

# APORTACION DE LA CITOGENETICA AL ESTUDIO DE LAS NEOPLASIAS HEMATOLOGICAS

Dr. Francesc Solé

"Unitat d'Hematologia i Oncologia 1973"

Hospital Central de L'Aliança. Barcelona

## INTRODUCCION

En los últimos años los análisis citogenéticos han ido adquiriendo mayor importancia tanto en el estudio de las neoplasias, como en el más concreto de las hemopatías malignas. Los recientes avances registrados en este campo, entre los que destacan la calidad de las bandas cromosómicas, han permitido identificar subgrupos clínicos asociados a cambios cromosómicos específicos. Todo ello ha culminado con el establecimiento de una nueva clasificación, denominada MIC que responde a las iniciales de los tres criterios que valora, morfológicos, inmunológicos y también citogenéticos (1-3). En esta clasificación se consideran además las leucemias agudas linfoides y mieloides, las originadas a la vez de dos o más líneas celulares.

Es importante subrayar que la interpretación de los resultados citogenéticos se debe realizar teniendo en cuenta tanto la historia clínica del paciente, como los hallazgos de laboratorio. Por ello es necesario una estrecha colaboración entre los citogenetistas y los oncólogos, colaboración que permitirá interpretar el significado y el valor del cambio cromosómico hallado en un paciente determinado.

Es asimismo importante tener en cuenta el tipo de material que debe utilizarse para la realización de un estudio citogenético, que necesariamente corresponderá a las células implicadas en la enfermedad. Así, en el caso de las leucemias, la valoración se debe realizar en la médula ósea. En los linfomas, hay que analizar los ganglios linfáticos o los tejidos también implicados; y en la leucemia linfática crónica, y en algunas otras enfermedades, puede efectuarse en sangre periférica al hallarse en ella una gran proporción de células leucémicas. No

obstante, en general y a pesar de la invasión periférica, tanto para la leucemia mieloide crónica como para síndromes mielodisplásicos y leucemias agudas se requiere el estudio de médula ósea para obtener la debida información citogenética. En aquellos casos en que debe descartarse que la alteración cromosómica hallada en médula ósea es constitucional, se requerirá asimismo un estudio de sangre periférica estimulada con Fitohemaglutinina (PHA).

Por lo demás los resultados citogenéticos además de ser importantes para la precisa caracterización de las leucemias, también aportan información de valor pronóstico. Así por ejemplo, existen alteraciones que implican un pronóstico favorable, tales como la t(8;21) (q22;q22) en la leucemia aguda no linfoblástica (LANL) M2 o la inv(16) (p13q22) en la LANL M4 con eosinofilia medular (M4Eo.), mientras que la monosomía del cromosoma 7 (-7) o la detección de cariotipos complejos (con más de tres alteraciones cromosómicas distintas) se relacionan con un pronóstico desfavorable. En estos casos concretos y en otros varios son los cambios cromosómicos los que por sí solos tienen valor pronóstico.

En la Tabla 1 se indican algunas de las abreviaturas más utilizadas en la descripción de un resultado citogenético con el fin de facilitar el entendimiento de algunas fórmulas cromosómicas.

Por otro lado, los recientes avances en el campo de la genética molecular constituyen un complemento importante para los citogenetistas, ya que enriquecen la información que aporta el estudio citogenético. Así por ejemplo, los estudios con sondas moleculares de la región bcr del cromoso-

**TABLA I**

Abreviaturas mas utilizadas en los estudios citogeneticos	
del	delección de una banda cromosómica o segmento
i, iso	isocromosoma con dos brazos cortos o dos brazos largos del mismo cromosoma
M (mar)	cromosoma marcador (cromosoma que no se puede identificar)
P	brazo corto del cromosoma
q	brazo largo del cromosoma
t	translocación (intercambio de material entre dos o más cromosomas)
-	pérdida de un cromosoma (monosomía) o de parte de un cromosoma
+	ganancia de un cromosoma (trisomía) o de parte de un cromosoma
-7	monosomía del cromosoma 7
7q- o del (7q)	delección de parte del brazo largo (q) del cromosoma 7
+8	trisomía del cromosoma 8
14q+	adición de material en el brazo largo (q) del cromosoma 14
t(8;21)	translocación que implica los cromosomas 8 y 21

ma 22 han evidenciado su implicación en casos de leucemia mieloide crónica en la que la citogenética no revela la presencia del cromosoma Filadelfia (Ph<sup>+</sup>) en la leucemia mieloide crónica.

