ACCESO ABIERTO

Recibido: 28/05/24
Aceptado: 24/07/24
Publicado en línea: 29/07/24

ARTÍCULO DE REVISIÓN

Características biológicas y moleculares de la CD66c e importancia en el pronóstico de la leucemia linfoblástica aguda

Gabriele Davide Bigoni Ordóñez [1,a] | **Julia Ximena Mejía Buri** [1,b]

[1] Universidad Católica de Cuenca, Cuenca, Ecuador.
[a] Doctor en Ciencias Bioquímicas, campo de conocimiento Biología Molecular.
[b] Química Farmaceuta.

Palabras clave:
CD66c; pronóstico; leucemia; leucemia linfoblástica aguda de células precursoras B (Fuente: DeCS - BIREME).

RESUMEN

Este estudio tiene como objetivo recopilar información sobre las características y funciones de la molécula CD66c a través de la revisión en la literatura, así como sobre su papel pronóstico cuando se expresa en la leucemia linfoblástica aguda (LLA). La LLA es una enfermedad originada a partir de la proliferación maligna de células hematopoyéticas. Es el cáncer más común en población pediátrica, con una supervivencia superior al 70 % a nivel mundial en países desarrollados. En pacientes adultos, la enfermedad se presenta con mayor frecuencia en edades comprendidas entre los 20 y los 40 años, con un pronóstico desfavorable en esta población. Varios estudios han evidenciado la presencia de la glicoproteína CD66c en la LLA, describiéndola como un potencial marcador relacionado con alteraciones genéticas, como BCR-ABL1, hiperdiploidía y negatividad del gen de fusión TEL-AML1. El CD66c es miembro de la familia del antígeno carcinoembrionario (ACE), se expresa en la línea granulocítica y está implicado en funciones como la adhesión celular, regulación de la expresión génica, migración y transducción de señales.

Biological and molecular characteristics of CD66c and its importance in the prognosis of acute lymphoblastic leukemia

Keywords:
CD66c; prognosis; leukemia; precursor B-cell acute lymphoblastic leukemia (Source: MeSH - NLM).

ABSTRACT

This study aims to gather information on the characteristics and functions of the CD66c molecule through a literature review, as well as its prognostic role when expressed in acute lymphoblastic leukemia (ALL). ALL is a disease originating from the malignant proliferation of hematopoietic cells. It is the most common cancer in the pediatric population, with a survival rate exceeding 70% globally in developed countries. In adult patients, the disease most frequently occurs between the ages of 20 and 40, with an unfavorable prognosis in this population. Several studies have demonstrated the presence of the glycoprotein CD66c in ALL, describing it as a potential marker related to genetic alterations such as BCR-ABL1, hyperdiploidy, and TEL-AML1 fusion gene negativity. CD66c is a member of the carcinoembryonic antigen (CEA) family, expressed in the granulocytic lineage, and is involved in functions such as cell adhesion, regulation of gene expression, migration, and signal transduction.

Citar como: Mejía Buri JX, Bigoni Ordóñez GD. Características biológicas y moleculares de la CD66c e importancia en el pronóstico de la leucemia linfoblástica aguda. Rev Peru Cienc Salud. 2024; 6(3): 209-16. doi: https://doi.org/10.37711/rpcs.2024.6.3.544

Correspondencia:
Gabriele DavideB igoni Ordóñez
gabrieleb@hotmail.it

© El autor. Este es un artículo bajo la licencia de Creative Commons, CC-BY 4.0

INTRODUCCIÓN

La leucemia es el cáncer más común en la población pediátrica, caracterizado por la proliferación maligna de células hematopoyéticas que interrumpen su función normal en la médula ósea, provocando insuficiencia medular [1]. La leucemia linfoblástica aguda (LLA) representa alrededor de 3 a 4 casos por cada 100 000 niños, afectando más a los niños que a las niñas, especialmente durante la adolescencia [2]. En adultos, la enfermedad es más frecuente entre los 20 y 40 años, aunque puede presentarse ocasionalmente en edades avanzadas.

El diagnóstico inicial se basa en signos clínicos, como fiebre, cansancio, anemia, sangrado, dolor en las articulaciones, hepatomegalia y esplenomegalia, entre otros [3]. Posteriormente, se realizan diversos estudios de sangre, incluyendo el hemograma, medulograma, biopsia de médula ósea, inmunofenotipo por citometría de flujo, cariotipo y análisis de biología molecular, para confirmar el tipo de leucemia y la presencia de alteraciones específicas [4]. La mayoría de las células leucémicas presentan características normales y comunes de los linajes hematopoyéticos, detectadas mediante diversos métodos de diagnóstico. No obstante, también se puede observar una expresión de antígenos que no se corresponde con el linaje al que se clasifican, lo que se conoce como "expresión aberrante" o "infidelidad de linaje". Por ejemplo, en casos de LLA las células pueden expresar antígenos de linaje mieloide, mientras que en la leucemia linfoblástica aguda (LMA) pueden presentar antígenos de linaje linfoide B o T. Aunque el mecanismo subyacente de este fenómeno no se conoce completamente, su observación tiene diversas aplicaciones, especialmente en el contexto de la enfermedad mínima residual (EMR) [5].

