

16

Classification

Les classifications des hémopathies se sont succédées depuis le début des années 1970 pour aboutir à une classification internationale consensuelle publiée en 2000 sous l'égide de l'Organisation mondiale de la santé (Jaffe et coll., 2001). Cette nouvelle classification tient compte du tissu d'origine de la prolifération, lymphoïde ou myéloïde, puis des éléments cliniques, morphologiques ou histologiques, immunophénotypiques, génétiques et moléculaires pour définir chaque entité.

Hémopathies malignes du tissu myéloïde

On distingue quatre grandes catégories de proliférations myéloïdes : les syndromes myéloprolifératifs chroniques, les syndromes myélodysplasiques, une catégorie regroupant des entités intermédiaires dénommée « syndromes myélodysplasiques/myéloprolifératifs » et les leucémies aiguës myéloïdes. Les entités appartenant à chacune de ces catégories sont listées dans le tableau 16.I.

Les proliférations myéloïdes se développent à partir des cellules souches myéloïdes à différentes étapes de leur différenciation. Elles sont dues à la conjonction d'une augmentation de la prolifération et à une résistance au phénomène de mort programmée (Evan et Vousden, 2001). À ces deux phénomènes s'ajoutent des anomalies de la différenciation pouvant aller jusqu'au blocage complet. Dans les syndromes myéloprolifératifs on observe une prolifération d'une ou plusieurs lignées myéloïdes sans blocage de différenciation ; dans les syndromes myélodysplasiques, il y a une augmentation de la prolifération cellulaire avec une anomalies de différenciation et un avortement intramédullaire des cellules ; dans les leucémies aiguës myéloïdes il existe un blocage complet de la différenciation accompagné d'une augmentation de la prolifération cellulaire. Ces éléments expliquent les principaux signes biologiques que l'on observe dans chacune de ces trois catégories : dans les syndromes myéloprolifératifs, une augmentation des cellules sanguines « normales », dans les syndromes myélodysplasiques, une diminution de ces cellules dans le sang contrastant avec un tissu médullaire

Tableau 16.1 : Hémopathies malignes du tissu myéloïde selon les classifications ICD-O-3 (OMS) et proportions relatives chez les adultes selon les données du Registre des hémopathies malignes de Côte d'Or (1980-2002) et chez les enfants selon les données du Registre national des tumeurs de l'enfant

ICD-O-3	Hémopathies myéloïdes	Adulte (%)	Enfant (%)
	Syndromes myéloprolifératifs chroniques	12,1	0,9
9875/3	Leucémie myéloïde chronique		
9950/3	Polyglobulie de Vaquez		
9962/3	Thrombocytémie essentielle		
9961/3	Splénomégalie myéloïde		
	Syndromes myélodysplasiques	7,3	0,7
9980/3	Anémie réfractaire		
9982/3	Anémie réfractaire avec sidérobastes en couronne		
9983/3	Anémie réfractaire avec excès de blastes		
9986/3	Syndrome 5q -		
9985/3	Cytopénie réfractaire avec dysplasies multilignées		
	Syndromes myélodysplasiques / myéloprolifératifs	3,2	1,9
9945/3	Leucémie myélomonocytaire chronique		1,0
9946/3	Leucémie myélomonocytaire chronique juvénile		0,9
9876/3	Leucémie myéloïde chronique atypique		
	Leucémies aiguës myéloïdes	9,2	11,9
	Avec anomalies cytogénétiques récurrentes		
9896/3	<i>t(8;21) (q22;q22), (AML1/ETO)</i>		
9866/3	<i>t(15;17) (q22;q12), (PML/RARα) (LAM3)</i>		
9871/3	<i>inv(16) (p13q32) ou t(16;16) (p13;q22) (CBFβ/MYH11)</i>		
9897/3	anomalie du 11q23 (MLL)		
9895/3	Avec dysplasies multilignées		
9920/3	Secondaires à des traitements		
	par des agents alkylants		
	par des inhibiteurs de la topoisomérase II		
	Autres		
9872/3	LAM peu différenciée (M0)		
9873/3	LAM sans maturation (M1)		
9874/3	LAM avec maturation (M2)		
9867/3	LA myélomonocytaire (M4)		
9891/3	LA monoblastique (M5)		
9840/3	LA erythroblastique (M6)		
9910/3	LA mégacaryoblastique (M7)		
9870/3	LA à basophiles		
9931/3	Panmyélose aiguë avec myélofibrose		
9930/3	Sarcome granulocytaire		
9805/3	LA avec ambiguïté de lignée		

