

L'examen cytogénétique en onco-hématologie : son importance dans la stratégie thérapeutique

par J. Collignon, Ch. Laurent, S. Rombout et G. Fillet (Liège)

La pratique cytogénétique en onco-hématologie a révélé l'existence d'aberrations chromosomiques pouvant être associées de façon spécifique à certains types de tumeurs et plus particulièrement les leucémies. Depuis la découverte du chromosome de Philadelphie, spécifique de la leucémie myéloïde chronique, de nombreux progrès technologiques ont permis de mettre en évidence des anomalies intéressant divers chromosomes spécifiquement associées à des sous-types de leucémies, aux lymphomes et même à certaines tumeurs solides. De plus, l'analyse cytogénétique apparaît aujourd'hui comme étant un précieux facteur de pronostic et comme un outil indispensable au *follow-up*. Cet outil, utilisé lors du *follow-up*, peut confirmer : la rémission hématologique, le succès de la greffe de moelle ou encore une rechute de la maladie.

C'est pourquoi, l'examen cytogénétique est devenu essentiel en pratique hématologique voire en oncologie. Il fait partie intégrante des examens réalisés lors du diagnostic de la maladie et du *follow-up*. Il constitue un apport déterminant non seulement pour le diagnostic, mais aussi pour le pronostic. Bien conduit, il apparaît contributif dans le choix thérapeutique.

Introduction

C'est en 1960 que Nowell et Hungerford ont mis en évidence, pour la première fois, un réarrangement chromosomique associé à une néoplasie : le chromosome de Philadelphie. Celui-ci était observé dans les cellules leucémiques des patients atteints de leucémie myéloïde chronique. En 1973, Rowley montrait que ce chromosome était en fait un chromosome 22 délété, résultant d'une translocation réciproque entre les chromosomes 9 et 22. Cette anomalie a, depuis, fait l'objet de nombreuses études au niveau moléculaire.

Grâce à l'amélioration des techniques de cytogénétique, des anomalies chromosomiques *finies* ont pu être détectées dans un nombre élevé de processus néoplasiques, et d'autres aberrations spécifiques ont été mises en évidence dans différents sous-types de leucémies, dans les lymphomes et, plus récemment, dans des tumeurs solides. L'approche technique utilisée apparaît essentielle dans la détermination d'anomalies chromosomiques. En effet, lorsqu'on utilise les techniques cytogénétiques *standard*, c'est-à-dire celles utilisées pour les examens constitutionnels réalisés à partir de sang périphérique, l'analyse cytogénétique des néoplasies hématologiques et plus encore celles des tumeurs solides est entravée par plusieurs obstacles. Le faible indice de prolifération cellulaire ainsi que l'obtention de chromosomes présentant une morphologie condensée rendent l'établissement du caryotype difficile voire hasardeux.

C'est pourquoi, des techniques dites de *synchronisation* sont utilisées largement aujourd'hui. Elles permettent l'obtention de chromosomes beaucoup moins condensés, présentant un *banding* de meilleure qualité, ce qui augmente la résolution des analyses et permet de mettre en évidence de petites anomalies qui seraient inaperçues avec les techniques *standard*.

Méthodologie

En pratique hématologique, l'examen cytogénétique est réalisé sur des cellules médullaires en ce qui concerne les leucémies, les syndromes myéloprolifératifs et les syndromes myélodysplasiques. Dans le cas de lymphomes ou de tumeurs solides, l'examen est réalisé à partir d'une biopsie de tissu tumoral. L'échantillon à analyser est mis en culture pendant une période de 24 et/ou de 48 heures avant l'obtention des métaphases. Pour chaque patient, un minimum de 25 cellules sont caryotypées ; ceci permet la détection de petits clones cellulaires anormaux, clones qui pourraient échapper à l'analyse si un nombre moindre de cellules était pris en compte.

Une cellule humaine normale comporte 46 chromosomes ; étant donné, d'une part que certains chromosomes peuvent manquer pour des raisons artéfactuelles, et d'autre part que certaines pathologies peuvent être associées à une perte ou un gain de certains chromosomes, il s'avère important d'éliminer le risque d'erreur inhérent à la technique. Pour ce faire, on considère qu'une anomalie est *clonale* (c'est-à-dire le reflet d'un clone cellulaire réellement existant) si le même chromosome surnuméraire ou la même anomalie de structure est observée dans deux cellules ou plus. La situation est différente en ce qui concerne la perte d'un chromosome particulier ou *monosomie* : cette anomalie sera dite clonale, si le chromosome est manquant dans trois cellules au moins. Par contre, la présence d'une seule cellule normale du point de vue chromosomique, suffit pour définir l'existence d'un clone normal.

