

CITOGENÉTICA DEL CÁNCER; ALTERACIONES CROMOSÓMICAS ÚTILES PARA DIAGNÓSTICO OPORTUNO Y PRONÓSTICO EN NEOPLASIAS LINFOPROLIFERATIVAS ^a

CANCER CYTOGENETIC; USEFUL CHROMOSOMAL ALTERATIONS FOR OPPORTUNE DIAGNOSIS AND PROGNOSIS IN LYMPHOPROLIFERATIVE NEOPLASMS

JÓSE ANTONIO BECERRA MEDINA ^b*, JUAN BAUTISTA LÓPEZ ORTIZ ^c*

Recibido 30-08-2018, aceptado 21-01-2019, versión final 26-11-2019.

Artículo Revisión

RESUMEN: Este estudio se basa en la relevancia de la citogenética como una importante prueba que tiene muchas aplicaciones clínicas en el diagnóstico de enfermedades, como el cáncer. El objetivo principal es realizar una revisión completa de la literatura sobre la citogenética y biología del cáncer, a fin de identificar alteraciones cromosómicas que se relacionan con mayor frecuencia con neoplasias linfoproliferativas, para usarlas como prueba en el diagnóstico oportuno, pronóstico y monitoreo al tratamiento de pacientes. En la introducción se trata la contextualización y el problema del cáncer, y la descripción de las neoplasias malignas. En las primeras secciones se analizan las aplicaciones clínicas de estudios citogenéticos de anomalías malignas y se exponen aquellas neoplasias que se relacionan con alteraciones cromosómicas primarias y secundarias, clasificadas en grupos de riesgo. Dichas alteraciones se resumen en tres tablas, para beneficio del lector. En las últimas secciones, se concluye la importancia del aporte de las alteraciones citogenéticas como uso de biomarcadores útiles para el control de estas enfermedades, apoyándose en las nuevas tecnologías desarrolladas en esta área como son el FISH y la técnica del PCR; y se hacen recomendaciones para avanzar en el uso de la citogenética en esta problemática.

PALABRAS CLAVE: Grupos de riesgos; biomarcadores; cáncer; citogenética; citogenética convencional.

ABSTRACT: This study is about the cytogenetic relevance as an important tool with a lot of clinical applications for diagnosis of diseases, as the cancer. The main objective is to make a complete review about the cancer biology and

^aBecerra-Medina, J. A. & López-Ortiz, J. B. (2020). Citogenética del cáncer; alteraciones cromosómicas útiles para diagnóstico oportuno y pronóstico en neoplasias linfoproliferativas. *Rev. Fac. Cienc.*, 9 (1), 25–54. DOI: <https://doi.org/10.15446/rev.fac.cienc.v9n1.56684>

^bM. Sc. en Biotecnología, egresado del posgrado, grupo de Biotecnología animal, línea de genética, Facultad de Ciencias, Universidad Nacional de Colombia, sede Medellín.

* Autor para correspondencia: jabecerra1@gmail.com

^cM. Sc. en Biología, profesor asociado. Egresado del posgrado, grupo de Biotecnología animal, línea de genética, Facultad de Ciencias, Universidad Nacional de Colombia, sede Medellín. email: jblopez@unal.edu.co

* Autor para correspondencia: jblopez@unal.edu.co

cytogenetic literature, to identify chromosomal alterations that are related with high frequency with lymphoproliferative neoplasms, so it can be used as a tool for timely diagnosis, prognosis and follow-up to patient treatment. In the introduction you will find a contextualization and the cancer's problem, with the description of malignant neoplasms. In the first two sections you will find an analysis of the clinical applications of malignant alterations in the cytogenetic studies, there are exposed those neoplasias related with primary and secondary chromosomal alterations, classified into risk groups. Those alterations are summarized in three tables. In the last sections, it concludes the importance of the cytogenetic alterations as useful biomarkers for the control of these diseases, with the support of new technologies as FISH and PCR, and there you can find recommendations to advance in the use of cytogenetic to help with this problem.

KEYWORDS: Risk groups; biomarkers; cancer; cytogenetic; conventional cytogenetic.

1. INTRODUCCIÓN

El problema en el que se centra esta revisión bibliográfica y a lo cual está dirigido este artículo son las neoplasias linfoproliferativas, que se refieren a un tipo de cáncer, por lo que a continuación se hará una descripción de la etiología y algunas estadísticas sobre este tema.

El cáncer es un conjunto de enfermedades multicausales, con factores de predisposición genética, ambientales y de estilo de vida. En el cáncer las células anormales se multiplican rápidamente, se extienden más allá de sus límites habituales y pueden invadir partes adyacentes del cuerpo o propagarse a otros órganos, proceso conocido como metástasis. La metástasis es la principal causa de muerte por cáncer (Lodish *et al.*, 2004). Las neoplasias malignas surgen como resultado de mutaciones en tres tipos básicos de genes; genes de reparación del DNA, genes supresores de tumores y protooncogenes. Una sola mutación no causa cáncer; en realidad, deben acumularse varias mutaciones en diferentes genes de una célula, que en casos eventuales pierden el control de la proliferación en favor de propiedades de crecimiento agresivo. Con respecto a las consecuencias funcionales, los rearrreglos cromosómicos recurrentes son de dos tipos generales: las alteraciones que resultan en la formación de un nuevo gen distinto de fusión quimérica funcional y aquellos que alteran la expresión o estructura normal de un gen (Hussain & Ghulam, 2011).

Las neoplasias malignas se clasifican de acuerdo con su tejido embrionario de origen: "carcinomas" si derivan del endodermo (epitelio intestinal) o del ectodermo (epitelio neural y de la piel) y "sarcomas" si derivan del mesodermo (precursores de músculo, la sangre o el tejido conectivo). La Leucemia es una clase de sarcoma, que crece como células individuales en la médula ósea y en la sangre, mientras que la mayoría de otros tumores son masas sólidas (Passarge, 2005).

Los principales factores de riesgo atribuibles a muertes por cáncer en el mundo son el tabaco y las infecciones oncogénicas por virus (OMS, 2018). En Colombia son el tabaco y la dieta, seguidas en orden de mayor a menor, peso (por obesidad), infecciones, historia familiar con cáncer y alcohol (Vergara, Suárez & Gómez, 2017).

El cáncer es la segunda causa de muerte en todo el mundo; en 2015 ocasionó 8,8 millones de defunciones (casi una de cada seis defunciones en el mundo se debe a esta enfermedad). Cerca del 70% de las muertes por cáncer se registran en países de ingresos medio y bajos. Una problemática sobre el tema es que solo uno de cada cinco países de ingresos medianos o bajos disponen de los datos necesarios para impulsar políticas de lucha contra la enfermedad (OMS, 2018). Los tipos de cáncer que más muertes causan cada año son los de pulmón, hígado, estómago, colorrectal y mama (en orden de importancia).

Se prevee que las muertes por cáncer sigan aumentando en todo el mundo y alcancen la cifra de 13,1 millones en 2030 (International agency for research on cancer (IARC): WHO, 2012).

En el continente americano la cantidad de muertes aproximada debido a neoplasias malignas, excluyendo al cáncer de piel, en el año 2012, fue de 1.294.866 y en América Latina fue de 603.359, representando la segunda causa de muerte en esta región, excepto en México que es la tercera causa (International agency for research on cancer (IARC): WHO, 2012).

En Colombia, el cáncer representa un problema de salud creciente, que no escapa de la realidad mundial. En 2010 se registraron 33.450 muertes por cáncer, un 16,9% del total de defunciones, lo que representa una tasa cruda de mortalidad de 72,9 por 100.000 en hombres y 74,1 en mujeres respectivamente. En adultos hombres las principales localizaciones son el cáncer de próstata, estómago, pulmón, colon-recto y linfoma no-Hodgkin; mientras que en mujeres son el cáncer de mama, cuello uterino, tiroides, estómago y colon-recto; en niños las principales localizaciones son hematológicas (leucemias y linfomas) y sistema nervioso central. En comparación con otros países, Colombia tiene elevadas tasas de incidencia de cáncer de estómago, cuello uterino y leucemia aguda pediátrica. No se cuenta con cifras exactas sobre cáncer de piel que es el cáncer más frecuente, ya que los sistemas de información existentes no contemplan su recolección en razón a su alta frecuencia y baja mortalidad.

En el mundo los niños presentaron cerca de un 30% de neoplasias malignas, de estas más del 75% eran leucemias linfoides agudas (LLA). En Colombia las tasas de incidencia de leucemias para todas las edades en ambos sexos fueron de 6,3 por 100.000 habitantes y en linfomas no-Hodgkin de 8,4, en el año 2018, lo que coloca a Colombia dentro de los 6 países con mayor incidencia de estos tipos de cáncer en Suramérica. Para niños y adolescentes la tasa de incidencia de leucemia se estima en 5 casos nuevos por 100.000 niños y niñas, lo que coloca a Ecuador, Colombia y Perú en los países con mayor incidencia de esta enfermedad en ese mismo orden de prioridad, en esta población infantil. Para el año 2005, se registraron en Colombia 18.400 defunciones en menores de 15 años, de las cuales 833 (4,5%) fueron cánceres. De estas 377 (45%) correspondieron a leucemias. Para el año 2018, la tasa de mortalidad en casos de leucemias en Colombia, de pacientes de ambos sexos y en todas las edades, se estima en 4,4 por cada 100.000 habitantes, lo que lo ubica en el sexto lugar con mayores defunciones en Suramérica luego de Uruguay, Perú, Ecuador, Chile y

Argentina (Globocan, 2018).

La mortalidad por cáncer se puede reducir si los casos se detectan y tratan a tiempo. Las actividades de detección temprana tienen dos componentes:

El diagnóstico temprano: estos programas permiten detectar los signos y síntomas iniciales (como en el caso de los cánceres del cuello uterino, de mama o de boca) para facilitar el diagnóstico y el tratamiento antes de que la enfermedad alcance una fase avanzada. Tienen su importancia al aplicarlos en medios con pocos recursos económicos donde la mayoría de las neoplasias se diagnostican en fases muy avanzadas y donde no hay programas de detección (OMS, 2018).

El tamizaje: es la implementación sistemática de pruebas de detección en una población asintomática, con el fin de descubrir los individuos con anomalías indicativas de un cáncer determinado o de una lesión precancerosa, y contribuye al diagnóstico y tratamiento oportuno. Consecuentemente; los programas de tamizaje son especialmente eficaces por ser pruebas de detección; costo-eficaces, asequibles y aceptables a la mayoría de la población en riesgo de padecer tipos de cáncer frecuentes (OMS, 2018).

Algunas de las formas más comunes de cáncer, como el de mama, el cervicouterino, de boca o el colorrectal, tienen tasas de curación más elevadas cuando se detectan en etapas tempranas y se tratan correctamente. Ciertos tipos de cáncer, a pesar de ser diseminados, como las leucemias y los linfomas en los niños, o el seminoma testicular, tienen tasas de curación elevadas si se tratan adecuadamente, como recomiendan en nota descriptiva de la OMS (2018), posterior a una detección oportuna.

Y con el fin de profundizar más en la manera de realizar programas de detección temprana, este estudio se basó en una importante prueba que surgió en el siglo XIX llamada citogenética humana, cuyo inicio es generalmente atribuido a Walter Flemming, un citotecnólogo austriaco y profesor de anatomía, quien publicó la primera ilustración de cromosomas humanos en 1882. También se refirió a la porción coloreable del núcleo como cromatina y fue el primero en usar el término de mitosis. Además de la importante participación de Sutton, quien combinó la disciplina de citología y genética cuando se refirió al estudio de los cromosomas como citogenética (Gersen & Keagle, 2005). Otras importantes contribuciones de científicos que realizaron estudios en esta área fueron: Lejeune y colaboradores en 1959 y la trisomía del 21 relacionado con síndrome de Down; además de Patau y Edwards en 1960 y los síndromes que llevan sus nombres; relacionados con trisomías del 13 y 18 respectivamente. Nowell en 1960 y su descubrimiento de un cromosoma diminuto conocido actualmente como cromosoma Filadelfia, relacionado con leucemia mieloide crónica; más tarde Rowley demostró mediante técnicas de bandeado Q, que dicho cromosoma debía su origen a la translocación entre los cromosomas 9 y 22. Es así como, actualmente, esta técnica tiene aplicaciones en muchas áreas de la ciencia, siendo dentro de la medicina, en la genética médica, donde hace su mayor aporte.