très riche et enfin dans les leucémies aiguës myéloïdes, un envahissement médullaire et/ou sanguin par des cellules immatures ou blastes (figure 16.1).

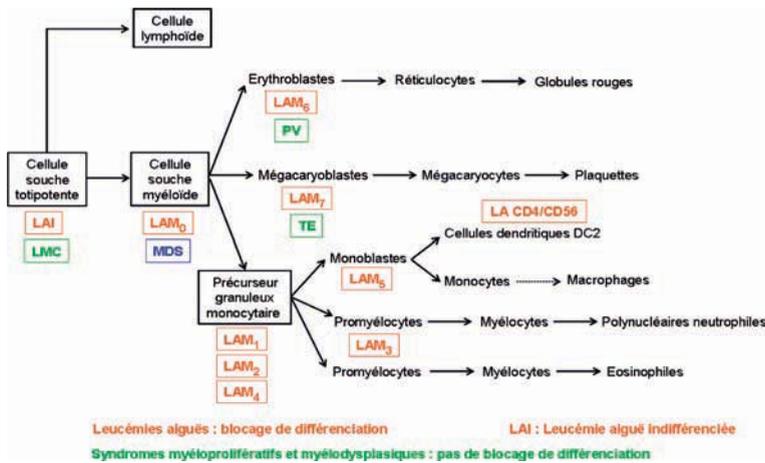


Figure 16.1 : Différenciation myéloïde normale et origine des différentes hémopathies myéloïdes

LAM : leucémie aiguë myéloïde ; LMC : leucémie myéloïde chronique ; PV : polyglobulie de Vaquez ; TE : thrombocythémie essentielle ; LAI : leucémie aiguë indifférenciée ; SMD : syndrome myélodysplasique

Syndromes myéloprolifératifs chroniques

Parmi les syndromes myéloprolifératifs chroniques, la leucémie myéloïde chronique est caractérisée depuis longtemps par l'existence dans toutes les cellules d'une translocation réciproque entre les bras longs des chromosomes 9 et 22. Cette translocation, découverte à Philadelphie en 1960 (Nowell et Hungerford, 1960) juxtapose les gènes *Abl* du chromosome 9 et *Bcr* du chromosome 22. Le gène hybride ainsi constitué produit, par l'intermédiaire d'un ARN messager, une protéine anormale qui possède une forte activité tyrosine kinase responsable de modifications de la prolifération cellulaire. Cette fonction de la protéine chimérique est à l'origine des nouveaux outils thérapeutiques doués d'une activité anti tyrosine kinase (Borthakpur et Cortes, 2004). Dans les autres syndromes myéloprolifératifs chroniques, les critères diagnostiques ont toujours été plus délicats à établir avec certitude du fait de possibles évolutions de l'un vers l'autre et de nombreuses formes frontières. La découverte très récente d'une mutation du gène *Jak2*, également responsable de la synthèse d'une kinase, dans 95 % des polyglobulies de Vaquez et 30 % environ des thrombocythémies essentielles, risque de modifier la classification diagnostique dans l'avenir et ouvre la voie à de nouvelles prises en charge thérapeutiques (James et coll., 2005).