Intérêt diagnostique et pronostique

A. Leucémie myéloïde chronique (LMC)

La leucémie myéloïde chronique (LMC) se caractérise sur le plan clinique par une évolution en plusieurs phases : après une *phase chronique* de 2 à 5 ans, apparaît une phase dite *phase accélérée* caractérisée par l'apparition de signes cliniques et biologiques (fatigue, présence de blastes dans le sang périphérique, augmentation des basophiles) ; cette phase précède la crise blastique qui apparaîtra inéluctablement sous forme d'une leucémie myéloblastique ou lymphoblastique aiguë.

Sur le plan cytogénétique, la leucémie myéloïde chronique se caractérise par la présence, dans plus de 90% des cas, d'une translocation spécifique intéressant les chromosomes 9 et 22-t (9 ; 22) (q34 ; q11). Dans 5% des cas, l'anomalie est plus complexe et se présente sous forme d'un chromosome *variant* où sont impliqués non seulement les chromosomes 9 et 22 mais aussi un ou plusieurs autres chromosomes. Cette translocation t (9 ; 22) constitue donc un critère important de diagnostic.

Les études moléculaires de cette translocation ont montré que l'*oncogène c-abl*, situé normalement sur le site 9q34 était transloqué sur le chromosome 22 dans la région 22q11 au niveau d'un gène appelé BCR (breakpoint cluster region) (De Klein et coll., 1982 ; De Klein et Hagemeijer, 1984). Ce remaniement chromosomique entraîne la formation d'un gène *chimérique*, transcrit en un ARNm de 8,5 kilobases, et codant pour une protéine de 210 KiloDaltons possédant une activité *tyrosine phosphokinase*.

Lorsque les critères cliniques et cytologiques précis sont appliqués, il apparaît que 5% des leucémies myéloïdes chroniques ne présentent pas cette t (9 ; 22) et sont dites Philadelphie négative (PH¹-). Lorsque ces cas sont étudiés sur le plan moléculaire, 30 à 50% présentent cependant le réarrangement BCR caractéristique. Seules 2 à 3% des LMC sont PH¹ et BCR négatifs. Cette observation est importante sur le plan diagnostique et pronostique car elle objective l'existence d'un groupe de leucémies myéloïdes atypiques caractérisé par : une faible réponse aux thérapeutiques habituelles et une survie médiane plus courte. Certains auteurs (Hagemeijer et De Klein, 1987 ; Padua et coll., 1988) considèrent que ces leucémies myéloïdes atypiques constituent un sous-groupe des leucémies myélo-monocytaires chroniques appartenant aux syndromes myélo-dysplasiques.

Dans les LMC, outre l'aspect diagnostique, l'étude cytogénétique fait partie intégrante du *follow-up* et pour deux raisons :

1. le chromosome de Philadelphie peut diminuer voire disparaître après certaines thérapeutiques (chimiothérapies agressives, traitement par interféron, greffe de moelle) ;
2. au cours de la phase accélérée, chez 80% des patients des anomalies additionnelles vont apparaître : chromosome 8 et 19 surnuméraires (+8, +19), chromosome 17 anormal constitué de deux bras longs (isochromosome 17), présence d'un second PH¹ (figure 1). Au cours du *follow-up*, ces anomalies, associées à un pronostic péjoratif, peuvent être détectées dans une période de 4 mois avant l'évidence clinique et biologique de la phase blastique. Ces observations sont très importantes car, vu l'histoire naturelle de la maladie et lorsque le critère d'âge le permet, la tendance thérapeutique actuelle est la greffe de moelle. Les patients greffés en phase chronique présenteront, dans 50% des cas, une survie de longue durée tandis que celle-ci n'est atteinte que chez 15% des patients greffés lors d'une phase blastique. En outre, plus le patient est greffé tôt dans la phase chronique, plus longue est la survie.

