

Biomarcadores genéticos de la leucemia linfoide aguda de linaje B

Genetic biomarkers of B-cell acute lymphoid leukemia

Kalia Lavaut Sánchez^{1*} <https://orcid.org/0000-0001-6906-2259>

Sheila González García¹ <https://orcid.org/0000-0003-1650-0272>

¹Instituto de Hematología e Inmunología. La Habana, Cuba.

*Autor para la correspondencia: rhematologia@infomed.sld.cu

RESUMEN

Introducción: La leucemia linfoide aguda es una proliferación y transformación maligna de las células progenitoras linfoides en la médula ósea, la sangre y los sitios extramedulares. Es la neoplasia más frecuente en la infancia. Constituye el 80 % de todas las leucemias agudas de la edad pediátrica y la más frecuente de las que se originan a partir del linaje de células B. Desde el punto de vista genético se presentan múltiples alteraciones moleculares y cromosómicas que son utilizadas para la estratificación pronóstica.

Objetivo: Describir los biomarcadores genéticos de la leucemia linfoide aguda de linaje B y su implicación pronóstica.

Métodos: Se realizó una revisión de la literatura en los idiomas inglés y español, a través del sitio web PubMed y el motor de búsqueda Google académico, de artículos publicados en los últimos cinco años. Se efectuaron un análisis y resumen de la bibliografía revisada.

Conclusiones: En la leucemia linfoide aguda de linaje B se detectan múltiples alteraciones citogenéticas como las traslocaciones t(9;22) y la t(12;21), rearrreglos en 11q23 que generan genes de fusión, así como otras aberraciones cromosómicas y mutaciones génicas. Este espectro genético involucra genes que participan en el desarrollo de las células linfoides y en la regulación del ciclo celular. El conocimiento de su biología, a partir del estudio de las alteraciones genéticas como biomarcadores predictivos, permite la estratificación de la leucemia linfoide aguda y la aplicación de tratamientos más personalizados para evitar recaídas.

Palabras clave: leucemia linfoide de células B; aneuploidías; traslocaciones; mutaciones.

ABSTRACT

Introduction: Acute lymphoid leukemia is a proliferation and malignant transformation of lymphoid progenitor cells in the bone marrow, blood and extramedullary sites. It is the most common neoplasm in childhood; it constitutes 80 % of all acute leukemias in children; and the most frequent of those that originate from the B cell lineage. From the genetic point of view, there are multiple molecular and chromosomal alterations.

Objective: To describe the genetic biomarkers of the disease and its prognostic implication.

Methods: A review of the literature in English and in Spanish was carried out, in the PubMed website and using the search engine of Google Scholar, for articles published in the last five years. We performed analysis and summary of the reviewed bibliography.

Conclusions: In acute lymphoid leukemia, multiple cytogenetic alterations are detected, such as translocation t(9;22), t(12;21), rearrangements in 11q23 that generate fusions genes as well as other chromosomal aberrations and gene mutation. This genetic spectrum involves genes that participate in the development of lymphoid cells and in the regulation of the cell cycle. Knowledge of its biology, based on the study of genetic alterations as predictive biomarkers, allows the stratification of Acute lymphoid leukemia and the application of more personalized treatments to avoid relapses.

Keywords: B-cell lymphoid leukemia; aneuploidies; translocations; mutations.

Recibido: 12/09/2022

Aceptado: 04/02/2023

Introducción

La leucemia linfocítica aguda (LLA) constituye una proliferación y transformación maligna de las células progenitoras linfocíticas de linaje B o T en la médula ósea, que puede expandirse hacia la sangre periférica y los órganos extramedulares. Es el cáncer pediátrico más frecuente, aunque también puede ocurrir en la etapa adulta.⁽¹⁾

La leucemia linfocítica aguda representa el 23 % de los diagnósticos de cáncer en niños menores de 15 años y el 75 % de todas las leucemias. En EE.UU. el 73 % de las leucemias diagnosticadas son LLA.⁽²⁾ En Cuba la incidencia anual de la LLA en menores de 15 años es de 18,3 casos por millón de habitantes.⁽³⁾

