

*Е.В. Флейшман, Л.И. Константинова, Г.И. Калетин,
М.А. Волкова, М.А. Френкель*

Сочетание специфической транслокации (8; 21) и транслокации (8; 17) при остром миелобластном лейкозе с выраженной кровоточивостью

*НИИ канцерогенеза,
НИИ клинической онкологии*

Цитогенетическое и молекулярно-генетическое изучение злокачественных новообразований позволило обнаружить в большинстве из них клоны клеток с характерными хромосомными аномалиями, чаще всего транслокациями, которые приводят к активации клеточных протоонкогенов и играют решающую роль в развитии опухолей [1]. При исследовании кариотипа гемобластов (лейкозов и лимфом) установлено, что для определенных морфологических вариантов этих заболеваний характерны специфические хромосомные нарушения, различающиеся при разных формах гемобластозов. Полученные данные позволяют использовать цитогенетический анализ с диагностическими, дифференциально-диагностическими и прогностическими целями. Функции генов, вовлекаемых в изменения при сложных хромосомных перестройках, а также вопросы их взаимодействия представляют большой интерес. Изучение этих взаимодействий возможно как в эксперименте, так и на клиническом материале при сопоставлении определенных изменений кариотипа с клиническими и морфологическими особенностями болезни.

Такого рода сопоставлениям и посвящена данная работа. Приводится описание острого миелобластного лейкоза, при котором обнаружены две хромосомные транслокации в одних и тех же лейкозных клетках: $t(8; 21)(q22; q22)$ и $t(8; 17)(q22; q21)$. Первая из этих транслокаций известна с начала 70-х годов как аномалия, характерная для острого миелобластного лейкоза с созреванием — M2 по Франко-Британо-Американской (FAB) классификации [3, 13, 31, 32, 34, 37], вторая относится к редким изменениям кариотипа, однако перестройки вовлеченного в нее хромосомного сегмента 17q21 характерны для нелимфобластных лейкозов [24]. Его изменения постоянно находят при остром промиелоцитарном лейкозе, протекающем в большинстве (от 70 до 100%) случаев с транслокацией (15; 17)(q22; q21) [12, 16, 17, 22, 28, 29, 42]. Кроме того, у 10—20% больных с острыми миелобластными лейкозами (M1 и M2) выявляются хромосомные транслокации, затрагивающие сегмент 17q21=q23 [6, 11, 19, 23, 24, 30, 39, 40, 43].

В литературе приводится 3 описания острых миелобластных лейкозов со сложными хромосомными перестройками, в числе которых были разрывы, затрагивающие сегменты 8q22, 17q21=23 и 21q22 [18, 35, 37]. В этих случаях, как и в нашем наблюдении, речь идет о сочетании повторяющихся изменений кариотипа. Анализ клинических и морфологических особенностей этих лейко-

*E.V.Fleishman, L.I.Konstantinova, G.I.Kaletin,
M.A.Volkova, M.A.Frenkel*

Combination of Specific Translocation (8;21) and Translocation (8;17) in Acute Myeloblastic Leukemia with Severe Hemorrhage

*Research Institute of Carcinogenesis,
Research Institute of Clinical Oncology*

Cytogenetic and molecular genetic study of malignant neoplasms has discovered in most of them cell clones with specific chromosomal abnormalities, mainly translocations, that participate in activation of cellular protooncogenes and contribute greatly to tumor development [1]. Study of leukemia and lymphoma karyotype has revealed chromosomal abnormalities specific for certain morphologic subtypes of these hemoblastoses. Of great interest is investigation of genes involved in complex chromosomal rearrangements. They may be studied both experimentally and clinically by comparison of karyotype alterations with clinical and morphological features of the disease.

