



Identificación de marcadores cromosómicos en pacientes con leucemia linfoblástica aguda

Diana Calderón-Pizaña,* Octavio Daniel Reyes-Hernández,*
 Elvia García-Jiménez,* José Bonilla-Delgado,* Sonia del Carmen Chávez-Ocaña,*
 Eduardo Stalín García-López,* Enoc Mariano Cortés-Malagón,*
 Gustavo Acosta-Altamirano,* Mónica Sierra-Martínez*

RESUMEN

Introducción. La leucemia aguda es una neoplasia del sistema hematopoyético, la cual presenta su diagnóstico más alto en pacientes de tres y cinco años de edad en 80% de los casos. **Material y métodos.** Se analizaron 50 pacientes con diagnóstico de leucemia linfoblástica aguda (LLA) de los subtipos L₁ y L₂ del Hospital Juárez de México. El estudio citogenético (EC) se realizó por medio de bandas GTG y se reportaron de acuerdo con los criterios del Sistema Internacional de Nomenclatura Citogenética (ISCN, 2010), cuando no se obtuvo el resultado del EC, se empleó la técnica de hibridación *in situ* con fluorescencia (FISH) utilizando las sondas BCR/ABL y TEL/AML1 para identificar la t(9;22) o cromosoma Ph+ y la t(12;21), respectivamente. **Resultados.** Los resultados del EC en 74% de los casos, donde 20/37 fueron cariotipo normal y 17/37 presentaron un cariotipo alterado, siete casos presentaron alteraciones de tipo numérico y diez casos de tipo estructural, siendo las alteraciones más frecuentes la tetraploidía y la t(9;22). El análisis de BCR/ABL mostró que 8/23 resultaron portadores alteraciones en los genes BCR y/o ABL, de los cuales 7/23 presentaron la fusión BCR/ABL, 5/7 presentaron además de la fusión BCR/ABL delecciones en los loci BCR y/o ABL. El análisis de TEL/AML1 mostró 4/19 de los casos presentaron alteraciones TEL y/o AML1, de los cuales 1/4 fue positivo a la fusión TEL/AML1 y 3/4 presentaron las ganancias de los loci TEL y/o AML1, pero sin la fusión. La técnica de FISH es útil para este tipo de padecimientos, ya que permitió recuperar el resultado en 16% de los casos aunque también mostró limitaciones, pues en aquellos pacientes que resultaron negativos tanto para la t(9;22) como para la t(12;21), podría estar asociada otra alteración no analizada con este tipo de sondas. **Conclusiones.** Con el estudio citogenético convencional se pudieron identificar alteraciones con valor pronóstico de tipo numérico y estructural en los pacientes con LLA; asimismo, con la FISH se lograron identificar ganancias y pérdidas de los loci BCR y/o ABL, así como TEL y AML1.

Palabras clave: Leucemia linfoblástica aguda, estudio citogenético, FISH.

ABSTRACT

Introduction. Acute leukemia is a malignancy of the hematopoietic system, which presents the highest diagnosis in patients of three to five years of age in 80% of cases. **Material and methods.** We analyzed 50 patients with acute lymphoblastic leukemia (ALL) subtypes L1 and L2 of Hospital Juárez de México. The cytogenetic study (EC) was performed by GTG-banding and reported according to criteria of the International System of Cytogenetic Nomenclature (ISCN, 2010). In cases where the result of EC was not obtained was applied the technique of fluorescence *in situ* hybridization (FISH) were used probes unique sequence BCR/ABL and TEL/AML1 for identifying t(9;22) or Ph+ chromosome or t(12;21), which was applied. **Results.** The results of the EC in 74% of cases where 20/37 were normal karyotype and 17/37 abnormal karyotype. seven cases had abnormalities of numerical and structural type 10 cases, with the most frequent alterations tetraploidy and t(9; 22). The analysis of BCR / ABL showed 8/23 resulted with alterations in genes BCR and / or ABL, of which 7/23 showed the BCR/ABL, 5/7 showed besides the BCR / ABL fusion deletions in the loci BCR and / or ABL. TEL/AML1 analysis (ES) was 4/19 cases had abnormalities TEL and/or AML1, of which one quarter was positive for TEL/AML1 fusion and three quarters showed gains of loci TEL and / or AML1, but without melting. FISH is a useful technique for such conditions as it brought up the result in 16% of cases but also showed limitations as patients who were negative for both the t(9;22) and for t(12;21), could be associated with other abnormalities unparsed such probes. **Conclusions.** With conventional cytogenetic alterations could be identified prognostic numerical and structural ALL patients also with FISH was able to identify gains and losses of the loci BCR and/or ABL, and TEL and AML1.

Key words: Acute lymphoblastic leukemia, karyotype, FISH.

* Laboratorio de Genética y Diagnóstico Molecular, División de Investigación, Hospital Juárez de México.