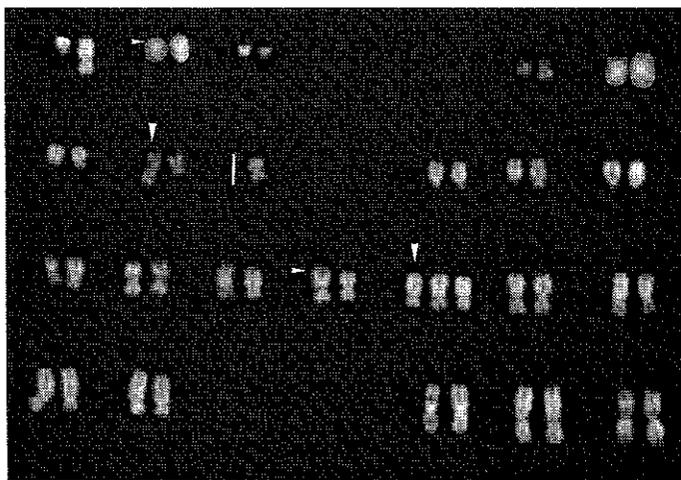


Figure 1. Caryotype médullaire d'un patient atteint de leucémie myéloïde chronique (LMC) en phase blastique. La formule chromosomique est 47, XY, +8, t (9 ; 22), iso 17q.

B. Leucémie lymphoblastique aiguë (LLA)

L'étude cytogénétique dans les leucémies lymphoblastiques aiguës met en évidence des aberrations chromosomiques dans 55 à 80% selon les laboratoires (Ching-Hon Pui et coll., 1990). L'approche technologique utilisée est déterminante car l'examen cytogénétique de ce type de leucémie est plus délicat. Très souvent, malgré un pourcentage élevé de blastes dans la moelle

et le sang périphérique, le nombre de métaphases analysables est faible et les chromosomes obtenus très condensés. De plus, une sélection clonale peut survenir au profit des cellules normales ! C'est pourquoi, il est recommandé de réaliser, parallèlement aux cultures cellulaires, un examen cytogénétique dès réception de l'échantillon.

Des anomalies de nombre et de structure sont fréquemment observées dans les leucémies lymphoblastiques aiguës. Les premières comprennent : l'*hyperdiploïdie* (cellules avec plus de 50 chromosomes) retrouvées dans 15 à 20% des cas, les *trisomies* des chromosomes 21, 6, 8, et 18, les *monosomies* 7 et 20.

Les aberrations de structure comprennent les *translocations* t (4 ; 11) (q21 ; q23), t (8 ; 14) (q24 ; q11) ou (q24 ; 32), t (9 ; 22) (q34 ; q11), t (11 ; 14) (q13 ; q21), la *délétion* des bras longs du chromosome 6 (6q), les *délétions* ou *translocations* des bras courts des chromosomes 9p et 12p.

Sur le plan du diagnostic, certaines aberrations sont typiques de sous-groupes FAB (tableau 1). On observe par exemple une translocation t (8 ; 14) (q24 ; 32) dans 90 à 100% des sous-types L3 (tableau 2) ; la translocation t (1 ; 19) (q23 ; p13) est associée au sous-type 1 ; les translocations t (9 ; 22) et t (4 ; 11) sont associées au sous-types 1 et 2.

Tableau 1. Classification FAB des leucémies myéloblastiques et lymphoblastiques aiguës ainsi que des syndromes myélodysplasiques

2. Leucémie lymphoblastique aiguë

L1 : petites cellules de taille homogène, au noyau régulier
L2 : grandes cellules de taille hétérogène, au noyau irrégulier
L3 : grandes cellules de taille homogène (type Burkitt) avec un noyau régulier

2. Leucémie myéloblastique aiguë

M1 : myéloblastique
M2 : myélopromyélocytaire
M3 : promyélocytaire
M4 : myélomonoblastique
M5 : monoblastique
M6 : érythroleucémie
M7 : mégakaryoblastique

3. Syndrome myélodysplasique

RA : anémie réfractaire
RARS : anémie réfractaire avec excès de sidéroblastes
RAEB : anémie réfractaire avec excès de blastes
RAEBt : anémie réfractaire avec excès de blastes en transformation
CMML : leucémie myélo-monocytaire chronique

Sur le plan du pronostic, la cytogénétique s'ajoute aux autres facteurs de pronostic tels l'âge, la masse tumorale et le typage immunologique. Elle constitue un critère de pronostic (tableau 3) capable de prédire un taux de rémission complète, une durée de rémission et une durée de survie indépendamment des paramètres cliniques, hématologiques et immunologiques. Dès lors, la mise en évidence de certaines aberrations associées à un mauvais pronostic orientera le clinicien dans sa décision thérapeutique dont celle d'une greffe de moelle en première rémission complète.