Such comparison is the aim of this report in which a case is described of acute myeloblastic leukemia with two chromosomal translocations in the same leukemic cells, namely translocation $t(8;21)(q22;q22)$ and translocation $t(8;17)(q22;q21)$. The former of these translocations has been known from early seventies as characteristic of acute myeloblastic leukemia with maturation (M2 FAB) [3, 13, 31, 32, 34, 37]. The latter belongs to rare karyotype alterations although the rearrangements of chromosomal segment 17q21 are characteristic of acute non-lymphoblastic leukemias [24]. Translocation (15;17)(q22;q21) has been shown to be specific chromosome abnormality in acute promyelocytic leukemia. This translocation is found in 70—100% of patients with this leukemia variant [12, 16, 17, 22, 28, 29, 42]. In addition various chromosomal translocations involving chromosomal segment 17q21-q23 are revealed in 10—20% of patients with acute myeloblastic leukemia [6, 11, 19, 23, 24, 30, 39, 40, 43].

We have found only three reports on acute myeloblastic leukemia (M1 and M2) with complex karyotype rearrangements involving chromosomal segments 8q22, 17q21-23 and 21q22 [18, 35, 37]. All these publications and our report describe combination of non-random karyotype abnormalities. Analysis of clinical and morphological peculiarities of these leukemias may be useful for evaluation of influence of 17q21q23 rearrangement on manifestations of leukemia with translocation (8;21).

Case report. Patient P.E., a 19-year old woman, had had weakness and fever upto 39°C since late February 1990. According to the blood picture of early March the diagnosis of acute myeloblastic leukemia was established. On 15th March 1991 the patient was admitted to the CRC Hematology Department. On admission the patient had fever 39°C, severe weakness, pale skin, multiple skin and mucosa hemorrhages. Peripheral lymph nodes, liver and spleen were unpalpable. X-ray of the breast did not show any changes.

зов мог бы оказаться полезным для выяснения вопроса о влиянии перестройки 17q21=q23 на типичную клинко-морфологическую картину лейкозов с транслокацией (8; 21).

Приводим наблюдение.

Б о л ь н а я П.Е., 19 лет, с конца февраля 1990 г. отмечала слабость и подъемы температуры до 39°C. В начале марта в анализе крови были обнаружены изменения, позволяющие заподозрить острый лейкоз. 15 марта 1991 г. больная была госпитализирована в гематологическое отделение ОНЦ. При поступлении состояние тяжелое, температура 39°C, резкая слабость, бледность кожных покровов, множественные геморрагии на коже лица, туловища, конечностей, слизистой рта; периферические лимфатические узлы, печень и селезенка не пальпируются. При рентгенологическом исследовании грудной клетки патологии не обнаружено.

Анализ крови от 15 марта 1991 г.: Hb 70 г/л, эр. $2,19 \times 10^{12}/л$, тр. $48 \cdot 10^9/л$, л. $14,8^9/л$, бластные клетки 21%, мц. 17%, ммц. 6%, палочкоядерные нейтрофилы 13%, сегментоядерные нейтрофилы 28%.

Исследование костномозгового пунктата: пунктат богат клеточными элементами (абсолютное число миелокариоцитов $140 \cdot 10^9/л$). В миелограмме 58,2% составляли бластные клетки. Среди них определялись макро- и мезоформы с умеренным или высоким ядерно-цитоплазматическим отношением. Форма ядер была правильной. В 40% клеток определялась нежная азурофильная зернистость, в 2% — палочки Ауэра. Среди бластных элементов встречались клетки, фагоцитирующие эритроциты, так называемые эритрофаги. Данные цитохимического исследования: умеренная активность пероксидазы и ASD-хлорацетатэстеразы определялась в 100% клеток, средний цитохимический коэффициент (сцк 200). Среди бутиратэстеразы, не ингибируемой фторидом натрия, и PAS-положительно-го вещества в диффузной форме выявлялись во всех бластах (сцк 100). α —Нафтилацетатэстераза в клетках отсутствовала.