### VALOR PRONOSTICO DE LOS HALLAZGOS CITOGENETICOS

Seguidamente se detallan los cambios cromosómicos que tienen un valor pronóstico por orden de importancia:

1. **Cambio cromosómico primario:** se acepta que es el que está relacionado con el proceso de transformación maligna, y está estrechamente asociado a mecanismos moleculares, los cuales serían los responsables de la neoplasia.
2. **Cambio cromosómico secundario:** cuando ocurren cambios cromosómicos secundarios la enfermedad sigue un curso más agresivo, haciéndose más resistente a la terapia, y siendo más difícil obtener una remisión completa o de larga duración.

Cuando existen alteraciones secundarias el valor pronóstico parece estar relacionado con el número de anomalías<sup>4</sup>. Por ello, la presencia de muchos cam-

bios cromosómicos (MAKA, "major karyotypic abnormalities") conlleva peor pronóstico en que la presencia de pocos cambios (MIKA, "minor karyotypic abnormalities").

3. **Presencia o ausencia de células citogenéticamente normales en médula ósea:** los pacientes que sólo presentan células con un cariotipo anormal (AA) tienen un peor pronóstico que los que tienen células normales (AN o NN) (4).
4. **Presencia de dobles diminutos (DMS, "double minutes") o de regiones de tinción uniforme (HSR, "homogeneously staining regions"):** la presencia en las células leucémicas de DMS y de HSR se asocia a un mal pronóstico (5). Los DMS y las HSR están relacionados con una amplificación génica, y ésta confiere una mayor resistencia a la terapia.
5. **Cambios cromosómicos numéricos (sin anomalías estructurales):** algunas leucemias (particularmente la leucemia linfoblástica aguda) están relacionadas con una alteración cromosómica numérica. Cuando estas anomalías representan el único cambio cromosómico, probablemente tienen el mismo valor pronóstico que los cambios primarios, tales como

translocaciones, deleciones, inserciones o inversiones.

### ALTERACIONES CITOGENETICAS EN DIVERSAS HEMOPATIAS MALIGNAS

En este apartado se establecerá una relación resumida de las principales alteraciones citogenéticas observadas en distintas neoplasias hematológicas. Lo que se pretende es dar una información básica de las anomalías cromosómicas, pero únicamente de las más frecuentes, ya que hablar de todas sería muy extenso.

### LEUCEMIA MIELOIDE CRONICA (LMC)

La leucemia mieloide crónica (LMC) es el ejemplo más clásico del valor diagnóstico y pronóstico de la citogenética en las hemopatías. La presencia del cromosoma Filadelfia (Ph'), generalmente resultante de la translocación entre el cromosoma 9 y el 22, t(9;22) (q34;q11), es la principal alteración citogenética observada en esta enti-

dad (en alrededor el 95% de los pacientes)<sup>(6)</sup>, hasta el punto de que la demostración de su existencia constituye una exigencia en su diagnóstico (Figura 1).

Los recientes avances en genética molecular han demostrado que algunos casos que clínicamente parecían LMC, pero que mediante el estudio citogenético no revelaban el cromosoma Ph', en realidad presentaban la región bcr del cromosoma 22 reorganizada, es decir, el cambio genético es tan pequeño que no es perceptible con estudios citogenéticos y si mediante los moleculares<sup>(7)</sup>. Por ello, en aquellos casos en que se sospecha que se trata de una LMC, pero el estudio citogenético no revela la presencia del cromosoma Ph', deben realizarse técnicas de genética molecular y comprobar si existe el reordenamiento de la región bcr del cromosoma 22.

Mediante estudios moleculares se ha demostrado que el protooncogén *abl* localizado en el cromosoma 9 en la banda 9q34 se transloca al 22 en la banda 22q11, siempre en una área llamada bcr ("breakpoint



Fig 1. Cariotipo 46, XY, t(9;11;22) (q34;q11;q11) de un paciente afecto de leucemia mieloide crónica. El cromosoma 22 de menor tamaño es el llamado cromosoma Filadelfia (Ph') que en este caso interviene en una translocación compleja con la participación además del cromosoma 9 del 11.

cluster region"), de alrededor 5 kilobases (Kb). La yuxtaposición entre la región bcr y el oncogén c-abl dirige la producción de un ARNm anormal, de alrededor 8.5 Kb (el ARNm normal del protooncogen abl es de 6-7 Kb), al igual que de una proteína anormal también con actividad tirosina quinasa como la proteína normal, de peso molecular  $210 \cdot 10^3$  (el peso molecular de la proteína normal es de  $150 \cdot 10^3$ )<sup>(8)</sup>. Parece ser que la producción de esta proteína anormal es un paso primario para que se inicie la LMC, aunque por el momento se desconoce el mecanismo de acción.

