Cytogenet* 2002;137:85-90.
18. Settin A, Al Haggar M, Al Dosoky T, et al. Prognostic Cytogenetic Markers in Childhood Acute Lymphoblastic Leukemia. *Indian J Pediatr* 2007;74:255-263.
19. Shaikh MS, Sarwer AS, Khurshid M, Fadoo Z. Chromosomal abnormalities in Pakistani children with acute lymphoblastic leukemia. *Asian Pac J Cancer Prev* 2014;15:3907-3909.
20. Safaei A, Shahryari J, Farzaneh M.R, et al. Cytogenetic findings of patients with acute lymphoblastic leukemia in Fars Province. *Iran J Med Sci* 2013;38:301-307.
21. Li X, Li J, Hu J, et al. A comprehensive cytogenetic classification of 1466 Chinese patients with de novo acute lymphoblastic leukemia. *Leukemia Research* 2012;36:720-726.
22. Andreasson P, Höglund M, Békássy AN, et al. Cytogenetic and FISH studies of a single center consecutive series of 152 childhood acute lymphoblastic leukemias. *Eur J Haematol* 2000;65:40-51.
23. Jarosova M, Holzerova M, Mihal V, et al. Complex karyotypes in childhood acute lymphoblastic leukemia: cytogenetic and molecular cytogenetic study of 21 cases. *Cancer Genet Cytogenet* 2003;145:161-168.