На основании морфоцитохимического исследования лейкозные клетки в соответствии с FAB-классификацией были расценены как миелобласты с созревaniem; установлен диагноз: миелобластный лейкоз M2-типа. При добавочном тщательном пересмотре препаратов какие-либо другие типы бластов не обнаружены, в частности лейкоэмические промиелоциты с характерной формой ядер. Гранулоцитарный росток в костном мозге составлял 32,8%. Элементы нейтрофильного ряда отличались выраженной анаплазией. В клетках наблюдались вакуолизация, уменьшение зернистости, встречались гигантские формы. Активность пероксидазы в зрелых гранулоцитах была несколько снижена. Подобные изменения характерны для миелобластного лейкоза с созревaniem и являются дополнительным диагностическим критерием при этом варианте лейкоза. Красный и мегакариоцитарный ростки костного мозга были резко сужены.

Цитогенетическое исследование костного мозга проведено по методике, принятой в лаборатории цитогенетики ОНЦ [27]. Все проанализированные клетки имели кариотип, 46, XX t(8; 21)(q22; q22), t(8; 17)(q22; q21). Таким образом, была обнаружена транслокация (8; 21), характерная для миелобластного лейкоза с созреванием — M2 в сочетании с изменением длинного плеча хромосомы 17, характерным для острого промиелоцитарного лейкоза, но иногда наблюдающимся и при миелобластном лейкозе.

При исследовании коагулограммы был отмечен резко положительный этаноловый тест при отсутствии других признаков синдрома диссеминированного внутрисосудистого свертывания.

С 16 по 22 марта 1990 г. проведен индукционный курс лечения по схеме VAMA в следующих дозах: вепезид по 100 мг/сут внутривенно капельно со 2-го по 5-й день, цитозар по 140 мг/сут непрерывной внутривенной инфузией с 1-го по 7-й день, адриабластин по 30 мг/сут внутривенно с 1-го по 3-й день, 6-меркаптопурин по 200 мг/сут внутрь с 1-го по 7-й день. Одновременно, учитывая положительный этаноловый тест, был назначен гепарин по 2500 ME 4 раза в сутки подкожно.

Состояние больной на протяжении всего курса терапии оставалось крайне тяжелым: наблюдалась высокая лихорадка, основными в клинической картине были проявления геморрагического диа-

Blood. March 15, 1991: Hb 70 g/l, RBC $2.19 \times 10^{12}/л$, plt. $48 \times 10^9/л$, WBC $14.8 \times 10^9/л$, blasts 21%, myelo. 17% meta-myelo. 6%, bands 13%, neut. 28%, lymph. 15%. Bone marrow was normocellular, blast cells (58.2%) consisted of macro- and meso-forms with moderate or high nucleocytoplasmic ratio. The nuclei had regular shape. Fine azurophilic granules were found in 40% and Auer rods in 2% of the blasts. Some blast cells phagocytized erythrocytes. Cytochemical study established moderate peroxidase and ASD-chloracetate esterase activity in 100% of cells. There was weak activity of butyrate esterase uninhibitable by sodium fluoride. PAS-positive substance was diffusely distributed in all cells. Activity of α -naphthyl acetate esterase was absent. Acute myeloblastic leukemia with maturation (M2 according to the FAB classification) was diagnosed. The proportion of granulocytic elements in bone marrow was 32.8%; neutrophils showed marked anaplasia, vacuolization and decreased granularity. Peroxidase activity in mature granulocytes was decreased.

Bone marrow cytogenetic study was performed according to the technique used in the Cytogenetic Laboratory of the CRC [27]. All cells studied had karyotype 46, XX t(8;21)(q22;q22), t(8;17)(q22;q21). Thus, we discovered translocation (8;21) characteristic of M2 acute leukemia in combination with abnormality of the chromosome 17 long arm characteristic of acute promyelocytic leukemia and occasionally encountered in myeloblastic leukemia.

Ethanol test was positive. Other evidence of disseminated intravascular syndrome was absent.

From March 16th to 22nd 1991 the patient was under induction treatment according to the VAMA schedule consisting of Vepeside 100 mg/d i.v. days 2—5, Cytosar 140 mg/d by continuous intravenous infusion days 1—7, Adriablastine 30 mg/d i.v. days 1—3, 6-MP 200 mg/d per os days 1—7. Due to the positive ethanol test heparin was administered at 2500 IU 4 times daily s.c.

