

Vývoj komplexných chromozómových prestavieb u pacienta s ALL

Gabriela Veselá, Andrea Blahová, Alexandra Oravcová, Kristína Lengyelová, Alena Žákovičová, Kristína Juríková, Lenka Cicmanová-Palčová, Lucia Žideková, Ľubica Majerová, Renata Lukačková
Lekárska genetika, Medirex, a. s., Bratislava

V príspevku opisujeme zaujímavý prípad 63-ročného pacienta s diagnózou akútna lymfoblastová leukémia. Cytogenetickými metódami sme vyšetrovali karyotyp a identifikovali sme variantnú formu t(9;22) s chromozómom 2. Po 6 mesiacoch sme zaznamenali navyše dic(7;9). Pacientovi sme detegovali karyotyp 45, XY, dic(7;9) (p11;p11), der(9)t(9;22)(q34;q11)ins(9;2)(q34;p15p23), ktorý je spojený so zlou prognózou. Napriek tomuto faktoru je náš pacient po liečbe v remisii.

Kľúčové slová: akútna lymfocytová leukémia, cytogenetika, FISH, *BCR-ABL*, dicentrický chromozóm

Development of complex chromosome rearrangements in a patient with ALL

In the report, we describe an interesting case of 63-year old man with diagnosis of acute lymphoblastic leukaemia. We examined karyotype with cytogenetic methods and identified variant of t(9;22) with the chromosome 2. After 6 months, furthermore, we noticed dic(7;9). We determine the karyotype of the patient 45, XY, dic(7;9) (p11;p11), der(9)t(9;22)(q34;q11)ins(9;2)(q34;p15p23), which is linked with poor prognosis. Despite this fact, our patient is in remission after the treatment.

Keywords: acute lymphocytic leukaemia, cytogenetics, FISH, *BCR-ABL*, dicentric chromosome

NewsLab, 2019; roč. 10 (1): 51 – 55

Úvod

Akútna lymfoblastová leukémia (ALL) je ochorenie, ktoré vzniká malígnou transformáciou kmeňovej hematopoetickej bunky lymfoidnej línie a následne dochádza ku klonálnej proliferácii lymfoidných prekurzorov so zastavením diferenciácie na rôznych stupňoch diferenciácie lymfoidných blastov⁽¹⁾. Incidencia ochorenia má dva vrcholy, prvý je vo veku 4 až 5 rokov s incidenciou 5,3 na 100 000 obyvateľov a druhý vrchol sa nachádza okolo 50. roku života s incidenciou 2,3 na 100 000 obyvateľov za rok⁽²⁾.

Klasifikácia WHO delí ALL na B- a T-ALL podľa zasiahnutej bunkovej línie. Líniu B-ALL ďalej rozdeľuje na základe genetických zmien ako nešpecifikovanú alebo s rekurentnými genetickými abnormalitami (t(9;22)(q34.1;q11.2), t(v;11q23.3), t(12;21)(p13.2;q22.1), hyperdiploidia, hypodiploidia, t(5;14)(q31.1;q32.3), t(1;19)(q23;p13.3)⁽³⁾.

Stanovenie chromozómových aberácií má pri leukémii veľký význam pre prognózu a podanie správnej liečby. Typické chromozómové aberácie sa líšia v závislosti od veku pacienta a tiež bunkovej línie. ALL je najčastejšia malignita detských pacientov a vyskytujú sa pri nej typické aberácie ako t(12;21), t(1;19) a hyperploidia, ktoré sú u dospelých s touto diagnózou pozorované len zriedka⁽⁴⁾. Naopak, u dospelých ALL predstavuje len 20 % všetkých leukémií⁽⁵⁾.

Okolo 70 % dospelých s ALL má leukemické bunky s chromozómovými abnormalitami. Najčastejšiu aberáciu predstavuje t(9;22). Pri t(9;22) dochádza k zlomu a výmene častí dlhých ramien 9. a 22. chromozómu, čím vzniká fúzny gén *BCR-ABL*. Fúzny proteín produkovaný z tohto génu je aktívny onkoproteín s tyrozínkinázovou aktivitou, ktorý dáva leukemickým bunkám proliferáciu výhodu. Podľa konkrétneho miesta zlomu a procesovania mRNA môže vznikáť hybridný proteín *BCR-ABL* s veľkosťou 210 kDa (p210), 190 kDa (p190) a 230 kDa (p230). Pacienti s B-ALL majú prítomný p190 (skôr

u detí) alebo p210 (častejšie u dospelých). Klinické znaky u pacientov s B-ALL p190 a p210 boli veľmi podobné, mierne horší klinický výsledok bol pozorovaný u pacientov s p210⁽⁶⁾.