Les patients présentant une hyperdiploïdie ont le plus haut pourcentage de rémission complète (90%) et la meilleure survie (57 mois). Par contre, les translocations t (8 ; 14), t (9 ; 22) et t (4 ; 11) sont de très mauvais pronostic avec une survie de 5 à 12 mois. La présence de ces anomalies justifie la réalisation d'une greffe en première rémission.

Tableau 2. Fréquence des anomalies chromosomiques dans les pathologies hématologiques prolifératives

Type	Sous-type	Anomalie chromosomique spécifique	Fréquence (%)
LMA	M1	t (9 ; 22) (q34 ; q11)	5
	M2	t (9 ; 21) (q22 ; q22)	30 à 60
		del (9q)	10
	M2 avec basophilie	t (6 ; 9) (p 23 ; q34)	?
	M3	t (15 ; 17) (q22 ; q12)	95 à 100
	M4	trisomie 8	20
		del (11) (q23)	20
	M4 avec éosinophilie	inv (16) (p13 ; q22)	90 à 100
		del (16) (q22)	90 à 100
	M5	t (9 ; 11) (p 22 ; q23)	10
M5	del (11) (q23)	20	
M6	del 20 q	?	
M7	inv ou ins 3 (q21 ; q26)	10	
LMA	secondaire	mono 5, del 5q, mono 7, del 7q	70 à 80
LLA	L1	hyperdiploïdie	35 à 40
	L2	t (9 ; 22) (q34 ; q11)	5-20
t (4 ; 11) (q21 ; q23)		5	
t (1 ; 19) (q23 ; p13)		30 (pré-B)	
del 6q		?	
L3	t (8 ; 14) (q24 ; q32)	90 à 100	
LS	folliculaire	t (14 ; 18) (q32 ; q21)	50 à 100
	Burkitt	t (8 ; 14) (q24 ; q32)	90 à 100
	autres	t (11 ; 14) (q13 ; q32)	?
		del 6q	?
	tri 12, tri 3, tri 7	?	

Dans ce type de leucémie aiguë, la survie globale observée chez l'adulte est généralement nettement inférieure à celle de l'enfant. Or, on observe une plus grande incidence d'anomalies associées à un facteur de mauvais pronostic chez l'adulte alors que la situation inverse existe chez l'enfant : le chromosome de Philadelphie est notamment retrouvé dans 15 à 20% des leucémies lymphoblastiques de l'adulte contre 2 à 3% chez l'enfant (Secker-Walker, 1990) ; par contre, l'hyperdiploïdie existe chez 35% des enfants contre 5% chez l'adulte.

Tableau 3. Valeur pronostique des caryotypes médullaires

Pronostic	Leucémie myéloblastique aiguë	Leucémie lymphoblastique aiguë	Syndrome myélodysplasique	Lymphome non hodgkinien
Favorable	Inv 16 t (8 ; 21) (q22 ; q22)	Hyperdiploïdie (> 50 chr)	Caryotype normal del 5q isolée	Tétraploïdie t (14 ; 18)
Intermédiaire	Trisomie 8 t (15 ; 17)	Caryotype normal Hyperdiploïdie (47 à 50)	Trisomie 8	14q+ ; 3q+ dup 3q
Défavorable	Monosomie 5 et 7 del 5q, del 7q Hyperdiploïdie t (6 ; 9) ; t (9 ; 22) Caryotype complexe	Translocations spécifiques t (1 ; 19) ; t (9 ; 22) ; t (4 ; 11) t (8 ; 14)	Monosomie 7 ; del 7q Caryotype complexe	t (8 ; 14) ; dup 2q tri 2
Indéterminé	Caryotype normal Inv 3 tri 4	del 6q, del 9p, del 12p	del 11q, del 20q, del 13q t (1 ; 3) (p36 ; q21)	

Lors du diagnostic, la mise en évidence d'une aberration chromosomique implique la nécessité de recourir à l'examen cytogénétique lors du *follow-up*. Cette façon de faire permet la détection précoce de la rechute chez des patients mis en rémission complète après chimiothérapie agressive ou greffe de moelle.