Syndromes myélodysplasiques

Les syndromes myélodysplasiques sont des affections survenant à un âge moyen de 73 ans, ce qui en fait des affections qui devraient être de plus en plus fréquentes en raison du vieillissement de la population. Ils sont caractérisés par des anomalies cytologiques plus ou moins marquées dans une moelle hématopoïétique de richesse augmentée contrastant avec une ou plusieurs cytopénies sanguines. Selon le stade, il existe une proportion plus ou moins élevée de blastes médullaires ou une anomalie cytogénétique. En fonction de ces critères, on distingue différentes entités qui peuvent toutes évoluer plus ou moins rapidement vers une leucémie aiguë myéloïde. Ainsi le taux de transformation des anémies réfractaires est de 17 % à 5 ans alors que celui des anémies réfractaires avec excès de blastes est de 39 % (Maynadié et coll., 1996). Les éléments pronostiques essentiels pris en compte par l'*International Prognostic Scoring System* (IPSS) dans ces pathologies sont le nombre de cytopénies, le niveau de la blastose médullaire et les anomalies du caryotype (Greenberg et coll., 1997). Au delà de 20 % de blastes médullaires, on considère actuellement qu'il s'agit d'une leucémie aiguë (Jaffe et coll., 2001).

Leucémies aiguës myéloïdes

Les leucémies aiguës myéloïdes ont fait l'objet de modifications sensibles de leur classification en 2001 (Jaffe et coll., 2001). Le premier élément a été l'abaissement du seuil de blastes à 20 % permettant de les définir ce qui a permis d'intégrer certains syndromes myélodysplasiques particulièrement évolutifs. Le second a été la définition de quatre entités caractérisées par les anomalies cytogénétiques et moléculaires : translocation (15 ; 17), translocation (8 ; 21), inversion du chromosome 16 ou translocation (16 ; 16) et anomalie du 11q2.3 (tableau 16.I). Un troisième élément a été la prise en compte du caractère secondaire à une thérapeutique de la prolifération en raison de leurs circonstances de survenue et de leur pronostic particulièrement péjoratif. Le quatrième nouveau critère est la prise en compte de la notion d'anomalies cytologiques multiples ou dysmyélopoïèse.

Hémopathies malignes du tissu lymphoïde

Dans le tissu lymphoïde, on distingue tout d'abord les proliférations développées à partir des cellules lymphoïdes B de celles développées à partir des cellules lymphoïdes T ou *Natural-Killer*. Les différentes formes de lymphomes de Hodgkin restent classées à part, bien qu'ayant une origine lymphoïde B, en raison de leurs caractéristiques cliniques et histopathologiques très particulières.

Au sein des proliférations B ou T, il faut distinguer les proliférations développées à partir de cellules immatures donnant des leucémies aiguës ou des

lymphomes lymphoblastiques, des proliférations développées à partir des cellules matures qui sont de loin les plus nombreuses et les plus variées (tableau 16.II).

Tableau 16.II : Hémopathies malignes du tissu lymphoïde selon les classifications ICD-O-3 (OMS) et proportions relatives chez les adultes selon les données du Registre des hémopathies malignes de Côte d'Or (1980-2002) et chez les enfants selon les données du Registre national des tumeurs de l'enfant

ICD-O-3	Hémopathies lymphoïdes	Adulte (%)	Enfant (%)
9727-8/3, 9835-6-7/3	Leucémies aiguës lymphoblastiques/lymphomes lymphoblastiques	1,5	57,7
	Hémopathies B matures	56,6	12,6
9670/3, 9823/3	Leucémie lymphoïde chronique/lymphome lymphocytaire	16,6	
9833/3	Leucémie polylmphocytaire B		
9689/3	Lymphome splénique à lymphocytes villeux		
9940/3	Leucémie à tricholeucocytes	1,1	
9732/3	Myélome multiple et variant	12	
9762/3	Maladies des chaînes lourdes		
9699/3	Lymphome associé aux muqueuses : MALT extranodal		
9699/3	Lymphome de la zone marginale nodal		
9690-1-5-8/3	Lymphome folliculaire	5,4	
9680/3	Lymphome diffus à grandes cellules B	9,3	1,8
9687/3, 9826/3	Lymphome de Burkitt		10,7
	Hémopathies T/NK matures	4,0	3,0
9834/3	Leucémie polylmphocytaire T		
9831/3	Leucémie à lymphocytes à grains T		
9827/3	Leucémie/lymphome T de l'adulte (HTLV1)		
9700/3	Mycosis fungoïde	1,5	
9701/3	Syndrome de Sezary		
9718/3	Atteintes cutanées primitives CD30+		
9708/3	Lymphome T sous-cutané de type panniculite		
9719/3	Lymphome T/NK extra-nodal de type nasal		
9709/3	Lymphomes T cutanés autres		
9714/3	Lymphome T ou nul anaplasique à grandes cellules		
9650/3 à 9667/3	Lymphomes de Hodgkin	6	12,0
	Lymphomes de Hodgkin classiques		
	Lymphome de Hodgkin nodulaire à prédominance lymphocytaire		

