



ARAŞTIRMA MAKALESİ
RESEARCH ARTICLE
CBU-SBED, 2024, 11 (3): 334-339

Akut Miyeloid Lösemi’li Olgularda inv(3)/t(3;3) ile 7.Kromozomun Anomalilerinin Prognosa Etkisi

The Effect of inv(3)/t(3;3) and Chromosome 7 Abnormalities on Prognosis in Patients with Acute Myeloid Leukemia

Ayşe Gül Bayrak Tokaç^{1*}, Gülçin Bağatır¹, Simge Erdem², Kıvanç Çefle¹, Şükrü Öztürk¹, Mustafa Nuri Yenerel², Akif Selim Yavuz², Meliha Nalçacı², Şükrü Palanduz¹

¹İstanbul Üniversitesi, İstanbul Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları ABD., Tıbbi Genetik BD., İstanbul/Türkiye.
²İstanbul Üniversitesi, İstanbul Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları ABD., Hematoloji BD., İstanbul/Türkiye.

e-mail: abayrak@istanbul.edu.tr, gbgtr@hotmail.com, simge.erdem@istanbul.edu.tr, kcefle@gmail.com, sozturk@istanbul.edu.tr, mnyenerel@gmail.com, akifsyavuz@gmail.com, mnalçaci@istanbul.edu.tr, spalanduz@istanbul.edu.tr

ORCID: 0000-0003-2228-0632
ORCID: 0000-0002-4685-6686
ORCID: 0000-0001-8095-5445
ORCID: 0000-0002-9420-4543
ORCID: 0000-0002-8809-7462
ORCID: 0000-0002-6473-1342
ORCID: 0000-0001-9049-4654
ORCID: 0000-0002-2555-5024
ORCID: 0000-0002-9435-009X

*Sorumlu Yazar / Corresponding Author: Ayşe Gül Bayrak Tokaç
Gönderim Tarihi / Received:08.01.2024
Kabul Tarihi / Accepted:24.07.2024
DOI: 10.34087/cbusbed.1406447

Öz

Giriş ve Amaç: Akut Miyeloid Lösemi (AML), neoplastik klonal miyeloid kök hücrelerin aşırı üretimiyle karakterize bir kök hücre hastalığıdır. Etiyolojisindeki en önemli etkenler kromozom anomalileri veya izole gen mutasyonları yoluyla oluşan genetik bozukluklardır. Dünya Sağlık Örgütü’nün (DSÖ) sınıflandırmasına göre, AML’de görülen genetik anomalilerin tanımlanması, hastalığın risk sınıflandırmasında ve tedavi seçeneklerinin belirlenmesinde önemli bir rol oynar. DSÖ’nün sınıflandırmasında yer alan inv(3)(q21;q26.2)/t(3;3)(q21;q26.2), AML’li olguların %1-2’sinde görülür. Ayrıca, de novo yada tedavi sonrası Miyelodisplastik Sendrom’dan (MDS) ya da blast kriz Kronik Miyeloid Lösemi’den (KML) AML’ye dönüşüm gösteren olgularda da görülen bir anomalidir. De novo gelişen inv(3)/t(3;3), kemoterapiye yanıt vermeyen, prognozu kötü olan agresif bir lösemi formuna neden olur ve 5 yıllık yaşam süresi %10’dan azdır. İnv(3)/t(3;3) anomalisine sıklıkla monozomi 7 ya da del(7q) eşlik eder. Sekonder anomali olarak monozomi 7/del(7q)’nun varlığı; prognozu daha da kötüleştiren bir bulgudur. Bu anomaliye sahip olgularda kemoterapiye direnç sebebiyle en uygun tedavi seçeneğinin allojenik kök hücre transplantasyonu (Allo-KİT) olduğu bildirilmiştir.

Gereç ve Yöntemler: Bu çalışmada AML ve KML/MDS’den AML’ye transforme toplam 734 hastaya kemik iliğinden kromozom analizi yapıldı. Sonuçlar Uluslararası İnsan Sitogenomik Adlandırma Sistemi 2016’ya göre raporlandırıldı.