Está descrita la interacción entre factores de riesgos ambientales y la susceptibilidad genética a contraer la enfermedad. En estudios epidemiológicos se observa la influencia de ciertos factores como la exposición a radiaciones ionizantes, a los agentes pesticidas y solventes; así como a los virus Epstein Barr y el de la inmunodeficiencia humana (VIH).^(4,5) Algunos síndromes genéticos presentan mayor predisposición a la LLA como el síndrome de Down, la anemia de Fanconi, el síndrome de Bloom, la ataxia telangiectasia y el síndrome de Nijmegen.⁽⁶⁾

La leucemia es una consecuencia de la acumulación de alteraciones genómicas y cromosómicas como las aneuploidías y los reordenamientos estructurales, que abarcan deleciones, duplicaciones, inversiones, inserciones y translocaciones que conducen a la formación de nuevos genes de fusión. Estas alteraciones somáticas interrumpen los genes supresores de tumores o activan protooncogenes o ambos, las cuales conducen a sostener la señalización proliferativa y la resistencia a la muerte celular, así como a la reprogramación del metabolismo energético y la evasión de la destrucción inmune.⁽⁷⁾

En el espectro genético de la LLA están involucrados genes que participan en el desarrollo de las células linfoides y en la regulación del ciclo celular, lo cual permite una mayor comprensión en el conocimiento de la biología y la patogénesis de la enfermedad.⁽⁸⁾

La leucemia linfocítica aguda de linaje B (LLA-B) representa entre un 80 y 85 % de los pacientes con LLA, mientras que la LLA de linaje T (LLA-T) se presenta entre el 15 y el 25 %.⁽¹⁾

Este trabajo tuvo como objetivo describir los biomarcadores genéticos de la leucemia linfocítica aguda de linaje B y su implicación pronóstica.

Métodos

Se realizó una revisión de la literatura en los idiomas inglés y español, publicada en los últimos cinco años, a través del sitio web PubMed y el motor de búsqueda Google Académico. Se emplearon las palabras clave: leucemia linfocítica de células B, aneuploidías, traslocaciones y mutaciones. Se realizaron un análisis y resumen de la bibliografía revisada.

Análisis y síntesis de la información

Biomarcadores genéticos

Aneuploidías

La hiperdiploidía es la presencia de 47 o más cromosomas. Se clasifica en alta hiperdiploidía (AH) (cuando aparecen de 51 a 65 cromosomas) y baja hiperdiploidía (BH) (con presencia de 47 a 50 cromosomas). La AH está presente en más del 30 % de los niños y en el 10 % de los adultos con LLA-B.⁽⁶⁾ Los cromosomas más involucrados son: el X, el 4, el 6, el 10, el 14, el 17, el 18 y el 21.⁽⁹⁾ Se observó por primera vez en 1978 y está considerada un factor de buen pronóstico.⁽¹⁰⁾

La presencia de una trisomía triple (ganancia simultánea de +4, +19 y +17) se utiliza actualmente por el *Children's Oncology Group* como un factor pronóstico con muy bajo riesgo de recaída. Las células leucémicas hiperdiploides tienen una mayor predisposición a la apoptosis, porque son capaces de acumular una concentración más alta de metabolitos activos del metotrexate (poliglutamatos) por ello, son más sensibles a este fármaco, lo cual explicaría los buenos resultados con la aplicación de este medicamento.⁽¹¹⁾

La baja hiperdiploidía se presenta entre el 10 y el 11 % en niños y el 10 y el 15 % en pacientes adultos con LLA-B. Este subtipo puede estar asociado con peor pronóstico y período de supervivencia más corta en comparación con la AH.⁽¹²⁾

La hipodiploidía se define con un número de cromosomas igual o menor que 45. Presenta una baja frecuencia en este tipo de leucemia ya que se reporta en menos del 7 % de los pacientes pediátricos y adultos con LLA-B. Se comporta como un marcador citogenético de mal pronóstico.⁽¹³⁾

Puede ser subdividida teniendo en cuenta el número de cromosomas en: hipodiploidía alta (ha) (entre 40 y 44 cromosomas), hipodiploidía baja (hb) (desde 32 a 39 cromosomas) y cerca de la haploidía (con 24 a 31 cromosomas). Esta última está restringida a la LLA-B pediátrica y representa aproximadamente el 0,5 %, mientras que la baja hipodiploidía incluye tanto pacientes adultos como niños en una frecuencia de 4 y 0,5 %, respectivamente.⁽¹⁴⁾

La baja hiperdiploidía se asocia con alteraciones moleculares como mutaciones en los genes TP53, RB1 y IKZF2.⁽¹⁵⁾ La hipodiploidía cercana al número haploide se asocia con mutaciones en el gen IKZF3 y en los genes que intervienen en la señalización del RAS.