INTRODUCCIÓN

La leucemia linfoblástica aguda (LLA) es una neoplasia del sistema hematopoyético que se caracteriza por la proliferación no regulada de las células progenitoras linfoides de estirpe B o T en diversas etapas de diferenciación.^{1,2} El diagnóstico de LLA es más frecuente en la infancia observándose en 80% de los pacientes, predominante en edades entre los tres y cinco años, en 20% de los casos se presenta en pacientes de edad adulta, generalmente menores de los 30 años.^{3,4}

En la LLA existen factores pronóstico o de riesgo que influyen en la respuesta al tratamiento y en la supervivencia de los pacientes tales como: la edad, la cuenta de leucocitos (CL), el sexo, el subtipo citomorfológico, el inmunofenotipo y el estudio citogenético (EC).⁵⁻⁷ El EC es un factor clave en el entendimiento de la LLA, ya que permite visualizar alteraciones cromosómicas que están fuertemente vinculadas con la evolución de la enfermedad, pronóstico y supervivencia.^{8,9} Los pacientes con LLA presentan diversas alteraciones cromosómicas de acuerdo con el grupo de edad, en adultos se observa, con mayor frecuencia, la translocación (9;22) o cromosoma Ph+ y esta alteración se asocia a un pronóstico desfavorable,¹⁰ y en niños la translocación (12;21) se presenta y se asocia con pronóstico favorable;¹¹ aunque el EC convencional es una prueba de oro en estos padecimientos, tiene sus limitaciones *per se*, ya que requiere células en división y metafases de buena calidad, una alternativa en estos casos es utilizar la hibridación *in situ* con fluorescencia (FISH) o citogenética molecular.

Por estas razones nos planteamos identificar en muestras de médula ósea por medio de citogenética convencional y FISH las alteraciones cromosómicas con valor pronóstico en pacientes con LLA.

MATERIAL Y MÉTODOS

Pacientes

Se incluyó un grupo de 50 pacientes con padecimiento de LLA *de novo* y vírgenes de tratamiento quienes fueron referidos al laboratorio de Genética y Diagnóstico Molecular del Hospital Juárez de México.

Citogenética

El estudio citogenético se realizó en muestras de médula ósea; en algunos casos fue necesario realizar cultivos sin estimulación de 24, 48 y de 72 h. La identificación cromosómica fue observada por bandas GTG. De cada paciente

se analizaron un mínimo de diez y hasta 40 metafases según lo permitiera el caso. Los cariotipos fueron reportados según los criterios del Sistema Internacional de Nomenclatura Cromosómica (ISCN, 2010).¹²

Citogenética molecular o FISH

Para la identificación de la t(9;22) se utilizó la sonda de secuencia única de los genes *BCR* y *ABL* con señal extra (Vysis Inc., Downers Grove IL, USA), que identifica ambos puntos de ruptura del gen *BCR* (mayor M-*bcr* y menor m-*bcr*) y se aplicó a todos aquellos pacientes que presentaron la t(9;22) por citogenética convencional con la finalidad de conocer el punto de ruptura al igual que en pacientes adultos (> 17 años). En el caso de la t(12;21)(p13;q22) se utilizó la secuencia única de los genes *TEL* y *AML1* con señal extra (Vysis Inc., Downers Grove IL, USA) en aquellos pacientes pediátricos (< 17 años).

Muestras control

Se analizaron diez muestras de sangre periférica de individuos clínicamente sanos, con edades entre 20 y 30 años. Se observaron un total de 1,000 núcleos para cada tipo de sonda (*BCR/ABL* y *TEL/AML1*) y se calculó el valor basal (VB = Promedio de células alteradas + 3 SD).¹³

RESULTADOS

Se captaron 50 pacientes, la proporción de sexos mostró que 54% de éstos correspondieron al masculino y 46% al femenino, para este estudio los pacientes fueron divididos en dos grupos de edad: niños o pacientes pediátricos (≤ 17 años) y adultos (> 17 años). Se captaron 21 pacientes pediátricos, el rango de edad fue de 2-17 años con una media de 9.23 años. Con respecto al grupo de los adultos se captaron 29 pacientes, el rango de edad fue de 18-66 años, con una media de 33.72 años.

Análisis citogenético

Se realizó el EC en muestras de médula ósea analizadas por la técnica de bandas GTG en todos los pacientes, obteniéndose resultados en 74% de los casos (37/50 pacientes), 26% restante (13/50 pacientes) presentaron hipocelularidad o bajo índice mitótico. Los resultados del análisis citogenético revelaron que 54% (20/37) de los pacientes presentaron cariotipo normal y 46% (17/37) cariotipo alterado. De los cariotipos alterados siete casos presentaron alteraciones cromosómicas de tipo numérico y diez casos presentaron alteraciones de tipo estructural.