C. Leucémie myéloblastique aiguë (LMA)

Alors que la leucémie lymphoblastique prédomine chez l'enfant, la leucémie myéloblastique représente le type de leucémie le plus fréquent chez l'adulte. Comme les leucémies lymphoblastiques, les leucémies myéloblastiques sont classées en sept sous-types selon la classification FAB (tableau 1).

Les études cytogénétiques mettent en évidence des aberrations chromosomiques dans 60 à 90% des cas selon les laboratoires (Hagemeyer et Van der Plas, 1990).

Environ 30% de ces anomalies sont des translocations spécifiques associées avec un sous-type particulier de la classification FAB (tableau 2) : la translocation t (15 ; 17) (q22 ; q11) est mise en évidence dans 95 à 100% des cas de leucémie promyélocytaire aiguë (figure 2) ; la translocation t (8 ; 21) (q22 ; q22) est associée à 10 à 30% des sous-types M2 ; l'inversion du chromosome 16 (*inv 16*) est retrouvée dans 90 à 100% des sous-types M4 avec éosinophilie.

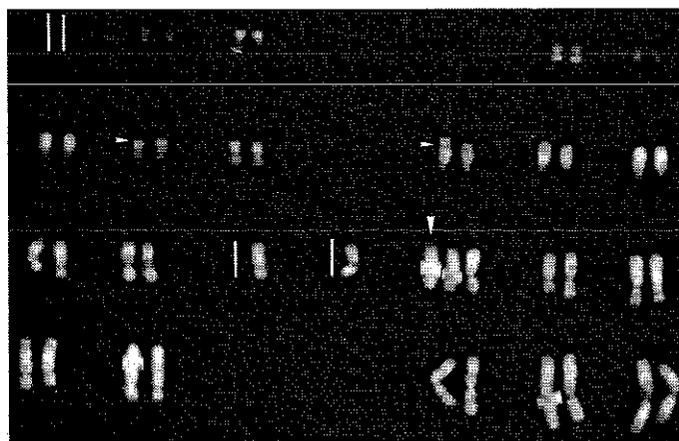


Figure 2. Caryotype médullaire d'un patient atteint de leucémie myéloblastique de type promyélocytaire. La formule chromosomique est 47, XX, t (15 ; 17), tri 8. L'absence de chromosomes 9, 10 et X, n'a été observée que dans une seule cellule, dès lors ces monosomies correspondent à un artefact technique.

Dans 30% des cas sont mises en évidence des aberrations de nombre ou de structure telles +8, -7 ou 7q-,5 ou 5q-, tri 21 et tri 22, des délétions de 17p, 20q, 18q, 9q et 13q. Ces anomalies, bien que n'étant pas liées à un sous-type particulier, apparaissent plus fréquemment dans les *leucémies secondaires* consécutives à une chimio- et/ou radiothérapie antérieure ou encore chez les sujets exposés professionnellement à des agents mutagènes chimiques.

Enfin, il existe une série d'anomalies pour lesquelles la signification diagnostique ou pronostique n'a pu être déterminée du fait de leur faible fréquence d'apparition (exemple : trisomie 4).

Comme pour les leucémies lymphoblastiques, la cytogénétique constitue un facteur de pronostic indépendant (tableau 3). Un taux de rémission complète et une durée de survie précise peuvent être associés à certaines aberrations chromosomiques spécifiques : les patients présentant des anomalies des chromosomes 5 ou 7 ou une hyperdiploïdie ont un pronostic réservé (survie médiane de 3 à 4 mois) ; la t (8 ; 21) quant à elle est associée à une survie de 13 mois.

D. Les syndromes myélodysplasiques (SMD)

Les syndromes myélodysplasiques constituent un groupe d'états préleucémiques caractérisés par une anomalie survenant dans une ou plusieurs lignées hématopoïétiques. Ces syndromes sont classés en sous-groupes selon la classification FAB établie en 1982 (tableau 1).