Leucémies aiguës lymphoblastiques

Les leucémies aiguës lymphoblastiques B ou T, si elles sont toutes développées à partir de cellules immatures, le sont à partir de précurseurs ayant 4

niveaux de différenciation distincts dont les phénotypes immunologiques ont été définis par l'*European Group for Immunology of Leukemia* (EGIL) (tableau 16.III) (Béné et coll., 1995). Ces proliférations sont parfois porteuses d'anomalies cytogénétiques ayant une valeur pronostique importante qui entraîne une prise en charge thérapeutique différente. Les anomalies de bon pronostic sont l'hyperdiploïdie entre 51 et 65 chromosomes et la translocation (12 ; 21) (p13 ; q22) qui juxtapose les gènes TEL et AML-1. Elles sont heureusement celles qui sont le plus largement retrouvées puisque présentes dans plus de la moitié des cas. Au contraire, une hypodiploïdie, une translocation (9 ; 22) (q34 ; q11.2) juxtaposant les gènes BCR et ABL, une translocation (4 ; 11) (q21 ; q23) responsable de la fusion du gène MLL et du gène AF4 ou une translocation (1 ; 19) (q23 ; p13.3) juxtaposant les gènes E2A et PBX sont des anomalies de mauvais pronostic. D'autres anomalies peuvent être retrouvées qui sont associées à un pronostic intermédiaire.

Tableau 16.III : Classification immunophénotypique des leucémies aiguës lymphoblastiques selon l'*European Group for Immunology of Leukemia* (EGIL) (d'après Béné et coll., 1995)

Lignée B : toujours C19+ et/ou CD79+ et/ou CD22+	
BI (pro-B)	Pas d'autre marqueur B
BII (B commune)	CD10+
BIII (pré-B)	Chaîne μ intracytoplasmique
BIV (B mature)	Chaîne légère Kappa ou Lambda en surface
Lignée T : toujours CD3+ en intracytoplasmique ou en surface	
TI (pro-T)	CD7+
TII (pré-T)	CD2+ et/ou CD5+ et/ou CD8+
T-III (T cortical)	CD1a+
T-IV (T mature)	CD3+ en surface, CD1a-
a : α/β T	TCR α/β +
b : γ/δ T	TCR γ/δ +

Hémopathies lymphoïdes B matures

Les cellules lymphoïdes matures à partir desquelles sont développées les autres hémopathies lymphoïdes sont des cellules qui ont été le plus souvent en contact avec un antigène spécifique. La différenciation lymphoïde B est soumise à cette rencontre avec l'antigène qui se traduit sur le plan moléculaire par des mutations des gènes VDJ des chaînes des immunoglobulines dans les cellules B et par la sécrétion d'immunoglobulines spécifiques. Cette différenciation a lieu dans le centre germinatif du follicule lymphoïde du ganglion ou de la rate (figure 16.2). À chacune des étapes de cette différenciation caractérisée par des remaniements géniques importants et un fort

potentiel prolifératif, des erreurs peuvent se produire qui aboutissent à la prolifération d'un clone lymphoïde malin.