Translokácia t(9;22) existuje v dvoch formách – v jednoduchej a variantnej. V jednoduchej sa na nej zúčastňujú len dva chromozómy 9 a 22, a variantná zahŕňa okrem spomínaných chromozómov aj ďalší. Tyrozínkinázové inhibitory ako liečivá vhodné pri klasickej t(9;22) sú účinné aj pre variantné formy^(7,8).

Pri akútnych leukémiách je často zaznamenaná nadexpresia génu *WT1*. Gén *WT1* sa nachádza na krátkom ramene 11. chromozómu v oblasti 11p13. Ako transkripčný faktor má dôležitú úlohu pri kontrole proliferácie, diferenciácie a pri apoptóze. Stupeň jeho expresie je obzvlášť významný pri hematopoéze, keď je gén exprimovaný v nezrelých bunkách, a až po jeho poklese môže dôjsť k maturácii krvných elementov^(9,10). Samotný gén *WT1* predstavuje nešpecifický marker, keďže sa nespája len s jedným typom leukémie, avšak slúži ako terapeutický cieľ a znak na monitorovanie minimálnej reziduálnej choroby⁽⁹⁾.

Prognóza ALL sa odvíja od viacerých faktorov a zhoršuje sa s opakovanými atakmi leukémie na jedinca. Šancu na kompletnú remisiu znižuje vek pacienta, znížená tolerancia liečby a vyšší počet leukocytov.

Kazuistika

Muža vo veku 63 rokov v počiatku anamnézy v dôsledku epidermoidného karcinómu pravej podnebnéj mandle sledoval jeho spádový onkológ. Pacient podstúpil chemoterapiu a rádioterapiu, čo pravdepodobne následne vyvolalo myeloproliferatívnu neopláziu (MPN) s neprítomným filadelfským chromozómom (Ph). Od roku 2009 je vedený v hematologickej ambulancii s diagnózou esenciálna trombocytémia. V roku 2014 mu bola diagnostikovaná sekundárna myelofibróza.

O 3 roky, v roku 2017, bol u pacienta zaznamenaný prechod do B-bunkovej ALL. Na základe prítomnosti 21 % patologickej populácie B-lymfoblastov a na základe imunofenotypu (prítomné znaky CD10, CD19, TdT a neprítomný CD117) bola u pacienta potvrdená B-ALL.

Vzorky kostnej drene (KD) a periférnej krvi (PK) sme v našom laboratóriu prvýkrát vyšetrili v októbri 2017. Na základe genetickej analýzy boli zaznamenané patologické nálezy spojené s nepriaznivou prognózou. Leukémia u pacienta progredovala, na čo bola podaná silná liečba, ktorá viedla k hemotoxickému šoku a bol zaznamenaný zhoršený hematokryt. **Na obrázku 1** je znázornený vývoj liečby u pacienta. Prognóza je momentálne priaznivá, pretože pacient sa nachádza v stave remisie bez blastov.

Metódy

Cytogenetická analýza bola uskutočnená na vzorkách kostnej drene, spracovaných podľa štandardných cytogenetických postupov po 24-hodinovej kultivácii. Preparáty boli farbené Wrightovým roztokom. Následne bolo hodnotených 20 metafáz vo svetelnom mikroskope, ak to kvalita vzorky umožnila, a karyotyp bol zapísaný podľa *International system for human cytogenetic nomenclature* (ISCN)⁽¹²⁾.

Fluorescenčná *in situ* hybridizácia (FISH) sa uskutočnila na vzorkách KD alebo PK spracovaných podľa štandardných

postupov. Na detekciu aberácií na chromozómoch 2, 7, 9 a 22 boli použité špecifické lokusové sondy a celochromozómové sondy (WCPs). Prehľad sond je opísaný **v tabuľke 1**. Vo fluorescenčnom mikroskope bolo hodnotených 200 jadier.

Molekulová analýza bola uskutočnená pomocou metódy RT-PCR. Na detekciu génov *WT1* a *BCR-ABL* bol použitý kit Qiagen (Dy nex).

Výsledky

Vzorka pacienta bola vyšetrovaná v našom laboratóriu doposiaľ štyrikrát. Prvé vyšetrenie KD a PK sa uskutočnilo v októbri roku 2017 po prechode do ALL. Prehľad vyšetrení a ich výsledkov sa nachádza **v tabuľke 2**.