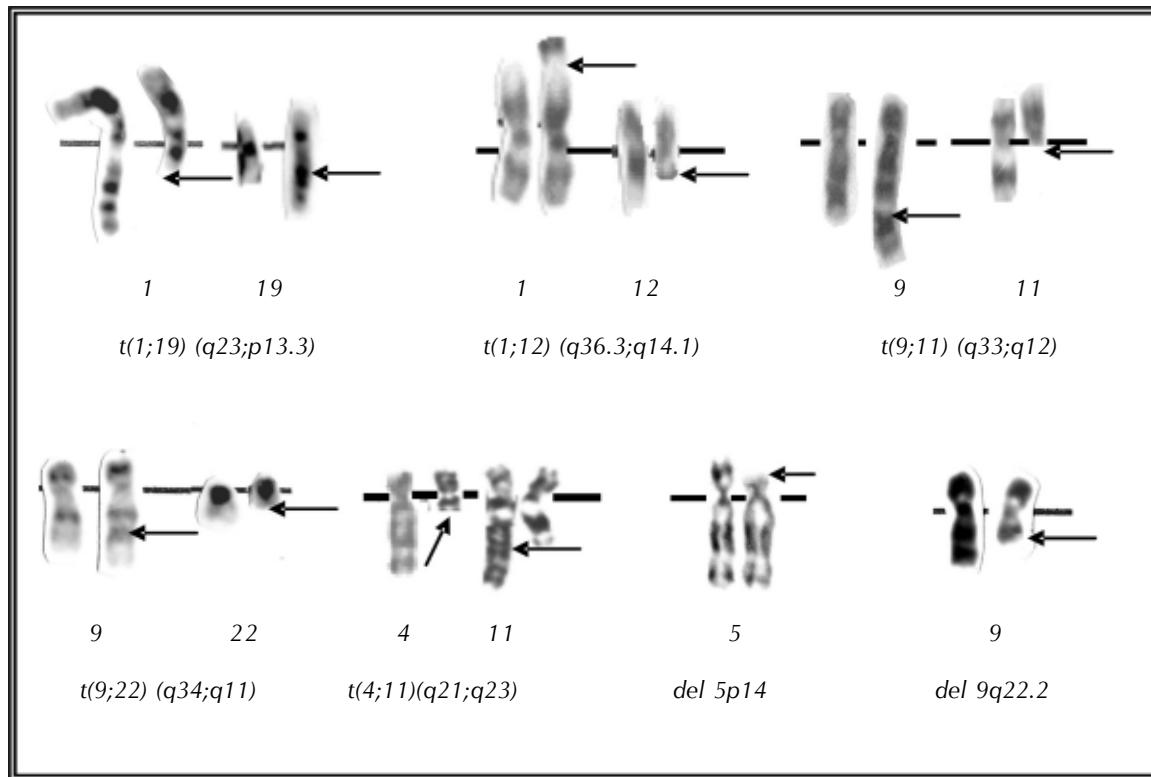


Figura 1. Marcadores cromosómicos observados en los pacientes LLA

Dentro de este tipo de alteraciones se observaron la t(9;22) y translocaciones que involucran al cromosoma 1, como la t(1;19) y la t(1;12), así como translocaciones que involucran al cromosoma 11, tal es el caso de la t(4;11) y la t(9;11) (Figura 1).

Análisis de la FISH

- Fusión génica BCR/ABL o t(9;22).** Se estudiaron 23 pacientes, de los cuales 7/23 se incluyeron por no contar con el resultado del estudio citogenético, 12/23 por presentar cariotipo normal y 4/23 por ser portadores de la t(9;22) por citogenética convencional, se observó que 8/23 (34.7%) resultaron portadores de alteraciones en los genes BCR/ABL, de los cuales 7/23 (30.4%) presentaron la fusión BCR/ABL o cromosoma Ph⁺ y sólo un paciente presentó la ganancia de ambos loci BCR y ABL, pero sin la fusión, el resto de los pacientes (15/23) resultaron negativos a la translocación, presentando solamente núcleos con señales normales.

El valor basal (VB) calculado para la fusión génica BCR/ABL en las muestras control fue de 0% y para ganancias o pérdidas de los loci tanto de ABL como de BCR tam-

bién fue de 0%. Por lo tanto, los porcentajes superiores al VB calculado son significativos. En el cuadro 1 se presentan los resultados del análisis de la sonda de secuencia única BCR/ABL en los pacientes con LLA que presentaron alteraciones en estos genes donde se observa: el número de caso, el modelo de señales, su localización, la interpretación para cada modelo, el punto de ruptura involucrado y el porcentaje de fusión.

Cabe mencionar que esta sonda exhibe un patrón de señales típico, ya que en un núcleo que no presenta la fusión se observan dos señales rojas y dos señales verdes (Figura 2A), para un núcleo que presenta la fusión en el punto de ruptura menor (m-bcr) se observan dos señales amarillas (fusionadas), una señal roja y una verde (Figura 2B) y para un núcleo que presenta la fusión en punto de ruptura mayor (M-bcr) se observa una señal amarilla (fusionada), una señal roja, una pequeña roja (residual) y una verde (Figura 3C).