La leucémie lymphoïde chronique B (LLC) est la plus fréquente de ces proliférations et un débat se poursuit encore quant à son origine véritable. En raison de l'existence de cas sans ou avec mutation des zones VDJ des gènes des immunoglobulines, on a pensé que cette prolifération pouvait avoir une double origine : soit une cellule naïve en amont du centre germinatif soit une cellule post centre germinatif ou mémoire (Küppers et coll., 1999) (figure 16.2). L'analyse de l'expression d'un très grand nombre de gènes semble montrer que les LLC sont toutes développées à partir de cellules ayant rencontré l'antigène et donc des cellules mémoire (Klein et coll., 2001 ; Ghia et coll., 2005). Quoi qu'il en soit, la valeur pronostique du statut mutationnel des gènes des immunoglobulines reste très importante avec un pronostic bien meilleur des formes mutées que des formes non mutées (Vasconcelos et coll., 2003). D'autres marqueurs biologiques comme l'expression du CD38 et celle de ZAP-70 ont été proposées mais n'ont pas encore fait la preuve de leur efficacité ou de leur faisabilité (Crespo et coll., 2003).

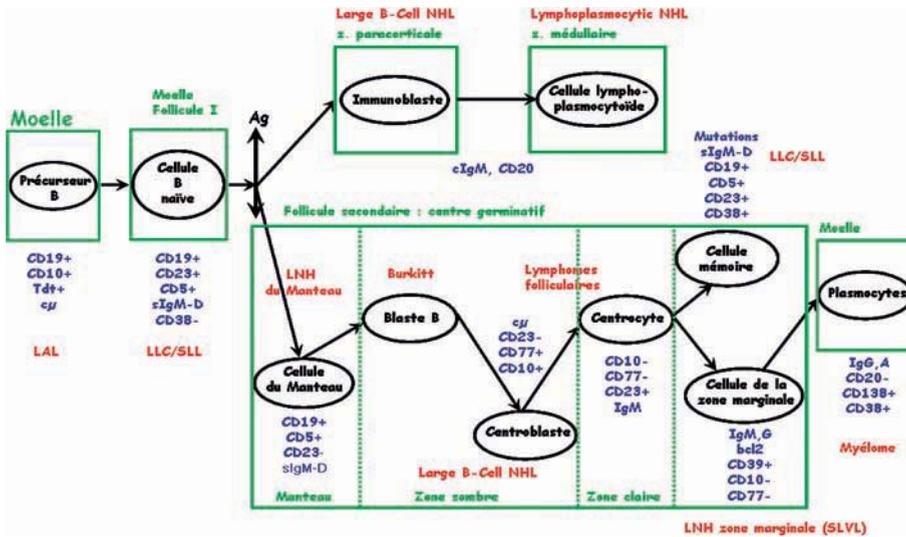


Figure 16.2 : Différenciation du tissu lymphoïde B normal et origine des différentes hémopathies lymphoïdes B

LAL : leucémie aiguë lymphoblastique ; LLC/SLL : leucémie lymphoïde chronique/lymphome lymphocytaire ; LBDGC : lymphome B diffus à grandes cellules

C'est le myélome multiple qui est ensuite l'entité la plus fréquente. Cette pathologie est parfois précédée par une sécrétion d'immunoglobuline

monoclonale bénigne sans traduction clinique et la distinction avec un stade précoce et indolent d'un myélome est parfois délicate à faire. Les formes plus avancées ont un retentissement clinique particulier marqué souvent par une atteinte osseuse à type de lyse osseuse, une insuffisance rénale et une hypercalcémie. Des anomalies cytogénétiques ont été décrites dans les plasmocytes malins qui sont de mauvais pronostic comme les délétions du 13q14 et du 17p13 (Konigsberg et coll., 2000). De nouvelles prises en charge thérapeutiques ont été décrites ces dernières années utilisant notamment la thalidomide et le bortezomib (Velcade®) (Singhal et coll., 1999) cependant l'affection reste encore d'assez mauvais pronostic avec une survie relative de 42 % à 5 ans (Bossard et coll., 2007).