The patient's status was extremely poor during the treatment. She had fever, severe hemorrhagic diathesis as multiple hemorrhages in the skin and mucosa, persistent nasal bleeding, melena. Leukopenia $0.4 \times 10^9/л$ occurred already on the next day after treatment cessation. Active supportive and antibacterial therapy was unsuccessful. On 26th March jaundice and biochemical signs of toxic hepatitis appeared. The patient died on April 1st. Autopsy discovered acute myeloblastic leukemia with involvement of bone marrow, thymus, spleen; enteritis, multiple hemorrhages in the skin and gastrointestinal serosa; fluid blood in stomach and intestine; bilateral hemorrhagic pneumonia; hydrothorax, anemia, jaundice.

D i s c u s s i o n. The Cytogenetic Laboratory of the CRC has performed study of 164 cases of acute non-lymphoblastic leukemia. 38 of them had translocation t(8;21) and 11 — translocation (15;17). Combination of specific translocation (8;21) and (8;17) was revealed only in the above-mentioned case. Both abnormalities were detected in the same leukemic cells. Hemorrhagic symptoms were the main clinical manifestations though being non-typical for M2 acute leukemia with translocation t(8;21). These symptoms are mainly found in acute promyelocytic leukemia often characterized by translocation t(15;17).

Two question may arise: 1) whether the hemorrhagic syndrome in this patient is a consequence of a rearrangement of the chromosome 17 long arm, and 2) in what site of chromosome 17 the rearrangement occurs. The breakage might damage a DNA site specific for myeloblastic rather than promyelocytic leukemia [19]. In this case the chromosomal alterations detected could be considered a variant of translocation (8;21). Com-

теза — множественные кровоизлияния в кожу и слизистые оболочки, постоянные интенсивные носовые кровотечения, частый жидкий стул темного цвета. Уже на следующий день после окончания химиотерапии у больной отмечена цитопения: лейкоциты $0,4 \cdot 10^9/\text{л}$. Проводилась активная заместительная и антибактериальная терапия, однако состояние больной продолжало ухудшаться. 26 марта появилась желтушность кожи и склер и одновременно были обнаружены биохимические признаки токсического поражения печени — повышение билирубина и трансаминаз в сыворотке крови. Несмотря на проводимые лечебные мероприятия, 1 апреля наступила смерть больной. На аутопсии: острый миелобластный лейкоз с поражением костного мозга плоских и трубчатых костей, тимуса, селезенки. Катаральный энтерит, множественные кровоизлияния в кожу, серозные оболочки желудочно-кишечного тракта, кровь в просвете желудка и кишечника. Двусторонняя нижнедолевая геморрагическая пневмония. Гидроторакс, анемия, желтуха. Смерть больной наступила от прогрессирования основного заболевания, главным проявлением которого были анемия и геморрагический синдром.

Обсуждение. К настоящему времени в цитогенетической лаборатории ОНЦ исследовано 164 больных с острым нелимфобластными лейкозами. Из них у 38 обнаружена транслокация $t(8; 21)$, у 11 — транслокация $(15; 17)$. В вышеприведенном случае наблюдалось сочетание специфической транслокации $(8; 21)$ с транслокацией $(8; 17)$. Обе аномалии обнаружены в одних и тех же лейкозных клетках. В клинической картине заболевания доминировали геморрагические проявления, не типичные для М2-варианта острого лейкоза с транслокацией $t(8; 21)$, но, как правило, встречающиеся при остром промиелоцитарном лейкозе, для которого характерна транслокация $t(15; 17)$.