Selon les études, des aberrations chromosomiques sont détectées dans 35 à 70% des cas. Aucune aberration spécifique d'un sous-groupe n'a, jusqu'à présent, été mise en évidence. Les aberrations observées sont généralement des pertes de chromosomes ou des délétions plutôt que des translocations réciproques comme celles mises en évidence dans les leucémies aiguës (figure 3). Les anomalies les plus fréquentes sont des

délétions des bras longs des chromosomes 5, 7, 20, 13, 11 ; des monosomies 5, 7 et perte d'un chromosome y ; la trisomie 8.

Ces aberrations ont cependant une signification pronostique (tableau 3). Une délétion des bras longs du chromosome 5 ou *syndrome 5q-*, observée de manière isolée est associée à une stabilité sur le plan clinique et à une *survie prolongée* (survie médiane de 49 mois). Par contre, la *délétion ou la monosomie 7* et les *caryotypes complexes* (plus de trois aberrations distinctes) sont associés à la *survie la plus faible* (survie médiane de 4 mois) et à un risque élevé de *transformation leucémique* (Nowell et coll., 1986).

E. Lymphomes

L'étude cytogénétique dans les pathologies lymphomateuses concerne surtout les lymphomes non hodgkiniens. La littérature est pauvre en ce qui concerne les études sur des lymphomes de Hodgkin : ceci est très certainement lié aux difficultés techniques d'obtenir des métaphases analysables après culture de ces tumeurs.

Les caryotypes de lymphomes sont souvent complexes et les aberrations uniques sont souvent très rares. Il conviendrait, en conséquence, d'étudier des grandes séries afin d'établir l'importance biologique des anomalies observées et de pouvoir faire la distinction entre les anomalies primaires en relation directe avec l'apparition de la tumeur et les anomalies secondaires apparaissant lors de la progression de la maladie.

Actuellement, certaines anomalies ont pu être associées à certains sous-types histologiques (Yunis J. J., 1986 ; Levine E. G., 1985).

L'aberration la plus connue est la translocation t (8 ; 14) (q24 ; q32) et ses variants mis en évidence dans pratiquement 100% des lymphomes de Burkitt (figure 4). Tout comme le chromosome de Philadelphie, cette translocation t (8 ; 14) a fait l'objet de nombreuses études moléculaires : l'oncogène c-myc, localisé normalement sur le chromosome 8, est transloqué sur le chromosome 14 à un site proche des séquences codant pour la région constante des chaînes lourdes d'immunoglobulines (Rowley, 1983).

La trisomie 12 est mise en évidence dans 50% des lymphomes lymphocytaires ; la translocation t (14 ; 18) (q32 ; q21) dans 80% des lymphomes folliculaires ; la délétion 6q est pratiquement toujours associée aux lymphomes immunoblastiques.

Comme dans les leucémies aiguës, la cytogénétique peut constituer un facteur de pronostic indépendant. La présence

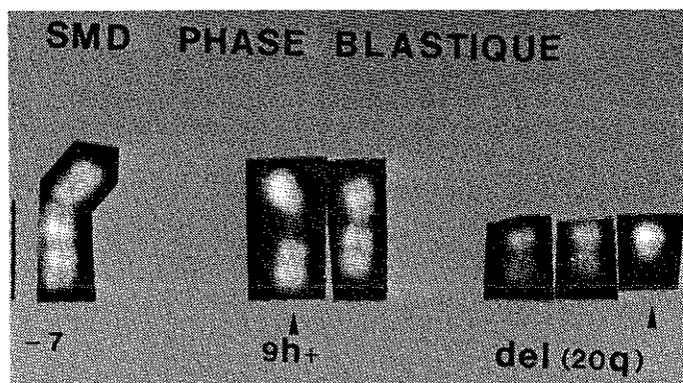
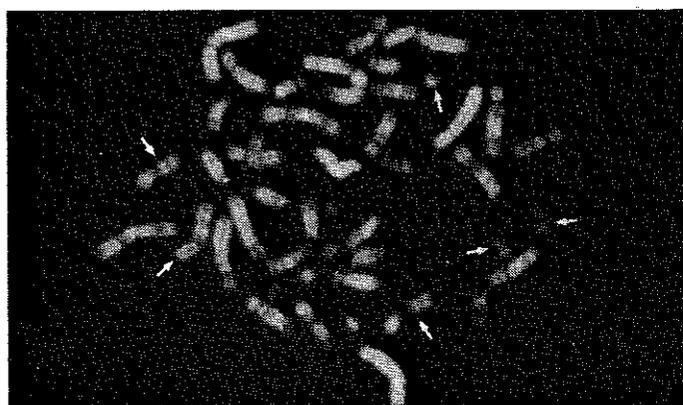


Figure 3. Caryotype médullaire d'un patient atteint de syndrome myélodysplasique en transformation blastique. La formule chromosomique est 46, XY, -7, +del 20q.