En todos los tipos de cáncer estudiados hasta ahora, se han asociado muchas anomalías cromosómicas para hacer diagnósticos precisos, que conllevan a diferentes tratamientos. En consecuencia, el gremio médico espera ahora que el análisis citogenético de malignidad provea resultados rápidos, específicos y exactos para ayudar a escoger el tratamiento y el manejo más adecuado del paciente (Swansbury, 2005).

Las aplicaciones clínicas de estudios citogenéticos de anomalías adquiridas en malignidad son: establecer la presencia de un clon maligno, clarificar el diagnóstico, indicar estrategias de tratamiento, monitorear respuesta al tratamiento y soportar futuras investigaciones (Swansbury, 2005).

Los cromosomas son catalogados como estructuras altamente compactas capaces de albergar la información genética de un individuo. Cada especie tiene un conjunto particular de cromosomas que se caracterizan por poseer un número, morfología (posición del centrómero), tamaño y patrón de bandeado (tinción cromosómica) conformando así el cariotipo.

Además, las alteraciones cromosómicas son importantes biomarcadores de la salud humana, dentro de las cuales hay de dos tipos, numéricas y estructurales. Las numéricas se subclasifican en poliploidía y aneuploidía. El término poliploide se refiere a la presencia de un complemento cromosómico múltiplo de 23, el cual es el número haploide de cromosomas, entonces por ejemplo diploide se refiere a 46 cromosomas, triploide a 69 y tetraploide a 92. Aneuploidía se refiere a cuando se presenta un múltiplo irregular del número haploide de cromosomas. Por ejemplo, las monosomías (pérdida de material genético manifestado en un cromosoma menos), trisomías (ganancia de material genético; manifestada en un cromosoma de más). Este tipo de anomalías usualmente ocurren por mala función de la mitosis, como una no disyunción cromosómica.

Las anomalías estructurales se encuentran clasificadas en:

- Translocaciones balanceadas: involucran el intercambio de partes de cromosomas sin pérdida o ganancia del material genético y son la anomalía más común que se encuentran en pacientes con síndromes hematológicos. Por ejemplo, podemos observar en los casos de leucemia mieloide aguda algunos pacientes con $t(6;9)(p23;q34.3)$, que por presencia de esta alteración cromosómica son clasificados en el grupo de riesgo desfavorable, lo que los relaciona con un pésimo pronóstico para el transcurso de la enfermedad y la recuperación.
- Translocaciones desbalanceadas: involucran el intercambio de partes de cromosomas con pérdida o ganancia del material genético.
- Duplicaciones: producen una o más copias de un segmento particular de ADN en un mismo cromosoma.
- Inversiones: producen una dirección contraria de una parte intersticial del cromosoma y pueden ser paracentromérica o pericentromérica, donde la primera involucra un solo brazo (no se involucra el

centrómero) y en la segunda involucra ambos brazos (sí involucra el centrómero). Como ocurre en la leucemia mieloide aguda con la inv(16) (p13;q22) que es pericentromérica y que clasifica estos casos en el grupo de riesgo favorable, indicando un buen pronóstico para estos pacientes.

- **Deleciones:** consisten en la pérdida de una parte de un cromosoma, que puede ser terminal, en caso de que el pedazo que se pierde incluye el telómero (la parte final de un cromosoma) o intersticial, cuando no se pierde el telómero, sino una parte del cromosoma que queda entre el centrómero y el telómero. Es muy común en las neoplasias hematológicas. Un ejemplo de éste se puede encontrar en los síndromes mielodisplásicos, cuando presentan del(5)(q14;q23), del(5)(q14;q34) o del (20q), esos casos se clasifican en el grupo de riesgo favorable, lo que indica un pronóstico bueno para la recuperación de estos pacientes.
- **Isocromosomas:** producen una imagen de espejo en el patrón de bandas de un cromosoma con respecto a su centrómero, y se origina de un quiebre y fusión de cromátides hermanas o de una translocación entre cromosomas homólogos (McGowan, Simons & Schmid, 2016).

Estas alteraciones son el resultado de la interacción entre los factores genéticos del paciente y tres categorías de agentes externos, a saber: carcinógenos físicos, como las radiación ultravioleta e ionizante; carcinógenos químicos, como los asbestos, los componentes del humo de tabaco, las aflatoxinas (contaminantes de los alimentos) o el arsénico (contaminante del agua); y carcinógenos biológicos, como las infecciones causadas por determinados virus, bacterias o parásitos (OMS, 2018).

La edad avanzada es otro factor fundamental en la aparición del cáncer, presentando mayor riesgo las personas mayores de 60 años, posiblemente debido a la exposición a factores de riesgo de determinados tipos de cáncer, combinado con la tendencia que tienen los mecanismos de reparación celular al perder eficacia con la edad (Cabrera, Espinoza & Nuñez, 2009).

De esta manera, el objetivo principal de este artículo es realizar una revisión completa de la literatura sobre la citogenética y biología del cáncer, a fin de identificar alteraciones cromosómicas que se relacionan con mayor frecuencia en neoplasias linfoproliferativas, para utilizarlas como herramientas en el diagnóstico oportuno, pronóstico y monitoreo al tratamiento de los pacientes con alguna de estas patologías.

2. APLICACIÓN DE LA CITOGÉNÉTICA EN EL CÁNCER

Desde la primera evidencia de correlación entre una alteración cromosómica y la aparición del cáncer, por medio de estudios de citogenética, se ha transitado desde un estado preliminar del conocimiento del cromosoma y sus cambios en el proceso de cáncer humano, hasta una disponibilidad de información importante. Lo anterior se corrobora en la evidencia de cerca de 55000 cariotipos de casos de leucemias y tumores, que se encuentran en la base de datos de Mitelman, de aberraciones cromosómicas en cáncer (Hussain &

Ghulam, 2011).

Desde ese entonces, después de medio siglo, la citogenética del cáncer ha avanzado en su objetivo de relacionar anomalías recurrentes o específicas con diversos tipos de cáncer y, en la actualidad, continúa proporcionando información crucial para el diagnóstico y el pronóstico. Adicionalmente, los datos citogenéticos proporcionan su equivalente molecular en la identificación y reconocimiento de genes y las interacciones involucradas en el proceso de oncogénesis, suministrando un valor terapéutico para el tratamiento y aplicación en la estratificación de las leucemias (Sandberg & Meloni-Ehrig, 2010; Rodríguez *et al.*, 2004).

La técnica de citogenética convencional requiere la presencia de células metafásicas para la visualización de cromosomas, por esto, se necesitan muestras recién tomadas con el objetivo de establecer cultivos de tiempo corto (en caso de médula ósea en leucemias) o de tiempo largo (en tumores sólidos). El hallazgo de cariotipo diploide normal en pacientes con leucemia mieloide aguda (LMA) se presenta en el 40 a 50% de los casos; información valiosa en el diagnóstico, debido a que generalmente excluye condiciones asociadas con alteraciones cromosómicas características. Además, un cariotipo normal en estos casos no permite visualizar cambios en genes específicos, que requieren de métodos moleculares para su detección. Cuando no están disponibles células en división en estudios citogenéticos, se pueden usar para evaluar los cambios genéticos, los métodos moleculares como FISH, PCR, M-FISH o microarreglos (Espineta, Salido & Solé, 2018; Martinielli *et al.*, 2012).

Algunas alteraciones cromosómicas específicas se asocian con algunos tipos de malignidad, pudiendo ser utilizadas como cromosomas marcadores (Sandberg & Meloni-Ehrig, 2010). La primera de estas alteraciones en ser documentada fue el cromosoma Filadelfia en leucemia mieloide crónica (LMC), t(9, 22)(q34;q11) (Bickmore, 2001). Por otro lado, se ha identificado en el linfoma de Burkitt la translocación de los brazos largos de los cromosomas 8 y 14. Otros tipos de leucemias también expresan otros tipos de translocaciones, como por ejemplo entre las más conocidas podemos nombrar las leucemias agudas y crónicas, así, como también las leucemias linfoides. Los Meningiomas frecuentemente presentan alteraciones consistentes y el cáncer de células pequeñas de pulmón comúnmente presenta una delección 3p2. Estas alteraciones constituyen marcadores específicos de tumores que pueden ser de gran valor en caracterización de líneas celulares y confirmación de neoplasias (Freshney, 2005; Langdon, 2004).

Es importante resaltar que la interpretación de los resultados citogenéticos se debe realizar teniendo en cuenta la historia clínica del paciente y los hallazgos de laboratorio. Por ello, es necesaria una estrecha colaboración entre los citogenetistas, hematólogos y oncólogos que permita interpretar el significado y el valor del cambio cromosómico hallado en un paciente. Además, los resultados citogenéticos son importantes para la caracterización de leucemias, debido a que 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 (M2) o la inv(16)(p13;q22) en leucemia aguda no linfoblástica (M4) con

eosinofilia medular, mientras que monosomía del cromosoma 7 o la detección de cariotipos complejos (con más de 3 alteraciones cromosómicas distintas) se relacionan con un pronóstico desfavorable. En estos casos concretos y en otros tipos de neoplasias linfoproliferativas, son los cambios cromosómicos los que por sí solos tienen valor pronóstico, que se explicaran con mayor profundidad en el siguiente capítulo de esta revisión. Por otro lado, la caracterización y el mapeo de los genes localizados en los puntos de rotura implicados en alteraciones cromosómicas, permiten conocer el mecanismo por el cual se origina una neoplasia (Rowley, 1983; Rowe, 2010).

Dentro de la evolución de la citogenética convencional, lo más importante ha sido la estandarización de las técnicas de bandeo cromosómico, que permiten la diferenciación y organización de los cromosomas de manera más efectiva, lo que redundará en una identificación más precisa de las alteraciones cromosómicas en las patologías en las que se aprovecha esta herramienta para establecer diagnósticos. La primera que se implementó fue la técnica de bandeo Q, que aún hoy se utiliza en algunos laboratorios de citogenética, pero que se ha venido descontinuando su uso, porque la mostaza de quinacrina es un agente radioactivo (Cortés, 1984).

Las técnicas de bandeo cromosómico G y R son las más comunes para realizar cariotipos y para identificar anomalías cromosómicas numéricas y estructurales, lo cual constituyó el segundo renacimiento de la citogenética de mamíferos y humanos (Cortés, 1984).

John Evans, Marina Seabright y Jérôme Lejeune descubrieron métodos para producir un patrón de bandas similar (bandas G) o de patrón reverso (bandas R). Fue también muy sorprendente e importante el descubrimiento de Sam Latt y Bernard Dutrillaux de un método no radiactivo para analizar características de replicación; este producía un patrón de bandeo G o R, dependiendo si la bromodeoxiuridina (BrdU) es incorporada temprana o tardíamente en la fase S del ciclo celular de los linfocitos, durante el cultivo respectivo, lo que permitió demostrar que las bandas G son zonas ricas en secuencias A-T (Heterocromatina) y son de replicación tardía, mientras que las bandas R son zonas ricas en secuencias C-G (Eucromatina) y son de replicación temprana. La sincronización celular combinada con el uso de pulso BrdU y coloración con giemsa previo tratamiento con fotólisis del fluorocromo para diferenciación de la coloración, incrementa la resolución del análisis del patrón de bandas. Debido a que permite obtener cromosomas en la fase de la mitosis deseada (estadio III), definición de banda más nítida, más claras y cromosomas premetafásicos alargados (Camargo & Cervenka, 2011; López & Márquez, 2002). Estos métodos se basan en la desnaturación de las proteínas no histónicas y de segmentos ricos en A-T, mediante uso de enzimas proteolíticas, soluciones buffer y la exposición a altas temperaturas (Comings, 1978). De esta manera, la introducción de bandeo cromosómico condujo a un rápido crecimiento en el conocimiento genético (Drets, 2002).