Por otro lado, la detección de otras alteraciones además del cromosoma Ph', puede darse durante la fase crónica de la enfermedad, pero es más frecuente durante la fase blástica (FB). En efecto, cuando se desarrolla la FB, en general se observan otras alteraciones cromosómicas además del cromosoma Ph', que incluso se presentan sin la manifestación clínica de la misma. Los cambios subañadidos guardan una estrecha relación con el tipo de FB que se desarrolla<sup>(9)</sup>.

Respecto la LMC Ph' negativa, los estudios moleculares y citogenéticos han demostrado que cursa con alteraciones moleculares hoy día evidenciables con las modernas técnicas de genética molecular, por lo que su evidencia real se ha reducido a un mínimo<sup>(10)</sup>. El bajo porcentaje de pacientes Ph'-no cabe hoy día considerarlos como auténticas LMC sino que habitualmente deberán incluirse dentro del grupo de los síndromes mielodisplásicos y más en concreto en el diagnóstico de la leucemia mielomonocítica crónica.

## SÍNDROMES MIELODISPLÁSICOS (SMD)

Es un conjunto de hemopatías relativamente frecuentes en la práctica diaria, y que se da en general en personas mayores de 50 años y que se expresan en forma de anemia, leucopenia, trombopenia y que un porcentaje valorable de los SMD sufren transformación leucémica.

La frecuencia de detección de alteraciones cromosómicas en los SMD varía entre un 30 y 50% según las series presenta-

das<sup>(11)</sup>. El hecho de que se observen alteraciones cromosómicas aporta la idea de que estos síndromes representan verdaderas neoplasias.

Las alteraciones cromosómicas más frecuentes son la delección del brazo largo (q) del cromosoma 5 (5q- o del (5) (q13q33)), monosomía 7 (-7) y trisomía 8 (+8), todas ellas muy frecuentes en las leucemias agudas no linfoblásticas (LANL) (Tabla 2). Por otro lado, las alteraciones t(8;21), t(15;17) y la inv<sup>16</sup>, típicas de las variedades de LANL llamadas M2, M3 y M4Eo, respectivamente, no se observan en pacientes con SMD, por lo que no es probable que en las mismas exista una fase preleucémica manifestada a través de un SMD.

La alteración citogenética 5q-, es remarkable por estar relacionada con una entidad clínica muy concreta, que se caracteriza por incidir en pacientes con anemia refractaria (AR), generalmente mujeres con media de edad de 65 años, con una larga supervivencia, y que a nivel citológico cursa con una hipolobulación megacariocítica, número normal o elevado de plaquetas, y anemia macrocítica sin sideroblastos<sup>(12)</sup>.

Es de destacar que en la región delecionada del cromosoma 5 se encuentra el oncogén c-fms (codifica una proteína relacionada o idéntica a la del receptor para el factor del crecimiento de los macrófagos, M-CSF=CSF 1), el factor de crecimiento granulocitomacrófago (GM-csf=CSF 2), Interleukina-3, "platelet-derived growth factor receptor (PDGFR), receptor adrenérgico Beta (BAR), factor de crecimiento celular endotelial (ECGF), el gen que codifica un antígeno de membrana de células mieloides (CD14), Interleukina-4 e Interleukina-5 (13-16). Estos resultados indican que en un futuro será interesante analizar el papel de los citados genes en la patogénesis de estas enfermedades.