Bulgular: 734 hastanın 14’ünde inv(3)/t(3;3) tespit edildi. Bu 14 hastanın 8’inde inv(3)/t(3;3) tek anomali olarak saptandı. Geri kalan 6 hastada ise inv(3)/t(3;3) anomalisine monozomi 7, del(7)(q22), del(7)(p12) ve der(7) eşlik etti. Bu hastalardan monozomi 7 ve del(7)(p12) saptanan hastalar ex oldu. Allo-KİT yapılan iki hasta halen hayattadır.

Sonuç: Sonuç olarak bu anomalilerinin birlikte saptandığı durumlarda Allo-KİT hastayı yaşama bağlayan tek tedavi seçeneği olabilir.

Anahtar kelimeler: Akut Miyeloid Lösemi, inv(3)/t(3;3), monozomi 7, del(7q), allojenik kök hücre transplantasyonu

Abstract

Aim: Acute Myeloid Leukemia (AML) is stem cell disease characterized by overproduction of neoplastic clonal myeloid stem cells. Important factors in its etiology are disorders caused by chromosomal abnormalities or isolated gene mutations. According to the World Health Organization (WHO) classification, the identification of genetic abnormalities in AML plays an important role in risk stratification and determination of treatment options. One of these anomalies, inv(3)(q21q26.2)/t(3;3)(q21;q26.2), occurs in 1-2% of AML cases and in de novo/post-treatment Myelodysplastic Syndrome (MDS) or blast crisis Chronic Myeloid Leukemia (CML) to AML. De novo inv(3)/t(3;3) causes an aggressive form of leukemia that does not respond to chemotherapy and has a 5-year survival of less than 10%. The inv(3)/t(3;3) abnormality is often accompanied by monosomy 7/del(7q). The presence of this secondary abnormality worsens the prognosis. It has been reported that allogeneic stem cell transplantation (Allo-SCT) is the most appropriate treatment option in these cases due to resistance to chemotherapy.

Method: In this study, a total of 734 patients with AML and CML/MDS transformed to AML applied chromosome analysis from bone marrow samples. The results were reported according to the International Human Cytogenomic Nomenclature System 2016.

Results: Inv(3)/t(3;3) was detected in 14 of 734 patients. In 8 of these 14 patients, inv(3)/t(3;3) was the only abnormality. In the remaining 6 patients, inv(3)/t(3;3) abnormality was accompanied by monosomy 7, del(7)(q22), del(7)(p12) and der(7). Patients with monosomy 7 and del(7)(p12) died. Two patients who underwent Allo-SCT are still alive.

Conclusion: As a result, in cases where these abnormalities are found together, Allo-SCT is the only treatment that extending life time of patients.

Keywords: Acute Myeloid Leukemia, inv(3)/t(3;3), monosomy 7, del(7q), allogeneic stem cell transplantation

1. Giriş

Akut Miyeloid Lösemi (AML), neoplastik klonal miyeloid kök hücrelerin aşırı üretimiyle karakterize hematopoietik kök hücre hastalığıdır. Etiyolojisinde kemoterapi veya bazı kimyasal ajanlara maruziyetin etkili olduğu bildirilmekle birlikte hastalığın ortaya çıkmasındaki asıl neden kromozom anomalileri veya izole gen mutasyonları yoluyla oluşan genetik bozukluklardır [1]. Dünya Sağlık Örgütü'nün (DSÖ), miyeloid ve lenfoid neoplaziler başlığı altındaki sınıflandırmasına göre, AML'de görülen genetik anomaliler 'Tekrarlayan Genetik Anomalili AML' başlığı altında gruplandırılmıştır [2]. Bu anomalilerin tanımlanması, hastalığın risk sınıflandırmasında ve tedavi seçeneklerinin belirlenmesinde önemli rol oynar [1].