La hipodiploidía con alteraciones estructurales es extremadamente infrecuente, especialmente la cercana a la haploidía, por lo que sugiere que la pérdida completa de un gran número de cromosomas puede ser suficiente para desarrollar la leucemogénesis.⁽¹³⁾

Los pacientes con hipodiploidía presentan bajo conteo de leucocitos al diagnóstico. Actualmente, las terapias con receptores antigénicos quiméricos (CAR, por su sigla en inglés) T-cell y anticuerpos monoclonales como el inotuzumab y el blinatumomab se utilizan

en los pacientes con hipodiploidía por debajo de 40 cromosomas.⁽⁹⁾

Amplificación intracromosómica del 21

Esta alteración es identificada como un subgrupo citogenético distintivo de la LLA pediátrica desde el año 2003. Se presenta en el 2 % de los pacientes pediátricos con LLA-B, y es más frecuente entre los 9 y 11 años de edad. Generalmente se acompaña de bajo conteo de leucocitos y se asocia a mal pronóstico.⁽¹⁶⁾

La amplificación intracromosómica del 21 (AMPi21) resulta una alteración citogenética con una estructura compleja de una copia del cromosoma 21 en la cual existen ganancias, amplificaciones, inversión y delección de regiones. Puede detectarse con la sonda ETV6/RUNX1 por la técnica de hibridación *in situ* por fluorescencia (FISH, por su sigla en inglés), por citogenética convencional y mediante análisis genómico.⁽¹⁷⁾ Generalmente se presenta de forma exclusiva, aunque en un pequeño número de pacientes puede estar asociada a las traslocaciones ETV6-RUNX1 o BCR-ABL1, o a una alta hiperdiploidía.⁽⁹⁾

Gen de fusión BCR-ABL1

El cromosoma Filadelfia (Ph+) se forma a partir de la traslocación entre los cromosomas 9 y 22, t(9;22) (q34;q11); esta da lugar a la formación del gen de fusión BCR-ABL que “al expresarse” codifica para una proteína quimérica del mismo nombre de una actividad tirosina quinasa constitutivamente activa.

La frecuencia de esta alteración se incrementa con la edad. Se presenta entre el 2 y 5 % en la edad pediátrica, en alrededor del 20 % de los adultos jóvenes, entre el 30 y el 40 % en los adultos con LLA. Es la alteración citogenética más común en la LLA del adulto.⁽⁸⁾

La proteína quimérica BCR-ABL1 difiere en su peso molecular dependiendo del sitio de ruptura del gen BCR. Cuando el punto de ruptura se encuentra en la zona denominada “Mayor” (en inglés) del gen BCR, se forma una proteína de 210 kDa, la cual se detecta entre el 24 al 50 % de los adultos LLA Ph+, pero su frecuencia es menor en niños. El mismo gen de fusión puede codificar para una proteína de menor peso molecular, 190 kDa, cuando el gen BCR se une al ABL a través de la región denominada “menor” (en inglés). Esta variante es más frecuente en los niños LLA Ph+ en la que se presenta en más del 90%; mientras que en pacientes adultos con LLA Ph+ aparece entre el 50 y 70 %.^(18,19)

La presencia de esta traslocación esta asociada con un pronóstico adverso. Sin embargo, la introducción del tratamiento con inhibidores directos de la tirosina quinasa en combinación con la quimioterapia puede conferirle al paciente una mayor supervivencia global, aunque aún

persisten las recaídas.⁽¹¹⁾

Otras alteraciones genéticas pueden aparecer en pacientes LLA Ph+ como deleciones en los genes *IKZF1*, *PAX5* y *EBF1*; las cuales se pueden detectar en el 80, 50, y 14 % de los casos, respectivamente.⁽²⁰⁾

LLA-B tipo cromosoma Filadelfia

Este subtipo fue descrito en el año 2009 por *Mulligan* y *Den Boer*. Muestra un perfil de expresión génica similar a los pacientes BCR-ABL positivo, pero sin expresión del mismo.⁽²⁰⁾ Actualmente se reconoce como un subtipo provisional de leucemia en la clasificación de la Organización Mundial de la Salud en 2016.⁽²¹⁾