Les autres entités les plus fréquentes sont les lymphomes B diffus à grandes cellules dont il existe différentes formes histologiques avec des phénotypes immunologiques particuliers. Les nouvelles techniques d'étude d'expression génique par *DNA micro-array* ont permis de distinguer trois catégories distinctes : des proliférations ayant un profil d'expression génique identique à celui de cellules du centre germinatif, des proliférations dont le profil est au contraire semblable à celui des cellules lymphoïdes B sanguines activées et des proliférations intermédiaires (Alizadeh et coll., 2000). Ces proliférations sont le plus souvent agressives mais elles ont une chimio-sensibilité assez importante qui leur permet d'avoir un pronostic globalement moins inquiétant. Les éléments pronostiques essentiels sont l'âge, le taux de lactico-déshydrogénase (LDH), le *Performance Status*, le stade clinique et la localisation extra ganglionnaire regroupés dans un système de score international (Armitage et coll., 1998).

Les lymphomes folliculaires sont aussi relativement fréquents. Sur le plan histologique, on distingue trois grades en fonction de la proportion respective de centrocytes et de centroblastes. Le diagnostic différentiel est parfois difficile entre un grade 3 et un lymphome B diffus à grandes cellules d'autant que la transformation d'un lymphome folliculaire en lymphome B diffus à grandes cellules n'est pas rare. Les lymphomes folliculaires sont caractérisés dans près de 80 % des cas par la translocation (14 ; 18) (q32 ; q21) (Horsman et coll., 1995). Une trisomie 7 ou 18, une anomalie en 3q27 ou en 6q23-26 ou du 17p peuvent être présentes, les deux dernières étant associées à un mauvais pronostic (Tilly et coll., 1994). Sur le plan génique, il existe des réarrangements du gène *BCL2* dans 80 % des cas, des mutations ou des réarrangements de *BCL6*. Ces lymphomes sont ceux qui ont pour l'instant bénéficié des progrès les plus marquants en terme de prise en charge thérapeutique avec la mise au point d'anticorps humanisés dirigés spécifiquement contre des antigènes exprimés sur les cellules lymphoïdes B comme le CD20 ou le CD52 (Plosker et Figgitt, 2003).

Les autres formes de lymphomes sont moins fréquentes (tableau 16.II). Certaines sont très caractéristiques comme le lymphome de Burkitt dans

lequel il existe un aspect cytologique particulier des cellules malignes, un phénotype de cellules B mûres avec expression du CD10, une anomalie cytogénétique et moléculaire impliquant le gène MYC en 8q24 et les gènes des chaînes lourdes ou légères des immunoglobulines en 14q32, en 2q11 ou en 22q11. Cette prolifération de cellules du centre germinatif est très souvent associé au virus d'Epstein-Barr (EBV) qui est retrouvé dans tous les cas endémiques africains mais dans moins de 30 % des cas sporadiques rencontrés dans les autres régions du monde (Anwar et coll., 1995 ; Tao et coll., 1998). Les lymphomes du manteau sont développés à partir des cellules du manteau du centre germinatif qui ne présentent pas de mutation des zones variables des gènes des immunoglobulines. Leur phénotype immunologique est proche de celui de la leucémie lymphoïde chronique B et on retrouve dans 75 % des cas une translocation (11 ; 14)(q32 ; q32) qui entraîne la juxtaposition des gènes des chaînes lourdes des immunoglobulines et de la cycline D1 responsable d'une hyperexpression de cette molécule (Vandenberghe et coll., 1991).

Hémopathies lymphoïdes T

Les proliférations lymphoïdes T sont plus rares dans les pays de l'Ouest. La principale entité est le mycosis fungoïde qui est une prolifération de lymphocytes T CD4+ de localisation cutanée, suivie par les lymphomes T périphériques qui regroupent de toute évidence de nombreuses entités distinctes. Un tableau est là aussi très caractéristique, il s'agit de la leucémie/lymphome T de l'adulte (ATLL) qui est diagnostiquée dans les populations issues du sud de l'archipel japonais et des Caraïbes et qui est due à l'infection par le virus HTLV-1 (Shimoyana, 1991).