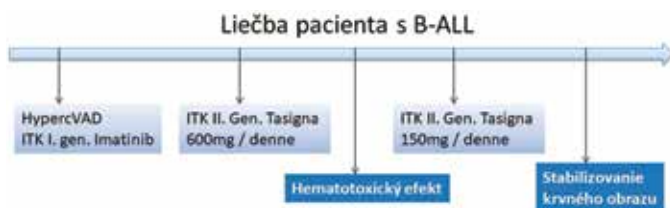
Cytogenetické a FISH vyšetrenie

Cytogenetickou analýzou sme pri prvom vyšetrení odhalili variantnú formu translokácie t(9;22) chromozómu, keď okrem chromozómov 9, 22 je do translokácie zahrnutý aj tretí – chromozóm 2. Došlo k inzercii časti krátkych ramien chromozómu 2 do chromozómu 9 v oblasti 9q34. Stanovili sme karyotyp 46, XY, der(9)t(9;22)(q34;q11)ins(9;2)(q34;p15p23) (**obrázok 2**).

Chromozómové aberácie pozorované na karyotype (**obrázok 2**) sme potvrdili FISH metódou. V 97 % jadier bola prítomná *BCR-ABL* fúzia (**obrázok 3**). Pomocou celochromozómových sond WCP 2 a WCP 9 sme odhalili inzerciu krátkych ramien chromozómu 2 do dlhých ramien chromozómu 9 (**obrázok 4**).

Pri kontrolnom vyšetrení po 6 mesiacoch sa napriek liečbe v patologickom klone okrem predchádzajúcich zmien objavila aj sekundárna aberácia v podobe dic(7;9). Pacient nemal ani jeden zdravý 9. chromozóm. Karyotyp pacienta (**obrázok 5**) sme určili ako 45, XY, dic(7;9)(p11;p11), der(9)t(9;22)(q34;q11)ins(9;2)(q34;p15p23).

Obrázok 1. Vývoj liečby u nášho pacienta s B-ALL



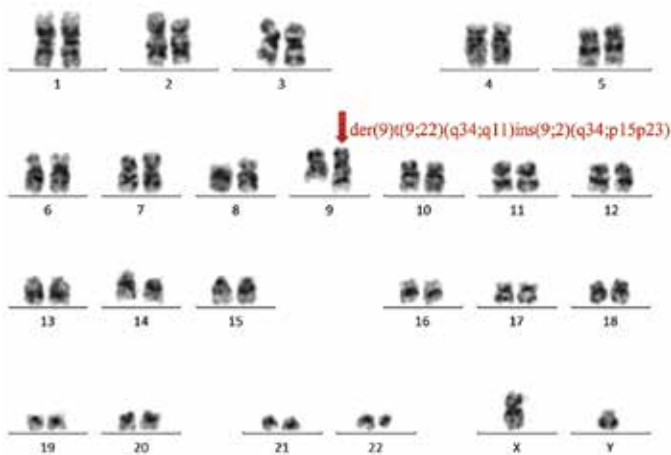
Tabuľka 1. Prehľad sond použitých na FISH analýzu

Typ	Názov	Výrobca	Farebné spektrum	Poznámka
lokusovo-špecifické sondy	XL BCR/ABL1 plus Translocation/Dual Fusion Probe	MetaSystems	ABL spectrum orange, BCR spectrum green	BCR-ABL
	Translocation/Dual ZytoLight® SPEC CDKN2A/CEN 9 Dual Color Probe	Zytovision	CDKN2A/CDKN2B spectrum green, D9Z1 spectrum orange	p16/c9
	XL 7q22/7q36 Deletion Probe	MetaSystems	D7Z1 spectrum aqua, 7q22(KMT2E) spectrum orange, 7q36(EZH2) spectrum green	c7/7q22/7q36
celochromozómové sondy (WCPs)	XCP 2 Green	MetaSystems	spectrum green	WCP2
	XCP 7 Orange	MetaSystems	spectrum orange	WCP7
	XCP 9 Green, XCP 9 Orange	MetaSystems	spectrum orange, spectrum green	WCP9