El antígeno CD66c, perteneciente a la familia de los antígenos carcinoembrionarios, se expresa en la línea granulocítica y desempeña múltiples funciones biológicas fundamentales. Entre estas funciones destacan la adhesión celular, la migración, la transducción de señales y la regulación de la expresión génica celular. Además, se ha establecido una asociación entre el antígeno CD66c y cambios genéticos específicos, como la presencia de BCR-ABL1, hiperdiploidía y la ausencia del gen de fusión TEL-AML1. Estas interacciones genéticas arrojan luz sobre la relevancia de CD66c en la patogénesis y progresión de ciertas condiciones malignas [6].

Esta revisión bibliográfica se centró en el estudio del marcador CD66c en la LLA. En esta enfermedad, el CD66c es considerado un marcador aberrante y su presencia se relaciona con el pronóstico de la enfermedad, así como en ciertas alteraciones genéticas. Además, se vincula su expresión con una eficacia limitada del tratamiento, lo cual afecta las posibilidades de supervivencia de los pacientes [7]. En base a lo mencionado, el objetivo de este estudio fue recopilar información sobre las funciones y características del marcador CD66c mediante una revisión bibliográfica, así como sobre su implicación en el pronóstico de la LLA.

MÉTODOS

Criterios de admisibilidad

El trabajo consistió en una revisión bibliográfica, mas no sistemática; razón por la cual los criterios de inclusión que se usaron para obtener la información fueron el uso de las palabras claves que constan en la primera parte del manuscrito y todas las publicaciones académicas que se encuentren, relacionadas con las mismas. En cuanto a los criterios de exclusión, fueron desestimadas aquellas publicaciones que no se relacionaban en forma directa con el marcador CD66c.

Fuentes de información

Fueron seleccionados los artículos científicos publicados en el periodo comprendido entre 1963 y 2022, tanto en inglés como en español, que abordaran de manera clara y concisa la descripción biológica y molecular del marcador CD66c, así como su relación con el pronóstico en la leucemia linfoblástica aguda de linaje B (LLA-B).

Estrategia de búsqueda

Los estudios fueron agrupados de acuerdo al año de publicación, agrupando también aquellos en los cuales fueron realizados exámenes de citometría de flujo al diagnóstico de la enfermedad, de acuerdo al año en que estos fueron publicados.

Proceso de recogida de datos

Se llevó a cabo una investigación bibliográfica en bases de datos digitales, como PubMed, LILACS y Scielo, donde se realizó una selección de búsqueda mediante el empleo de palabras clave y operadores booleanos.

Síntesis de métodos

En cuanto, a la metodología, fueron recopilados los datos de todos los artículos que constan en la sección de la bibliografía y, con posterioridad, fue realizada una síntesis de estos mediante el uso de mapas conceptuales y cuadros sinópticos.

DESARROLLO Y DISCUSIÓN

Leucemia linfoblástica aguda

La LLA es un tipo de cáncer que se origina en los glóbulos blancos, llamados linfocitos, provocando la

 https://doi.org/10.37711/rpcs.2024.6.3.544

expansión clonal de una célula progenitora linfoide inmadura y su posterior acumulación en la médula ósea, sangre periférica y demás tejidos. La enfermedad progresa rápidamente y puede causar la muerte después de meses si no es tratada de manera oportuna [8,9].

La etiología de esta enfermedad no se conoce con exactitud, sin embargo, se han considerado algunos factores relevantes que parecen jugar un papel clave, como alteraciones genéticas, las cuales generan traslocaciones cromosómicas responsables de la expresión aberrante de proteínas implicadas en la diferenciación y activación celular. Factores medioambientales como la exposición a radiaciones ionizantes también pueden facilitar el desarrollo de leucemia, así como la presencia de ciertos virus (Epstein-Barr) debido a una mayor susceptibilidad a sus efectos oncogénicos [10].

La ausencia de regulación fisiológica, anomalías en la proliferación de leucocitos y mecanismos de apoptosis anormales son características en las leucemias, que son procesos neoplásicos clonales del tejido hematopoyético. Su génesis está en la médula ósea y la ausencia de tratamientos pueden provocar la muerte [11].