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.

Una de las técnicas más utilizadas dentro de la citogenética molecular es la hibridación in situ fluorescente (FISH), que fue desarrollada inicialmente en la década de 1980, a partir de procedimientos de hibridación radioactiva usada para mapear los genes humanos. Pronto esta tecnología fue usada para la caracterización de rearrreglos cromosómicos y cromosomas marcadores, detección de microdeleciones y diagnóstico prenatal de aneuploidias comunes (Fan, 2003). La técnica fue descrita por Pinkel y colaboradores en 1988 e involucraba detección fluorescente de sondas de ADN hibridada a secuencias específicas del cromosoma. La hibridación global fue esencialmente la misma usada con sondas radioactivas, pero la mayor ventaja fue la incorporación de detección fluorescente de secuencias de sondas que permitió mayor sensibilidad, seguridad y rapidez en esta prueba. En los años siguientes la citogenética molecular "se ha convertido en una parte integral de los laboratorios citogenéticos (Hernando, 2005).

La técnica FISH es ampliamente aceptada por su mayor especificidad, resolución y como un poderoso complemento a la citogenética convencional, ambas usadas en estudios constitucionales y análisis de malignidad. En los últimos años el costo de los equipos y reactivos para la aplicación de FISH han disminuido considerablemente, permitiendo a los servicios de laboratorio de rutina estandarizar y usar esta técnica. Una ventaja de este método comparado con la citogenética convencional es que algunas sondas pueden ser usadas en el ciclo celular de la interfase, donde no ocurre división celular, que representa una limitación en la citogenética convencional (Fan, 2003).

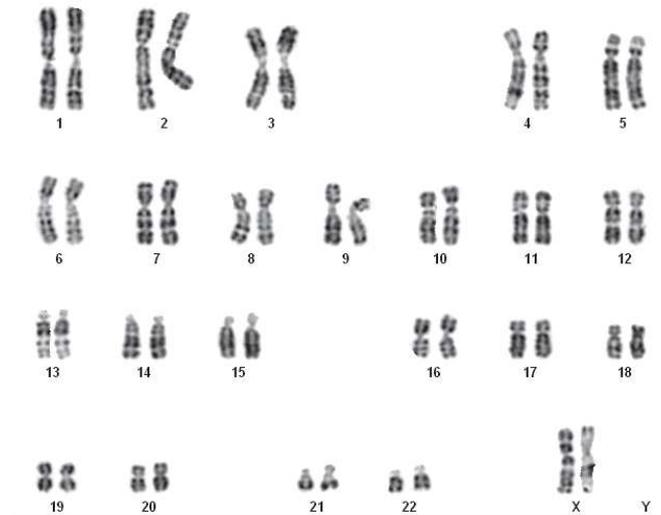


Figura 1: Ejemplo de metafase con Bandedo R-replicativa 46, XX. Laboratorio de Genética, Universidad Nacional de Colombia, sede Medellín.

3. CITOGENÉTICA DE NEOPLASIAS LINFOPROLIFERATIVAS

Las translocaciones cromosómicas son de gran importancia en el desarrollo de las neoplasias linfoproliferativas, debido a que cerca del 50% de estas neoplasias adquieren translocaciones cromosómicas, con activaciones de proto-oncogenes en muchos casos. Las translocaciones que inducen neoplasias hematopoyéticas están restringidas a un solo linaje y, dependiendo de la adquisición de la mutación, son arrastradas a un estado de desarrollo de maduración. Ocasionalmente más de un linaje o estado de desarrollo es afectado (Gersen & Keagle, 2005).

Mientras la información genética está cada vez más disponible, es claro que los cambios genéticos continuarán marcando un impacto considerable en nuestra comprensión de la biología de la enfermedad y puede resultar como avances en el diagnóstico, tratamiento y pronóstico. Esto permitirá una mejor comprensión de la correlación clínica y significado de los cambios genéticos y aclarará la estratificación de riesgo y mecanismos de las alteraciones genéticas de acuerdo con la clasificación de la OMS (Gersen & Keagle, 2005).

Las leucemias son el cáncer más frecuente en los niños. A nivel mundial representan aproximadamente el 35% de todos los cánceres en menores de 15 años y el 25% en menores de 20 años. De estas el 75% son leucemias linfoblásticas agudas (LLA), un 20% son leucemias mieloides agudas (LMA) y solamente del 3 al 5% leucemias mieloides crónicas (LMC). En adultos la LMC se presenta en 20% de los casos (Weinschenker, 2011).

En los siguientes subcapítulos se muestran aquellas neoplasias que se relacionan con alteraciones cromosómicas primarias y secundarias; usando como referencia la clasificación de la OMS de tumores hematopoyéticos y tejidos linfoides de 2017, que presenta algunos cambios en la subclasificación de las neoplasias, basándose en el linaje celular y su derivación de células linfoides precursoras o maduras, en la combinación de la morfología, inmunofenotipo, citogenética, genética molecular y características clínicas. Dichos parámetros, además, proveen información de blancos terapéuticos que ayudan a obtener mejores resultados en el manejo en los pacientes (Swerdlow *et al.*, 2017).

También se analiza cómo esas alteraciones cromosómicas relacionadas ayudan para la clasificación en varios grupos de riesgo de estas entidades patológicas neoplásicas, constituyéndose esto en un aporte para su diagnóstico oportuno y pronóstico.

3.1. Síndromes mielodisplásicos

- Síndromes Mielodisplásicos (SMD): en éste los hallazgos citogenéticos determinan el enfoque terapéutico; entre las alteraciones cromosómicas es frecuente encontrar deleciones parciales o totales de los cromosomas 1p, 5, 7, 20 y anomalías del cromosoma 3 (inversión). Anomalías del 5q, sin ser exclusiva de estos síndromes, se detecta en el 27% de los casos y cuando está asociado a

ciertos datos clínicos es muy significativo y de buen pronóstico. Esta misma delección 5q- también se puede hallar en el 10-15% de los SMD secundarios. En los SMD secundarios se encuentran monosomías o delección de los cromosomas 5 y 7. La monosomía del 7 ocurre en el 15% de los casos y la trisomía del 8 en el 19%. Existen otras alteraciones cromosómicas relacionadas como son: inv(16), del(17p), t(8;21), t(15;17), t(12;21) y t(9;11). El significado pronóstico del cariotipo en los SMD está bien establecido, gracias a las mejoras en cuanto al tipo de alteración cromosómica, junto con los otros exámenes de laboratorio y clínica del paciente; que presenta la nueva clasificación que hace la WHO para este tipo de patologías, considerándose las cinco categorías de riesgo, así: Muy favorable: pérdida de cromosoma Y, del (11q) Favorable: cariotipo normal, del(5)(q14;q23), del(5)(q14;q34), del (12p), del(20q), dos alteraciones que incluyan del (5q). Intermedio: del (7q), ganancia de cromosomas 8 y 19, isocromosoma 17q, una o dos alteraciones que no estén especificadas en otros subgrupos, dos o más clones independientes no complejos. Desfavorable: -7, inv (3), t (3q) o delección (3q), dos alteraciones incluyendo cromosoma 7 o delección 7q, cariotipos complejos (hasta con tres anormalidades diferentes). Muy desfavorable: cariotipos complejos con más de tres anormalidades cromosómicas diferentes. (Mehta *et al.*, 2010; Lee *et al.*, 2010; Swerdlow *et al.*, 2017).

- La Anemia de Fanconi es un síndrome hematológico, de tipo autosómico recesivo que se caracteriza por la presencia de aplasia de la médula ósea, que puede progresar a Síndrome mielodisplásico, leucemia mieloide aguda y tumores sólidos. Se caracteriza por anormalidades cromosómicas adquiridas como: trisomía 1q y monosomía 7, con mal pronóstico; y ganancia 3q, asociado con progresión a las neoplasias ya mencionadas (Mehta *et al.*, 2010).

3.2. La Leucemia Mieloide Aguda (LMA)

Es una enfermedad heterogénea que se presenta de manera más frecuente en adultos con una edad media de 70 años (Tarlock, 2015), de la cual se han reportado más de 160 anormalidades cromosómicas estructurales recurrentes y tienen relevancia como marcadores tumorales para el diagnóstico y pronóstico (Swansburry, 2005). La nueva clasificación de la WHO presenta una mayor especificidad en cuanto a las alteraciones genéticas que se relacionan con un tipo manifestación clínica de este grupo, pero la novedad está en que introducen las mutaciones genéticas que también se presentan con mayor frecuencia en este grupo de leucemias y comparten la clasificación en grupos de riesgo, de acuerdo con los estudios analizados por los autores. Además, informan sobre la influencia que tiene la presencia de una u otra mutación cuando se relaciona con una alteración que puede tener un riesgo favorable cuando está por si sola, pero que puede cambiar su respuesta al tratamiento, cuando está presenta una de las mutaciones reportadas. Los grupos de riesgo según las alteraciones citogenéticas más comunes que se presentan son:

Favorable: se observan t(8;21)(q22;q22.1) (Rowley, 1973), inv(16)(p13.1;q22), (Swansburry, 2005) t(15;17)(q22;q12) y t(16;16)(p13.1;q22), (O'Donnell *et al.*, 2013; Swerdlow *et al.*, 2017). Desfavorable: tenemos cariotipos complejos, t(6;9)(p23;q34.1), delecciones 5q y 7q, pérdidas -5, -7, además

de $inv(3)(q21.3;q26.2)$, $t(3;3)(q21.3;q26.2)$, $t(3;5)$, $t(8;16)$, $t(9;22)(q34.1;q11.2)$ y la $inv(8)$. (Rowley, 2009; Gupta *et al.*, 2010; O'Donnell *et al.*, 2013; Swerdlow *et al.*, 2017). Intermedio: se encuentran $t(9;11)(p21.3;q23.3)$, $t(3;5)(q25;q34)$, $t(1,22)(p13.3;q13.1)$, cariotipo normal o trisomías 8, 11 y 13 (Martinelli *et al.*, 2012; Marchesi *et al.*, 2011; O'Donnell *et al.*, 2013; Swerdlow *et al.*, 2017).

Otras alteraciones que también están relacionadas con este tipo de neoplasia son: $t(7,11)(p15.2;p15)$, $t(11;17)(q23;q21.1)$, $t(16;21)(p11.2;q22.3)$, $t(6;11)(q27;q23)$, $t(4;11)(q21;q23)$, trisomía del cromosomas 1, delección (9q) (Martineau *et al.*, 1998; Johansson *et al.*, 1998; Sandberg & Meloni-Ehrig, 2010).

Entre las alteraciones secundarias que se presentan están: pérdida de los cromosomas sexuales, trisomía de los cromosomas 8, 19, 21, 22, $idic(17)$ y $del(16)(q22)$ (Swansburry, 2005; Mckinlay & Sutherland, 2004; Salamanca, 1995). Hoy en día el apoyo de la biología molecular para los estudios y diagnóstico en estos pacientes es muy relevante, esto debido a que, aún en grupo de riesgo intermedio, con cariotipo normal, se han encontrado mutaciones puntuales como por ejemplo *FLT3*, *c-KIT* y *RUNX1* (en especial cuando se combina con la mutación *ASXL1*) relacionadas con mal pronóstico y las mutaciones *NPM1* y *CEBPA* que son relacionadas con buen pronóstico (Marchesi *et al.*, 2011; O'Donnell *et al.*, 2013; Swerdlow *et al.*, 2017). Incluso en alteraciones clasificados como de riesgo favorable, cuando se encuentra presente la mutación *c-KIT* pasa a riesgo intermedio y cariotipo normal con presencia de la mutación *FLT3*, ya sea con otra mutación previa de las mencionadas o no, pasa a riesgo desfavorable (O'Donnell *et al.*, 2013; Swerdlow *et al.*, 2017). Lo mismo ocurre cuando hay presencia del marcador celular CD56 en algunos de estas leucemias (Swerdlow *et al.*, 2017).