Lymphomes de Hodgkin

Les maladies de Hodgkin sont maintenant considérées comme des lymphomes depuis que l'on connaît l'origine lymphoïde B des cellules malignes dont la présence définit cette maladie. En effet, les lymphomes de Hodgkin sont définis par la présence de rares cellules de Reed-Sternberg ou de Hodgkin. Ces cellules anormales entraînent une réaction lymphocytaire non maligne dont la nature permet de classer les différentes formes. La dernière classification distingue ainsi deux grandes catégories : les formes classiques des lymphomes de Hodgkin dont on connaît quatre entités et les lymphomes hodgkiniens nodulaires à prédominance lymphocytaire connus sous le nom de paragranulome. Les lymphomes de Hodgkin sont des affections dont l'incidence dans le temps est très stable ce qui les oppose aux lymphomes malins non hodgkiniens (LNH) qui sont en augmentation constante depuis plus de 30 ans et qui se classent maintenant au 7^e rang des cancers humains.

Lymphomes non hodgkiniens

Les lymphomes non hodgkiniens sont classiquement regroupés en lymphomes malins agressifs (lymphomes ganglionnaires ou extraganglionnaires ayant une présentation agressive) et en lymphomes non hodgkiniens indolents. Ils sont mentionnés dans le tableau 16.II selon leur phénotype B ou T.

BIBLIOGRAPHIE

ALIZADEH AA, EISEN MB, DAVIS RE, MA C, LOSSOS IS, et coll. Distinct types of diffuse large B-cell lymphoma identified by gene expression profiling. *Nature* 2000, **403** : 503-511

ANDERSON KC. New drugs for multiple myeloma. *Clin Adv Hematol Oncol* 2006, **8** : 592-594

ANWAR N, KINGMA DW, BLOCH AR, MOURAD M, RAFFELD M, et coll. The investigation of Epstein-Barr viral sequences in 41 cases of Burkitt's lymphoma from Egypt: epidemiologic correlations. *Cancer* 1995, **76** : 1245-1252

ARMITAGE JO, WEISENBURGER DD. New approach to classifying non-Hodgkin's lymphomas: clinical features of the major histologic subtypes. Non-Hodgkin's Lymphoma Classification Project. *J Clin Oncol* 1998, **16** : 2780-2795

BENE MC, CASTOLDI G, KNAPP W, LUDWIG WD, MATUTES E, et coll. Proposals for the immunological classification of acute leukemias. European Group for the Immunological Characterization of Leukemias (EGIL). *Leukemia* 1995, **9** : 1783-1786

BORTHAKUR G, CORTES JE. Imatinib mesylate in the treatment of chronic myelogenous leukemia. *Int J Hematol*. 2004, **79** : 411-419

BOSSARD N, VELTEN M, REMONTET L, BELOT A, MAAROUF N, et coll. Survival of cancer patients in France: A population-based study from The Association of the French Cancer Registries (FRANCIM). *Eur J Cancer* 2007, **43** : 149-160

CRESPO M, BOSCH F, VILLAMOR N, BELLOSILLO B, COLOMER D, et coll. ZAP-70 expression as a surrogate for immunoglobulin-variable-region mutations in chronic lymphocytic leukemia. *N Engl J Med* 2003, **348** : 1764-1775

EVAN GI, VOUSDEN KH. Proliferation, cell cycle and apoptosis in cancer. *Nature* 2001, **411** : 342-348

GERMING U, STRUPP C, KUNDGEN A, BOWEN D, AUL C, HAAS R, GATTERMANN N. No increase in age-specific incidence of myelodysplastic syndromes. *Haematologica* 2004, **89** : 905-910

GHIA P, STAMATOPOULOS K, BELESSI C, MORENO C, STELLA S, et coll. Geographic patterns and pathogenetic implications of IGHV gene usage in chronic lymphocytic leukemia: the lesson of the IGHV3-21 gene. *Blood* 2005, **105** : 1678-1685