DSÖ'nün sınıflandırmasında yer alan inv(3)(q21q26.2) / t(3;3)(q21;q26.2), AML'li olguların %1-2'sinde görülen tekrarlayan nadir bir sitogenetik anomalidir [3]. De novo gelişebileceği gibi tedavi sonrası Miyelodisplastik Sendrom'dan (MDS) ya da blast kriz Kronik Miyeloid Lösemi'den (KML) AML'ye dönüşüm gösteren olgularda da görülebilir [3,4]. De novo gelişen inv(3)/t(3;3), kemoterapiye yanıt vermeyen, prognozu kötü olan agresif bir lösemi formuna neden olur ve 5 yıllık yaşam süresi %10'dan azdır [5,6,7]. Inv(3)/t(3;3) anomalisine sıklıkla (hastaların yaklaşık yarısında) monozomi 7 ya da del(7q) eşlik eder. Daha az sıklıkla eşlik eden sekonder anomaliler ise del(5q)

ve kompleks karyotiptir [3,7]. Sekonder anomali olarak monozomi 7/del(7q)'nun varlığı; prognozun daha kötü olmasına sebep olan ve ortalama yaşam süresini azaltan bir bulgudur [5]. Bu anomaliye sahip olgularda kemoterapiye direnç geliştiği için en uygun tedavi seçeneğinin allojenik kök hücre transplantasyonu (Allo KİT) olduğu bildirilmiştir [7].

Bu çalışmada, 734 AML ön tanı/tanılı olgu (KML ya da MDS'den transforme AML dahil) arasından inv(3)/t(3;3) ve 7.kromozomun anomalileri saptanan olgular tartışılmıştır.

2. Yöntem

İ.Ü.İstanbul Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları AD. Tıbbi Genetik Bilim Dalı Sitogenetik Laboratuvarına sitogenetik analiz için yönlendirilen AML ve KML/MDS'den AML'ye transforme toplam 734 hastanın kemik iliği örneklerine 24 saatlik senkronize ve 48 saatlik kemik iliği kültür yöntemi uygulandı. Daha önce yayınlanmış standart protokollere göre [8] rutin kromozom elde etme işlemleri (harvest, yayma ve GTL bantlama) sonrasında metafazlar Lucia Sitogenetik Analiz Sisteminde (Lucia Cytogenetics, Czech Republic) analiz edildi. Her hasta için en az 20 metafaz değerlendirildi ve en az 5 karyotip yapıldı.

Tablo 1. Hastaların klinik ve genetik bulguları ile prognozları.

No	Tanı	Yaş/ Cinsiyet	Tam kan sayımı		Sitogenetik sonuç	Prognoz
1	AML?	44/E	WBC	15,2x10 ³ /mL	45,XY,inv(3)(q21q26),-7 [20]	ex
			HGB	6,8g/dL		
			PLT	198x10 ³ /mL		
2	AML	36/E	WBC	17,6x10 ³ /mL	45,XY,t(3;3)(q21;q26),-7 [20]	ex
			HGB	7,2g/dL		
			PLT	223x10 ³ /mL		
3	KML→ AML	32/E	WBC	11,9x10 ³ /mL	45,XY,inv(3)(q21q26),-7, t(9;22)(q34;q11) [2] / 46,XY,inv(3)(q21q26),t(9;22)(q34;q11) [18]	ex
			HGB	6,1g/dL		
			PLT	310x10 ³ /mL		
4	AML	24/E	WBC	16,1x10 ³ /mL	46,XY,t(3;3)(q21;q26.2),del(7)(q22) [4] /46,XY [16]	Allo-KİT, hayatta
			HGB	7,1g/dL		
			PLT	232x10 ³ /mL		
5	Akut Lökoz	26/K	WBC	28.550x10 ³ /mL	46,XX,inv(3)(q21q26),del(7)(p12) [19] /46,XX [1]	ex
			HGB	5.5g/dL		
			PLT	68x10 ³ /mL		
6	AML	46/E	WBC	1.9x10 ³ /mL	46,XY,inv(3)(q21q26.2),der(7p),der(14)t(14;14) [15] / 46,XY [5]	Allo-KİT, hayatta
			HGB	7.5 g/dL		
			PLT	64x10 ³ /mL		

WBC; Beyaz kan hücreleri, HGB; hemoglobin, PLT; platelet

Uluslararası İnsan Sitogenomik Adlandırma Sistemi (International System for Human Cytogenetic Nomenclature, ISCN) 2016'ya göre karyotipler tanımlandı ve raporlandırıldı. Çalışma için İstanbul Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan onay alındı (Karar tarih/sayı: 17.11.2023/23).