Se presenta aproximadamente en el 15 % de los niños entre los 12 y 18 años de edad y entre el 20 al 25 % en los adolescentes y adultos jóvenes con LLA-B. Está asociado con respuesta adversa a la inducción con quimioterapia, con una alta frecuencia de la enfermedad residual medible y con baja supervivencia global.⁽²²⁾

Diferentes alteraciones genéticas están identificadas, las cuales se involucran en la activación de las señales del receptor de citoquina quinasa. Más del 80 % de los pacientes con LLA tipo Ph presentan deleciones o mutaciones en genes implicados en el desarrollo de células B como el gen *IKZF1*, el *PAX5*, el *EBF1*, el *TCF3* y el *VPREB1*.⁽¹⁾

Las alteraciones en el gen *IKZF1* (70-80 %) incluyen la deleción completa del locus o la deleción de subgrupos de exones. Mientras que las mutaciones en el gen *PAX5* se presentan en alrededor del 30 % de los pacientes. Las alteraciones en ambos genes pueden ocurrir al unísono.⁽¹¹⁾

Por su parte, la familia *IKZF* está compuesta por cinco subtipos: *IKAROS* (*IKZF1*), *HELIOS* (*IKZF2*), *AIOLOS* (*IKZF3*), *EOS* (*IKZF4*) y *PEGASUS* (*IKZF5*) los cuales codifican para factores de transcripción.⁽²³⁾

El gen *IKZF1* localizado en el locus 7p12.2 codifica proteínas que participan en la hematopoyesis, la diferenciación y la proliferación de todos los linajes linfoides, especialmente en la activación y el desarrollo de las células B. Además, interviene en la regulación de genes que actúan en el control de la progresión del ciclo celular.

En niños con LLA-B, se presenta la deleción de *IKZF1* entre un 16 al 27 % aproximadamente. Mientras que en los adultos se observa en el 40 % y en muchas ocasiones relacionado con marcadores de mal pronóstico como los genes de fusión BCR-ABL1 (70 %) y BCR-ABL1 tipo (40 %). La deleción de *IKZF1* puede contribuir a la resistencia al tratamiento con inhibidores de tirosina quinasa.⁽²³⁾ Esta deleción está asociada a una mayor edad de los pacientes, a

conteos altos de leucocitos y a un mayor nivel de la enfermedad residual medible después de las fases de inducción y consolidación del tratamiento; aunque raramente puede detectarse asociado a rearrreglos en TCF3 y al gen de fusión ETV6-RUNX1, ambos en un 3 %.⁽¹¹⁾

La delección de IKZF1 puede incluir el gen completo, lo que provoca la pérdida de la expresión del alelo salvaje, pero también pueden ocurrir delecciones parciales (en los exones 4 al 7).⁽¹¹⁾ Las alteraciones en el gen IKZF1 están asociadas a una reducción en cinco años de supervivencia libre de eventos y a un incremento en el riesgo de recaídas.⁽²³⁾

El gen PAX5 localizado en el locus 9p13 es un importante regulador de estados tempranos en el desarrollo de las células B. Algún cambio en la expresión de este gen puede conducir a la leucemogénesis y desencadenar malignidad.⁽²⁴⁾

Las alteraciones en el gen PAX5 incluyen variaciones en el número de copias del ADN, mutaciones y traslocaciones cromosómicas. Recientes estudios presentan dos subtipos: uno que incluye rearrreglos cromosómicos, amplificaciones intragénicas o mutaciones y que es más frecuente en niños y adolescentes; y otro denominado mutación en sitios calientes PAX5, que se presenta entre el 3 y 4 % de los niños y adultos con LLA-B. Esta mutación puede aparecer asociada a la delección bialélica del gen CDKN2A, a mutaciones de inactivación del factor epigenético SETD2 y a la inactivación del alelo salvaje de PAX5.⁽²⁴⁾

Las traslocaciones en CRLF2, como la fusión P2RY8-CRLF2 y el rearrreglo IGH- CRLF2 (detectable por FISH) u otras traslocaciones que resultan en la detención o activación del receptor de eritropoyetina (EPOR por sus siglas en inglés), participan en la activación constitutiva de las señales JAK-STAT, lo cual explica la similitud con el perfil de actividad quinasa de los pacientes LLA Ph+.⁽²⁵⁾