Возникают два вопроса: 1) не был ли геморрагический синдром у данной больной связан с перестройкой длинного плеча хромосомы 17? и 2) в каком именно участке хромосомы 17 произошла эта перестройка? Не исключено, что разрыв прошел через тот участок ДНК, в котором описаны нарушения при миелобластном, а не при промиелоцитарном лейкозе [19]. В таком случае наблюдавшиеся хромосомные изменения можно было бы считать вариантом транслокации $(8; 21)$. Известно, что сложные (трех- или четырехчленные) транслокации, так же как и типичная $t(8; 21)$, обнаруживаются у больных с М2-вариантом острого лейкоза и изредка при других формах острого нелимфобластного лейкоза — М1, М4 или М5 [15, 18, 20, 26, 35, 37—39]. По клинко-морфологическим особенностям М2-вариант острого лейкоза представляет собой довольно четко очерченную форму [4, 37]. У описываемой больной был именно М2-вариант острого лейкоза, и только резко выраженный геморрагический синдром отличал этот случай от большинства лейкозов с транслокацией $(8; 21)$. Однако геморрагический синдром не может служить решающим диагностическим критерием, поскольку выраженная кровоточивость иногда бывает и при миелобластном лейкозе.

Можно выдвинуть и другое предположение: наблюдавшаяся транслокация $t(8; 17)$ представляла собой вариант транслокации $t(15; 17)$, характерной для острого

plex (three- or four-chromosome) translocations as well as typical $t(8; 21)$ translocation are found sometimes in М2 acute leukemia and occasionally in other forms of acute non-lymphoblastic leukemia such as М1, М4 or М5 [15, 18, 20, 26, 35, 37—39]. The clinical and morphological patterns of М2 acute leukemia are quite distinct [4, 37]. The case presented is a typical М2 acute leukemia. Pronounced hemorrhagic syndrome is the only feature distinguishing it from most leukemia cases with translocation $(8; 21)$. However, the hemorrhagic syndrome is sometimes observed in myeloblastic leukemia too.

Another suggestion is that the detected translocation $t(8; 17)$ is a variant of translocation $t(15; 17)$ characteristic of acute promyelocytic leukemia. In this case the hemorrhagic syndrome is a typical disease manifestation. There are many reports on typical and complex variants of translocation $(15; 17)$ in promyelocytic leukemia [7, 9, 27, 33, 36, 44]. The absence of morphological signs of promyelocytic leukemia does not contradict this suggestion. According to the published data [5, 10, 14, 25] in cases with two specific chromosomal translocations in leukemic cells the degree of blast differentiation usually corresponds to the translocation characteristic of less "mature" leukemia.

It is known that not all genomic alterations can be identified microscopically. Complex translocation $(8; 15; 17)$ in the patient's leukemic cells can hardly be excluded without a special molecular genetic study. Molecular genetic analysis only can answer whether breakage in the chromosome 17 long arm involves the gene RAR- to form a chimeric gene RAR- α /MYL coding a specific protein characteristic of promyelocytic leukemia, i.e. whether translocation $(15; 17)$ occurred [2, 8, 21, 41, 1].

Now we cannot answer whether the hemorrhagic syndrome in the case presented is associated with rearrangement of the chromosome 17 long arm. The reports on myeloblastic leukemia with rearrangements in q21-q23 segment of the chromosome 17 long arm do not contain data concerning hemorrhagic syndrome. We have also failed to find such data in case reports describing karyotypic alterations similar to abnormalities in the patient P.E. [18, 35, 37].

We hope that further accumulation of facts and comparison of the morphological, clinical, cytogenetic and molecular genetic findings will elucidate whether hemorrhagic syndrome at least in some cases of myeloblastic leukemia is associated with rearrangement in segment q21-q23 of the chromosome 17 long arm.

Литература / References

1. Копнин Б.П. // Арх. пат. — 1990. — Вып. 9. — С. 3-11.
2. Alcalay M., Zangrili P.P., Pandolfi L. et al. // Proc. nat. Acad. Sci USA. — 1991. — Vol. 88. — P. 1977-1981.
3. Bennet J.M., Catovsky D., Daniel M.T. // Ann. intern. Med. — 1985. — Vol. 103. — P. 626-629.
4. Berger R., Bernheim A., Daniel M. et al. // Blood Cells. — 1981. —

промиелоцитарного лейкоза. В таком случае геморрагический синдром можно было бы рассматривать как типичное проявление болезни. В литературе неоднократно сообщалось об атипичных и сложных вариантах транслокации (15; 17) при промиелоцитарном лейкозе [7, 9, 27, 33, 36, 44]. Отсутствие морфологических признаков промиелоцитарного лейкоза не противоречит этому предположению. Судя по данным литературы [5, 10, 14, 25], в наблюдениях, касающихся лейкозных клеток, содержащих одновременно две специфические хромосомные транслокации, уровень дифференцировки бластных клеток обычно соответствовал одной из двух транслокаций — той, которая характерна для менее "зрелых" лейкозов.