Clasificación de la LLA por marcadores inmunológicos

La LLA es un conjunto diverso de neoplasias malignas que tiene en común un origen linfoide [12]. Todos los estudios que se realizan de manera rutinaria, tanto de morfología como citoquímicos, se consideran informativos en el diagnóstico de la enfermedad. Sin embargo, la citometría de flujo en la actualidad es casi esencial para la determinación del linaje de las células y para establecer una diferencia entre la LLA y ciertos tipos de LMA [13]. En la sub-clasificación de la LLA, la morfología ha sido reemplazada casi por completo por esta técnica, por lo que se ha relacionado con algunos patrones que son reconocidos en la progresión de la enfermedad y con ciertas anomalías genéticas. La citometría tiene un papel fundamental en la definición de los subtipos que serán clínica y biológicamente relevantes, y que orientarán hacia una terapia específica con la finalidad de que los pronósticos sean favorables para los pacientes [14].

Las células de la LLA suelen ocupar el denominado "hueco blástico". Estos linfoblastos muestran una expresión menor de CD45 que los mieloblastos. Existen ciertos casos de LLA que presentan algunos antígenos mieloides como: CD13, CD15 o CD33, en los que la mieloperoxidasa (MPO) será negativa por completo [15].

A pesar de que existe una expresión de antígenos de linajes diferentes, al diagnosticar y clasificar una leucemia se debe tomar en cuenta que el patrón de reactividad se basa en un panel de anticuerpos, antes que en un reactivo solitario [16]. A continuación, se detalla la clasificación inmunológica de la LLA, de acuerdo al Grupo Europeo de Clasificación Inmunológica de Leucemias (EGIL) [17] (ver Tabla 1).

El requisito fundamental para que se corrobore el linaje B, debe ser que exprese el antígeno CD19; el mismo que tiene que ir a la par, por lo menos, con alguno de los siguientes antígenos: CD79a citoplasmático, CD22 o CD10 [18,19].

Existen otros antígenos que permiten la diferenciación de los subtipos de la LLA B:

- En la LLA PRO B CD10 es negativo, mientras que para la LLA B común, las LLA PRE B y B madura es positivo.
- El IgM citoplasmático se expresa en las LLA PRE B y B madura, pero es negativo en las LLA PRO-B y la LLA B común [20].

Tabla 1. Clasificación inmunológica de la LLA, según el EGIL

LLA de fenotipo B	CD19+ o CD79a+ o CD22+
Pro-B (B-I)	no expresión de otro antígeno linfoide B
común (B-II)	CD10+
pre–B (B-III)	IgM+ citoplasma
B madura (B-IV)	K o λ+ citoplasma o superficie
LLA de fenotipo T	CD 3 + citoplasma o superficie
pro-T (T-I)	CD 7+
Pre-T (T-II)	CD2+ o CD5+
Cortical (T-III)	CD1a+ o CD4/CD8+
T madura (T-IV)	Receptor de célula T+

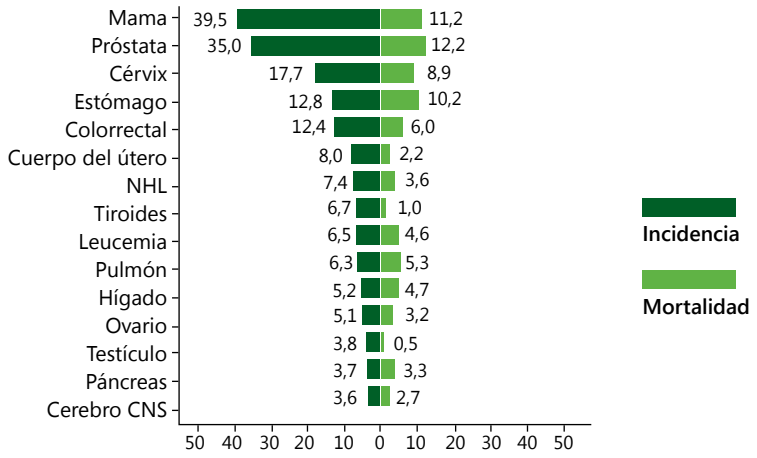

Figura 1. Incidencia y mortalidad de cánceres en el Ecuador, año 2022

Epidemiología de la LLA

La Agencia Internacional para la investigación del Cáncer (IARC) de la Organización Mundial de la Salud (OMS), es la encargada de recopilar los datos a nivel mundial sobre enfermos de cáncer, que van a servir para realizar investigaciones y formular políticas de prevención de esta enfermedad. Resulta una tarea de grandes dimensiones y casi desafiante el cuantificar de modo correcto y preciso la incidencia mundial y regional del cáncer, debido a que gran parte de la población mundial no se encuentra completamente censada. La mayor parte de la evidencia muestra que alrededor de dos tercios habitan en ciudades con avisos incompletos de nacimiento y muerte, y hasta ¾ partes de población en países donde no existe un registro de cáncer [21].