3. Bulgular ve Tartışma

3.1 Bulgular:

Kromozom analizi yapılan 734 hastadan inv(3)/t(3;3) ve 7.kromozomun anomalileri saptanan altısının klinik ve genetik bulguları ile prognozları Tablo 1'de özetlenmiştir.

Olgu-1: 44 yaşında erkek hastadan, hematoloji polikliniğinde yapılan tetkikler sonrası AML ön tanısı ile kemik iliği aspirasyonu yapıldı. Tanı anında kemik iliği materyalinde yapılan kromozom analizi sonucunda tüm metafazlarda 45,XY,inv(3)(q21q26),-7 [20] karyotip özelliği saptandı. Hasta tanıyı takip eden 3. ayda ex oldu.

Olgu-2: 36 yaşında erkek hastaya, yapılan tetkikler sonrası AML ön tanısı ile kemik iliği aspirasyonu yapıldı. Tanı anında kemik iliği materyalinden yapılan sitogenetik analizde tüm metafazlarda 45,XY,t(3;3)(q21;q26),-7 [20] saptandı. Hasta iki kür kemoterapi tedavisi aldı ancak tanıyı takip eden 11. ayda ex oldu.

Olgu-3: KML tanısı ile hematoloji polikliniğinde takip edilen 32 yaşında erkek hastada 4 aylık İmaninib Mesilat (IM) tedavisi sonrasında kemik iliğinde yapılan kromozom analizinde 46,XY,t(9;22)(q34;q11) [17] / 46,XY [3] tespit edildi. Tedavisinin devam ettiği 12.ayında hasta blast krize girdi ve yapılan sitogenetik analizde 45,XY,inv(3)(q21q26),-7,t(9;22)(q34;q11) [2] / 46,XY,inv(3)(q21q26),t(9;22)(q34;q11) [18] karyotipi saptandı. Tanıyı takip eden ikinci yılında hasta ex oldu.

Olgu-4: 24 yaşında erkek hastaya, yapılan tetkikler sonrası AML ön tanısı ile kemik iliği aspirasyonu yapıldı. Tanı anında kemik iliği materyalinden yapılan sitogenetik analizde 46,XY,t(3;3)(q21;q26.2),del(7)(q22) [4] / 46,XY [16] karyotip özelliği tespit edildi. Tanıyı takip eden bir yıl içinde Allo KİT yapılan hasta halen hayatta ve yıllık takipleri devam etmektedir.

Olgu-5: Hematoloji polikliniğine başvuran 26 yaşında kadın hastada, yapılan tetkikler sonrası Akut Lökoz ön tanısı ile kemik iliği aspirasyonu yapıldı. Tanı anında kemik iliği materyalinden yapılan sitogenetik analizde 46,XX,inv(3)(q21q26),del(7)(p12) [19] / 46,XX [1] karyotip özelliği saptandı. Hasta tanı konulmasını takip eden birinci ayda ex oldu.

Olgu-6: 46 yaşında erkek hasta, kilo kaybı, iştahsızlık ve gribal enfeksiyon şikayetleri ile iç hastalıkları polikliniğine başvurdu ve yapılan

tetikler sonrası hematoloji polikliniğine yönlendirildi. Hastadan AML ön tanısı ile kemik iliği aspirasyonu yapıldı. Tanı anında kemik iliği materyalinden yapılan sitogenetik analizde 46,XY,inv(3)(q21q26.2),der(7p),der(14)t(14;14)[15]/46,XY [5] karyotip özelliği saptandı. AML-M₄ tanısı ile takip edilen hastaya bir yıl içinde Allo KİT yapıldı. Hastanın nakil sonrası kemik iliğinden kromozom analizi sonucu 46,XY olarak saptandı. Hasta halen hayatta ve yıllık takipleri devam etmektedir.