También se presentan genes de fusión de la clase ABL, que incluye traslocaciones del ABL1 con otros patrones diferentes al BCR como ABL2, PDGFRB y CSF1R. Estudios preclínicos sugieren que el tratamiento con inhibidores de tirosina quinasas como el imatinib y el dasatinib, pudieran constituir opciones terapéuticas para pacientes con LLA tipo Ph con fusión de la clase ABL.⁽²⁶⁾

Rearreglos en 11q23

Están descritos más de 90 patrones de rearrreglos cromosómicos que involucran al gen KMT2A también llamado MLL, en el locus 11q23. Este gen codifica para una histona metiltransferasa que regula la transcripción.⁽²⁷⁾

La traslocación t(4;11)(q21;q23) que codifica para el gen de fusión *KMT2A-AFF1* es el

rearrreglo más frecuente. Su prevalencia se estima en un 50 % de todos los pacientes pediátricos con alteraciones en el gen *KMT2A*, aunque se presenta entre el 3 y 7 % en la edad adulta.⁽¹¹⁾

El segundo patrón de fusión más común es el *KMT2A-MLLT3* formado por la $t(9;11)(p22;q23)$, y el tercero el *KMT2A-MLLT1* originado por la $t(11;19)(q23;p13.3)$.⁽²⁷⁾

El pronóstico de estos rearrreglos tanto en edad pediátrica como adulta es adverso. Particularmente en los pacientes pediátricos se presenta hiperleucocitosis y compromiso del sistema nervioso central (SNC).⁽²⁸⁾

Estudios de secuenciación genómica sugieren que los rearrreglos en *KMT2A* por sí solos pueden ser suficientes para inducir la leucemia.⁽²⁷⁾

En ocasiones, en el niño se desarrolla leucemia relacionada con el uso de algún tratamiento específico como la exposición a inhibidores de topoisomerasa II (etoposide o doxorubicina), en estos pacientes los rearrreglos en *KMT2A* se puede presentar entre el 70 y el 90 %.⁽²⁹⁾

Gen de fusión *ETV6-RUNX1*

La traslocación $t(12;21)(p13;q22)$ forma el gen de fusión *ETV6-RUNX1*, que se presenta en alrededor del 20 y el 25 % de los pacientes pediátricos con LLA-B, siendo la alteración citogenética más frecuente en este grupo. Mientras que en los pacientes adolescentes y adultos se presenta en un 5 %.⁽³⁰⁾ Se considera un indicador de pronóstico favorable, aunque se reportan recaídas en el 20 % de los pacientes.

El primer reporte de la alteración se realizó por *Romana* en 1994. Plantea que tiene un origen prenatal ya que se ha detectado en muestras del cordón umbilical, así como en neonatos sanos. Sin embargo, este gen de fusión por sí solo no es el responsable de la leucemia. Se considera como un primer paso en la leucemogénesis precedido por fases preleucémicas. Se reporta que para la inducción al completo proceso de transformación maligna se requiere de una latencia mantenida y de alteraciones genéticas secundarias.⁽³¹⁾

El gen *ETV6* juega un importante papel como represor transcripcional, mientras que el *RUNX1* actúa también como organizador transcripcional y regula la expresión de diferentes genes hematopoyéticos.⁽³¹⁾

Con el uso del FISH se pueden detectar otras alteraciones citogenéticas que se asocian frecuentemente al gen de fusión ETV6-RUNX1 como la delección 12p en la región del alelo no traslocado. También pueden aparecer otras alteraciones como deleciones en 6q y 9p, trisomías, copias extras de RUNX1 y duplicación del cromosoma 21 derivativo, todas asociadas a un peor pronóstico en los pacientes en recaídas.⁽³²⁾

Recientemente un nuevo subtipo de rearrreglo ETV6/RUNX1 tipo LLA fue reportado por *Lilljebjörn* y otros⁽³³⁾ en 2016 en el cual no se detecta el gen de fusión, pero presenta similar expresión del perfil génico e inmunofenotipo. Está presente aproximadamente entre el 2 y 3 % de los niños con LLA-B.

Se pueden observar rearrreglos *IKZF1-ETV6* y *ETV6-ELMO1*. Este subtipo se caracteriza por la desregulación global del desarrollo linfoide. Estudios anteriores mostraron que los pacientes presentaron respuesta favorable con pocas recaídas. Sin embargo, recientes estudios muestran resultados más pobres comparados con los pacientes positivos al gen de fusión ETV6-RUNX1, por lo que pudiera ser necesario en estos pacientes el uso de un tratamiento intensivo.