Otra alteración muy frecuente, la monosomía 7, tanto en niños como en adultos se caracteriza por presentar durante la fase inicial una médula ósea hipoproliferativa y citopenias refractarias, con quimiotaxis defectiva de los neutrofilos, infecciones recurrentes, y transformación progresiva hacia

**TABLA II**

Síndromes Mielodisplásicos		5q- 7q- trisomía 8
Leucemia Mieloide Crónica		t(9;22) (q34;q11)
Leucemia Aguda no Linfoblástica	M1	t(9;22) (q34;q11) inv(3) (q21;q26)
	M2	t(8;21) (q2;q22) t(6;9) (p22;q34)
	M3	t(15;17) (q22;q11)
	M4	inv(16) (p13q22)
	M5	t(9;11) (p22;q23) t(8;16) (p11;p13)
	M6	trisomía 8, 5q-, 7q-
	M7	trisomía 21
Leucemia Linfoblástica Aguda	L1	t(9;22) (q34;q11) t(1;19) (q21-q13;p13)
	L2	t(4;11) (q21;q23) 6q-
	L3	t(8;14) (q24;q32) t(8;22) (q24;q11 ó 12) t(2;8) (p12;q24)
Leucemia Linfática Crónica	B	trisomía 12 t(11;14) (q13;q32) t(14;18) (q32;q21)
	T	inv(14) (q11;q32) i(8q)

un síndrome mieloproliferativo que evoluciona terminalmente a LANL (17, 18).

Respecto los estudios moleculares de la región delecionada, se ha observado que en dicha zona se halla mapado el oncogén c-met, que en hemicigosis podría tener algún papel en la patogenia de la enfermedad<sup>(19)</sup>.

El resultado citogenético, independientemente del subgrupo tiene un valor pronóstico. Por ejemplo, los pacientes con una única alteración tienen una media de supervivencia de 12 meses, mientras que los pacientes con monosomía 7 ó alteraciones complejas tienen un pronóstico desfavorable (menos de 4 meses)<sup>(11)</sup>.

#### **LEUCEMIA AGUDA NO LINFOBLASTICA (LANL)**

Es en este grupo donde quizás la citogenética ha aportado una mayor informa-

ción, la cual ha quedado bien patente con la reciente clasificación MIC<sup>(2)</sup>. Los estudios citogenéticos han permitido en efecto, definir entidades, dentro de los subgrupos establecidos por el grupo cooperativo FAB (M1-M7)<sup>(20, 21)</sup>, con unas características citológicas, inmunológicas o clínicas, que muestran además un comportamiento pronóstico significativamente diferente.

Respecto los cambios cromosómicos más específicos (ver Tabla 2), la translocación t(8;21) (q22;q22) es el cambio más frecuente en la M2 (Figura 2). Esta anomalía se asocia a la presencia de mieloblastos grandes en médula ósea con signos de maduración y con bastones de Auer en el citoplasma. En este grupo, la aparición de cambios secundarios como la pérdida de un cromosoma sexual (el cromosoma Y en hombres y el X en mujeres) condiciona un pronóstico más desfavorable<sup>(22, 23)</sup>.

La M2 con t(8;21) se caracteriza además

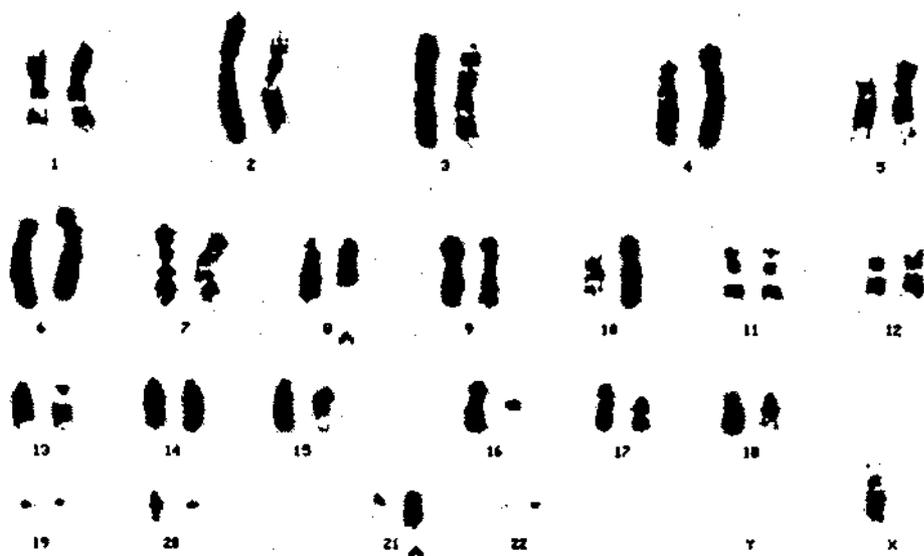


Fig 2. Cariotipo 45, X, -Y, t (8;22) (q22;q22) de un paciente diagnosticado de LANL subtipo M2. El hallazgo de la translocación t(8;22) es indicativo de un buen pronóstico, pero acompañado por la pérdida de un cromosoma sexual (en este caso del cromosoma Y) condiciona un curso más agresivo en la enfermedad.

por tener una buena respuesta a la terapia, largas remisiones y supervivencia relativamente larga (alrededor del 85% consiguen remisiones completas, y la media de supervivencia es superior a los 20 meses)<sup>(24)</sup>.