En el análisis de la FISH se observó que se presentaban señales atípicas, lo cual demostró que había pérdida y/o ganancia de los loci BCR/ABL (Figuras 2G y 2H). En la Figura 2D exhibe el punto de ruptura m-bcr, con delección de BCR/ABL, ya que puede verse sólo una señal

Cuadro 1. Análisis e interpretación de la secuencia única *BCR/ABL* en pacientes con LLA.

No. de caso	Modelo de señales FISH	F	R	V	Interpretación	Punto de ruptura	Fusión (%)
3	1F 1R 1r 1V	1F (Ph)	1R(9) 1r(9q+)	1V(22)	t(9;22)	M-bcr	15.2
	2F 1R 1V	1F (Ph):1F(der9q+)	1R(9)	1V(22)	t(9;22)	m-bcr	3.2
	2R 2V	-	2R(9)	2V(22)	FISH(-)	-	81.6
18	2F 1R 1V	1F (Ph):1F(der9q+)	1R(9)	1V(22)	t(9;22)	m-bcr	56.3
	1F 1R 1V	1F (Ph)	1R(9)	1V(22)	t(9;22)	m-bcr, del BCR y ABL	13.6
	2R 2V	-	2R(9)	2V(22)	FISH(-)	-	30.1
19	4R 4V	-	4R(9)	4V(22)	FISH(-)	-	6
	3R 3V	-	3R(9)	3V(22)	FISH(-)	-	3
	2R 2V	-	2R(9)	2V(22)	FISH(-)	-	91
22	2F 1R 1V	1F (Ph):1F(der9q+)	1R(9)	1V(22)	t(9;22)	m-bcr	52.5
	2R 2V	-	2R(9)	2V(22)	FISH(-)	-	47.5
36	2F 1R 1V	1F (Ph):1F(der9q+)	1R(9)	1V(22)	t(9;22)	m-bcr	53.6
	1F 1R 1V	1F (Ph)	1R(9)	1V(22)	t(9;22)	m-bcr, del BCR y ABL	3.8
	2R 2V	-	2R(9)	2V(22)	FISH(-)	-	42.6
	1F 1R 1r 1V	1F (Ph)	1R(9) 1r(9q+)	1V(22)	t(9;22)	M-bcr	23.6
37	1F 1R 1V 1v	1F (Ph)	1R(9)	1V(22) 1v(22q+)	t(9;22)	m-bcr, del ABL	48.3
	1F 1R 1V	1F (Ph)	1R(9)	1V(22)	t(9;22)	m-bcr, del BCR y ABL	11.8
	2R 2V	-	2R(9)	2V(22)	FISH(-)	-	16.3
46	1F 1R 1V 1v	1F (Ph)	1R(9)	1V(22)1v(22q+)	t(9;22)	m-bcr, del ABL	77.3
	2F 1R 1V	1F (Ph):1F(der9q+)	1R(9)	1V(22)		m-bcr	5.5
	1F 1R 1V	1F (Ph)	1R(9)	1V(22)	t(9;22)	m-bcr, del BCR y ABL	2.7
	2F 1V 1v	1F (Ph), + 1(Ph)	-	1V(22)v(22q+)	t(9;22)	m-bcr, 2Ph+, del ABL, pérdida de ABL	4.6
	2R 2V	-	2R(9)	2V(22)	FISH(-)	-	9.9
	1F 1R 1r 1V	1F (Ph)	1R(9) 1r(9q+)	1V(22)	t(9;22)	M-bcr	12
49	2F 1R 1V	1F (Ph):1F(der9q+)	1R(9)	1V(22)	t(9;22)	m-bcr	49.5
	2R 2V	-	2R(9)	2V(22)	FISH(-)	-	38.5

F: fusionada (amarilla), R: roja normal, r: roja residual, V: verde normal, v: verde residual, del: delección, der: derivativo, M-bcr: punto de ruptura mayor, m-bcr: punto de ruptura menor, Ph: Cromosoma Filadelfia. Al análisis de la sonda VB = 0 para la fusión génica *BCR/ABL* y VB = 0 para ganancias de los loci *BCR* y *ABL*.

Cuadro 2. Análisis e interpretación de la secuencia única *TEL/AML1* en pacientes con LLA.

No. de caso	Modelo de señales FISH	Localización de señales cromosómicas			Interpretación	Fusión (%)
13	3R 3V 4R 4V 2R 2V	F - -	R 3R(21) 4R(21) 2R(21)	V 3V(12) 4V(12) 2V(12)	FISH(-) FISH(-) FISH(-)	1 1.5 97.5
20	3R 2V 2R 2V	- -	3R(21) 2R(21)	2V(12) 2V(12)	FISH(-) FISH(-)	2.5 97.5
23	1F 1R 1r 1V 2R 2V	1F (<i>TEL/AML1</i>) - -	1R(21) 1r(der12) 2R(21)	1V(12) 2V(12) 2V(12)	t(12;21) FISH(-) FISH(-)	66 34
35	4R 2V 2R 2V	- -	4R(21) 2R(21)	2V(12) 2V(12)	FISH(-) FISH(-)	64.5 35.5

fusionada (amarilla), una roja y una verde la señal fusionada se origina tanto en el derivativo 22 como en el derivativo 9, siendo el transcripto del derivativo 22 el que causa el fenotipo de la clona maligna en los pacientes con LLA, por lo tanto, el derivativo perdido en este caso es el 9.