Gen de fusión TCF3-PBX1

La traslocación t(1;19)(q23;p13.3) genera el gen de fusión TCF3-PBX1 que codifica para una proteína quimérica que interviene en la transformación maligna de la célula hematopoyética. Se observa, tanto en niños como adultos con LLA-B, en una frecuencia del 5 al 6 %.⁽⁸⁾ La alteración se consideraba un biomarcador de mal pronóstico debido al alto compromiso del SNC y la ocurrencia de recaída en los pacientes positivos.⁽⁸⁾ Sin embargo, recientes estudios muestran que con el uso de quimioterapia intensiva se obtienen mejores resultados por lo que actualmente estos pacientes se clasifican en riesgo favorable o intermedio.⁽²⁴⁾

Cromosoma dicéntrico dic(9;20)

Esta alteración fue descrita por *Rieder* y otros en el año 1995.⁽³⁴⁾ Se produce a partir de la fusión de los centrómeros de los cromosomas 9 y 20, en los cuales hay una pérdida de la región del 9p y de la región 20q. Es detectada tanto por citogenética convencional como por la FISH como técnica más sensible.

Estudios epidemiológicos la describen con una frecuencia del 2 % en niños con LLA-B y al menos del 1 % en adultos. Presenta un pico de incidencia a los tres años de edad y tiene mayor prevalencia en el sexo femenino. Se reportan recaídas en estos pacientes, aunque con esquemas de tratamiento posrecaídas se obtienen buenos resultados. Autores reportan la efectividad del tratamiento con L-asparginasa, citarabina y corticoesteroides en pacientes con esta alteración cromosómica. ⁽¹¹⁾

La identificación de biomarcadores genéticos en la LLA- B, así como el conocimiento de sus bases moleculares permite una mejor estratificación pronóstica y mayor precisión en la toma de decisiones terapéuticas, que repercute en evitar las recaídas y una mayor sobrevida global de los pacientes.

Referencias bibliográficas

1. Terwilliger T, Abdul-Hay M. Acute lymphoblastic leukemia: a comprehensive review and 2017 update. *Blood Cancer Journal*. 2017;7:e577. DOI: <https://doi.org/10.1038/bcj.2017.53>
2. Sociedad Americana contra el Cáncer. Estadísticas importantes sobre la leucemia en niños. Atlanta: Sociedad Americana contra el Cáncer; 2022 [acceso 12/01/2022]. Disponible en: <https://www.cancer.org/es/cancer/leucemia-en-ninos/acerca/estadisticas-clave.html>
3. García MB, Cedré T, Martínez L. Repercusión del desarrollo científico técnico en la supervivencia de pacientes pediátricos con leucemia linfocítica aguda. *Acta Méd Centro*. 2022 [acceso 20/04/2022];14(1):126-32. Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S2709-79272020000100126&lng=es
4. Van Maele-Fabry G, Gamet-Payraastre L, Lison D. Household Exposure to Pesticides and Risk of Leukemia in Children and Adolescents: Updated Systematic Review and Meta-Analysis. *Int J Hyg Environ Health*. 2019;222:49-67. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ijheh.2018.08.004>
5. Wakeford R. Childhood Leukaemia Following Medical Diagnostic Exposure to Ionizing Radiation in Utero or after Birth. *Radiat Prot Dosim*. 2008;132:166-74. DOI: <https://doi.org/10.1093/rpd/ncn272>
6. Indabas H, Mullighan CG. Pediatric acute lymphoblastic leukemia. *Haematologica*. 2020;105(11):2524-39. DOI: <https://doi.org/10.3324/haematol.2020.247031>
7. Ribeiro IP, Barbosa J, Marques I. Cytogenetics and Cytogenomics Evaluation in Cancer. *Int J Mol Sci*. 2019;20:4711. DOI: <https://doi.org/10.3390/ijms20194711>