A nivel mundial, la leucemia se encuentra en el décimo tercer lugar de neoplasias diagnosticadas con mayor frecuencia y en el décimo lugar de las principales causas de muerte, con un total de 305 000 muertes estimadas en el 2022. En edades pediátricas la LLA ocurre con mayor frecuencia, observándose una mayor incidencia en países de América Latina y Asia [22].

De acuerdo al último informe emitido por la Organización Panamericana de la Salud (OPS), el cáncer es una de las principales causas de mortalidad en los países de América. En el año 2022 causó 1,4 millones de muertes, un 45,1 % de ellas en personas menores de 69 años. El número de casos de cáncer en la región de las Américas se estimó en 4,2 millones en 2022 y se proyecta que aumentará hasta los 6,7 millones en 2045 [23].

En Ecuador, en el año 2022 se reportaron 1220 nuevos casos de leucemia, la cual se encuentra dentro de los 9 principales tipos de cáncer que afectan a la población en general, con una incidencia de 6,5 por cada 100 000 habitantes y una mortalidad de 4,6 % [24] (ver Figura 1).

En los casos de leucemias se presenta una variación claramente caracterizada por diferentes factores, como geografía, raza, etnia, edad y género; tanto en la incidencia como en la mortalidad. Con el paso de los años y los múltiples estudios epidemiológicos que se han realizado, estos son indicadores de que los factores de riesgo que se conocen son insuficientes para explicar la variación que se observa en la aparición de la leucemia [25].

Dentro de los diferentes estudios elaborados se ha hecho énfasis en el papel que juegan los factores de riesgo ya conocidos, como radiación ionizante, agentes quimioterapéuticos y exposiciones químicas específicas; así como también los factores de riesgo que están bajo estudio, como agentes infecciosos, campos electromagnéticos, tabaquismo y exposiciones químicas ocupacionales, que intervienen en la leucemogénesis [26].

CD66c como miembro de la familia de antígenos ACE

A mediados de la década de los 60 fue cuando se describió por primera vez el ACE por Gold y Freeman, en extractos de tejidos de cáncer de colon, donde se dio lugar a la hipótesis de que se trataba de un antígeno oncofetal, es decir, se expresa en la vida

fetal, desaparece en la vida adulta y reaparece en el cáncer [27]. Varios años después de este descubrimiento, el mismo grupo de investigadores pudo constatar que el antígeno ACE podía también medirse en el suero de pacientes con carcinoma colorrectal y otro tipo de carcinomas, con la ayuda de un radio inmunoensayo que fuese sensible [28].

La familia del ACE está compuesta por 18 genes activos que se ubican en el brazo largo del cromosoma 19. Los principales miembros de esta familia incluyen al número 6 de la molécula de adhesión celular, relacionada con el antígeno carcinoembrionario (CEACAM 6), conocido como CD66c, que es el antígeno de reacción cruzada no específico (NCA), glicoproteína biliar (BGP, CD66c) y miembro 2 de la familia del gen CEA (CGM2) [29].

Esta familia de antígenos está conformada por un grupo de seis marcadores de glicoproteínas altamente glicosiladas (CD66a, CD66b, CD66c, CD66d, CD66e y CD66f) y se componen por el 50-75 % de carbohidratos y el resto por proteínas. Estudios han descrito a la molécula CD66c como un marcador potencial para detectar la LLA-B. Además, está demostrado que se expresa aberrantemente en un nivel considerable de casos en esta patología e incluso es más común que otros antígenos mieloides entre los que se incluyen CD13, CD15, CD33 y CD65 [30-32].

Funciones y características biológicas-moleculares del marcador CD66c

El CD66c es un marcador que favorece la adhesión celular. Se identifica a este antígeno como una proteína de 8 a 100 kDa, expresada en la superficie de los granulocitos en sangre periférica, no se expresa en monocitos, linfocitos, plaquetas, ni en células eritroides. Las células mieloides presentes en la medula ósea normal también son capaces de expresar este antígeno. Por su característica de adhesión celular, todos los miembros de la familia ACE se consideran importantes y son utilizados como marcadores tumorales para la determinación de cierto tipo de carcinomas [33].

El CEACAM6 es el gen que codifica la proteína perteneciente a la familia del ACE, cuyos miembros son glicoproteínas de superficie celular ancladas con glicosilfosfatidilinositol y se localizan en el locus 19q13.2, exón 6 [34,35].