En el presente estudio la delección de *BCR/ABL* se observó en un porcentaje superior a lo reportado, ya que nosotros la observamos en 4/7 (57%) de los pacientes con cromosoma Ph^+ . Otro caso presentó tres clonas alteradas; en donde la clona principal correspondiente al punto de ruptura *m-bcr* con delección del loci *ABL*, se presentó en 48.3% de los núcleos analizados; esta clona muestra un modelo de señales atípico, con una señal amarilla (fusionada), una roja, una verde y una pequeña verde (residual) (Figura 2E), la clona subsecuente correspondió al punto de ruptura *M-bcr* observándose en 23% de los casos, seguida por una clona correspondiente al punto de ruptura *m-bcr* con delección de los loci *BCR* y *ABL* en 11.8%, 16% restante fueron núcleos normales o sin la fusión (Cuadro 1). En un paciente se observaron cuatro clonas alteradas, una en punto de ruptura *m-bcr* con la delección del loci *ABL* en 77.3% de los núcleos analizados, otra clona con el punto de ruptura *m-bcr* en 5.5%, otra clona con *m-bcr* con la delección del loci *BCR* y *ABL* en 2.7% y una clona con punto de ruptura *m-bcr* con doble cromosoma Ph^+ en 4.6% de los núcleos analizados, el porcentaje restante correspondió a núcleos normales. Es importante mencionar que el modelo de señales para *m-bcr* con doble cromosoma Ph^+ también es atípico para este tipo de sonda, ya que se observan dos señales fusionadas (amarillas), una señal verde y una verde pequeña (residual) (Figura 2F).

- **Fusión génica *TEL/AML1* o *t(12;21)*.** Se analizaron 19 pacientes, de los cuales 6/19 se incluyeron por no contar con resultados del estudio citogenético (sin cariotipo), 8/19 por presentar cariotipo normal y 5/19 por presentar cariotipo alterado. Al analizar estos pacientes se observó que 4/19 (21%) fueron portadores de alteraciones en los genes *TEL/AML1*, de los cuales solamente 1/4 fue positivo a la fusión génica *TEL/AML1* o *t(12;21)* y el resto de los pacientes presentaron solamente ganancias en los loci *TEL* y *AML1* sin presentar la fusión, finalmente 15/19 de los pacientes resultaron negativos a la translocación presentando núcleos con señales normales. El cuadro 2 muestra los resultados del análisis de los genes *TEL/AML1* para los casos que presentaron alguna alteración, en donde puede observarse el número de caso, el modelo de señales, su localización, la interpretación para cada modelo de señales y el porcentaje de fusión. Es importante recordar que la sonda *TEL/AML1* exhibe un patrón de señales típico, ya que en un núcleo que no presenta la fusión se observan dos señales rojas y dos señales verdes (Figura 3A) y para un núcleo que presenta la fusión *TEL/AML1* se observa una señal amarilla (fusionada), una señal roja, una pequeña roja (residual) y una verde (Figura 3B).

Para el caso 13 se observaron dos clonas alteradas, en donde la primera de ellas correspondió a un modelo de señales de tres rojas (cromosoma 21) y tres verdes (cromosoma 12) (Figura 3C) (ganancia de un loci *TEL* y un *AML1*) en 1% de los núcleos y otra con un modelo de señales de cuatro rojas (tetrasomía del cromosoma 21 o ganancia de 2 loci *TEL*) y cuatro verdes (tetrasomía del cromosoma 12 o ganancia de dos loci *AML1*) (Figura 3D) en 1.5% de los núcleos analizados. Noventa y cin-