En la M3, la alteración más frecuente es la t(15;17) (q22;q11), dándose en el 90% de los casos. Esta alteración cromosómica por el momento sólo se ha descrito en la M3 o en la LMC con una FB de tipo promielocítico, confirmándose la especificidad de esta anomalía en la leucemia promielocítica aguda<sup>(25)</sup>.

En la M4, la alteración más común es la inversión inv<sup>16</sup>(p13q22) o translocación o deleción implicando al cromosoma 16 en la banda q22. Esta alteración se asocia a la M4 con eosinofilia medular (M4Eo.)<sup>(27-29)</sup>. En general la detección de este cambio cromosómico en la M4Eo, se relaciona con un buen pronóstico con una buena respuesta a la terapia y una media de supervivencia superior a los 20 meses, pero en la recaída es frecuente que se afecte el sistema nervioso central<sup>(30)</sup>.

En la M5 el porcentaje de individuos con cariotipo anómalo es del 40%. La translocación t(9;11) (p22;q23) se ha encontrado en el 30-40% de los casos, siendo también muy frecuente encontrar la trisomía del cromosoma 8 (+8). La implicación de 11q23 es más frecuente en niños que en adultos. No obstante, la translocación t(9;11) no es específica de la M5, ya que se da en una baja frecuencia en M4, y muy excepcionalmente en M2 con componente monocítico<sup>(31)</sup>.

Una alteración cromosómica frecuente en el grupo de la LANL es la implicación del cromosoma 3 en las bandas 3q21 ó 3q26, relacionándose en estos casos con un número de plaquetas superior a lo normal. Normalmente los pacientes que presentan estas anomalías u otras en las que está implicado el cromosoma 3 en estos puntos de rotura, suelen presentar un número normal o elevado de plaquetas asociado a una marcada presencia de anomalías en la megacariocitopoyesis<sup>(32, 33)</sup>.

## LEUCEMIA LINFOBLASTICA AGUDA (LLA)

En la leucemia linfoblástica aguda (LLA) los estudios citogenéticos se han visto frenados debido a la mala calidad de los cromosomas, los cuales aparecen muy condensados y con aspecto deshilachado. Las alteraciones más frecuentes en cada subgrupo se muestran en la Tabla 2.

La translocación t(1;19), muy frecuente en la LLA, se relaciona con la presencia de blastos de inmunofenotipo pre-B. Es frecuente en niños y en adultos que suelen presentar un número de leucocitos de  $20 \cdot 30 \cdot 10^9/L$ <sup>(34)</sup>.

Otra alteración importante es la translocación t(4;11) y se asocia a un mal pronóstico. Los pacientes suelen presentar un número de leucocitos superior a  $100 \cdot 10^9/L$ , y los blastos suelen ser de fenotipo nulo. Esta translocación también se ha observado en casos con células blásticas mieloides y en la leucemia mieloblástica aguda. Se observa con mayor frecuencia en mujeres. Su incidencia en niños es del 1,9%, y es muy frecuente en pacientes con menos de un año de edad, entre los cuales ocurre en el 50% de los casos<sup>(34)</sup>.

La translocación t(2;8) o t(8;14) o t(8;22) es frecuente en la LLA tipo Burkitt L3 con fenotipo de células B. Es más frecuente en hombres que en mujeres, y suelen cursar con un número de leucocitos de alrededor  $10 \cdot 10^9/L$ . En estas translocaciones, el oncogén c-myc (localizado en el cromosoma 8) se pone bajo control de los genes de las inmunoglobulinas (localizados en los cromosomas 8, 14 y 22) aumentando su expresión.