GREENBERG P, COX C, LEBEAU MM, FENAUX P, MOREL P, et coll. International scoring system for evaluating prognosis in myelodysplastic syndromes. *Blood* 1997, **89** : 2079-2088 Erratum in: *Blood* 1998, **91** : 1100

HORSMAN DE, GASCOYNE RD, COUPLAND RW, COLDMAN AJ, ADOMAT SA. Comparison of cytogenetic analysis, southern analysis, and polymerase chain reaction for the detection of t(14 ; 18) in follicular lymphoma. *Am J Clin Pathol* 1995, **103** : 472-478

JAFFE ES, HARRIS NL, STEIN H, VARDIMAN JW. World Health Organization Classification of tumours. Pathology and genetics of tumours of haematopoietic and lymphoid tissues. IARC Press, Lyon 2001

JAMES C, UGO V, LE COUEDIC JP, STAERK J, DELHOMMEAU F, et coll. A unique clonal JAK2 mutation leading to constitutive signalling causes polycythaemia vera. *Nature* 2005, **434** : 1144-1148

KLEIN U, TU Y, STOLOVITZKY GA, MATTIOLI M, CATTORETTI G, HUSSON H, et coll. Gene expression profiling of B cell chronic lymphocytic leukemia reveals a homogeneous phenotype related to memory B cells. *J Exp Med* 2001, **194** : 1625-1638

KONIGSBERG R, ZOJER N, ACKERMANN J, KROMER E, KITTLER H, et coll. Predictive role of interphase cytogenetics for survival of patients with multiple myeloma. *J Clin Oncol* 2000, **18** : 804-812

KUPPERS R, KLEIN U, HANSMANN ML, RAJEWSKY K. Cellular origin of human B-cell lymphomas. *N Engl J Med* 1999, **341** : 1520-1529

MAYNADIE M, VERRERET C, MOSKOVITCHENKO P, MUGNERET F, PETRELLA T, CAILLOT D, CARLI PM. Epidemiological characteristics of myelodysplastic syndrome in a well-defined French population. *Br J Cancer* 1996, **74** : 288-290

NOWELL PC, HUNGERFORD DA. Chromosome studies on normal and leukemic human leukocytes. *J Natl Cancer Inst* 1960, **25** : 85-109

PLOSKER GL, FIGGITT DP. Rituximab: a review of its use in non-Hodgkin's lymphoma and chronic lymphocytic leukaemia. *Drugs* 2003, **63** : 803-843

SHIMOYAMA M. Diagnostic criteria and classification of clinical subtypes of adult T-cell leukaemia-lymphoma. A report from the Lymphoma Study Group (1984-87). *Br J Haematol* 1991, **79** : 428-437

SINGHAL S, MEHTA J, DESIKAN R, AYERS D, ROBERSON P, et coll. Antitumor activity of thalidomide in refractory multiple myeloma. *N Engl J Med* 1999, **341** : 1565-1571

TAO Q, ROBERTSON KD, MANN S, HILDESHEIM A, AMBINDER RF. Epstein-Barr virus (EBV) in endemic Burkitt's lymphoma: molecular analysis of primary tumor tissue. *Blood* 1998, **91** : 1373-1381 Erratum in: *Blood* 1998, **91** : 3091

TILLY H, ROSSI A, STAMATOULLAS A, LENORMAND B, BIGORGNE C, et coll. Prognostic value of chromosomal abnormalities in follicular lymphoma. *Blood* 1994, **84** : 1043-1049

VANDENBERGHE E, DE WOLF-PEETERS C, VAN DEN OORD J, WLODARSKA I, DELABIE J, et coll. Translocation (11;14): a cytogenetic anomaly associated with B-cell lymphomas of non-follicle centre cell lineage. *J Pathol* 1991, **163** : 13-18

VASCONCELOS Y, DAVI F, LEVY V, OPPEZZO P, MAGNAC C, et coll. Binet's staging system and VH genes are independent but complementary prognostic indicators in chronic lymphocytic leukemia. *J Clin Oncol* 2003, **21** : 3928-3932