El marcador CD66c, además de ejercer la función de la adhesión celular, está implicado en otras funciones biológicas, como la migración, transducción de señales y regulación de la expresión génica. Todos los miembros de esta familia intervienen como moduladores críticos en muchos procesos fisiológicos de vital importancia, en la regulación de procesos inmunes; especialmente en los relacionados con la inhibición de la diferenciación celular, de la apoptosis en células del colon, interrupción en la polarización celular y arquitectura de los tejidos. Todas las funciones se regulan por la activación de las vías de señalización de las integrinas [37].

Los antígenos CD66a, CD66b, CD66c y CD66d tienen una alta expresión en la superficie de células mieloides, como mielocitos, metamielocitos, y durante el proceso de maduración disminuyen progresivamente. Estos se expresan en menor proporción en promielocitos normales, mientras que en mieloblastos no se ha descrito expresión. El CD66c se ha visto presente en niveles relativamente más altos en pacientes con la LLA-B cromosoma Philadelphia positivo [38], en donde se observa la traslocación entre los cromosomas 9 y 22, cuya expresión tiene mayor proporción en adultos que en niños (30 % vs. 5 %, respectivamente). El factor que determina la presencia de este cromosoma en la población pediátrica se relaciona con la edad, elevado número de leucocitos, blastosis periférica y afectación del sistema nervioso central. La determinación molecular de CD66c ofrece gran utilidad para la determinación de procesos de activación y aumento de la frecuencia o extensión de la migración celular, que es realizada por anticuerpos purificados [36].

La detección del incremento de este antígeno se da con mayor frecuencia en varios tipos de cáncer y su sobrexpresión a menudo se asocia con una baja respuesta al tratamiento y a la disminución en la supervivencia de los pacientes [39]. El antígeno CD66c en las enfermedades hematológicas malignas se presenta en las diferentes etapas de maduración de células mieloides, tanto en leucemias agudas como en crónicas. Adicionalmente, inhiben una forma de muerte celular programada inducida por la pérdida del anclaje de la célula a la matriz extracelular; proceso conocido como apoptosis. La modulación de esta expresión altera el fenotipo de las células cancerígenas, siendo este hecho observado por primera vez en la leucemia mieloide crónica y en la LLA de la infancia. Por lo tanto, se considera que el CD66c sería un marcador más específico para determinar la agresividad en algunos tipos de cáncer [40].

CD66c como factor pronóstico en la LLA B

El CD66c es un marcador de gran utilidad en el diagnóstico y pronóstico de la LLA- B, debido a su actividad biológica. Se lo utiliza como un marcador de expresión aberrante de antígeno mieloide [41]. Varios estudios indican que el antígeno CD66c se presenta en un porcentaje considerable entre los marcadores expresados para el diagnóstico de la LLA-B, y está relacionado con la presencia de diversas aberraciones cromosómicas [42].

La Hiperdiploidía, que puede ir desde los 50 a los 60 cromosomas, es una de las aberraciones cromosómicas

presentes en la LLA-B; con frecuencia también se observa trisomía de los cromosomas 4, 10 y 17, generalmente asociados con buenos pronósticos, siendo lo contrario a la presencia del cromosoma Philadelphia, a reordenamientos en 11q23, amplificación del gen AML1, hipodiploidía y número modal cercano a la haploidía, que presentan una evolución desfavorable de la enfermedad y, por consiguiente, esquemas más severos de tratamientos [43].

En pacientes con expresión del receptor de factor 2 de citoquinas (CRFL2), el gen de fusión BCR-ABL e hipodiploidía, se ha evidenciado un mal pronóstico, observándose una correlación entre estas anormalidades genéticas y la expresión del marcador CD66c. La expresión de CRFL2 está asociada a una mala evolución por inactivación de IKZF1 (Ikaros) y mutaciones activadoras de JAK1/2. Mientras que en pacientes con hiperdiploidía se presenta un pronóstico terapéutico favorable. Debido a la importancia clínica y pronóstica de estas alteraciones, se debe hacer énfasis en la búsqueda y determinación de aberraciones cromosómicas y su interacción con el marcador CD66c en pacientes con la LLA-B [44-46].

El antígeno CD66c también se lo ha asociado en varios estudios con el monitoreo de pacientes, en el que otros marcadores moleculares, como BCR-ABL1 y TEL-AML1, inicialmente son negativos. Debido a las múltiples ventajas, como alta velocidad, simplificación en su operación, capacidad cuantitativa y buena sensibilidad, se recomienda el uso de la citometría de flujo para detectar marcadores de superficie en la evaluación de EMR en la leucemia [47].