La LMA en niños es menos frecuente, representando cerca del 25 % de las leucemias pediátricas. Las alteraciones cromosómicas en estos casos muestran diferentes frecuencias, a diferencia que cuando se presentan en los adultos con la misma patología. Presentándose la $t(8;21)$ o $inv16/t(16;16)$ en un 25 % de casos, la $t(15;17)$ en un 12 %, las alteraciones que involucran el gen *MLL* y que presentan cariotipo normal en un 20 %. Adicional a las alteraciones cromosómicas, más del 90 % de los casos de LMA pediátrica presentan al menos una alteración genómica que se puede detectar por los métodos conocidos (Ejemplo *FLT3*, *NPM1* y *CEBPA*), siendo en su mayoría en los casos con cariotipo normal (Tarlock, 2015).

A pesar de las investigaciones extensas que se han llevado a cabo para correlacionar biomarcadores con el pronóstico de los casos de pacientes con los distintos tipos de LMA, aún es una enfermedad con pronósticos muy variables y una alta tasa de mortalidad, con una sobrevivencia de cinco años menor del 50 % de los casos y en pacientes ancianos solo el 20 % sobrevivirá luego de dos años del diagnóstico. Existen actualmente nuevas terapias que se especializan en ciertos defectos genéticos, por lo tanto, la identificación de estos defectos es de gran relevancia. Las alteraciones cromosómicas clásicas son los principales marcadores que se han estudiado para estas enfermedades y contribuyen con su gran valor pronóstico y para la clasificación de estos casos, pero los adelantos tecnológicos han permitido ir más allá y detectar los genes involucrados en

estas alteraciones que se observaron en los cromosomas (Prada-Arismendy, Arroyave & Rthlisberger, 2016).

A continuación se presentan las alteraciones moleculares que producen alteraciones cromosómicas en la leucemia mieloide aguda, que ha descrito la literatura: la mutación *MLL* se relaciona con alteraciones cromosómicas del 11q23; el factor de unión del núcleo (CBF) que se caracteriza por alteraciones t(8;21) o la inv(16)/t(16;16), que genera la fusión de genes *RUNX1-RUNX1T1* y *CBFB-MYH11* respectivamente; y la fusión *PML-RARA* que se relaciona de manera frecuente con la patología de leucemia promielocítica aguda con la t(15;17) (Prada-Arismendy, Arroyave & Rthlisberger, 2016).

En niños con síndrome de Down se suelen presentar alteraciones cromosómicas diferentes a la de aquellos niños sin dicho síndrome, según lo muestra la literatura (Forestier *et al.*, 2012); las alteraciones que se muestran de manera frecuente son: duplicaciones 1(q), 7(q), deleciones 6(q), 7(p), 16(q), monosomía del 7, trisomías del 8, 11 y 21, siendo muy importante conocer las alteraciones cromosómicas que se encuentran adicionales a la trisomía del 21 típica del síndrome de Down, debido a que aportan pistas de la patogénesis de la leucemia en estos pacientes (Forestier *et al.*, 2012). La alteración cromosómica más común en estos casos es la trisomía del 8, con una frecuencia del 13-44% (Swerdlow *et al.*, 2017). En un reporte de caso se encontró durante la evolución de la enfermedad, como parte de un segundo estudio citogenético luego del primer diagnóstico, un cariotipo no reportado anteriormente asociado con mal pronóstico, en un niño con síndrome de Down y leucemia mieloide, este fue: 46,XY,der(1)t(1;15)(q24;q23),del(3)(q21q25),t(4;5)(q26;q33), del(7)(p21), der(15)t(7;15)(p21;q23),+21c (Kern *et al.*, 2012). Ahora con el avance de la tecnología, mediante el uso de la biología molecular en el estudio de estos casos, se ha podido asociar también con mutaciones como *GATA1* que resulta en la producción de una proteína incompleta que parece promover la proliferación megacariocítica. En general el pronóstico es favorable, excepto los casos de niños (mayores)-adolescentes con la mutación *GATA1* presentan un riesgo desfavorable (Swerdlow *et al.*, 2017).

- La Leucemia Megacarioblástica Aguda está asociada con inv(3)(q21.3;q26.2), t(3;3)(q21.3;q26.2), t(1;22)(p13.3;q13.1) y con cariotipos complejos, el pronóstico en estos casos es desfavorable (Gersen & Keagle, 2005; Swerdlow *et al.*, 2017).
- El Sarcoma Mieloide presenta alteraciones cromosómicas en un 55% de los casos, detectados bien sea por medio de la citogenética convencional o el uso de la herramienta molecular FISH, se relaciona con monosomía del 7, trisomía 8, inv(6), trisomía del 4, monosomía del 16, pérdidas del 16q, 5q o 20q; trisomía del 11. El pronóstico en estos casos es intermedio, sin embargo, de acuerdo algunos estudios recientes, se evidencia que los pacientes reacciona mejor cuando son tratados con trasplante alógeno de médula ósea (Swerdlow *et al.*, 2017).
- La Leucemia Promielocítica Aguda es bien conocida por presentar la alteración t(15;17)(q22;q12) en los estudios citogenéticos. En los casos en que no se presenta alteración, se han descrito translocaciones variantes complejas entre el cromosoma 15 y el 17 con algún cromosoma adicional

o con inserción submicroscópica de los genes *RARA* en el gen *PML*, llevando a la expresión de transcritos de *PML-RARA*. En el 40% de los casos de esta enfermedad se han descrito alteraciones citogenéticas secundarias, siendo la trisomía del 8 la más frecuente (10-15%). El pronóstico en general de estos casos es muy favorable, según como reporta la literatura; sin embargo, la presencia del marcador celular CD56 se ha relacionado con un pronóstico menos favorable (Swerdlow *et al.*, 2017). También se ha encontrado la presencia de mutaciones como la *FLT3-ITD* y la *TKD* en un 34-45% de casos, en especial la mutación del *FLT3-ITD* se ha asociado a un conteo de glóbulos blancos alto y células blásticas con morfología microgranular, sin ninguna claridad aún en la relación de estas mutaciones con su pronóstico (Swerdlow *et al.*, 2017). Otras alteraciones poco frecuentes que se han descrito en estos casos son t(11,17)(q23;q21), t(5;17)(q35;q21), del(12)(p13), cariotipos complejos relacionados con pronóstico desfavorable, que depende en gran medida del protocolo de tratamiento que esté usando el paciente, duplicación 8q, duplicación 11q, y, por último ider(17)(q10)t(15;17)(q22;q21) (Xu *et al.*, 2001), así también la del (9p22ter) en un paciente colombiano (Vásquez *et al.*, 2002).

- La Leucemia Prolinfocítica B se relaciona con t(11;14)(q13;q32)(IGH/CCND1) en 20% de los casos, que ahora son considerados como variantes leucémicas de linfoma de y la *TKD* en un 34-45% de casos, en especial la mutación del *FLT3-ITD* se ha asociado a un conteo de glóbulos blancos alto y células blásticas con morfología microgranular, sin ninguna claridad aún en la relación de estas mutaciones con su pronóstico (Swerdlow *et al.*, 2017). Otras alteraciones poco frecuentes que se han descrito en estos casos son t(11,17)(q23;q21), t(5;17)(q35;q21), del(12)(p13), cariotipos complejos relacionados con pronóstico desfavorable, que depende en gran medida del protocolo de tratamiento que esté usando el paciente, duplicación 8q, duplicación 11q, y, por último ider(17)(q10)t(15;17)(q22;q21) (Xu *et al.*, 2001), así también la del (9p22ter) en un paciente colombiano (Vásquez *et al.*, 2002).

3.3. Neoplasias mielodisplásicos/mieloproliferativos

La Leucemia Mielomonocítica Crónica se asocia con alteraciones citogenéticas en un 20 a 40% de los casos, pero ninguna es específica de esta patología. Las más comunes son: trisomía del cromosoma 8, monosomía del 7 o del(7q), idic(7)(q10), pérdida del Y, cariotipos complejos, t(5;12)(q33.1;p12.1), t(5;7)(5q33;7q11.2), t(5;17)(5q33;17p13.2) y t(5;10)(q33;q22). También se asocia con algunas mutaciones más frecuentes que son: *ASXL1*, *TET2*, *SRSF2*, *RUNX1*, *NRAS* y *CBL* (Swansburry, 2005; Sandberg & Meloni-Ehrig, 2010; McKinlay & Sutherland, 2004; Swerdlow *et al.*, 2017).

La Leucemia Mielomonocítica juvenil se asocia con t(5;17)(5q33;17p11.2) (Sandberg & Meloni-Ehrig, 2010). También se encuentra monosomía del cromosoma 7, que se observa en el 25%, otras alteraciones en un 10% y cariotipo normal en 65% de los casos, al menos 85% de los pacientes presenta alteración en uno de estos cinco genes: *PTPN11*, *NRAS*, *KRAS*, *CBL* o *NF1* (Swerdlow *et al.*, 2017).

Tabla 1: Resumen de las alteraciones cromosómicas más frecuentes relacionadas con los grupos de riesgo en síndromes mielodisplásicos y leucemia mieloide.

NEOPLASIA	ALTERACIONES CROMOSÓMICAS
Síndromes Mielodisplásicos	Muy favorable: pérdida de cromosoma Y, del (11q). Favorable: cariotipo normal, del(5)(q14;q23), del(5)(q14;q34), del (12p), del(20q), dos alteraciones que incluyan del (5q). Intermedio: del (7q), ganancia de cromosomas 8 y 19, isocromosoma 17q, una o dos alteraciones que no estén especificadas en otros subgrupos, dos o más clones independientes no complejos. Desfavorable: -7, inv (3), t (3q) o deleción (3q), dos alteraciones incluyendo cromosoma 7 o deleción 7q, cariotipos complejos (hasta con tres anormalidades diferentes). Muy desfavorable: cariotipos complejos con más de tres anormalidades cromosómicas diferentes.
Leucemia Mieloide Aguda	Adultos: Favorable: se observan t(8;21)(q22;q22.1) (Rowley, 2009), inv(16)(p13.1;q22), (Swansburry, 2005) t(15;17)(q22;q12) y t(16;16)(p13.1;q22), (Zejuan <i>et al.</i> , 2006; O'Donnell <i>et al.</i> , 2013; Swerdlow <i>et al.</i> , 2017). Desfavorable: tenemos cariotipos complejos, t(6;9)(p23;q34.1), deleciones 5q y 7q, pérdidas -5, -7, además de inv(3)(q21.3;q26.2), t(3;3) (q21.3;q26.2), t(3;5), t(8;16), t(9;22)(q34.1;q11.2) y la inv(8). ((Rowley, 2009; Gupta <i>et al.</i> , 2010; O'Donnell <i>et al.</i> , 2013; Swerdlow <i>et al.</i> , 2017). Intermedio: se encuentran t(9;11)(p21.3;q23.3), t(3;5)(q25;q34), t(1,22)(p13.3;q13.1), cariotipo normal o trisomías 8, 11 y 13. Niños: La t(8;21) o inv16/t(16;16) en un 25% de casos, la t(15;17) en un 12%, las alteraciones que involucran el gen <i>MLL</i> y que presentan cariotipo normal en un 20%. Adicional a las alteraciones cromosómicas, más del 90% de los casos de LMA pediátrica presentan al menos una alteración genómica que se puede detectar por los métodos conocidos (Ejemplo <i>FLT3</i> , <i>NPM1</i> y <i>CEBPA</i>), siendo en su mayoría en los casos con cariotipo normal
La Leucemia Promielocítica Aguda	t(15;17)(q22;q12) es la más frecuente. translocaciones variantes complejas entre el cromosoma 15 y el 17 con algún cromosoma adicional o con inserción submicroscópica de los genes <i>RARA</i> en el gen <i>PML</i> , llevando a la expresión de transcritos de <i>PML-RARA</i> . Alteración citogenética secundaria: trisomía del 8 la más frecuente.