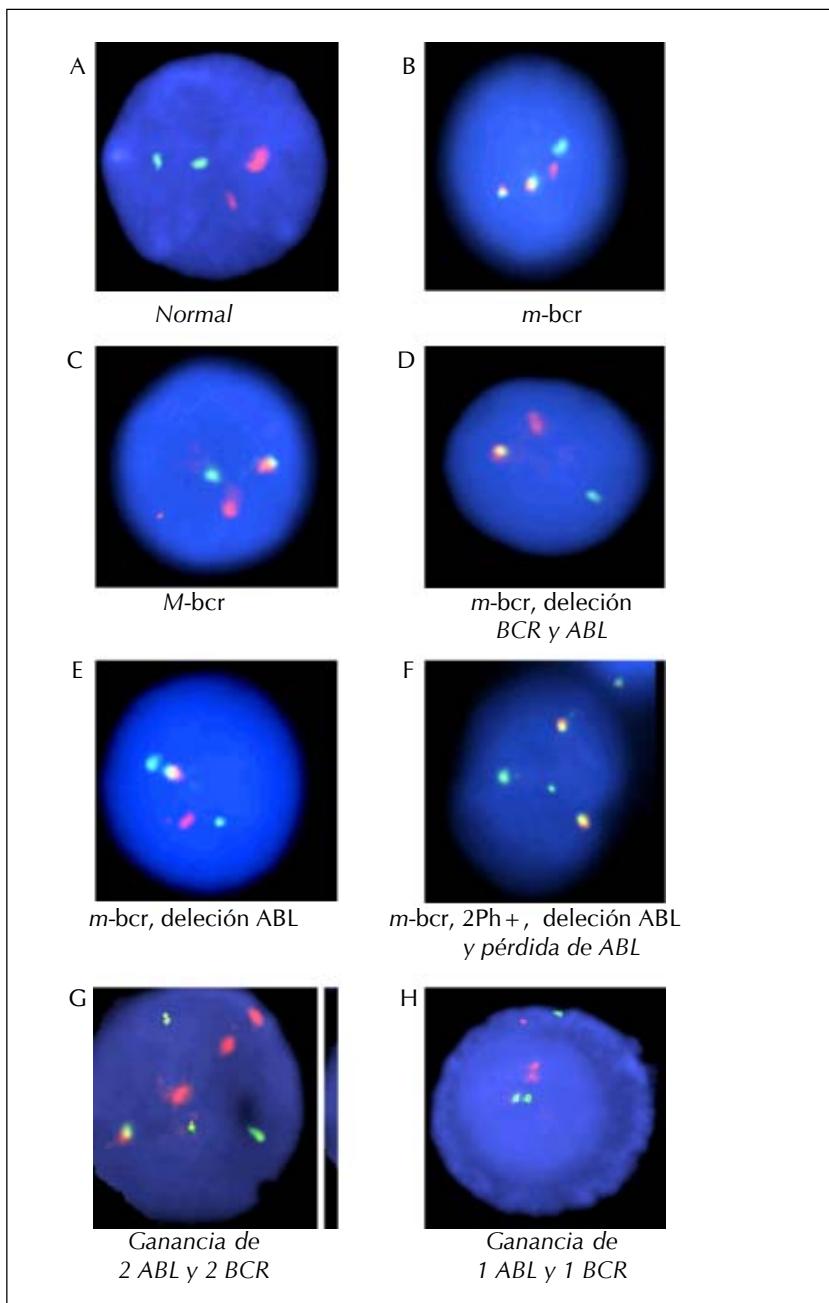


Figura 2. Patrón de señales de la fusión BCR/ABL. m-bcr: punto de ruptura menor. M-bcr: Punto de ruptura mayor.

co por ciento de los núcleos analizados no presentó ninguna alteración, el porcentaje de células con ganancias es muy bajo, pero cabe mencionar que como el VB para ganancias de los loci aplicando esta sonda es cero, este valor es considerable.

En el caso 20 sólo se observó una clona alterada con la ganancia del loci *AML1*, ya que el patrón de señales que se encontró para este caso fue de tres señales rojas (trisomía del cromosoma 21 o ganancia de un *AML1*) y

dos verdes (cromosoma 12) (Figura 3E), este modelo de señales se observó en 2.55% de los núcleos analizados. Finalmente, el caso 35 mostró una clona alterada, en la cual se observó un modelo de señales de cuatro rojas y dos verdes, correspondientes al cromosoma 21 y 12, respectivamente (Figura 3F). En este caso la tetrasomía del cromosoma 21 (cuatro señales rojas) se presentó en 64.55% de los núcleos analizados, mientras que 35.45% restante correspondió a núcleos normales.