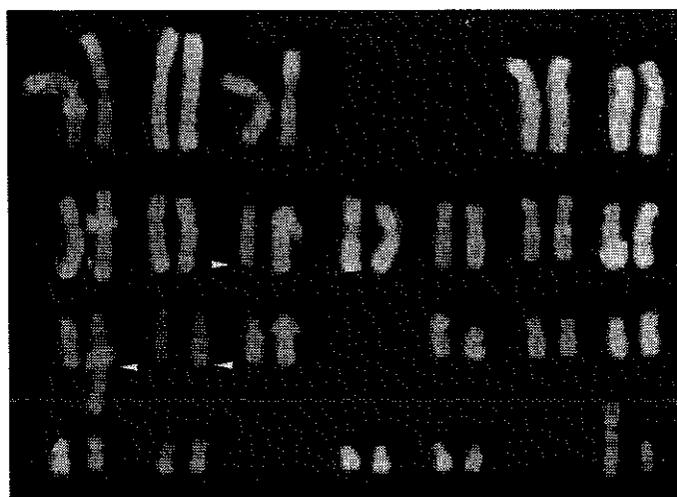


Figure 4. Caryotype médullaire d'un patient atteint de lymphome lymphoblastique Burkitt like. La formule chromosomique est 46, XY, t (8 ; 14) (q24 ; q32), 13q+.



d'une tétraploidie, la translocation t (14 ; 18), les anomalies 3q sont de bon pronostic avec des survies moyennes respectives de 69, 48 et 30 mois. La duplication 2p, la trisomie 2 ou la translocation t (8 ; 14) sont par contre de très mauvais pronostic (survie moyenne de 12 mois).

F. Tumeurs solides

Apparue beaucoup plus récemment, l'approche cytogénétique des tumeurs solides apparaît excessivement délicate pour plusieurs raisons : le nombre élevé de tumeurs différentes, l'obtention d'une quantité suffisante de biopsie prélevée stérilement et les techniques de culture différentes selon le type de tumeur. En outre, les anomalies chromosomiques sont souvent multiples et complexes.

Ces dernières années, les très nombreuses études réalisées ont permis de définir certaines anomalies comme étant spécifiques de types histologiques. Par exemple, la monosomie 22 est retrouvée dans plus de 90% des méningiomes, la délétion del (3) (p14 ; p 23) existe dans plus de 90% des tumeurs pulmonaires à petites cellules ; le mélanome malin est souvent associé à des anomalies telles la délétion del (1) (p12 ; p22), la trisomie 7 ou encore la délétion del 6q.

A l'avenir, selon toute vraisemblance, comme dans le cas des leucémies, l'examen cytogénétique des tumeurs solides pourra contribuer à la mise en place de facteurs pronostiques.

Conclusions

Actuellement, l'examen cytogénétique est devenu essentiel en pratique hématologique voire en oncologie. Il fait partie intégrante des examens réalisés lors du diagnostic de la maladie et du *follow-up*. Il constitue un apport déterminant non seulement pour le diagnostic, mais aussi pour le pronostic. Bien conduit, il apparaît contributif dans le choix thérapeutique. Des études à grande échelle sont encore cependant nécessaires pour déterminer le potentiel pronostique de certaines anomalies peu fréquentes.

Les aberrations chromosomiques peuvent être considérées comme un *marqueur* des cellules leucémiques. Ce marqueur est utilisé lors du *follow-up* pour : confirmer la rémission hématologique, la greffe de moelle et comme détection de rechute de la maladie. L'étude de la maladie résiduelle par l'observation de chromosomes métaphasiques est limitée par la nécessité d'étudier un très grand nombre de métaphases, ce qui est techniquement difficile et nécessite un temps très long. Déjà, de nouvelles techniques dites de cytogénétique interphasique, faisant appel aux principes d'hybridation *in situ*, apparaissent très précieuses par leur capacité à détecter la maladie résiduelle sur un grand nombre de noyaux.