Estos estudios hacen hincapié en la importancia de evaluar este marcador, debido a la relación encontrada entre su expresión y una mala respuesta al tratamiento, lo que permitirá garantizar un correcto abordaje terapéutico para los pacientes con la LLA, tanto en el diagnóstico de la enfermedad como en el seguimiento.

Conclusiones

La expresión aberrante del antígeno CD66c en células patológicas de línea linfoide B en la LLA ha sido ampliamente estudiada en los últimos años. Diversos estudios han demostrado que este marcador se encuentra presente en etapas avanzadas de la maduración celular granulocítica, lo que sugiere su potencial utilidad como herramienta de seguimiento de la enfermedad. Si bien no se ha establecido aún como un indicador pronóstico específico, su expresión en conjunto con otras alteraciones cromosómicas podría proporcionar información valiosa acerca de la evolución y agresividad de la enfermedad. En este sentido, se recomienda la realización de investigaciones adicionales que permitan evaluar más exhaustivamente el papel de este biomarcador en el contexto de la LLA.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Seth R, Singh A. Leukemias in Children. Indian J Pediatr. [Internet]. 2015 [Consultado el 21 de agosto de 2023];82(9):817-24. doi: 10.1007/s12098-015-1695-5
2. Arora B, Kanwar V. Childhood cancers in India: burden, barriers, and breakthroughs. Indian J Cancer. [Internet]. 2009 [Consultado el 21 de agosto de 2023];46(4):257-9. doi: 10.4103/0019-509X.55543
3. Malard F, Mohty M. Acute lymphoblastic leukaemia. Lancet [Internet]. 2020 [Consultado el 27 de agosto de 2023];395(10230):1146-1162. doi: 10.1016/S0140-6736(19)33018-1
4. Jiménez-Morales S, Hidalgo-Miranda A, Ramírez-Bello J. Leucemia linfoblástica aguda infantil: una aproximación genómica. Bol Med Hosp Infant Mex. [Internet]. 2017 [Consultado el 27 de agosto de 2023];74(1):13-26. doi: 10.1016/j.bmhimx.2016.07.007
5. Foà, Vitale, Meloni V, Guarini, Propris D, Elia, et al. GIMEMA Acute Leukemia Working Party. Dasatinib as first-line treatment for adult patients with Philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic leukemia. Blood [Internet]. 2011 [Consultado el 27 de agosto de 2023];118(25). doi: 10.1182/blood-2011-05-351403
6. Tang GS, Wu J, Liu M, Chen H, Gong SG, Yang JM, et al. BCR-ABL1 and CD66c exhibit high concordance in minimal residual disease detection of adult B-acute lymphoblastic leukemia. Am J Transl Res. [Internet]. 2015 [Consultado el 27 de agosto de 2023];7(3):632-9. Disponible en: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26045902/
7. González-Meneses López A. Bases genéticas y moleculares en el cáncer infantil. Unidad de Dismorfología y Metabolopatías. Hospital Universitario Virgen del Rocío. Universidad de Sevilla Pediatría Integral [Internet]. 2016 [Consultado el 27 de agosto de 2023];20(6):359–366. Disponible en: https://www.pediatriaintegral.es/wp-content/uploads/2016/xx06/01/n6-359-366_AntonioGlez.pdf
8. Hanahan D, Weinberg RA. The hallmarks of cancer. Cell. [Internet]. 2000 [Consultado el 27 de agosto de 2023];100(1):57-70. doi: 10.1016/s0092-8674(00)81683-9
9. Terwilliger T, Abdul-Hay M. Acute lymphoblastic leukemia: a comprehensive review and 2017 update. Blood Cancer J. [Internet]. 2017 [Consultado el 27 de agosto de 2023];7(6):e577. doi: 10.1038/bcj.2017.53
10. López Meneses G. Bases genéticas y moleculares en el cáncer infantil. Pediatría Integral [Internet]. 2016 [Consultado el 27 de agosto de 2023];20(6):359-366. Disponible en: https://www.pediatriaintegral.es/publicacion-2016-07/bases-geneticas-y-moleculares-en-el-cancer-infantil/
11. Campbell BM, Ferreiro CM, Tordecilla CJ, Joannon SP, Rizzardini LC, Rodríguez ZN. Leucemia linfoblástica aguda. Características al diagnóstico en 100 niños. Rev. chil. pediatr. [Internet]. 1999 [Consultado el 5 de setiembre de 2023];70(4):288-293. Disponible en: http://www.scielo.cl/scielo.php?script=sci_art
12. Lim JY, Bhatia S, Robison LL, Yang JJ. Genomics of racial and ethnic disparities in childhood acute lymphoblastic leukemia. Cancer. [Internet]. 2014 [Consultado el 5 de setiembre de 2023];120(7):955-62. doi: 10.1002/cncr.28531
13. Barrera Ramírez LM, Drago Serrano ME, Pérez Ramos J, Sainz Espuñes TR, Zamora Ana C, Gómez Arroyo F, et al. Citometría de Flujo: Vínculo entre la investigación básica y la aplicación clínica. Rev. Inst. Nal. Enf. Resp. Mex. [Internet]. 2004 [Consultado el 5 de setiembre de 2023];17(1):p.42-55. Disponible en: http://www.scielo.org.mx/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0187-75852004000100007&lng=es
14. Marsán Suárez V, Sánchez Segura M, Socarrás Ferrer BB, Martínez Machado M, Cos Padrón Y, del Valle Pérez L, et