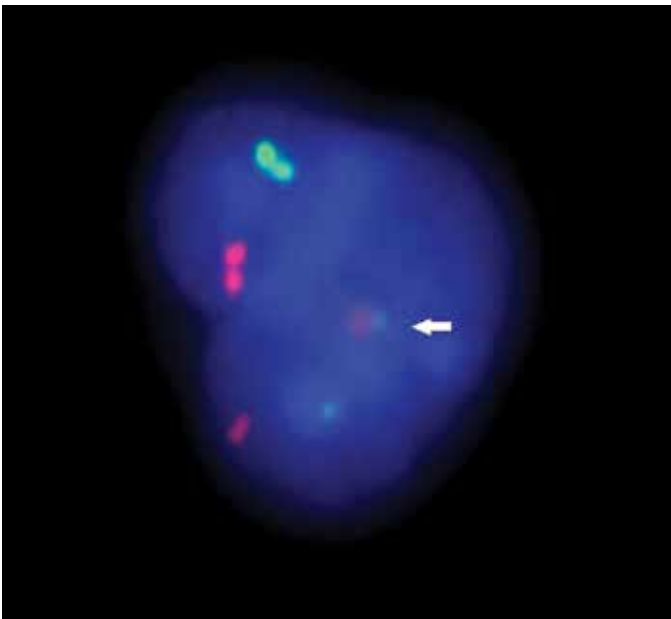
Tabuľka 2. Výsledky genetickej analýzy

Dátum	Cytogenetická analýza	FISH analýza	Molekulová analýza
10/2017	46,XY,der(9)t(9;22)(q34;q11)ins(9;2)(q34;p15p23)[14]/46,XY[6]	BCR-ABL pozit. variantná t(9;22;2): 97%	BCR-ABL p210 NCN=1.366, WT1 NCN=0.057
4/2018	45,XY,dic(7;9)(p11;p11), der(9)t(9;22)(q34;q11)ins(9;2)(q34;p15p23)[15]/46,XY[5]	BCR-ABL pozit. variantná t(9;22;2): 97% delécia 9p16: 60% c7/7q22/7q36 negat.	BCR-ABL p210 NCN=3.380, WT1 NCN = 0.09
6/2018	Periférna krv	BCR-ABL pozit. v dvoch klónoch 1. jednoduchá translokácia t(9;22): 12%, 2. variantná translokácia t(9;22;?): 8% 9p16/c9 negat.	BCR-ABL p210 NCN=0.319, WT1 NCN=0.0024
8/2018	Neúspešná kultivácia	BCR-ABL negatívne	BCR-ABL p210 (NCN nemožné určiť), WT1 negat.

Obrázok 2. Karyotyp 46, XY, der(9)t(9;22)(q34;q11)ins(9;2)(q34;p15p23)



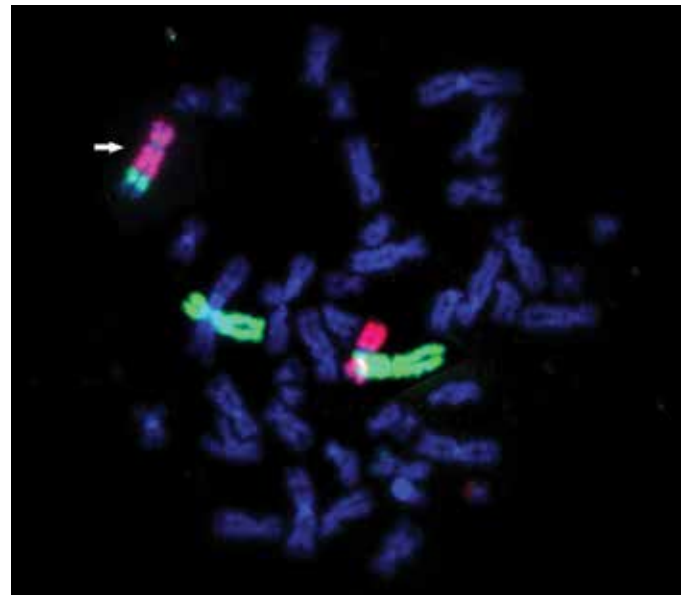
Obrázok 3. FISH – variantná prestavba BCR-ABL. Na analýzu bola použitá sonda XL BCR/ABL1 plus Translocation/Dual Fusion Probe, ABL v spektre orange, BCL v spektre green. (Fúzia BCR-ABL je znázornená šípkou, druhá recipročná fúzia chýba v dôsledku inzercie chromozómu 2 do chromozómu 9. Červenou je značený ABL z 9. a zelenou BCR z 22. chromozómu.)