3.4. Neoplasias mieloproliferativos

- La Leucemia Mieloide Crónica, es un desorden mieloproliferativo clonal en células madre hematopoyéticas, que incluye variados trastornos poco frecuentes como: Leucemia Granulocítica Crónica, Leucemia Mieloide Crónica Juvenil y Leucemia Basófila Crónica, estrechamente ligadas en un 95% de los casos, mediante citogenética convencional; con la aparición del cromosoma Filadelfia: t(9;22)(q34.1;q11.2) que contiene la fusión de los genes *BCR-ABL1*. Cuando no se encuentra la presencia del cromosoma Filadelfia, es necesario confirmar por FISH. Hoy en día, gracias a los avances en los tratamientos, muy pocos pacientes mueren por esta patología (Rowley, 1983; Camargo *et al.*, 2008; Nese *et al.*, 2005; American Cancer Society, 2012; Swerdlow *et al.*, 2017).

Durante la evolución hacia la fase aguda de la enfermedad y crisis blástica, se presentan nuevas alteraciones cromosómicas asociadas a la alteración primaria (cromosoma Filadelfia). Se observa entre el 75 a 80% de los casos, que muchas veces preceden en varios meses a las manifestaciones clínicas y hematológicas, de estas alteraciones las más frecuentes que se consiguen son: idic(17q), +Ph (cromosoma Filadelfia adicional), +8 (trisomía del cromosoma 8), +19 (trisomía del 19) y, también,

hiper e hipodiploidías (Salamanca, 1995; Dávila, 2001; Rodríguez *et al.*, 2004; Quesada *et al.*, 2011). Dentro de las alteraciones menos frecuentes se encuentran las: pérdida del cromosoma Y, monosomía del 7, monosomía o trisomía del 17, trisomía del 21 y t(3;21) (Gersen & Keagle, 2005; Quesada *et al.*, 2011).



Figura 2: Ejemplo de cromosoma Filadelfia t(9;22)(q34;q11), que se encuentra con mayor frecuencia en Leucemia Mielóide Crónica. Laboratorio de Genética, Universidad Nacional de Colombia, sede Medellín

- La Leucemia Eosinofílica Crónica no presenta una alteración cromosómica o una mutación característica, pero se ha encontrado relacionada con t(1;5)(1q21;5q33) (Sandberg & Meloni-Ehrig, 2010), trisomía del 8, t(5;12)(q33;q13) y t(1;7) (Gersen & Keagle, 2005; Mckinlay & Sutherland, 2004), puede suceder que se encuentren alteraciones cromosómicas recurrentes en desordenes mieloides como ganancia del cromosoma 8, pérdida del cromosoma 7, isocromosomas 17q y translocaciones, también puede observarse la presencia de la mutación *JAK2*. la sobrevivencia en estos casos es muy variable, pero la transformación hacia enfermedad aguda es muy común y el pronóstico es desfavorable (Swerdlow *et al.*, 2017).
- La Leucemia Neutrofílica Crónica es raramente asociada con anormalidades cromosómicas, presentan cariotipo normal en un 90% de los casos, cuando se presentan, las alteraciones más comunes son trisomía del 8, 9 y 21, deleciones (7q), (20q), (22q), (12p) y (11q), siendo la más frecuente la del(20q), cariotipos complejos y una gran variedad de translocaciones. El reordenamiento cromosoma Filadelfia no se observa en ninguna forma en esta neoplasia. Ahora se conoce que esta neoplasia se asocia fuertemente con la mutación *CSF3R* usualmente unida con las mutaciones *SETBP1* o *ASXL1*. La buena noticia con este tipo de patología es que está asociado con un buen pronóstico en general, aunque puede progresar a leucemia mielóide aguda (Gersen & Keagle, 2005; Mckinlay &

Sutherland, 2004; Swerdlow *et al.*, 2017).

- La Policitemia Vera tiene poca asociación con alteraciones cromosómicas, siendo reportadas en sólo 20% de los casos, las más comunes que se pueden observar con trisomía del cromosoma 8 y 9, deleción de (13q), (20q), (9q) y (1p11). Siendo la más común la del 20q, presentándose de dos formas: del(20)(q11q13.1) y del(20)(q11q13.3). También se asocia con ganancia de los cromosomas 8 y 9 en algunos casos. En los casos que progresan a la fase acelerada o la fase de blastos es usual encontrar alteraciones citogenéticas, incluyendo aquellas observadas comúnmente durante de la terapia de los casos de SMD y LMA (Salamanca, 1995; Mckinlay & Sutherland, 2004; Sandberg & Meloni-Ehrig, 2010; Swerdlow *et al.*, 2017).

3.5. Neoplasias linfoides precursoras de células B y T

- La Leucemia Linfoblástica/Linfoma B tiene mejor pronóstico en niños que en casos de adultos, la tasa de remisión es de 95%, y en adultos está entre 60 y 85% (Swerdlow *et al.*, 2017). Esta se relaciona con las siguientes alteraciones cromosómicas específicas, agrupadas según los grupos de riesgo, así:
Desfavorable: t(9;22)(q34.1;q11.2) *BCR-ABL1* y se encuentra con una frecuencia en 2-5% de casos de leucemia linfoblástica aguda infantil y cerca de 45% de los casos de la misma enfermedad en adultos de 50 años. Dentro de este mismo grupo de riesgo también se observan amplificación del cromosoma 21 identificado típicamente por la técnica de FISH, t(4;11)(q21;q23) *AF4/MLL*, t(9;11)(p21-22;q23), otras translocaciones con 11q23.3 e hipodiploidía. Se puede usar la técnica de FISH o la PCR para detectar varias posibles combinaciones de translocaciones con 11q23.3, pero un resultado negativo, no puede excluir la posibilidad de una alteración relacionada con este cromosoma (Johansson *et al.*, 1998; Swansbury, 2005; Swerdlow *et al.*, 2017).

Intermedio: en este se encuentran t(5;14) (q31.1;q32.1) *IL3-IGH*, t(1;19) (q23;p13.3) *TCF3-PBX1*, t(11;19) (q23;p13.3) (Swerdlow *et al.*, 2017).

Favorable: en este están la hiperdiploidía, t(12;21)(p13.2;q22.1) *ETV6-RUNX1*, y trisomía 1q. (Vásquez *et al.*, 2002; Swerdlow *et al.*, 2017). Adicionalmente se presentan otras alteraciones menos frecuentes como: t(17;19) (q22;p13.3), t(6;11) (q27;q23), t(X;11) (q13.1;q23), t(8;14) (q24;q32.3), t(2;8) (p12;q24), t(9;11) (p21-22;q23), t(9;12) (q34;p13), del(9p), del(12p), del(6) (q21), dic(9;12)(p11-13;p11-12) y t(v;11q23) *MLL* (Salamanca, 1995; Swansbury *et al.*, 1998; Shuangli *et al.*, 2007; Longo *et al.*, 2012; Swerdlow *et al.*, 2017).

Recientemente, se reportó un caso raro de Leucemia Linfoblástica/Linfoma B, asociado con la combinación *IGH/BCL2* y un rearrreglo *MγC*, con evidencias de ser muy mal pronóstico. Las alteraciones reportadas son t(8;9)(q24, p13), asociado al rearrreglo *MγC*, que en otros estudios también se presentó, pero involucrando otros cromosomas: t(8;14) y t(8;22); también presentó t(14;18)(q32;q21) asociado con la combinación *IGH/BCL2* mencionada (Kelemen *et al.*, 2017).

Por otra parte, las investigaciones realizadas en este tipo de leucemia sugieren la importancia de combinar la citogenética convencional junto con la molecular (FISH), para poder realizar diagnósticos y hallazgos más completos, como se pudo observar en el caso de un adolescente masculino, que estaba con cariotipo inicial de $t(12;21)(p12;q22)$, clasificado en riesgo intermedio pero que no respondía al tratamiento. Se encontró en el seguimiento a la evolución de la enfermedad por medio del estudio de cariotipo y de sondas por la técnica de FISH, luego de ser reclasificado en grupo desfavorable por la clínica, que presentaba las siguientes alteraciones secundarias, relacionadas con mal pronóstico en este caso y que no se había reportado antes en la literatura: $der(1)del(1)(p13.1p31.1)t(1;15)(q42;q15)$ con deleciones concurrentes $1q31.2-q31.3$, $1q42.12-q43$ y $15q15.1-q15.3$ (Kjeldsen, 2016). Aunque con menos frecuencia, también se han encontrado relacionado con pacientes adolescentes con esta enfermedad y la amplificación del cromosoma 21, de mal pronóstico en población de Reino Unido (Moorman *et al.*, 2010). También el hallazgo de la mutación BCR-ABL1 relacionada con otras alteraciones cromosómicas diferentes de $t(9;22)$, se relacionan igualmente con riesgo desfavorable; aunque en estos momentos se llevan a cabo estudios para comprobar la hipótesis de que, todos los pacientes con esta mutación que son tratados con inhibidor de tirosine kinasa, mejorarían mucho su pronóstico (Swerdlow *et al.*, 2017).

- En la Leucemia Linfoblástica/Linfoma de Linaje T, las alteraciones cromosómicas asociadas se encuentran con menos frecuencia que en Leucemia Linfoblástica B (se encuentran anomalías cromosómicas en 50 a 70% de los casos); en el caso de las translocaciones, se recomienda usar técnicas moleculares como el FISH para detectarlas, y no solo el cariotipo estándar, ya que puede no observarse en este. En general estos casos presentan un pronóstico menos favorable que los casos de leucemia linfoblástica B presentados anteriormente. La literatura reporta que los fragmentos de cromosomas involucrados en las translocaciones (debido a la presencia de genes de interés en esta patología) son: $14q11.2$, $7q35$, $7p14-15$, $10q24$, $5q35$, $8q24.1$, $10p32$, $1p34.3-35$, $11p15$, $11p13$ y $19p13$. Las translocaciones más comunes son: $t(1;7)(p34;q34)$, $t(1;14)(p32;q11.2)$, $t(7;9)(q34;q34)$, $t(7;9)(q34;q31)$, $t(7;10)(q34;q24)$, $t(7;11)(q34;p13)$, $t(7;19)(q34;p13)$, $t(10;14)(q24;q11.2)$, $t(10;11)(p13;q14)$, $t(11;14)(p15;q11.2)$, $t(11;19)(q23;p13)$ y $t(11;14)(p13;q11.2)$. También se ha observado deleción 9p (Swansburry, 2005; Sandberg & Meloni-Ehrig, 2010; Swerdlow *et al.*, 2017).
- En el Linfoma Linfoblástico T, las translocaciones más comunes son: $t(8;13)(p11;q12)$, $t(8;9)(p11;q32)$ y $t(6;8)(q27;p11)$ (Swansburry, 2005).

3.6. Neoplasias de Células B Madura

- La Leucemia Linfocítica Crónica de Células B no presenta biomarcador genético específico, cerca del 80 al 90% de los casos presentan alteraciones genéticas detectados con FISH o por microarray, la alteraciones más frecuentes son $t(11;14)(q13;q32)$ (Sandberg & Meloni-Ehrig, 2010), deleciones en

Tabla 2: Resumen de las alteraciones cromosómicas más frecuentes relacionadas con los grupos de riesgo en Neoplasias mieloproliferativas y precursoras de células B y T.