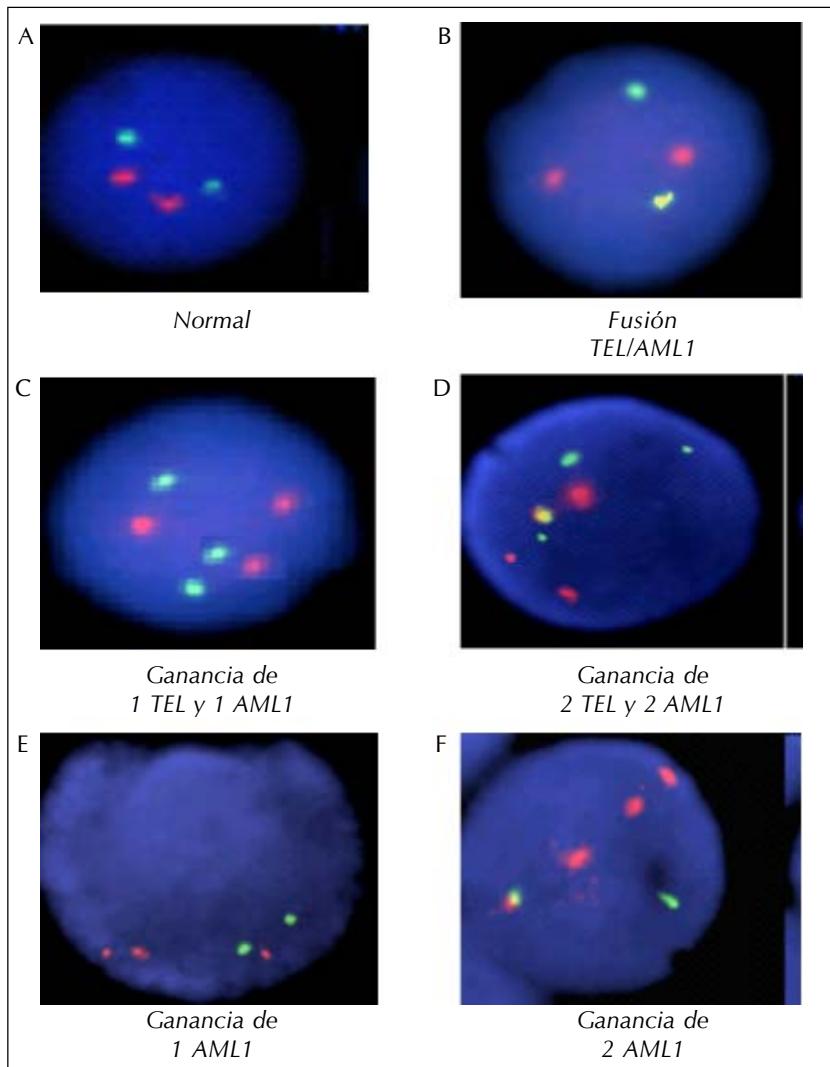


Figura 3. Patrón de señales de la fusión TEL/AML1.

Las ganancias del locus *AML1* pueden estar relacionadas con células que presentan hiperdiploidía alta, ya que dentro de esta alteración los cromosomas que se encuentran con mayor frecuencia son el 4, 6, 10, 14, 17, 18, 20, 21, y X, los cromosomas ganados están presentes en tres copias (trisómicos); no obstante, el cromosoma 21 es tetrasómico, como se observa en el caso 35.

DISCUSIÓN

Se ha reportado que las LLA presentan alteraciones cromosómicas con valor pronóstico y éstas pueden ser monitoreadas a lo largo de la enfermedad, aunque la citogenética tiene sus desventajas por requerir células en metafase, sigue siendo la prueba de oro inicial. Las alteraciones ob-

servadas en estos pacientes concuerdan con lo reportado en la literatura mundial.^{14,15}

El FISH es una técnica que ofrece ventajas al aplicarlo a este tipo de enfermedades, ya que se pueden analizar desde cientos hasta miles de células en poco tiempo, además de mostrar información adicional; al realizar el análisis con las sondas *BCR/ABL* se observaron células que presentaban patrones de señales diferentes, lo que concluyó con la pérdida del loci *BCR* o *ABL*.

Sinclair y col.¹⁶ y Aoun y col.¹⁷ reportaron delecciones en 9q34 en leucemia granulicítica crónica (LGC), además de que este hallazgo está asociado con un pronóstico desfavorable, aunque en la LLA el pronóstico es desfavorable cuando presentan cromosoma Ph+. Más tarde Costa y col.¹⁸ observaron que en pacientes con LLA y cariotipo complejo se asociaba la pérdida adicional de los loci *BCR/ABL*,

concluyendo que la alta frecuencia de delecciones observada en cariotipos complejos puede ser debido a la inexactitud de los mecanismos de reparación por múltiples rompientes de ADN o subyacente a la inestabilidad genética de la misma translocación 9;22 o Ph+; sin embargo, creemos que estas pérdidas observadas en los loci *BCR/ABL*¹⁹ están asociando a la evolución de la enfermedad, además de sugerir cariotipos complejos, ya que su estancia en esta institución es corta debido a que fallecen durante el diagnóstico.²⁰

Por otro lado, el análisis con la sonda *TEL/AML1* también mostró patrones de señales diferentes, pero en este caso se asoció simplemente a la adición de cromosomas 12 o 21, por lo que sugiere que el cariotipo es hiperdiploide, esta alteración está asociada a un pronóstico favorable.

CONCLUSIONES

1. El estudio citogenético convencional permitió identificar alteraciones con valor pronóstico de tipo numérico y estructural en los pacientes con LLA, aunque presentó limitaciones debido a la calidad de las muestras.
2. La FISH permitió observar marcadores como la t(12;21) en estos pacientes, la cual no se observa por citogenética convencional; también fue posible identificar los puntos de ruptura involucrados en la t(9;22) en los pacientes que resultaron positivos por citogenética convencional.
3. Por medio de la FISH fue posible identificar ganancias y pérdidas de los loci *BCR* y/o *ABL*, así como *TEL* y *AML1*.
4. El empleo de la FISH no debe descartar la aplicación del estudio citogenético convencional, ya que este último permite reconocer un mayor número de alteraciones presentes a la vez.

ABREVIATURAS

- **LLA:** Leucemia mieloide aguda.
- **FISH:** Hibridación *in situ* con fluorescencia.
- **Ph+:** Cromosoma filadelfia positivo, *BCR/ABL*.