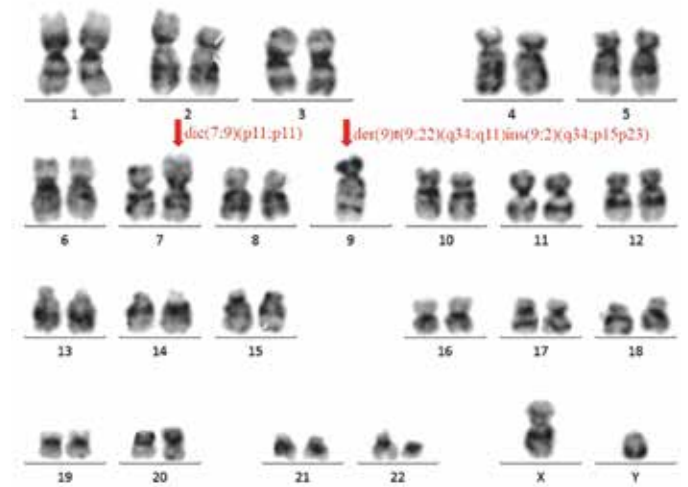
FISH vyšetrenie potvrdilo dic(7;9) pomocou špecifických lokusových sond c7/7q22/7q36 a 9c/9p16 (**obrázok 6**). Centroméry chromozómu 7 (**obrázok 7a**) a 9 boli obe prítomné, na základe čoho sme potvrdili dicentrický chromozóm. Špecifickou lokusovou sondou sme zároveň detegovali deléciu krátkeho ramena chromozómu 9 v oblasti p16 (**obrázok 7b**), čo nám nepriamo potvrdzuje prítomnosť dicentra zloženého z dlhých ramien chromozómov 7 a 9 a zároveň nám umožňuje uskutočňovať ďalšie vyšetrenia na interfázových jadrách a sledovať monozómiu 9p.

Nasledujúca kontrola (6/2018) sa uskutočnila z periférnej krvi pomocou FISH analýzy. Bola odhalená prítomnosť 2 klonov translokácie 9;22 – klasický – postihujúci len dva chromozómy, 9 a 22, a klon s variatnou translokáciou der(9)t(9;22)(q34;q11)ins(9;2) (rovnakou ako pri prvom náleze).

Obrázok 4. FISH – inzercia časti chromozómu 2 (zelený signál) do 9. chromozómu (červený signál). Na analýzu boli použité sondy XCP 2 Green a XCP 9 Orange. (Šípka označuje derivovaný chromozóm, ktorý má v spodnej časti modrou zobrazenú časť 22, ktorá vznikla po t(9;22).)



Obrázok 5. Karyotyp 45, XY, dic(7;9)(p11;p11), der(9)t(9;22)(q34;q11)ins(9;2)(q34;p15p23)



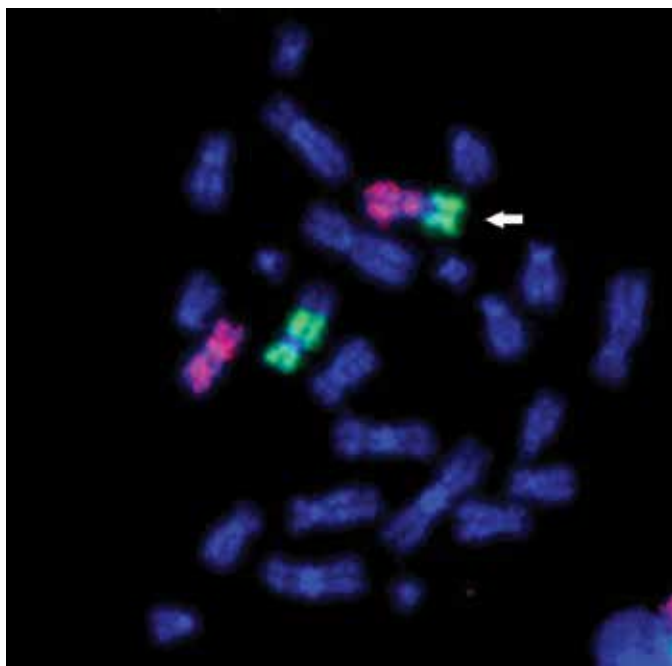
Posledná kontrola (8/2018) sa uskutočnila zo vzorky kostnej drene. Cytogenetická analýza nebola možná pre neúspešnú kultiváciu a FISH analýza potvrdila negatívny výsledok na prítomnosť t(9;22).

Molekulová analýza

Molekulovou analýzou bol u pacienta detegovaný fúzny transkript BCR-ABL p210 pri všetkých vyšetreniach. Hladina jeho expresie sa v danom čase menila a najvyššia hodnota bola zaznamenaná pri druhej kontrole (4/2018), následne už prítomnosť fúzneho transkriptu rapidne klesala (**graf 1**). Fúzny gén možno kvantifikovať pomocou NCN, čo predstavuje pomer počtu kópií fúzneho génu k počtu kópií kontrolného génu (**tabuľka 2**).