8. Mohseni M, Uludag H, BrandweinJM. Advances in biology of acute lymphoblastic leukemia (ALL) and therapeutic implications. *Am J Blood Res.*2018;8(4):29-56. PMID: 30697448
- Enshaei A, Vora A, Harrison CJ, Moppett J, Moorman AV. Defining low-risk high hyperdiploidy in patients with paediatric acute lymphoblastic leukaemia: a retrospective analysis of data from the UKALL97/99 and UKALL2003 clinical trials. *Lancet Haematol.* 2021;8(11):e828-39. DOI: [https://doi.org/10.1016/S2352-3026\(21\)00304-5](https://doi.org/10.1016/S2352-3026(21)00304-5)
9. Paulsson K, Lilljebjörn H, Biloglav A, Olsson L, Rissler M, Castor A, *et al.* The Genomic Landscape of High Hyperdiploid Childhood Acute Lymphoblastic Leukemia. *Nat Genet.* 2015;47:672-6. DOI: <https://doi.org/10.1038/ng.3301>
10. Lejman M, Chałupnik A, Chilimoniuk Z, Dobosz M. Genetic Biomarkers and their Clinical Implications in B-Cell Acute Lymphoblastic Leukemia in Children. *Int J Mol Sci.* 2022;23(5):2755. DOI: <https://doi.org/10.3390/ijms23052755>
11. Braoudaki M, Tzortzatou-Stathopoulou F. Clinical Cytogenetics in Pediatric Acute Leukemia: An Update. *Clin. Lymphoma Myeloma Leuk.* 2012;12:230-7. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.clml.2012.04.004>
12. Molina O, Bataller A, Thampi N, Ribera J, Granada I, Velasco P, *et al.* Near-Haploidy and Low-Hypodiploidy in B-Cell Acute Lymphoblastic Leukemia: When less Is too much. *cancers.* 2022;14:32. DOI: <https://doi.org/10.3390/cancers14010032>
13. Pui CH, Reborá P, Schrappe M, Attarbaschi A, Baruchel A, Basso G, *et al.* Outcome of Children with Hypodiploid Acute Lymphoblastic Leukemia: A Retrospective Multinational Study. *J Clin Oncol.* 2019; 37:770-9. DOI: <https://doi.org/10.1200/JCO.18.00822>
14. Miller L, Kobayashi S, Pauly M, Lew G, Saxe D, Keller F, *et al.* Evaluating approaches to enhance survival in children with hypodiploid acute lymphoblastic leukaemia (ALL). *Br J Haematol.* 2019;185:613-6. DOI: <https://doi.org/10.1111/bjh.15590>
15. Harrison CJ, Moorman AV, Schwab C, Carroll AJ, Raetz EA, Devidas M, *et al.* An international study of intrachromosomal amplification of chromosome 21 (iAMP21): cytogenetic characterization and outcome. *Leukemia.* 2014;28(5):1015-21. DOI: <https://doi.org/10.1038/leu.2013.317>
16. Kato M, Manabe A. Treatment and biology of pediatric acute lymphoblastic leukemia. *Pediatr Int.* 2018;60:4-12. DOI: <https://doi.org/10.1111/ped.13457>
17. Jain N, Roberts KG, Jabbour E, Patel K, Eterovic AK, Konopleva M. Ph-like acute lymphoblastic leukemia: a high-risk subtype in adults. *Blood.* 2017;129:572-81. DOI: <https://doi.org/10.1182/blood-2016-07-726588>
18. Kaczmarek A, Śliwa P, Zawitkowska J, LejmanM. Genomic Analyses of Pediatric Acute