NEOPLASIA	ALTERACIONES CROMOSÓMICAS
La Leucemia Mielomonocítica juvenil	t(5;17)(5q33;17p11.2). monosomía del cromosoma 7, que se observa en el 25 %, otras alteraciones en un 10% y cariotipo normal en 65 % de los casos.
La Leucemia Mieloide Crónica	t(9;22)(q34.1;q11.2). Alteraciones secundarias: idic(17q), +Ph (cromosoma Filadelfia adicional), trisomías del 8, 19 y, también, hiper e hipodiploidías
La Leucemia Linfoblástica/Linfoma B	Desfavorable: t(9;22)(q34.1;q11.2) <i>BCR-ABL1</i> Amplificación del cromosoma 21 t(4;11)(q21;q23) <i>AF4/MLL</i> , t(9;11)(p21-22;q23), otras translocaciones con 11q23.3 e hipodiploidía. Intermedio: t(5;14)(q31.1;q32.1) <i>IL3-IGH</i> , t(1;19)(q23;p13.3) <i>TCF3-PBX1</i> , t(11;19)(q23;p13.3). Favorable: hiperdiploidía, t(12;21)(p13.2;q22.1) <i>ETV6-RUNX1</i> , y trisomía 1q.
En la Leucemia Linfoblástica/Linfoma de Linaje T	t(1;7)(p34;q34), t(1;14)(p32;q11.2), t(7;9)(q34;q34), t(7;9)(q34;q31), t(7;10)(q34;q24), t(7;11)(q34;p13), t(7;19)(q34;p13), t(10;14)(q24;q11.2), t(10;11)(p13;q14), t(11;14)(p15;q11.2), t(11;19)(q23;p13) y t(11;14)(p13;q11.2). También se ha observado delección 9p.

cromosomas 11q22.3 en un 20 % de los casos con pronóstico desfavorable y en 13q14.3 en un 50 % de los casos con pronóstico favorable. Además, se relaciona en menor frecuencia (20 %) con trisomía 12, indicativo de un pronóstico menos favorable en estos casos. Cuando se presentan casos con cariotipos complejos, se ha relacionado con pronóstico desfavorable; también se encuentra relacionada con delecciones menos comunes como son: 11q22-23, 17p13 (con pronóstico desfavorable) y 6q21. Las translocaciones son pocos comunes, pero la t(14;18)/q32;q21 que resulta en la fusión *IGH/BCL2*, puede encontrarse, pero como una alteración secundaria durante transcurso de la patología. Los genes más comúnmente alterados en esta patología son *NOTCH1*, *SF3B1*, *TP53*, *ATM*, *BIRC3*, *POT1* y *MγD88*, encontrándose asociadas con pronóstico desfavorable las cinco primeras mutaciones (Salamanca, 1995; Kern *et al.*, 2012; Swerdlow *et al.*, 2017).

Con respecto a los marcadores inmunológicos que se detectan por medio del estudio de citometría de flujo se ha encontrado el marcador CD8 de pronóstico poco favorable para estos pacientes, pero es muy poco común hallarlo en estos casos. Lo mismo ocurre con los marcadores CD38 y CD49d (Kern *et al.*, 2012; Swerdlow *et al.*, 2017). células del manto. también son comunes encontrar cariotipos complejos, delección 17p13 detectado en 50 %, asociado con el gen TP53, y del (13q14) en 27 % de los casos, detectados por medio de FISH, finalmente la trisomía 12 es poco común. Con respecto a el pronóstico, en general es desfavorable en estos casos, con un tiempo de supervivencia media de 30 a 50 meses, en casos seleccionados, debe considerarse el uso de trasplante alogénico de médula ósea (Swerdlow *et al.*, 2017).

- La Leucemia Prolinfocítica B se relaciona con t(11;14)(q13;q32)(*IGH/CCND1*) en 20 % de los casos, que ahora son considerados como variantes leucémicas de linfoma de células del manto. también son comunes encontrar cariotipos complejos, delección 17p13 detectado en 50 %, asociado con el gen *TP53*, y del (13q14) en 27 % de los casos, detectados por medio de FISH, finalmente la trisomía 12 es

poco común. Con respecto a el pronóstico, en general es desfavorable en estos casos, con un tiempo de supervivencia media de 30 a 50 meses, en casos seleccionados, debe considerarse el uso de trasplante alogénico de médula ósea (Swerdlow *et al.*, 2017).

- El linfoma linfoplasmático (linfoma maligno) se caracteriza por presentar pocas alteraciones cromosómicas, se ha relacionado de manera poco frecuente con t(9;14)(p13;q32), trisomía 3 y 18, y con mayor frecuencia se ha relacionado con del(6q) en al menos 50% de los casos que se estudia la médula ósea, pero no es un hallazgo específico y puede ser menos frecuente en caso de que se estudie directamente el tejido afectado. La trisomía 4 e presenta en un 20% de los casos y es un hallazgo que ayuda a confirmar el diagnóstico. Los casos con del(6q) y con ausencia de la mutación *MγD88 L265P* se han asociado con pronóstico desfavorable con poca respuesta al ibrutinib (Swerdlow *et al.*, 2017).
- La neoplasia de células plasmáticas (Mieloma) se encuentra relacionada con una frecuencia de 15 a 25% de los casos con la t(11;14)(q13;q32) (IGH/CCND1), con mejor pronóstico que otras translocaciones que involucran al cromosoma 14 (Sandberg & Meloni-Ehrig, 2010). A partir de los estudios recientes usando cultivos de médula ósea estimulada con citoquina y la hibridación in situ (FISH) han incrementado la proporción de casos informativos, entre las alteraciones más comunes se encuentran las trisomías; como por ejemplo, de los cromosomas 3, 5, 7, 9, 11, 15, 19 y 21. Así como también pérdidas de cromosomas como X, 8, 13q, 14, 17p, translocaciones que involucran los cromosomas 1, 6p25 (2% de los casos), 8q24 (menos del 1% de los casos), 11q13 (16% de los casos), 12p13 (menos del 1% de los casos), 14q32 (55 a 70% de los casos), 16q23 (5% de los casos), 20q11 (2% de los casos), deleciones 17p13 y del brazo largo del cromosoma 7 han sido asociado con genes de resistencia a múltiples fármacos, y cariotipos hiperdiploides en un 45% de los casos. En cuanto a la clasificación en grupos de riesgos teniendo en cuenta el poder predictor de los marcadores genéticos, permite clasificar en tres grupos: Desfavorable: la deleción 17p(*TP53*), t(14;16) y t(14;20). Intermedio: t(4;14), del (13), hipodiploidía. Favorable: t(11;14), t(6;14), hiperdiploidia. (Gersen & Keagle, 2005; Swerdlow *et al.*, 2017).
- El Linfoma de Células B generalmente se relaciona con: t(1;2) (p22;q12), t(1,14) (p22;q32.3), t(1;14) (q22;q32.3), t(2,3) (p12;q27), t(2;14) (p13;q32), t(3,14) (q27;q32.3), t(3;22) (q27;q11.2), t(9;14) (p13;q32.3), t(10;14) (q24;q32.3), t(11;14) (q23.3;q32.3), t(12;14) (q24.1;q32.3), t(12;22) (p13;q11.2), t(14;15) (q32;q11) y t(14;18) (q32.3;q21) y t(14;19) (q32;q13) (Rowley, 1983; Sandberg & Meloni-Ehrig, 2010; Dewald *et al.*, 2002).
- El Linfoma de Célula B de zona marginal extranodular está asociado a la mucosa de tejido linfoide y se relaciona entre el 30 a 40% de los casos con t(11;18)(q21;q21), t(1;14)(q22;q32), t(14;18)(q32;q21) y t(3;14)(p14;q32), con menos frecuencia con trisomía 3 y 18, siendo la primera translocación presentada, un marcador para diagnóstico diferencial con el Linfoma Gástrico de Célula B Grande, que no presenta esta alteración y finalmente, se pueden presentar en un 15 a 30% de los casos anomalías del gen *TNFAIP3* en el cromosomas 6q23, como por ejemplo deleciones o

metilación, aunque no son específicos de esta patología (Gersen & Keagle, 2005; Sandberg & Meloni-Ehrig, 2010; Swerdlow *et al.*, 2017).

- En el Linfoma de Zona Marginal Esplénico es raro encontrar translocaciones recurrentes, típicas de otros tipos de linfoma, lo que permite diferenciar en el diagnóstico por esta característica, un poco número de casos se ha relacionado con t(2;7)(p12;q21) que activa el gen *CDK6* a través de la yuxtaposición con el locus *IGK*. Aproximadamente un 30% de los casos se asocian con pérdida de 7q31-q32, que es raro encontrar en otros tipos de linfomas. También translocaciones involucrando el gen *CDK6* localizado en 7q21 y trisomía 3q. Con menor frecuencia se ha reportado t(11;14). En general del pronóstico es favorable con una supervivencia de 10 años, dependiendo del estado general del paciente y del tamaño del tumor, pero la presencia de las mutaciones *NOTCH2*, *KLF2* o *TP53* están relacionadas con un pronóstico desfavorable (Gersen & Keagle, 2005; Swerdlow *et al.*, 2017).
- El Linfoma de Células del Manto presenta de forma característica en el 95% de los casos, considerado como el primer evento y muy importante para el diagnóstico y pronóstico está la t(11;14)(q13;q32.3), que conlleva a la fusión de los genes *CCND1-IGH*, lo que hace que esta patología tenga una gran proliferación y una evolución clínica más agresiva (Longo *et al.*, 2012; Swerdlow *et al.*, 2017). Se pueden presentar alteraciones cromosómicas secundarias tales como: ganancias de 3q26 (31 a 50% de los casos), 7p21 (16 a 31%), 8q24 (*Myc* en 16 a 36%) y deleciones de 1p13-p31 (29 a 52%), 6q23-q27 (*TNFAIP3* en 23 a 38%), 9p21 (*CDKN2A* en 18 a 31%), 11q22-q23 (*ATM* en 21 a 59%), 13q11-q13 (en 22 a 55%), 13q14-q34 (en 43 a 51%) y 17p13pter (*TP53* en 21 a 45%). También relacionado con trisomía 12 en 25% de los casos. Por último, se ha detectado t(8;14)(q24;q32) y translocaciones variantes del gen *Myc* son muy raras, pero se relaciona con un desarrollo clínico agresivo (Swerdlow *et al.*, 2017).
- El Linfoma Folicular de Testículo se presenta en etapas tempranas con más del 90% de sobrevida libre de enfermedad, relacionada usualmente con la t(14;18)(q32;q21) (entre el gen *IGH* y *BCL2*) y expresión de la proteína *BCL-2*; si no se observa esta alteración y se presenta la trisomía de cromosoma 2 o duplicación 2p, se asocia con un mal pronóstico. También se han asociado con esta patología las siguientes alteraciones cromosómicas: anomalías del 3q27 en un 5 a 15% de los casos, pérdidas de 1p, 6q, 10q y 17p y ganancias de 1, 6p, 7, 8, 12q, X y 18q. La mejor técnica para los estudios citogenéticos en estos casos es el FISH (Rowley, 2009; Longo *et al.*, 2012; Swerdlow *et al.*, 2017).
- En el Linfoma de Burkitt las alteraciones cromosómicas son determinantes para un diagnóstico diferencial, encontrándose con mayor frecuencia relacionado con t(8;14)(q24;q32), t(2;8)(p12;q24) y t(8;22)(q24;q11) (Rowley, 1983; Salamanca, 1995; Swerdlow *et al.*, 2017).
- En el Linfoma de Triple Hit se observan las t(3;8)(q27;q24), t(14;18)(q32;q21), rearrreglos de los genes *Myc*, *BCL2* y *BCL6* (Motlló *et al.*, 2010).

3.7. Neoplasia de Células T Maduras y Natural Killer

- Leucemia Linfocítica Crónica de Célula T: en esta se observan $\text{inv}(14)(q11q32)$ y $\text{del}(14)(q11)$ (Salamanca, 1995).
- La Leucemia Prolinfocítica de Célula T está más frecuentemente relacionada en un 80% de los casos con $\text{inv}(14)(q11.2q32)$ y en un 10% de los casos con $\text{t}(14;14)(q11.2;q32)$, también se puede conseguir $\text{t}(11;14)(p13;q11.2)$, siendo esta última la translocación más frecuente en leucemia prolinfocítica de célula T infantil. Con menos frecuencia se asocia con $\text{t}(X;14)(q28;q11.2)$ y $\text{t}(10;14)(q24;q11.2)$. Por medio de estudio de cariotipo se han identificado anormalidades de cromosomas 6 (presente en 33% de los casos) y cromosoma 17 (en 26% de los casos) asociado con el gen *TP53*. Gracias a los estudios mediante la técnica de FISH, se ha podido evidenciar la presencia de las deleciones 12p12 y 11q23, $\text{idic}(8)(p11.2)$, $\text{t}(8;8)(p11.2;q12)$, trisomía 8, siendo los tres últimos los que se presentan con una frecuencia de 70 a 80% de los casos. También gracias al uso del FISH se han identificado las anormalidades: deleción 12p13 y 22q, así como amplificación 5q (Salamanca, 1995; Swerdlow *et al.*, 2017).
- El Linfoma de Célula T se relaciona con rearrreglos en 14q11, involucrando el receptor de célula T alfa/delta TCRA/D (Rowley, 2009).
- La Leucemia Agresiva de Células Asesinas Naturales está asociada con las deleciones recurrentes 6q21-q25, 11q, 13q y 17p. También se relaciona con ganancias de 1p, 6p, 11q, 12q, 17q, 19p, 20q y Xp (Gersen & Keagle, 2005; Swerdlow *et al.*, 2017).
- El Linfoma Anaplásico de Células Grandes CD30 positivo; se presenta con $\text{t}(2;5)(p23;q35)$ en el 67% de los casos con pronóstico favorable, también rearrreglos con 6p25 con menos frecuencia (Sandberg & Meloni-Ehrig, 2010; Swerdlow *et al.*, 2017).