al. Leucemia linfoide aguda común: Estudio del inmunofenotipo y las características clínicas y morfológicas. Rev Cubana Hematol Inmunol Hemoter [Internet]. 2004 [Consultado el 13 de setiembre de 2023];20(2). Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0864-02892004000200006&lng=es

15. Pui CH, Behm FG, Crist WM. Clinical and biologic relevance of immunologic marker studies in childhood acute lymphoblastic leukemia. Blood [Internet]. 1993 [Consultado el 13 de setiembre de 2023];82(2):343-62. Disponible en: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8329694/
16. Al-Mawali A, Gillis D, Hissaria P, Lewis I. Incidence, sensitivity, and specificity of leukemia-associated phenotypes in acute myeloid leukemia using specific five-color multiparameter flow cytometry. Am J Clin Pathol. [Internet]. 2008 [Consultado el 13 de setiembre de 2023];129(6):934-45. doi: 10.1309/FY0UMAMM91VPMR2W
17. Supriyadi E, Veerman AJ, Sutaryo, Purwanto I, Vd Ven PM, Cloos J. Myeloid-Antigen Expression in Childhood Acute Lymphoblastic Leukemia. New England Journal of Medicine [Internet]. 1991 [Consultado el 17 de setiembre de 2023];325(19):1378-1382. https://doi.org/10.1056/NEJM199111073251914
18. Harrison CJ, Moorman AV, Broadfield ZJ, Cheung KL, Harris RL, Reza Jalali G, et al. Three distinct subgroups of hypodiploidy in acute lymphoblastic leukaemia. British Journal of Haematology [Internet]. 2004 [Consultado el 17 de setiembre de 2023];125:552-559. https://doi.org/10.1111/j.1365-2141.2004.04948.x
19. Dorantes-Acosta E, Medina-Sanson A, Dávila-Ornelas K, Briceida López-Martínez B. Clasificación inmunológica de las leucemias agudas linfoblásticas del Hospital Infantil de México «Federico Gómez», de acuerdo al EGIL (European Group for the Immunological Classification of Leukemia). Gac Mex Oncol. [Internet]. 2013 [Consultado el 17 de setiembre de 2023];12(3):136-142. Disponible en: https://www.elsevier.es/es-revista-gaceta-mexicana-oncologia-305-articulo-clasificacion-inmunologica-leucemias-agudas-linfoblasticas-X1665920113270088
20. Drexler HG, Thiel E, Ludwig WD. Review of the incidence and clinical relevance of myeloid antigen-positive acute lymphoblastic leukemia. Leukemia [Internet]. 1991 [Consultado el 17 de setiembre de 2023];5(8):637-645. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/1886419/
21. Béné MC, Nebe T, Bettelheim P, Buldini B, Bumbea H, et al. Immunophenotyping of acute leukemia and lymphoproliferative disorders: a consensus proposal of the European LeukemiaNet Work Package 10. Leukemia [Internet]. 2011 [Consultado el 24 de setiembre de 2023];25(4):567-574. doi: 10.1038/leu.2010.312
22. Ferlay J, Ervik M, Lam F, Laversanne M, Colombet M, Mery L, Piñeros M, Znaor A, Soerjomataram I, Bray F. Global Cancer Observatory: Cancer Today. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer [Internet]. 2024 [Consultado el 24 de setiembre de 2023]. Disponible en: https://gco.iarc.who.int/today
23. Organización Panamericana de la Salud. Cáncer [Internet]. 2024 [Consultado el 24 de setiembre de 2023]. Disponible en: https://www.paho.org/es/temas/cancer
24. Bray F, Laversanne M, Sung H, Ferlay J, Siegel RL, Soerjomataram I, Jemal A. Global cancer statistics 2022: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. CA Cancer J Clin. [Internet]. 2024 [Consultado el 24 de setiembre de 2023];74(3):229-263. doi: 10.3322/caac.21834
25. Bhakta N, Force LM, Allemani C, Atun R, Bray F, Coleman MP, Steliarova-Foucher E, Frazier AL, Robison LL, Rodriguez-Galindo C, Fitzmaurice C. Childhood cancer burden: a review of global estimates. Lancet Oncol. [Internet]. 2019 [Consultado el 24 de setiembre de 2023];20(1):e42-e53. doi: 10.1016/S1470-2045(18)30761-7