Известно, что не все изменения генома идентифицируются микроскопически, поэтому невозможно без молекулярно-генетических исследований исключить наличие в лейкозных клетках больной П.Е. сочетание транслокации (8; 21) со сложной транслокацией (8; 15; 17). Ведь изменения хромосомы 15, характерные для промиелоцитарного лейкоза, могли остаться нераспознанными при цитогенетическом анализе. Только молекулярно-генетические исследования дали бы прямой ответ на вопрос, прошел ли разрыв в длинном плече хромосомы 17 через ген RAR- α и образовался ли слитный RAR- α /MYL, кодирующий специфический белок, характерный для промиелоцитарного лейкоза, т. е. произошла ли транслокация (15; 17) [2, 8, 21, 41, 1].

К сожалению, в настоящее время мы не можем ответить на вопрос, был ли связан геморрагический синдром в данном случае с перестройкой длинного плеча хромосомы 17. В литературе нет сведений о наличии или отсутствии геморрагических проявлений у большинства больных с миелобластными лейкозами в тех случаях, где были обнаружены перестройки длинного плеча хромосомы 17 в сегменте $q21=q23$. Мы не нашли этих данных и в сообщениях о больных, у которых выявлены изменения кариотипа, сходные с аномалиями, обнаруженными у больной П.Е. [18, 35, 37].

Возможно, накопление большего материала и сопоставление результатов морфологических, клинических, цитогенетических и молекулярно-генетических исследований позволит ответить на вопрос, связан ли геморрагический синдром при остром миелобластном лейкозе, хотя бы в части случаев, с перестройкой длинного плеча хромосомы 17 в сегменте $q 21=q 23$.

1981. — Vol. 7. — P. 287-292.
5. Berger R., Bernheim A., Daniel M. et al. // Cancer Genet. Cytogenet. — 1983. — Vol. 8. — P. 149-152.
 6. Berger R., Bernheim A., Daniel M. et al. // Ibid. — 1988. — Vol. 29. — P. 9-22.
 7. Barnstein R., Mendelov B., Pinto M.R. et al. // Brit. J. Haemat. — 1980. — Vol. 46. — P. 311-314.
 8. Borrow J., Goddard A.D., Sheer D. // Science. — 1990. — Vol. 249. — P. 1577-1580.
 9. Callen D.F., Dale B.M., Sage R.E. et al. // Cancer Genet. Cytogenet. — 1985. — Vol. 16. — P. 45-48.
 10. Castaigne S.R., Berger V., Jolly M.T. et al. // Cancer (Philad.) —