REFERENCIAS

1. Ruiz-Argüelles y San-Miguel. Leucemias Agudas. Ed. Panamericana; 1996, p. 120.
2. Pui C-H, Relling MV, Downing JR. Acute lymphoblastic leukemia. In *N Engl J Med* 2004; 350: 1535-48.
3. Harrison CJ. Acute lymphoblastic leukemia. *Clin Lab Med* 2011; 31: 631-47.
4. Swerdlow SH. Agency for Research on Cancer I, Health Organization W. WHO classification of tumours of haematopoietic and lymphoid tissues; 2008, p. 439.
5. Clare N, Hanse K. Cytogenetics in the diagnosis of hematologic malignancies. *Hematology/Oncology Clinics of North America* 1994; 8: 785-807.
6. Harrison CJ, Foroni L. Cytogenetics and molecular genetics of acute lymphoblastic leukemia. *Rev Clin Exp Hematol* 2002; 91-113.
7. Hutchinson RJ, Gaynon PS, Sather H, et al. Intensification of therapy for children with lower-risk acute lymphoblastic leukemia: long-term follow-up of patients treated on Children's Cancer Group Trial 1881. *J Clin Oncol* 2003; 21(9): 1790-7.
8. Schiffer C, Lee E, Tomiyasi T, Wiernik P, Testa J. Pronostic impact of cytogenetics abnormalities in patients with de novo acute nonlymphocytic leukemia. *Blood* 1989; 56: 73-263.
9. Carroll WL, Bhojwani D, Min DJ, Raetz E, Relling M, Davies S, et al. Pediatric acute lymphoblastic leukemia. *Hematology (Am Soc Hematol Educ Program)* 2003; 102-31.
10. Rui-Lian Zhou, Yao-Xi Mo, Mei Lan, Jin-Ying Lin. Detection of *BCR/ABL* fusion gene by fluorescence *in situ* hybridization and its clinical application. *J Exp Hem* 2011; 19(5): 1283-8.
11. Kempski H, Chalker J, Chessells J, Sturt N, Brickell P, Webb J, Clink JM, Reeves B. An investigation of the t(12;21) rearrangement in children with B-precursor acute lymphoblastic leukaemia using cytogenetic and molecular methods. *Br J Haematol* 1999; 105(3): 684-9.
12. Mitelman F, Kargel S, Basel. ISCN: An International System for human Chromosomal Nomenclature; 2010.
13. Sierra MM. Detección de alteraciones numéricas y de la fusión génica *BCR/ABL* en pacientes adultos con leucemia aguda linfoblástica. Tesis de Maestría. UNAM; 2005.
14. Vinod PM, Slovak KJ, Kopecky S, Frederick A. Impact of cytogenetics on the outcome of adult acute lymphoblastic leukemia: results of Southwest Oncology Group 9400 study. *Blood* 2008; 111(5): 2563-72.
15. Rowe JM, Buck G, Burnett AK, et al. Induction therapy for adults with acute lymphoblastic leukemia: results of more than 1500 patients from the international ALL trial: MRC UKALL XII/ECOG E2993. *Blood* 2005; 106: 3760-7.
16. Sinclair PB, Nacheva EP, Leversha M, Telford N, Chang J, Reid A, Bench A, et al. Large deletions at the t(9;22) breakpoint are common and may identify a poor-prognosis subgroup of patients with chronic myeloid leukemia. *Blood* 2000; 95: 738-43.
17. Aoun P, Wiggins M, Pickering D, Foran J, Rasheed H, Pavletic SZ, Sanger W. Interphase fluorescence *in situ* hybridization studies for the detection of 9q34 deletions in chronic myelogenous leukemia: a practical approach to clinical diagnosis. *Cancer Genet Cytogenet* 2004; 154: 138-43.



18. Costa D, Carrio A, Madrigalb I, Ariasa A, Valera A, Colomera D, Lluý's D, et al. Studies of complex Ph translocations in cases with chronic myelogenous leukemia and one with acute lymphoblastic leukemia. *Cancer Genetics and Cytogenetics* 2006; 166: 89-93.
19. Zhonghua Yi Xue Yi Chuan Xue Za Zhi. Comparison and significance of DCDF probe and ES probe in the detection of BCR/ABL fusion gene. *Chinese Journal of Medical Genetics* 04/2011; 28(2): 220-2. DOI:10.3760/cma.j.issn.1003-9406.2011.02.022.
20. Nordgren A. Hidden aberrations diagnosed by interphase fluorescence in situ hybridisation and spectral karyotyping in childhood acute lymphoblastic leukaemia. *Leuk Lymphoma* 2003; 44: 2039-53.

Solicitud de sobretiros:

M. en C. Mónica Sierra Martínez.
Investigadora en Ciencias Médica B,
Jefa de la División de Investigación.
Av. Instituto Politécnico Nacional No. 5160,
Col. Magdalena de las Salinas,
C.P. 007760, México, D.F.
Correo electrónico:
sierrammtz@gmail.com;
monica.sierra@salud.gob.mx