La relación con el valor pronóstico ha sido muy estudiada inicialmente por el grupo de Williams<sup>(35)</sup>, los cuales proponen que:

1. Los pacientes con un cariotipo hiperdiploide con más de 50 cromosomas tienen una buena respuesta a la terapia y el 95% sobrevive a los 30 meses del diagnóstico.
2. Los pacientes con un cariotipo con 46 cromosomas pero con alguna alteración estructural, como la t(4;11), t(9;22), 6q,-

t(8;14), tienen una pobre respuesta al tratamiento y menos del 20% de los casos sobrevive a los 30 meses del diagnóstico.

3. Los pacientes con un cariotipo hipodiploide, normal o hiperdiploide (entre 47 y 50 cromosomas) tienen una respuesta intermedia al tratamiento.

## LEUCEMIA LINFATICA CRONICA (LLC)

En la LLC el problema principal que existe a nivel citogenético es que los linfocitos leucémicos (generalmente linfocitos B) responden poco a los mitógenos habitualmente usados hoy en día. Todo y ello, la utilización de distintas sustancias estimulantes de la división (Fitohemaglutinina PHA, Pokeweed Mitogen PWM, Lipopolisacárido de E. Coli LPS, Virus de Epstein Barr EBV, acetato de tetraforbol ester TPA, ...) de estas células ha permitido observar alteraciones cromosómicas en alrededor el 50% de los casos (Tabla 2)<sup>(36-40)</sup>.

La trisomía del cromosoma 12 (+12) representa la alteración citogenética más frecuente, detectándose en el 30% de los casos con alteraciones cromosómicas. En general, la presencia de la trisomía 12 se relaciona con un mal pronóstico.

Otra alteración muy frecuente es la presencia de un cromosoma 14 con el brazo largo de mayor tamaño, 14q+, dándose en el 25% de los pacientes con alteraciones cromosómicas. El cromosoma 14q+ puede ser resultado de las translocaciones t(2;14) (p13;q32), t(11;14) (q13;q32), t(14;17) (q32;q23), t(14;14) (q32;q21) y la t(14;19) (q32;q13).

Respecto al valor pronóstico de las alteraciones cromosómicas en la LLC, en general se observa que<sup>(40)</sup>:

1. los pacientes con un cariotipo normal presentan un mejor pronóstico que los que tienen alteraciones clonales.
2. es importante conocer la relación de metafases normales en relación de las anormales ya que es un parámetro con valor pronóstico.
3. los pacientes con trisomía 12 tienen un peor pronóstico que los que tienen otras alteraciones cromosómicas.

4. los pacientes con un cariotipo complejo (más de tres alteraciones cromosómicas) tienen un pronóstico más desfavorable que el resto.
5. en aquellos casos en que se obtiene pocas metafases el periodo de supervivencia es superior al de los pacientes que presentan un número mayor de metafases.

## CONCLUSION

Los resultados citogenéticos son importantes porque no sólo son indispensables para el diagnóstico de una enfermedad neoplásica hematológica, sino también por su información de cara al valor pronóstico.

Aún existen muchas alteraciones cromosómicas que no se correlacionan con unas características clínicas determinadas. Por

ello, es indispensable una completa historia clínica con el fin de determinar la correlación entre el cambio cromosómico y el curso de la enfermedad.

Por otro lado, el desarrollo de técnicas moleculares ha introducido una nueva dimensión en el estudio y comprensión del papel de los cambios cromosómicos en la génesis del tumor, por lo que en un futuro próximo los citogenetistas y los genetistas moleculares deberán trabajar coordinados y conjuntos para aportar una mayor información sobre el origen y desarrollo del cancer. En estos momentos es muy importante la colaboración entre la citogenética y la biología molecular, con el fin de encontrar un mayor número de regiones genómicas que puedan ser candidatas para tener actividad oncogénica y neoplásica.