Pacientovi bol analyzovaný stav expície génu WT1. Fyziologická hodnota zo vzorky kostnej drene je 0,01 – 0,04, v periférnej krvi je to 0,002. Nadexpresia génu WT1 bola pozitívna pri prvých dvoch vyšetreniach a podobne ako pri ostatných výsledkoch bolo možné pozorovať zhoršenie stavu pacienta práve pri druhom, keď hladina expície v kostnej dreni stúpila z 0,057 na 0,09. Následne pacient začal reagovať na liečbu a jeho stav sa zlepšil.

Obrázok 6. FISH – *dic(7;9)* s použitím sond XCP 7 Orange a XCP 9 Green (červenou je značený chromozóm 7 a zelenou chromozóm 9, šípka ukazuje na chromozóm, ktorý vznikol fúziou dlhých ramien oboch chromozómov)

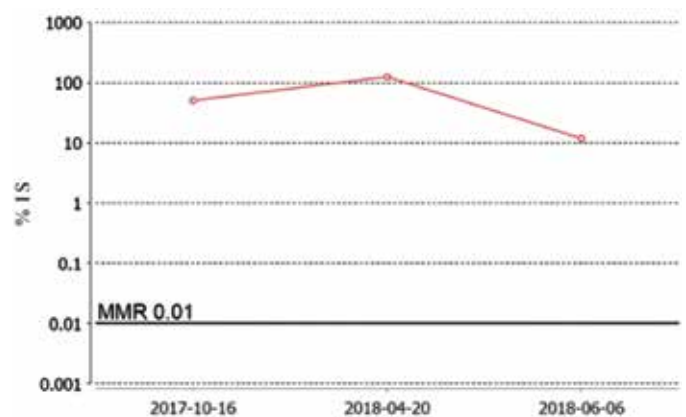


Diskusia

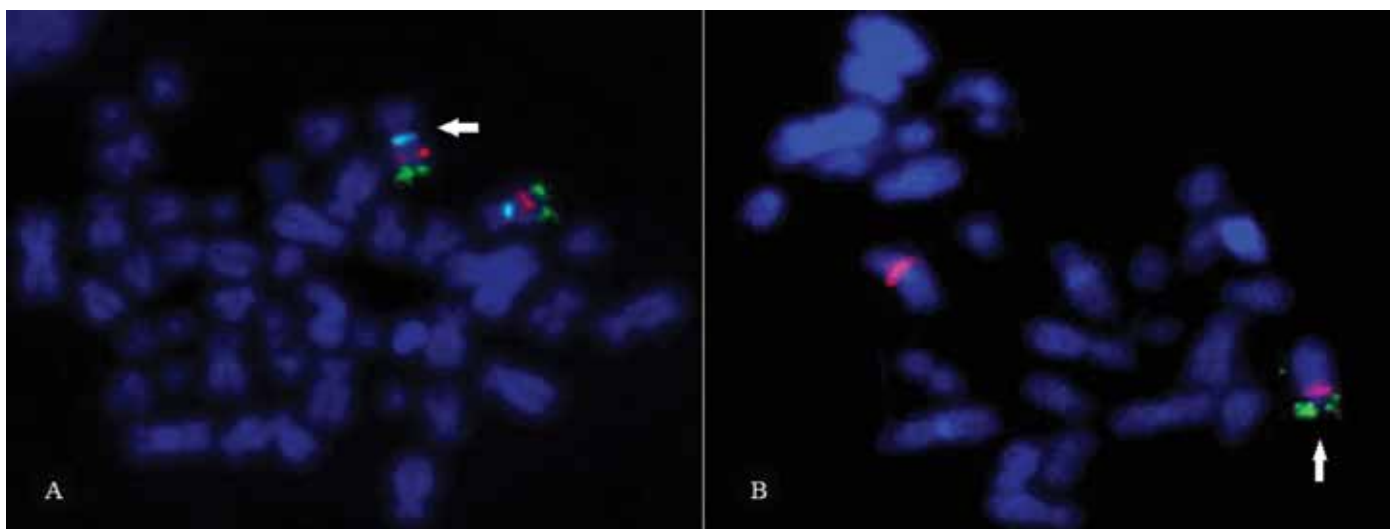
Pacientovi bola stanovená diagnóza B-ALL. Pre B-ALL je typická prítomnosť znakov CD10, CD19 a TdT a zároveň neprítomnosť CD117⁽¹⁾, čo koreluje s našimi výsledkami, u pacienta boli totiž imunologickou fenotypizáciou prítomné znaky CD10 (92 %), CD19 (100 %) a TdT (93 %).