3.2 Tartışma:

Hematolojik malignitelerin patogeneğinde kromozomlarda oluşan inversiyon ve translokasyonlar yoluyla çoğu zaman onkogenik füzyon genleri meydana gelir. Füzyon gen ürünlerinin oluşmadığı durumlarda ise maligniteye neden olan transformasyonun mekanizmaları genellikle bilinmemektedir [9]. Füzyon gen ürününün oluşmadığı anomalilerden biri inv(3)/t(3;3) anomalisidir [2]. Hem inversiyon hem de translokasyon; 3q21'e lokalize GATA2 geninin enhancerının 3q26'ya lokalize MDS1 ve EVI1 Kompleks Lokus (MDS1 and EVI1 Complex Locus -MECOM) genine yer değiştirmesine neden olur [10]. MECOM geni, farklı promotörlerden kopyalanan MDS1-EVI1, MDS1 ve EVI1 transkriptlerini kodlar ve farklı protein izoformları oluşturur [10,11]. Bir protoonkogen olan, Ekotopik virüs entegrasyon bölgesi 1 (Ectopic Viral Integration site-1-EVI1), hematopoietik kök hücrelere özgü ekspresyona sahip bir transkripsiyon faktörünü kodlar [12] ve anormal aktivasyonu miyeloid lösemilerin gelişiminde önemli bir rol oynar [12,13]. inv(3)/t(3;3) ile onkogenik GATA2'nin yeniden konumlanması sonucu MECOM ekspresyonu aktive olur ve aynı anda GATA2 haploin yetmezliği (ekspresyonunu ortadan kaldır) sağlanır [2]. Normal hematopoietik gelişim için önemli bir transkripsiyon faktörünü kodlayan GATA2 alelinin kaybı, inv(3)/t(3;3) anomalilerine sahip AML'lerde EVI1'in transformasyon kabiliyetini artırır [10]. AML'li hastalarda EVI1 geni tedaviye yanıtı değerlendirmek ve sağkalım için önemlidir ve yeni tanı olgularda risk değerlendirmesini yaparken yararlanılması gereken prognostik bir gösterge olarak bildirilmiştir [14]. Bu anormal aktivasyon sıklıkla t(3;3)/inv(3) ile meydana gelir [15,1]. Literatürde bu hastaların büyük çoğunluğunda tespit edilen mikromegakaryositlerin de tanıya yardımcı bir belirteç olarak kullanılabilmesi bildirilmiştir [7]. Monozomi 7/del(7q), MDS ve AML'de, de novo olguların yaklaşık %5'inde, mutajen maruziyetlerine bağlı lösemi gelişen olguların ise %11'inde görülür [16]. Monozomi 7, MDS'de del(7q)'ya göre AML'ye transformasyonda daha yüksek riskle ilişkili bulunmuştur [17]. Malignitenin gelişiminde ve ilerlemesinde primer ya da sekonder geniş bir spektrumda etkilidir [18]. Del(7q)

miyeloid neoplazmalarda yaygın görülen, neoplastik dönüşüme katkı mekanizması bilinmeyen bir anomalidir. Genellikle diğer kromozom anomalileriyle birlikte görülür [19]. 7 no'lu kromozomun tam ya da kısmi kaybının, tümör baskılayıcı genlerin haploin yetersizliğine neden olarak maligniteye yol açtığı, bu sebeple hastalığın daha kötü seyrettiği, tedaviye yanıtıza ve kısa yaşam süresine neden olduğu düşünülmektedir. 7q üzerinde yaygın delesyon bölgeleri ve bu bölgelere lokalize farklı genler karakterize edilmiştir. Bunlar arasında en sık görülenler 7q22 (EPO), 7q31 (MET) ve 7q36 (MLL3)'dır [20,21]. Del(7p) ise birçok miyeloid neoplazide de novo/tedaviyle ilişkili/nüks durumlarında görülmekle birlikte tek başına nadir olarak saptanan bir anomalidir. Analizlerde malign klonun çoğunluğunda tespit edildiğinde hastalığın progresyonu ve tedaviye direnç ile ilişkili olduğu bulunmuştur [22].