## BIBLIOGRAFIA

1. First MIC Cooperative Study Group (1986). Morphologic, immunologic, and cytogenetic (MIC) working classification of acute lymphoblastic leukemia. *Cancer Genet Cytogenet* 23: 189-197.
2. Second MIC Cooperative Study Group (1988). Morphologic, immunologic, and cytogenetic (MIC) working classification of acute myeloid leukemia. *Cancer Genet Cytogenet* 30: 1-15.
3. Third MIC Cooperative Study Group (1988). Recommendations for the morphologic, immunologic, and cytogenetic (MIC) working classification of the primary and therapy-related myelodysplastic disorders. *Cancer Genet Cytogenet* 32: 1-10.
4. Sakurai M., Sandberg AA (1976). Chromosomes and causation of human cancer and leukemia. XI: Correlation of karyotypes with clinical features of acute myeloblastic leukemia. *Cancer* 37: 285-299.
5. Sandberg (1980). *Chromosomes in human cancer and leukemia*. North Holland, Elsevier, New York.
6. Bernstein R. (1988). Cytogenetics of chronic myelogenous leukemia. *Sem Hematol* 25<sup>1</sup>: 20-34.
7. Bartram CR. (1985). Activation of proto-oncogenes in human leukemias. *Blut* 51: 63-71.
8. Konopka JB., Watanabe SM., Witte ON (1984). An alteration of the human c-abl protein in K562 leukemia cells unmasks associated tyrosine kinase activity. *Cell* 37: 1035-1042.
9. Alimena G, De Guia MR., Diverio D., Gastaldi R., Nanni M (1987). The karyotype of blastic crisis. *Cancer Genet Cytogenet* 26: 39-50.
10. Bartram CR, Carbonell F., (1986). Bcr rearrangements in Ph<sup>-</sup>-negative CML. *Cancer Genet Cytogenet* 21: 183-184.
11. Yunis JJ., Lobell M., Arnesen MA, Oken MM., Mayer MG., Rydell RE., Brunning RD., (1988). Refined chromosome study helps define prognostic subgroups in most patients with primary myelodysplastic syndromes and acute myelogenous leukemia. *Br. J. Hemat* 68, 189-194.
12. Van den Breghe H., Vermaelen K., Mecucci C., Barbieri D., Tricot G. (1985). The 5q- anomaly. *Cancer Genet Cytogenet* 17: 189-255.