4. LINFOMA DE HODGKIN

1. Los linfomas, en general, se relacionan con varias alteraciones cromosómicas, entre ellas: $\text{inv}(2)(p23;q35)$, $\text{t}(X;2)(q11.1;p23)$, $\text{t}(1;2)(q25;p23)$, $\text{t}(2;3)(p23;q21)$, $\text{t}(2;5)(p23;q35)$, $\text{t}(2;17)(p23;q23)$, $\text{t}(2;17)(p23;q35)$, $\text{t}(2;19)(p23;q13.1)$ y $\text{t}(11;18)(q21;q21)$ (Sandberg & Meloni-Ehrig, 2010).
2. El Linfoma de Hodgkin Clásico es definido como una neoplasia de célula B monoclonal, mediante estudios de citogenética convencional y FISH presentan aneuploidia e hipertetraploidia, siendo técnicas que fallan en identificar alteraciones cromosómicas recurrentes. Mientras que el uso de la Hibridación Genómica Comparada, revela ganancias recurrentes de subregiones de los cromosomas 2p, 9p, 12p, 16q, 17q, 19q y 20q, así como amplificaciones en bandas cromosómicas 4p16, 4q23-q24 y 9p23-p24. También pérdidas de las bandas 6q, 11q y 13q (Gersen & Keagle, 2005; OMS, 2018).

Tabla 3: Resumen de las alteraciones cromosómicas más frecuentes relacionadas con los grupos de riesgo en Neoplasias linfocíticas.

NEOPLASIA	ALTERACIONES CROMOSÓMICAS
La Leucemia Linfocítica Crónica de Células B	t(11;14)(q13;q32). deleciones en cromosomas 11q22.3 en un 20% de los casos con pronóstico desfavorable y en 13q14.3 en un 50% de los casos con pronóstico favorable, lo mismo que con cariotipos complejos. Alteración secundaria: t(14;18)(q32;q21).
La Leucemia Prolinfocítica B	t(11;14)(q13;q32)(IGH/CCND1). cariotipos complejos, deleción 17p13 detectado en 50%, asociado con el gen TP53, y del (13q14) en 27% de los casos.
La neoplasia de células plasmáticas (Mieloma)	Desfavorable: la deleción 17p(TP53), t(14;16) y t(14;20). Intermedio: t(4;14), del (13), hipodiploidía. Favorable: t(11;14)(q13;q32), t(6;14), hiperdiploidia.
El Linfoma de Célula B de zona marginal extranodular	t(11;18)(q21;q21), t(1;14)(q22;q32), t(14;18)(q32;q21) y t(3;14)(p14;q32 con menos frecuencia con trisomía 3 y 18
En el Linfoma de Zona Marginal Esplénico	t(2;7)(p12;q21) pérdida de 7q31-q32
El Linfoma de Células del Manto	t(11;14)(q13;q32.3)
En el Linfoma de Burkitt	t(8;14)(q24;q32), t(2;8)(p12;q24) y t(8;22)(q24;q11)
La Leucemia Prolinfocítica de Célula T	con inv(14)(q11.2;q32), t(14;14)(q11.2;q32), t(11;14)(p13;q11.2) anomalidades de cromosomas 6 y 17
El Linfoma de Hodgkin Clásico	aneuploidia e hipertetraploidia

5. OBSERVACIONES Y RECOMENDACIONES

La relación entre las alteraciones cromosómicas y los diferentes tipos de cáncer puede comprobarse con la información publicada en la literatura científica, gracias a las investigaciones realizadas en todo el mundo.

Como se puede observar en las tres tablas existen alteraciones que se presentan de forma característica en una patología particular de neoplasia, como ocurre en la leucemia mieloide aguda con t(8;21)(q22;q22), t(15;17)(q22;q12) e inv(16)(p13;q22) con pronóstico favorable, en la leucemia promielocítica aguda con t(15;17)(q22;q12) con pronóstico favorable, la leucemia mieloide crónica y la t(9;22)(q34;q11.2), la leucemia linfocítica aguda con hiperdiploidia, trisomía 1q y t(12;21)(p13;q22) con pronóstico favorable, el linfoma de Burkitt con t(8;14)(q24;q32), leucemia prolinfocítica crónica con inv(14)(q11.2;q32) y linfoma de Hodgkin clásico con amplificación ploidia e hipriploidia.

Además de estas características genéticas del cáncer, que pueden contribuir a diagnósticos efectivos, también se asocian alteraciones con progresión de la enfermedad y establecimiento de pronóstico en muchas neoplasias específicas, herramienta que señala un camino esperanzador para mejorar el manejo y control de los pacientes que padecen de cáncer.

Por lo tanto, se hace necesario desarrollar estudios citogenéticos del cáncer en todos los países del mundo

con diferentes poblaciones, en especial en Colombia, debido a la poca disponibilidad de información que se consigue en la literatura sobre esta área de la ciencia. Que permita corroborar las relaciones de alteraciones cromosómicas con las distintas manifestaciones de esta patología tan compleja en la población Colombiana, demostrar la frecuencia con la que se encuentran, elegir marcadores citogenéticos efectivos para el manejo y control de los pacientes, profundizar en el conocimiento de cómo se inicia cada tipo particular de cáncer y contribuir con los estudios de nuevos medicamentos que tengan como blanco terapéutico las proteínas; producto de las mutaciones responsables de cada patología particular.

6. CONCLUSIONES

Las alteraciones cromosómicas resumidas en este artículo (halladas de las publicaciones estudiadas) muestran una fuerte relación con los distintos tipos de neoplasias linfoproliferativas; siendo, incluso, algunas alteraciones únicas para patologías específicas. En muchos países se han realizado investigaciones de citogenética del cáncer, que han llevado a escoger marcadores de importancia para el diagnóstico, seguimiento y pronóstico de pacientes con esta enfermedad. El mejor ejemplo es el cromosoma Filadelfia en leucemia mieloide crónica.

Sin embargo, quedan aún interrogantes por responder, como saber: ¿cuál es la frecuencia con que se encuentran estas alteraciones en ciertos tipos de cáncer?, y conocer ¿qué tan consistente es la relación y en qué momento de la enfermedad se presenta? Todo esto con el fin de asociar las alteraciones cromosómicas con progresión y pronóstico de la enfermedad, corroborando los estudios citogenéticos del cáncer que actualmente están disponibles en la literatura con diferentes poblaciones.

En el caso de Colombia, el uso de esta herramienta se enfoca principalmente a diagnósticos clínicos de patologías diferentes al cáncer. Encontrándose en la literatura pocas publicaciones científicas disponibles en esta área de gran importancia; para ayudar a solucionar este problema de salud creciente. Con este fundamento presentado, se propone como solución declarar el cáncer como una enfermedad de interés en salud pública y establecer planes de acción de salud departamental y/o nacional más integrales y efectivos; sugerencia dada también por el Instituto Nacional de Salud de Colombia. Y adoptar las recomendaciones internacionales propuestas por algunas entidades expertas en el tema, como la Organización Mundial de la Salud, entre otras; realizando estudios citogenéticos, en cuanto sea posible, a todos los pacientes con patología del cáncer, en especial en los casos de neoplasias linfoproliferativas, para diagnóstico y seguimiento de los pacientes.

El uso de las nuevas tecnologías que complementan la información que da el cariotipo en citogenética ha demostrado ser de gran utilidad, como por ejemplo la citogenética molecular (FISH) y el estudio de la presencia de mutaciones por la técnica del PCR convencional y recientemente, ha sobresalido el uso de la

PCR-RT (de transcripción inversa), pues permite cuantificar la expresión del DNA de interés y no sólo de comprobar si ésta presente o no en la muestra biológica de estudio. Las anteriores son tecnologías que han disminuido mucho sus costos de reactivos y que permiten detectar alteraciones en muestras biológicas sin necesidad de realizar cultivos biológicos y obtención de metafases para su análisis, lo que representa una ganancia en tiempo de respuesta de un resultado que permita un diagnóstico más oportuno para el paciente, y permite complementar con la detección de alteraciones que en el cariotipo no se haya podido observar.

Además, como lo recomiendan varios de los autores consultados, ayudaría mucho al avance del conocimiento de la biología, pronóstico y tratamiento de estas patologías, sumar esfuerzos para compartir muestras de estos pacientes desde diferentes biobancos en el país y alrededor del mundo para trabajos de investigación, en colaboración, que permitan seguir validando estos biomarcadores de las distintas patologías y su frecuencia en distintas poblaciones.

7. AGRADECIMIENTOS

Agradecimientos al magister Mauricio de la Ossa, por su orientación y revisión de este documento. A la profesora Olga Elena López, por la colaboración en la revisión de la redacción de este texto. A los familiares y amigos aquí en Colombia por su apoyo incondicional, y a mi esposa, que me complementa y me apoya en todo momento.

Referencias

- American Cancer Society (2012). Leucemia mieloide (mielógena) crónica. Atlanta, Ga: *American Cancer Society*.
- Bickmore, Wendy (2001). Karyotype Analysis and Chromosome Banding. *Encyclopedia of Life Sciences*, United Kindon.
- Cabrera, M., Espinoza, A. & Nuñez, L. (1999). Sobrevida de leucemias en pacientes mayores de 60 años. *Colombia Médica*, 30 (3), 123-126.
- Camargo, M. & Cervenka, J.(1982). Patterns of DNA Replication of Human Chromosomes. II. Replication Map and Replication Model. *Am J Hum Genet* 34, 757-780.
- Camargo, M., Soto, M., Zea, O. & Saavedra, D. (2008). Tratamiento con imatinib y el farmacogenotipo mieloide crónica (LMC). *Colombia médica*, 39 (4).
- Comings, David (1978). Mechanisms of Chromosome Banding and Implications for Chromosome Structure. *Ann Rev Genet*, 12, 25-46.