3q anomalilerine yüksek sıklıkta monozomi 7'nin eşlik etmesinden dolayı bu iki anomali arasında güçlü bir ilişki olduğu iddia edilmiştir [23]. Monozomi 7'nin, EVI1 geninin anormal aktivasyonunun saptandığı olgularda görülmesi, bu anomalinin AML'nin evrimine katkıda bulunduğunu düşündürmüştür [24]. inv(3)/t(3;3)'e ilave gelişen monozomi 7'nin varlığı daha kötü prognoza neden olur [23]. Böyle kötü prognoz belirteci olan sitogenetik anomalileri taşıyan AML hastalarında en iyi tedavi seçeneği Allo-KİT'tir. Çünkü bu sitogenetik anomaliler, standart kemoterapiye direnç gelişimine neden olur. Inv(3)/t(3;3) ve buna eşlik eden monozomi 7/del(7q) anomalisi de çok kötü prognoza sebep olan anomalilerden biridir [25].

Çalışmaya dahil edilen AML ve KML/MDS'den AML'ye transforme toplam 734 hastanın 14'ünde inv(3)/t(3;3) tespit edilmiştir. Bu 14 hastanın 8'inde inv(3)/t(3;3) tek anomali olarak saptanmıştır. Geri kalan 6 hastada ise inv(3)/t(3;3) anomalisine monozomi 7, del(7)(q22), del(7)(p12) ve der(7) eşlik etmiştir. Bu hastalardan monozomi 7 saptanan üçü ve del(7)(p12) saptanan hasta ex olmuştur. Allo-KİT yapılan iki hasta halen hayattadır.

4. Sonuç

Yapılan çalışmalar, de novo gelişen inv(3)/t(3;3)'e sahip olgularda ortalama yaşam süresinin 1-5 yıl arasında değişmekte olduğunu göstermiştir. Bu sebeple bu anomalilere sahip olgularda Allo-KİT yapılmasının en doğru tedavi seçeneği olacağı bildirilmektedir [7]. Kendi deneyimimizde göstermektedir ki inv(3)/t(3;3) ve 7 no'lu kromozomun anomalilerinin birlikte saptandığı durumlarda Allo-KİT hastayı yaşama bağlayan belki de tek tedavi seçeneğidir.

5. Teşekkürler

Yazarlar, Covid-19 pandemi sürecinde vefat eden Dr. Ali Ucur'a sitogenetik analizlerdeki büyük desteğinden dolayı teşekkür ederler.