Najčastejšou chromozómovou aberáciou pri ochorení B-ALL u dospelých je t(9;22). Táto aberácia, či už klasická, alebo variantná, je pri B-ALL spojená so zlou prognózou. Názory na biologickú funkciu klasickej a variantnej formy sa rôznia. Isté štúdie naznačujú, že pacienti s variantnou formou majú horšie výsledky, avšak existujú aj protichodné názory, podľa ktorých takéto translokácie nemajú vplyv na výsledok liečby a prežívanie^(13,14). Na základe analýzy genetických výsledkov sa možno domnievať, že pacient mal pôvodne klasickú t(9;22), ktorá bola detegovaná pri pozitívnej reakcii pacienta na liečbu, keď došlo k poklesu buniek s patologickým klonom z 97 % a 20 %.

Graf 1. Graf vývoja fúzneho génu BCR-ABL stanoveného molekulárnou analýzou v danom čase



Obrázok 7. FISH – potvrdenie dicentrického chromozómu. **Obrázok 7a** znázorňuje dve zdravé centroméry (svetlomodrou) a dlhé ramenná chromozómu 7 (šípka znázorňuje aberantný chromozóm). Použitá bola sonda XL 7q22/7q36 Deletion Probe vo farebných spektrách D7Z1 spektrum aqua, 7q22(KMT2E) spektrum orange, 7q36(EZH2) spektrum green. **Obrázok 7 b** zobrazuje sondu Translocation/Dual ZytoLight® SPEC CDKN2A/CEN 9 Dual Color Probe vo farebnom spektre CDKN2A/CDKN2B spektrum green, D9Z1 spektrum orange. Na obr. B sú dve centroméry chromozómu 9 (červený signál) a zelený signál z oblasti krátkeho ramena 9p16 je prítomný len raz (znázornený šípkou), tým sme potvrdili, prítomnosť *dic(7;9)* tvoreného dlhými ramenami týchto chromozómov.



Pri druhom kontrolnom vyšetrení (4/2018) pribudol k pôvodnému nálezu $\text{dic}(7;9)$. V patologickom klone sa u pacienta nenachádzal ani jeden 9. chromozóm, ktorý by nebol poznačený chromozómovou prestavbou. Krátke ramená 7p a 9p obsahujú tumorózne supresorové gény a podľa hypotézy ich strata vedie k leukemogénéze. Samotná prítomnosť $\text{dic}(7;9)$ pri diagnóze B-ALL ovplyvňuje prognózu, pričom závisí najmä od veku pacienta. Detský pacient má podľa literatúry priaznivú prognózu a dospelý, naopak, nepriaznivú. Pri dospelých pacientoch sa za najúspešnejšiu liečbu považuje transplantácia kostnej drene, ak to celkový zdravotný stav pacienta dovoľuje^(15,16,17).

Okolo 70 % dospelých pacientov s ALL a $\text{t}(9;22)$ má aj sekundárne chromozómové aberácie. Najčastejšie ide o $+\text{der}(22)\text{t}(9;22)$, $+21$, abnormality 9p, vysokú hyperploidiu (viac ako 50 chromozómov), $+8$, -7 , $+X$, zmeny na 8. chromozóme, nadbytok časti 1q alebo stratu 7p. Prognóza sa líši v závislosti od konkrétnej sekundárnej aberácie⁽¹⁴⁾.

V štúdií Pan a kol. (2006) mali 4 zo 7 pacientov súčasne obe spomenuté chromozómové aberácie. Traja pacienti boli liečení chemoterapiou a jeden podstúpil transplantáciu kostnej drene, dĺžka ich prežitia bola od 8 do 14,5 mesiaca⁽¹⁷⁾.