13. Groffen J., Heisterkamp N., Spurr N., Dana S., Wasmuth JJ., Stephenson JR., (1983). Chromosomal localization of the human c-fms oncogene. *Nucleic Acid Res* 11: 6331.
14. Huebner K., Isobe M., Croce CM., Golde DW., Kaufman SE., Gasson JC. (1985). The human gene encoding GM-CSF is at 5q21-q32, the chromosome region deleted in the 5q- anomaly. *Science* 230: 1282-1285.
15. Le Beau MM., Westbrook CA., Diaz MO., Larson RA., Rowley JD., Gasson JC., Golde DW., Sherr CJ (1986). Evidence for the involvement of GM-CSF and FMS in the deletion (5q) in myeloid disorders. *Science* 231: 984-987.
16. Le Beau MM., Lemons RS., Espinosa III R., Larson Ra., Arai N., Rowley JD. (1989). Interleukin-4 and Interleukin-5 map to human chromosome 5 in a region encoding growth factors and receptors and are deleted in myeloid leukemias with a del (5q). *Blood* 74<sup>3</sup>: 647-650.
17. Borgstrom GH., Teerenhovi L., Vuopio P., de la Chapelle A., Van den Berghe H., Brandt L., Golomb Hm., Louwagie A., Mitelman F., Rowley JD., Sandberg AA. (1980). Clinical implications of monosomy 7 in acute nonlymphocytic leukemia. *Cancer Genet Cytogenet* 2: 115-126.
18. Nowell PC., Besa EC., Stelmach T., Finan JB. (1986). Chromosome studies in preleukemic states. V. Prognostic significance of single versus multiple abnormalities. *Cancer* 58: 2571-2575.
19. Dean M., Park M., Le Beau MM., Robin Ts., Diaz MO., Rowley JD., Blair DG., Van den Wonde GF (1985). The human met oncogene is related to the tyrosine kinase oncogenes. *Nature* 311: 29.
20. Bennett JM., Catovsky D., Daniel MT., Flandrin G., Galton D., Gralnick HR., Sultan C., The French-American-British Cooperative Group (1976). Proposals for the classification of acute leukemias. *Br. J. Haematol* 33: 451-458.
21. Bennett JM., Catovsky D., Daniel MT., Flandrin G., Galton DAG., Gralnick HR., Sultan C (1985). Proposed revised criteria for the classification of acute myeloid leukemia: A report of the French-American-British Cooperative Group. *Ann. Intl. Med.* 103: 626-629.
22. Fourth International Workshop on Chromosomes in Leukemia, 1982 Correlation of morphology and karyotype (1984). *Cancer Genet Cytogenet* 11: 249-360.
23. Sessarego M., Mareni C., Panarello C., Garre L., Frassoni F., Boccaccio P., Ajmar F. (1986). Acute myelogenous leukemia with translocation t(8;21): A cytogenetic study of seven cases. *Cancer Genet Cytogenet* 20: 363-368.
24. Keating M., Cork A., Broach Y., Smith T., Walters RS., McCredie KB., Trujillo J., Freireich EJ. (1987). Toward a clinically relevant cytogenetic classification of acute myelogenous leukemia. *Leuk Res* 2: 119-133.
25. Rowley JD., Golomb HM., Dougherty C. (1977). 15/17 translocation, a consistent chromosomal change in acute promyelocytic leukaemia. *Lancet* 1: 549-550.
26. Arthur DC., Bloomgiled CD. (1983). Partial deletion of the long arm of chromosome 16 and bone marrow eosinophilia in acute nonlymphocytic leukemia: a new association. *Blood* 61: 994-998.
27. Le Beau MM., Larson RA., Bitter MA., Vardiman JM., Golom HM., Rowley JF. (1983). Association of an inversion of chromosome 16 with abnormal marrow eosinophilis in acute myelomonocytic leukemia. *New Engl J. of Med.* 309: 630-636.
28. Larson RA., Williams SF., Le Beau MM., Bitter MA., Vardiman JW., Rowley JD. (1986). Acute myelomonocytic leukemia with abnormal eosinophils and inv<sup>16</sup> or t(16;16) has a favorable prognosis. *Blood* 68: 1242-1249.
29. Le Beau MM., Diaz MO., Karin M., Rowley JD. (1986). Metallothionein gene cluster is split by chromosome 16 rearrangements in myelomonocytic leukaemia. *Nature* 313: 709-711.
30. Holmes R., Keating MJ., Cork A., Broach Y., Trujillo J., Dalton WT., McCredie KB., Freireich EJ. (1985). A unique pattern of central nervous system leukemia in acute myelomonocytic leukemia associated with inv<sup>16</sup> (p13q22). *Blood* 65: 1071.
31. Berger R., Bernheim A., Weh HF., Daniel MT., Flandrin G. (1980). Cytogenetic studies on acute monocytic leukemia. *Leuk Res* 4: 119.
32. Bernstein R., Pinto MR., Behr A., Mendelow B. (1982). Chromosome 3 abnormalities in acute nonlymphocytic leukemia (ANLL) with abnormal thrombopoiesis: report of three patients with a "new" inversion anomaly and a further case of homologous translocation. *Blood* 60: 613-617.
33. Bitter MA., Neilly ME., Le Beau MM., Pearson MG., Rowley JD. (1985). Rearrangements of chromosome 3 involving bands 3q21 and 3q26 are associated with normal or elevated platelet counts in acute nonlymphocytic leukemia. *Blood* 66: 1362-1370.
34. Secker-Walker LM. (1990). Prognostic and biological importance of chromosome findings in acute lymphoblastic leukemia. *Cancer Genet Cytogenet.* 49: 1-13.

35. Williams DL., Harber J., Murphy SB., Lóok AT., Kalwinsky DK., Rivera G., Melvin SL., Stass S., Dahl GV (1986). Chromosomal translocations play a unique role in influencing prognosis in childhood acute lymphoblastic leukemia. *Blood* 68: 205-212.
36. Crossen PE. (1989). Cytogenetic and molecular changes in chronic B-cell leukemia. *Cancer Genet Cytogenet* 43: 143-150.
37. Han T., Sadamori AMW., Xiao H., Henderson ES., Emrich L., Sandberg AA. (1988). Cytogenetic studies in chronic lymphocytic leukemia and hairy cell leukemia: a progress report. IV International Workshop on CLL. *Nouv. Rev. Fr. Hematol* 30: 393-395.
38. Oscier DG., Fitchet M., Hamblin TJ., (1988). Chromosomal abnormalities in B-CLL. IV International Workshop on CLL. *Nouv. Rev. Fr. Hematol* 30: 397-398.
39. Sandberg AA. (1990). *Chromosomes in human cancer and leukemia*. Second and revised edition. North Holland, Elsevier, New York.
40. Heim S., Mitelman F. (1987). En: *Cancer Cytogenetics*. Alain R. Liss Inc. Pag. 175-199.