Referanslar

- Pelcovits, A., & Niroula, R. (2020). Acute Myeloid Leukemia: A Review. *Rhode Island medical journal* (2013), 103(3), 38–40.
- Arber, D. A., Orazi, A., Hasserjian, R., Thiele, J., Borowitz, M. J., Le Beau, M. M., Bloomfield, C. D., Cazzola, M., & Vardiman, J. W. (2016). The 2016 revision to the World Health Organization classification of myeloid neoplasms and acute leukemia. *Blood*, 127(20), 2391–2405.
- Arber DA, Brunning RD, Le Beau MM, et al. Acute myeloid leukaemia (AML) and related precursor neoplasms. In: Swerdlow SH, Campo E, Harris NL, et al, eds. WHO classification of tumours of haematopoietic and lymphoid tissues. 4th ed. Lyon, France: IARC Press, 2008:110-44.
- Weisser, M., Haferlach, C., Haferlach, T., & Schnittger, S. (2007). Advanced age and high initial WBC influence the outcome of inv(3)(q21q26)/t(3;3)(q21;q26) positive AML. *Leukemia & lymphoma*, 48(11), 2145–2151.
- Lugthart, S., Gröschel, S., Beverloo, H. B., Kayser, S., Valk, P. J., van Zelderen-Bhola, S. L., Jan Ossenkoppele, G., Vellenga, E., van den Berg-de Ruitter, E., Schanz, U., Verhoef, G., Vandenberghe, P., Ferrant, A., Köhne, C. H., Pfreundschuh, M., Horst, H. A., Koller, E., von Lilienfeld-Toal, M., Bentz, M., Ganser, A., ... Döhner, H. (2010). Clinical, molecular, and prognostic significance of WHO type inv(3)(q21q26.2)/t(3;3)(q21;q26.2) and various other 3q abnormalities in acute myeloid leukemia. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*, 28(24), 3890–3898.
- Shi, G., Weh, H. J., Dührsen, U., Zeller, W., & Hossfeld, D. K. (1997). Chromosomal abnormality inv(3)(q21q26) associated with multilineage hematopoietic progenitor cells in 5-3hematopoietic malignancies. *Cancer genetics and cytogenetics*, 96(1), 58–63.
- Sun, J., Konoplev, S. N., Wang, X., Cui, W., Chen, S. S., Medeiros, L. J., & Lin, P. (2011). De novo acute myeloid leukemia with inv(3)(q21q26.2) or t(3;3)(q21;q26.2): a clinicopathologic and cytogenetic study of an entity recently added to the WHO classification. *Modern pathology : an official journal of the United States and Canadian Academy of Pathology, Inc*, 24(3), 384–389.
- Chan, L. C., Kwong, Y. L., Liu, H. W., Chan, T. K., Todd, D., & Ching, L. M. (1992). Cytogenetic analysis of hematologic malignancies in Hong Kong. A study of 98 cases. *Cancer genetics and cytogenetics*, 62(2), 154–159.
- Gröschel, S., Sanders, M. A., Hoogenboezem, R., de Wit, E., Bouwman, B., Erpelinck, C., van der Velden, V., Havermans, M., Avellino, R., van Lom, K., Rombouts, E. J., van Duin, M., Döhner, K., Beverloo, H. B., Bradner, J. E., Döhner, H., Löwenberg, B., Valk, P., Bindels, E., de Laat, W., ... Delwel, R. (2014). A single oncogenic enhancer rearrangement causes concomitant EVII and GATA2 deregulation in leukemia. *Cell*, 157(2), 369–381.
- Otteema, S., Mulet-Lazaro, R., Beverloo, H. B., Erpelinck, C., van Herk, S., van der Helm, R., Havermans, M., Grob, T., Valk, P., Bindels, E., Haferlach, T., Haferlach, C., Smeenk, L., & Delwel, R. (2020). Atypical 3q26/MECOM rearrangements genocopy inv(3)/t(3;3) in acute myeloid leukemia. *Blood*, 136(2), 224–234.
- Hinai, A. A., & Valk, P. J. (2016). Review: Aberrant EVII expression in acute myeloid leukaemia. *British journal of haematology*, 172(6), 870–878.
- Fontenay-Roupie, M., Bouscary, D., Melle, J., Viguié, F., Picard, F., Guesnu, M., & Dreyfus, F. (1997). Expression of the transcription factor Evi-1 in human erythroleukemia cell lines and in leukemias. *Hematology and cell therapy*, 39(1), 5–10.
- Russell, M., Thompson, F., Spier, C., & Taetle, R. (1993). Expression of the EVII gene in chronic myelogenous leukemia in blast crisis. *Leukemia*, 7(10), 1654–1657.
- Gröschel, S., Lugthart, S., Schlenk, R. F., Valk, P. J., Eiwen, K., Goudswaard, C., van Putten, W. J., Kayser, S., Verdonck, L. F., Lübbert, M., Ossenkoppele, G. J., Germing, U., Schmidt-Wolf, I., Schlegelberger, B., Krauter, J., Ganser, A., Döhner, H., Löwenberg, B., Döhner, K., & Delwel, R. (2010). High EVII expression predicts outcome in younger adult patients with acute myeloid leukemia and is associated with distinct cytogenetic abnormalities. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*, 28(12), 2101–2107.
- Fichelton, S., Dreyfus, F., Berger, R., Melle, J., Bastard, C., Miclea, J. M., & Gisselbrecht, S. (1992). Evi-1 expression in leukemic patients with rearrangements of the 3q25-q28 chromosomal region. *Leukemia*, 6(2), 93–99.
- Lawrie, A., Stevenson, D. A., Doig, T. N., Vickers, M. A., & Culligan, D. J. (2012). Acute myeloid leukemia presenting in a mother and daughter pair with the identical acquired karyotypic abnormality consisting of inversion 3q21q26 and monosomy 7: a review of possible mechanisms. *Cancer genetics*, 205(11), 599–602.
- Cordoba, I., González-Porras, J. R., Nomdedeu, B., Luño, E., de Paz, R., Such, E., Tormo, M., Vallespi, T., Collado, R., Xicoy, B., Andreu, R., Muñoz, J. A., Solé, F., Cervera, J., del Cañizo, C., & Spanish Myelodysplastic Syndrome Registry (2012). Better prognosis for patients with del(7q) than for patients with monosomy 7 in myelodysplastic syndrome. *Cancer*, 118(1), 127–133.
- Greenberg, P. L., Tuechler, H., Schanz, J., Sanz, G., Garcia-Manero, G., Solé, F., Bennett, J. M., Bowen, D., Fenaux, P., Dreyfus, F., Kantarjian, H., Kuendgen, A., Levis, A., Malcovati, L., Cazzola, M., Cermak, J., Fonatsch, C., Le Beau, M. M., Slovak, M. L., Krieger, O., ... Haase, D. (2012). Revised international prognostic scoring system for myelodysplastic syndromes. *Blood*, 120(12), 2454–2465.
- Hartmann, L., Haferlach, C., Meggendorfer, M., Kern, W., Haferlach, T., & Stengel, A. (2019). Myeloid malignancies with isolated 7q deletion can be further characterized by their accompanying molecular mutations. *Genes, chromosomes & cancer*, 58(10), 698–704.
- Mohanty, P., Korgaonkar, S., Shanmukhaiah, C., Ghosh, K., & Vundinti, B. R. (2016). Cytogenetic abnormalities and genomic copy number variations in EPO (7q22) and SEC-61(7p11) genes in primary myelodysplastic syndromes. *Blood cells, molecules & diseases*, 59, 52–57.
- Tripputi, P., Cassani, B., Alfano, R., Graziani, D., Cigognini, D., Doi, P., Bignotto, M., Corneo, G., & Coggi, G. (2001). Chromosome 7 monosomy and deletions in myeloproliferative diseases. *Leukemia research*, 25(9), 735–739.