LITERATÚRA

1. http://www.hematology.sk/docs/ALL_2017.pdf
2. Sant M, Allemani C, Tereanu C et al. Incidence of hematologic malignancies in Europe by morphologic subtype: results of the HAEMACARE project. *Blood* 2010; 116: 3724–3734.
3. <http://www.cancer.ca/en/cancer-information/cancer-type/leukemia-acute-lymphocytic-all/acute-lymphocytic-leukemia/classification-of-acute-lymphocytic-leukemia/?region=on>
4. Kolenová A, Kaiserová E. Akútne leukémie v detskom veku. *Pediatr. Prax* 2012; 13(4): 161-165.
5. Terwilliger T, Abdul-Hay M. Acute lymphoblastic leukemia: a comprehensive review and 2017 update. *Blood Cancer Journal* 2017; 7: e577.
6. Gleissner B, Gokbuget N, Bartram CR, et al. Leading prognostic relevance of the BCR-ABL translocation in adult acute B-lineage lymphoblastic leukemia: a prospective study of the German Multicenter Trial Group and confirmed polymerase chain reaction analysis. *Blood* 2002; 99(5): 1536-43.
7. Piccaluga PP, Paolini S, Martinelli G. Tyrosinekinase inhibitors for the treatment of Philadelphia chromosome-positive adult acute lymphoblastic leukemia. *Cancer* 2007; 110(6): 1178-1186.
8. Sawalha Y, Advani AS. Management of older adults with acute lymphoblastic leukemia: challenges and current approaches. *International Journal of Hematologic Oncology* 2018; 7(1).
9. Busse A, Gokbuget N, Siehl JM, et al. Wilms' tumor gene 1 (WT1) expression in subtypes of acute lymphoblastic leukemia (ALL) of adults and impact on clinical outcome. *Ann Hematol* 2009; 88: 1199-1205.

Zlepšenie stavu nášho pacienta napriek zlej prognóze si odôvodňujeme vhodnou liečbou, ktorá bola pacientovi podaná v správnom čase. Dôležité je naďalej sledovať pacienta a v skorom štádiu podchytiť relaps.

Záver

Komplexná prestavba chromozómov bola pozorovaná u 63-ročného pacienta, ktorý prekonal prechod Ph negatívnej MPN na Ph pozitívnu B-bunkovú ALL. Pacient podstúpil chemoterapiu, na ktorú zareagoval hemotoxickým šokom, preto mu musela byť znížená dávka liečiv. Po následnom stabilizovaní krvného obrazu sa stav pacienta zlepšil a momentálne je v stave remisie. Pre predchádzajúci cytogenetický nález s nepriaznivou prognózou je pre nás tento prípad zaujímavý a napriek stavu remisie je naďalej nutné pacienta pravidelne monitorovať.

Podakovanie: Rada by som sa touto cestou poďakovala všetkým kolegom, ktorí spolupracovali na vyšetrení pacienta, a MUDr. Hatalovej za osobnú konzultáciu.

10. Ellisen LW, Carlesso N, Cheng T, et al. The Wilms tumor suppressor WT1 directs stage-specific quiescence and differentiation of human hematopoietic progenitor cells. *EMBO Journal* 2001; 20(8): 1897-1909.
11. Swerdlow SH, Campo E, Harris NL, et al. WHO Classification of Tumors of Haematopoietic and Lymphoid Tissues. 4th Edition. Lyon: WHO 2017. 202p.
12. McGowan-Jordan J, Simons A, Schmid M. ISCN An International System for Human Cytogenomic Nomenclature. Paris: Karger 2016.
13. Marzocchi G, Castagnetti F, Luatti S, et al. Variant Philadelphia translocations: molecular-cytogenetic characterization and prognostic influence on frontline imatinib therapy, a GIMEMA Working Party on CML analysis. *Blood* 2011; 117: 6793-6800.
14. Wetzler M, Dodge RK, Mrózek K, et al. Additional cytogenetic abnormalities in adults with Philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic leukaemia: a study of the Cancer and Leukaemia Group B. *British Journal of Haematology* 2004; 124: 275-288.
15. Thomas X, Olteanu N, Charrin C, et al. Acute lymphoblastic leukemia in the elderly: The Edouard Herriot Hospital Experience. *Am J Hematol* 2001; 67(2): 73-83.
16. Raimondi SC, Zhou Y, Mathew S, et al. Reassessment of the prognostic significance of hypodiploidy in pediatric patients with acute lymphoblastic leukemia. *Cancer* 2003; 98(12): 2715-22.
17. Pan J, Xue Y, Wu Y, et al. Dicentric (7;9)(p11;p11) is a rare but recurrent abnormality in acute lymphoblastic leukemia: a study of 7 cases. *Cancer Genet Cytogenet* 2006; 169(2006): 159-63.

Mgr. Gabriela Veselá

Lekárska genetika, Medirex, a. s.
Galvaniho 17/C, 820 16 Bratislava
e-mail: gabrielasvesela@gmail.com