- Lymphoblastic Leukemia Ph+ and Ph-Like - Recent Progress in Treatment. *Int J Mol Sci.*2021;22(12):6411. DOI: <https://doi.org/10.3390/ijms22126411>
19. Mullighan CG, Su X, Zhang J, Radtke I, Phillips LA, Miller CB, *et al.* Deletion of IKZF1 and Prognosis in Acute Lymphoblastic Leukemia. *N Engl J Med.* 2009;360:1787-8. DOI: <https://doi.org/10.1056/NEJMc090454>
20. Arber DA, Orazi A, Hasserjian R, Thiele J, Borowitz MJ, Le Beau MM, *et al.* The updated who classification of hematological malignancies. The 2016 revision to the World Health Organization classification of myeloid neoplasms and acute leukemia. *Blood.* 2016;127(20):2391-405. DOI: <https://doi.org/10.1182/blood-2016-03-643544>
21. Jain S, Abraham A. BCR-ABL1-like B-Acute Lymphoblastic Leukemia/Lymphoma: A Comprehensive Review. *Arch. Pathol. Lab. Med.* 2020; 144:150-5. DOI: <https://doi.org/10.5858/arpa.2019-0194-RA>
22. Yilmaz E, Kuehn HS, Odakir E, Niemela JE, Ozcan A, Eken A, *et al.* Common Variable Immunodeficiency, Autoimmune Hemolytic Anemia, and Pancytopenia Associated with a Defect in IKAROS. *J. Pediatr. Hematol. Oncol.* 2021;43:e351-7. DOI: <https://doi.org/10.1097/MPH.0000000000001976>
23. Gu Z, Churchman ML, Roberts KG, Moore I, Zhou X, Nakitandwe J, *et al.* PAX5-Driven Subtypes of B-Progenitor Acute Lymphoblastic Leukemia. *Nat. Genet.* 2019;51:296-307. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41588-018-0315-5>
24. Harvey RC, Tasian SK. Clinical diagnostics and treatment strategies for Philadelphia chromosome-like acute lymphoblastic leukemia. *Blood Adv.*2020;4(1):218-28. DOI: <https://doi.org/10.1182/bloodadvances.2019000163>
25. Roberts KG. The biology of Philadelphia chromosome-like ALL. *Best Pract Res Clin Haematol.* 2017;30:212-21. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.beha.2017.07.003>
26. Meyer C, Burmeister T, Gröger D, Tsaur G, Fehina L, Renneville A, *et al.* The MLL Recombinome of Acute Leukemias in 2017. *Leukemia.* 2018;32:273-84. DOI: <https://doi.org/10.1038/leu.2017.213>
27. Marks DI, Moorman AV, Chilton L, Paietta E, Enshaie A, De Wald G, *et al.* The clinical characteristics, therapy and outcome of 85 adults with acute lymphoblastic leukemia and t(4;11)(q21;q23)/MLL-AFF1 prospectively treated in the UKALLXII/ECOG2993 trial. *Haematologica.* 2013;98(6):945-52. DOI: <https://doi.org/10.3324/haematol.2012.081877>
28. Winters AC, Bernt KM. MLL-Rearranged Leukemias - An Update on Science and Clinical Approaches. *Front Pediatr.* 2017;5:4. DOI: <https://doi.org/10.3389/fped.2017.00004>
29. Sun C, Chang L, Zhu X. Pathogenesis of ETV6/RUNX1-positive childhood acute

- lymphoblastic leukemia and mechanisms underlying its relapse. *Oncotarget*. 2017;8(21):35445-59. DOI: <https://doi.org/10.18632/oncotarget.16367>
30. Marcotte EL, Spector LG, Mendes-de-Almeida DP, Nelson HH. The Prenatal Origin of Childhood Leukemia: Potential Applications for Epidemiology and Newborn Screening. *Front Pediatr*. 2021;9:639479. DOI: <https://doi.org/10.3389/fped.2021.639479>
31. Lilljebjörn H, Henningsson R, Hyrenius-Wittsten A, Olsson L, Orsmark-Pietras C, von Palffy S, et al. Identification of ETV6-RUNX1-like and DUX4-Rearranged Subtypes in Paediatric B-Cell Precursor Acute Lymphoblastic Leukaemia. *Nat Commun*. 2016;7:11790. DOI: <https://doi.org/10.1038/ncomms11790>
32. Peter A, Heiden T, Taube T, Körner G, Seeger K. Interphase FISH on TEL/AML1 Positive Acute Lymphoblastic Leukemia Relapses—Analysis of Clinical Relevance of Additional TEL and AML1 Copy Number Changes. *Eur J Haematol*. 2009;83:420-32. DOI: <https://doi.org/10.1111/j.1600-0609.2009.01315.x>
33. Rieder H, Schnittger S, Bodenstein H, Schwonzen M, Wörmann B, Berkovic D, et al. Dic(9;20): A New Recurrent Chromosome Abnormality in Adult Acute Lymphoblastic Leukemia. *Genes Chromosomes Cancer*. 1995;13:54-61. DOI: <https://doi.org/10.1002/gcc.2870130109>

Conflicto de intereses

Los autores declaran que no existe conflicto de intereses.

Contribuciones de los autores

Kalia Lavaut Sánchez: Concepción y diseño de la investigación. Participó en la recopilación de toda la bibliografía utilizada, la selección de los artículos relevantes, hizo aportes importantes a la concepción del artículo, redacción del borrador, revisión crítica de su contenido intelectual y aprobación final del artículo

Sheila González García: Realizó recopilación de toda la bibliografía utilizada, hizo aportaciones a la concepción del artículo, redacción del borrador, revisión crítica de su contenido intelectual y aprobación final del artículo.