La mise en évidence de ces anomalies est également essentielle au niveau fondamental pour l'étude des points de cassure impliqués et l'identification des gènes concernés par le rema-

niement. Sous peu, l'étude moléculaire apportera une meilleure compréhension du rôle des remaniements chromosomiques dans les mécanismes d'activation des oncogènes et dans le processus multiphasique de la cancérogenèse. De plus, la connaissance des réarrangements au niveau moléculaire permettra d'utiliser les techniques de biologie moléculaire (amplification des séquences d'ADN ou d'ARN) afin de détecter précocement la maladie résiduelle.

Bibliographie

- Nowell P. C. et Hungerford A. : Minute chromosome in human chronic granulocytic leukemia. *Science* 132, 1497, 1960.
- Rowley J. D. : A new consistent chromosomal abnormality in chronic myelogenous leukemia identified by quinacrine fluorescence and giemsa staining. *Nature* 243, 290-293, 1973.
- De Klein A. et al. : A cellular oncogene is translocated to the Philadelphia chromosome in chronic myelocytic leukemia. *Nature* 300, 765-767, 1982.
- Hagermeijer A. and De Klein A. : Cytogenetic and molecular analysis of the Ph1 translocation in chronic myeloid leukaemia. *Cancer Surveys* 3, 515-529, 1984.
- Padua R. A. et al. : Ras mutation in Myelodysplasia detected by amplification, oligonucleotide hybridization and transformation. *Leukemia* 2, 503-510, 1988.
- Hagermeijer A. and De Klein A. : Ph1 chromosome : cytogenetics and molecular aspects. *Chromosomes today* 9, 1987.
- Pui C. H. et al. : Biology and clinical significance of cytogenetic abnormalities in childhood acute lymphoblastic leukemia. *Blood* 76, 1449-1463, 1990.
- Secker-Walker L. M. : Prognostic and biological importance of chromosome findings in acute lymphoblastic leukemia. *Cancer Genet. Cytogenet.* 49, 1-13, 1990.
- Yunis J. J. and Brunning R. : Prognostic significance of chromosomal abnormalities in acute leukaemias and myelodysplastic syndromes. *Clinics in Haematology* 15, 597-620, 1986.
- Hagermeijer A. et Van der Plas M. : Clinical relevance of cytogenetics in acute leukemia. *Haematology and Blood Transfusion, Acute Leukemia II*, vol. 33. Springer Verlag Berlin, Heidelberg, 1990.
- Nowell P. C. et al. : Chromosomes studies in preleukemic states. Prognostic significance of single versus multiple abnormalities. *Cancer* 58, 2571-2575, 1986.
- Rowley J. D. : Human oncogene locations and chromosome aberrations. *Nature* 301, 290, 1983.
- Yunis J. J. et al. : Distinctive chromosomal abnormalities in histologic subtypes of non-hodgkin's lymphoma. *New Engl. J. Med.* 307, 1231-1236, 1982.
- Levine E. G. et al. : There are differences in cytogenetic abnormalities among histologic subtypes of non-hodgkin's lymphomas. *Blood* 66, 1414-1422, 1985.

Adresse des auteurs : Dr J. Collignon, Service d'Hématologie (Pr G. Fillet) et laboratoire ORME, CHU, Sart-Tilman, 4000 Liège, Belgique.

Summary

The findings that chromosomal aberrations are specifically associated with a considerable number of tumors and particularly leukemia, have lead the cytogenetic studies to be considered particularly contributive in haematological practices. Since the discovery of the Philadelphia chromosome linked with the chronic myeloid leukemia, technological improvements have allowed detection of others chromosomes specifically associated with some types or subtypes of leukemia, lymphomas and solid tumors. Today,

cytogenetics is considered as a useful tool not only for diagnostic but also for prognosis and therapeutics. During the follow-up, it may assess not only complete remission, success of bone marrow transplantation but also relapse.

Bone marrow cytogenetic studies are being now essential at diagnosis and during follow-up of patients with hematological proliferative tumors.

Well done, cytogenetics studies may be of importance for the therapeutic decision.