- Cortés, Felipe (1984). Bando de Cromosomas. *Revista investigación y ciencia*, edición en español. N°97, octubre.
- Dávila, M. (2001). Caracterización citogenética y molecular de un grupo de pacientes con leucemia mieloide crónica en el noreste de México. Tesis Doctoral, *Universidad Autónoma de Nuevo León, Facultad de Ciencias Biológicas*.
- Dewald, G., Ketterling, R., Wyatt, W. & Stupca, P. (2002). Cytogenetic studies in neoplastic hematologic disorders. *Clinical Laboratory Medicine*. *Lippincott Williams and Wilkins*, Chapter 32, second edition. USA.
- Drets, Máximo (2002). Una saga citogenética: El descubrimiento de los métodos de bandedo cromosómico. Significado y proyección bio-médica. *Rev Med Uruguay*, 18, 107–121.
- Espineta, B., Salido, M., Solé, Francesc.(2018). Técnicas de citogenética molecular y sus aplicaciones. Documento del laboratorio de citogenética y Biología Molecular. *Hospital Mar de Barcelona*. España. [Consultado el 18 de julio del 2018]. Disponible en: http://www.seapcongresos.com/2005/Cursos/Curso_Largo_Patologia_Molecular/Citogenetica_molecular.colPDF.
- Fan, Yao-Shan (2003). *Methods in Molecular Biology, Molecular Cytogenetics: Protocols and Applications*. *Humana Press*, volume 204.
- Freshney, Ian (2005). *Culture of Animal Cells a Manual of Basic Techniques*. *Wiley*, Fifth edition. USA.
- Forestier, E., Izraeli, S., Beverloo, B., Haas, O., Pession, A., Michalová, K. & Johansson, B. (2012). Cytogenetic features of acute lymphoblastic and myeloid leukemias in pediatric patients with Down syndrome: an iBFM-SG study. *Blood*, 111(3), 1575-1583. <https://doi.org/10.1182/blood-2007-09-114231>.
- Gersen, L. & Keagle, M. (2005). *The principles of clinical cytogenetics*. University of Connecticut. *School of Allied Health Professions*. Second edition. Human press. New Jersey.
- Globocan (2018). Cancer today: Cancer Incidence and Mortality Worldwide; [internet]. *IARC Cancer: France*. [Consultado el 11 de febrero de 2019]. Disponible en: http://gco.iarc.fr/today/online-analysis-table?v=2018&mode=population&mode_population=countries&population=900&populations=904&key=asr&sex=0&cancer=36&type=1&statistic=5&prevalence=0&population_group=3&ages_group%5B%5D=0&ages_group%5B%5D=17&nb_items=5&group_cancer=1&include_nmsc=1&include_nmsc_other=1
- Gupta, M. *et al.* (2010). The t(6;9)(p22;q34) in myeloid neoplasms: a retrospective study of 16 cases. *Cancer Genetics and Cytogenetics*, 203, 297–302.

- Hernando, C. (2005). Caracterización de Anomalías Cromosómicas en Diagnóstico Prenatal y Postnatal Mediante Técnicas de Citogenética Molecular. Tesis Doctoral. *Universida autònoma de Barcelona*. España.
- Hussain, S. & Ghulam, M. (2011). *Advances in Malignant Hematology*. Wiley-Blackwell, United Kindon.
- International agency for research on cancer (IARC): WHO (2012). Data visualization tools that present current national estimates of cáncer incidence, mortality and prevalence. [Consultada en julio de 2018]. Disponible en: <http://gco.iarc.fr/today/home>.
- Johansson, B., Moorman, A., Haas, O., Watmore, A., Cheung, K., Swanton, S. & Secker, L. (1998). Hematologic malignancies with t(4;11)(q21;q23) a cytogenetic, morphologic, immunophenotypic and clinical study of 183 cases. *European 11q23 workshop participants*. *Leukemia*, 12(5), 779–87.
- Kelemen, K., Holden, J., Johnson, L. J., Davion, S. & Robetorye, R. S. (2017). Immunophenotypic and cytogenetic findings of B-lymphoblastic leukemia/lymphoma associated with combined IGH/BCL2 and MYC rearrangement. *Cytometry Part B: Clinical Cytometry*, 92(4), 310-314. <https://doi.org/10.1002/cyto.b.21334>.
- Kern, W., Bacher, U., Haferlach, C., Alpermann, T., Dicker, F., Schnittger, S. & Haferlach, T. (2012). Frequency and prognostic impact of the aberrant CD8 expression in 5,523 patients with chronic lymphocytic leukemia. *Cytometry Part B - Clinical Cytometry*, 82 B (3), 145-150. <https://doi.org/10.1002/cyto.b.21002>.
- Kjeldsen, E. (2016). Characterization of a novel acquired der(1)del(1)(p13p31)t(1;15)(q42;q15) in a high risk t(12;21)-positive acute lymphoblastic leukemia. *Gene*, 595(1), 39-48. <https://doi.org/10.1016/j.gene.2016.09.030>.
- Langdon, Simon (2004). *Cancer Cell Culture methods and protocols*. Human Press. New Jersey, USA.
- Lee, H. *et al.* (2010). Cytogenetic features of 5q deletion and 5q- syndrome in myelodysplastic syndrome in Korea; marker chromosomes proved to be chromosome 5 with interstitial deletion by fluorescence in situ hybridization. *Cancer Genetics and Cytogenetics*, 203, 193–202.
- Lodish, H., Berk, A., Matsudaira, P., Kaiser, C., Krieger, M., Scott, M., Zipursky, S. & Darnell, J (2004). *Biología celular y molecular*. Quinta edición. Editorial Panamericana. Bogotá.
- Longo, D., Fauci, A., Kasper, D., Hauser, S., Jameson, J. & Loscalzo, J. (2012). *Harrison Principios de Medicina Interna*, 18a edición. Editorial Mc Graw Hill. México. ,
- López, J. & Márquez, M. E. (2002). Modelo experimental para el estudio de cromosomas en células de mamíferos. *Escuela de Biociencias, Facultad de Ciencias, Universidad Nacional de Colombia, sede Medellín*.

- Marchesi, F., Annibaldi, O., Cerchiara, E., Tirindelli, M. C. & Avvisati, G. (2011). Cytogenetic abnormalities in adult non-promyelocytic acute myeloid leukemia: A concise review. *Critical Reviews in Oncology/Hematology*, 80(3), 331-346. <https://doi.org/10.1016/j.critrevonc.2010.11.006>.
- Martinelli, Sara *et al.* (2012). Diagnostic work-up for clinical and prognostic assesment of acute leukaemia. *Rassegna. Riv Ital Med Lb*, 8, 26–35.
- Martineau, M., Berger, R., Lillington, D., Moorman, A. & Secker, L. (1998). The t(6;11)(q27;q23) translocation in acute leukemia: a laboratory and clinical study of 30 cases. *EU concerted Action 11q23 workshop participants*. *Leukemia*, 12(5), 788-91.
- Mckinlay, R. & Sutherland, G. (2004). *Chromosome Abnormalities and Genetic Counseling*. Third edition. *Oxford University Press*. New York.
- Mehta, P. *et al.* (2010). Numerical chromosome changes and risk of development of myelodysplastic syndrome-acute myeloid leukemia in patients with Fanconi anemia. *Cancer Genetics and Cytogenetics* 203, 180–186.
- Motlló, C. *et al.* (2010). Translocation (3;8)(q27;q24) in two cases of triple hit lymphoma. *Cancer Genetics and Cytogenetics*, 203, 328–332.
- Moorman, A. V., Ensor, H. M., Richards, S. M., Chilton, L., Schwab, C., Kinsey, S. E. *et al.* (2010). Prognostic effect of chromosomal abnormalities in childhood B-cell precursor acute lymphoblastic leukaemia: results from the UK Medical Research Council ALL97/99 randomised trial. *Lancet Oncol*, 11, 429–438. [PubMed: 20409752].
- Nese, Martha *et al.* (2005). Pautas de Diagnóstico y Tratamiento en Hematología. *Hematología*, 1(3), 28-41.
- O'Donnell, M., *et al.* (2013). NCCN Guidelines version 2-2013: Acute Myeloid Leukemia. *JNCCN*, 11 (9).
- OMS (2018). El Cáncer [en línea]. Nota descriptiva. [Consultado julio de 2018]. Disponible en: <http://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/cancer>.
- Passarge, E. (2005). *Genética Texto y Atlas*. Universidad de Essen. Segunda edición. *Editorial Panamericana*. Argentina. [21]
- Prada-Arismendy, J., Arroyave, J. C. & Rthlisberger, S. (2016). Molecular biomarkers in acute myeloid leukemia. *Blood Reviews*, 31(1), 63–76. <https://doi.org/10.1016/j.blre.2016.08.005>
- Quesada, M., Pantaleón, G., Álvarez, D., Casanueva, K. & Carnot, J. (2011). Resultados citogenéticos en pacientes con leucemia mieloide crónica. *Revista Cubana de Medicina*, 50(4), 341–347.
- Rodríguez, José & Del Lujan, Irma (2011). Actualización en Síndromes Mielodisplásicos. Universidad Nacional del Rosario. *Revista Médica del Rosario*, 77, 24-41.

- Rodriguez, M., Cerda, R., Garza, C., Arana, R., Báez, E. & Gutiérrez, E. (2004). Alteraciones cromosómicas secundarias en pacientes con leucemia mieloide crónica, en un hospital de referencia del noreste de México. *Gac Méd Méx*, 140 (6).
- Rowe, J. (2010). The evolving paradigm of prognostic factors in AML: Introduction to the Acute Leukemia Forum 2010. *Best Practice and Research Clinical Haematology*, 23 (2010), 453–456.
- Rowley, J. (1983). Chromosome Abnormalities in Leukemia. *Ann Clin Lab Sci*, Mar-Apr; 13 (2), 87–94.
- Rowley, J. (1973). Identification of a translocation with quinacrine fluorescence in a patient with acute leukemia. *Ann Génét Paris*, 16, 109-12. Chicago.
- Rowley, J. (2009). Chromosomes in Leukemia and Beyond: From Irrelevant to Central Players. *Annu Rev. Genomics Hum. Genet.* 10, 1–18.
- Sabattini, F., Bacci, C. & Sagramoso, S. (2010). Who classification of tumours of haematopoietic and lymphoid tissues in 2008: an overview. *Pathologica*, 102, 83–87.
- Salamanca, F. (1995). Alteraciones Cromosómicas en el Cáncer Humano. *Salud Pública de México*, 37, 162–170.
- Sandberg, Avery & Meloni-Ehrig, Aurelia (2010). Citogenética y genética de cáncer humano: métodos y logros. Genética y citogenética del cáncer. *ELSEVIER*, 203, 102–126. Estados Unidos.
- McGowan, J., Simons, A. & Schmid, M (2016). ISCN: An International System for Human Cytogenetic Nomenclature, Suiza.
- Shuangli, M., Jun, L., Miao, S., Zejuan, L., *et al.* (2007). Micro RNA expression signatures accurately discriminate acute lymphoblastic leukemia from acute myeloid leukemia. *Proc Natl Acad Sci USA*. 104(50), 19971-19976.
- Swansbury, John (2005). Cancer cytogenetics Methods and Protocols. *Humana Press*, volume 220. United States of America,
- Swansbury, G., Slater, R., Bain, B., Moorman, A. & Secker, L. (1998). Hematological malignancies with t(9;11)(p21-22;q23) a laboratory and clinical study of 125 cases. *European 11q23 workshop participants*. *Leukemia*, 12(5), 792–800.
- Swerdlow, S. H., Campo, E., Harris, N. L., Jaffe, E. S., Pileri, S. A., Stein, H. & Thiele, J. (2017). WHO Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues. World Health Organization Classification of Tumours, *International Agency for Research on Cancer* (4th edition). France.
- Tarlock, K. (2015). Pediatric Acute Myeloid Leukemia Biology and Therapeutic Implications of Genomic Variants Acute myeloid leukemia Pediatrics Epigenetic Genomic Therapy, 62, 75–93.

- Vásquez, G., Botero, O., Sierra, M., Tubo, T. & Quintero, F. (2009). Cytogenetic analysis and FISH of terminal deletion of the long arm of chromosome 9 in a patient with acute promyelocytic leukemia. *Medicina Universitaria*, 11(44), 193–197.
- Vásquez, G., Ramirez, J., Posada, A., Sierra M., Botero, O., Durango, N., Cristancho, C., Herrera, J. & Tabares, J. (2002). Leucemia linfoide aguda: estudio citogenético en niños atendidos en el Hospital Universitario San Vicente de Paúl de Medellín en el período 1998-2001. *IATRIA*, 15(4), 217-225.
- Vergara, E., Suárez, A. & Gómez, R. (2017). Plan control del cáncer en Colombia 2012-2021. Un análisis formal. *Rev Gerenc Polít Salud* 16 (33), 16–18. <https://doi.org/10.11144/Javeriana.rgps16-33.pccc>.
- Weinschenker, P. & del Giglio, A. (2011). Chronic myeloid leukemia: past, present, future. *Einstein*, 9(2pt1), 236–243.
- Xu, L., Zhao, W., Xiong, S., Su, X., Zhao, M., Wang, C. & Chen, S. (2001). Molecular cytogenetic characterization and clinical relevance of additional , complex and / or variant chromosome abnormalities in acute promyelocytic leukemia, (June 2000), 1359-1368.