22. Gur, H. D., Wang, S. A., Tang, Z., Hu, S., Li, S., Medeiros, L. J., & Tang, G. (2017). Clinical significance of isolated del(7p) in myeloid neoplasms. *Leukemia research*, 55, 18–22.
23. Medeiros, B. C., Kohrt, H. E., Arber, D. A., Bangs, C. D., Cherry, A. M., Majeti, R., Kogel, K. E., Azar, C. A., Patel, S., & Alizadeh, A. A. (2010). Immunophenotypic features of acute myeloid leukemia with inv(3)(q21q26.2)/t(3;3)(q21;q26.2). *Leukemia research*, 34(5), 594–597.
24. Nucifora G. (1997). The EVII gene in myeloid leukemia. *Leukemia*, 11(12), 2022–2031.
25. Poiré, X., Labopin, M., Polge, E., Volin, L., Finke, J., Ganser, A., Blaise, D., Yakoub-Agha, I., Beelen, D., Forcade, E., Lioure, B., Socié, G., Niederwieser, D., Labussière-Wallet, H., Maertens, J., Cornelissen, J., Craddock, C., Mohty, M., Esteve, J., & Nagler, A. (2020). The impact of concomitant cytogenetic abnormalities on acute myeloid leukemia with monosomy 7 or deletion 7q after HLA-matched allogeneic stem cell transplantation. *American journal of hematology*, 95(3), 282–294.

<http://edergi.cbu.edu.tr/ojs/index.php/cbusbed>
isimli yazarmın CBU-SBED başlıklı eseri bu
Creative Commons Alıntı-Gayriticari4.0
Uluslararası Lisansı ile lisanslanmıştır.