1984. — Vol. 54. — P. 2409-2413.
11. Fitzgerald P.D., Morris C.M., Furasier G.J. et al. // Cancer Genet. Cytogenet. — 1983. — Vol. 8. — P. 51-66.
12. The Fourth International Workshop on Chromosomes in Leukemia // Ibid. — 1984. — Vol. 11. — P. 249-360.
13. Garson O.M., Hagemeijer A., Sakurai M. et al. // Ibid. — 1989. — Vol. 40. — P. 187-202.
14. Hogg D.W., Misawa C.A., Schiffer C.A., Testa J.R. // Leuk. Res. — 1984. — Vol. 8. — P. 1019-1023.
15. Hustinx J.W.J., Burghowts J.T.V., Scheres J.M.J.C., Smits A.P.T. // Cancer (Philad.). — 1980. — Vol. 45. — P. 285-288.
16. Larson R.A., Le Beau M.M., Vardiman J.W. et al. // Cancer Genet. Cytogenet. — 1983. — Vol. 10. — P. 219-236.
17. Larson R.A., Kondo K., Vardiman J.W. et al. // Amer. J. Med. — 1985. — Vol. 76. — P. 827-841.
18. Lindgren V., Rowley J.D. // Nature. — 1977. — Vol. 266. — P. 744-745.
19. Longo L., Donti E., Mencarelli A. et al. // Oncogene. — 1990. — Vol. 5. — P. 1557-1563.
20. Mamaev N., Mamaeva S. // Cancer Genet. Cytogenet. — 1985. — Vol. 18. — P. 101-105.
21. Miller W.H. Jr., Warrell R.P. Jr., Frankel S.R. et al. // J. nat. Cancer Inst. — 1990. — Vol. 82. — P. 1932-1933.
22. Misawa S., Lee E., Schiffer C.A. et al. // Blood. — 1986. — Vol. 67. — P. 270-274.
23. Mitelman F. // Catalog of chromosome aberrations in cancer. — 2nd ed. — New York, 1985.
24. Mitelman F. // Catalog of chromosome aberrations in cancer. — 3rd ed. — New York, 1986.
25. Mufti G.J., Hamblin T.I., Oscier D.G., Johnson S. // Blood. — 1983. — Vol. 62. — P. 1142-1144.
26. Oguma N., Misawa S., Testa J.R. // Amer. J. Hemat. — 1983. — Vol. 15. — P. 291-396.
27. Prigogina E.L., Fleischman E.W., Puchcova G.P. et al. // Humm. Genet. — 1979. — Vol. 53. — P. 5-16.
28. Rowley J.D. // Ann. Genet. — 1973. — Vol. 16. — P. 109-112.
29. Rowley J.D., Golomb H., Dougherty C. // Lancet. — 1977. — Vol. 1. — P. 549-550.
30. Rowley J.D., Golomb H., Vardiman J.W. // Blood. — 1981. — Vol. 58. — P. 759-767.
31. Sakurai M., Oshimura M., Kakati S., Sanberg A.A. // Lancet. — 1974. — Vol. 2. — P. 227-228.
32. Sakurai M., Kaneko Y., Abe R. // Cancer Genet. Cytogenet. — 1982. — Vol. 6. — P. 143-152.
33. Schwartz J.G., Clare N., Hansen K. et al. // Ibid. — 1986. — Vol. 20. — P. 89-93.
34. The Second International Workshop on Chromosomes in Leukemia // Ibid. — 1980. Vol. 2. — P. 89-113.
35. Slater R.M., Behrendt H., deWaal F.C. // Pediat. Res. — 1983. — Vol. 17. — P. 398-405.
36. Somoda Y., Misawa S., Maekawa T. et al. // Cancer Genet. Cytogenet. — 1985. — Vol. 17. — P. 61-67.
37. Swirsky D.M., Li Y.S., Matthews J.G. et al. // Brit. J. Haemat. — 1984. — Vol. 56. — P. 199-213.
38. Taguchi H., Kitagawa M., Yamashita M. et al. // Cancer Genet. Cytogenet. — 1986. — Vol. 23. — P. 219-223.
39. Testa J.R., Mintz U., Rowley J.D. et al. // Cancer Res. — 1979. — Vol. 39. — P. 3619-3627.
40. Testa J.R., Misawa S., Oguma N. et al. // Ibid. — 1985. — Vol. 45. — P. 430-434.
41. deThe H., Chomienne C., Lanotte M. et al. // Nature. — 1990. — Vol. 347. — P. 558-561.
42. Van den Berghe H., Louwagie A., Droekaert-van Orshoven A. et al. // Cancer (Philad.). — 1979. — Vol. 43. — P. 558-562.
43. Zaccaria A., Rosti G., Testoni N. // Nouv. Rev. Franc. Hemat. — 1982. — Vol. 24. — P. 389-390.
44. Yamada K., Sugimoto E., Amano M. et al. // Cancer Genet. Cytogenet. — 1983. — Vol. 9. — P. 93-99.

Поступила 09.01.92 / Submitted 09.01.92.