26. Organización Mundial de la Salud. Cáncer. [Internet]. 2022 [Consultado el 27 de setiembre de 2023]. Disponible en: https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/cancer
27. Organización Panamericana de la Salud, Organización Mundial de la Salud. Cáncer. [Internet]. 2018 [Consultado el 27 de setiembre de 2023]. Disponible en: https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/cancer
28. Word Health Organization. The Global Cancer Observatory. [Internet]. 2021 [Consultado el 27 de septiembre de 2023]. Disponible en: https://gco.iarc.fr/today/data/factsheets/populations/218-ecuador-fact-sheets.pdf
29. Word Health Organization-Ecuador. Number of new cases in 2020, both sexes, all ages. The Global Cancer Observatory - All Rights Reserved – March [Internet]. 2021 [Consultado el 27 de septiembre de 2023]. Disponible en: https://gco.iarc.fr/today/data/factsheets/populations/218-ecuador-fact-sheets.pdf
30. Groves FD, Linet MS, Devesa SS. Epidemiology of human leukemia. Curr Opin Hematol. [Internet]. 1994 [Consultado el 27 de setiembre de 2023];1(4):321-6. Disponible e: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9371299/
31. Gold P, Freedman SO. Specific carcinoembryonic antigens of the human digestive system. J Exp Med. [Internet]. 1965 [Consultado el 8 de octubre de 2023];122(3):467-81. doi: 10.1084/jem.122.3.467
32. Thomson DM, Krupey J, Freedman SO, Gold P. The radioimmunoassay of circulating carcinoembryonic antigen of the human digestive system. Proc Natl Acad. [Internet]. 1969 [Consultado el 8 de octubre de 2023];64(1):161-7. doi: 10.1073/pnas.64.1.161
33. Kinugasa T, Kuroki M, Takeo H, Matsuo Y, Ohshima K, Yamashita Y, Shirakusa T, Matsuoka Y. Expression of four CEA family antigens (CEA, NCA, BGP and CGM2) in normal and cancerous gastric epithelial cells: up-regulation of BGP and CGM2 in carcinomas. Int J Cancer [Internet]. 1998 [Consultado el 8 de octubre de 2023];76(1):148-53. doi: 10.1002/(sici)1097-0215(19980330)76:1<148::aid-ijc23>3.0.co;2-7
34. Organización Mundial de la Salud. Cáncer. Notas Descriptivas. [Internet]. 2020 [Consultado el 27 de setiembre de 2023]. Disponible en: http://www.who. int/mediacentre/factsheets/fs297/es/.
35. Marsán Suárez V, del Valle Pérez LO, Díaz Domínguez G, Macías Abraham C, Machín García S, Lam Díaz RM, et al. Correlación entre morfología y citometría de flujo en la Leucemia Linfoide Aguda Infantil. Rev Cubana Hematol Inmunol Hemoter [Internet]. 2016 [Consultado el 8 de octubre de 2023];32(4):483-493. Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0864-02892016000400007&lng=es
36. Martinez FF, Cervi L, Knubel CP, Panzetta-Dutari GM, Motran CC. The role of pregnancy-specific glycoprotein 1a (PSG1a) in regulating the innate and adaptive immune response. Am J Reprod Immunol. [Internet]. 2013 [Consultado el 27 de setiembre de 2023];69(4):383-94. doi: 10.1111/aji.12089
37. Cruz RS, Lancheros A, Márquez BY, et al. Caracterización biológica del marcador CD66c y su importancia clínica en la leucemia linfoide aguda. Rev Cubana Hematol Inmunol Hemoter. [Internet]. 2018 [Consultado el 27 de setiembre de 2023];34(3):1-12. Disponible en: https://www.medigraphic.com/cgi-bin/new/resumenI.cgi?IDARTICULO=85866
38. Hrusák O, Porwit-MacDonald A. Antigen expression patterns reflecting genotype of acute leukemias. Leukemia [Internet]. 2002 [Consultado el 27 de setiembre de 2023];16(7):1233-58. doi: 10.1038/sj.leu.2402504
39. Casado J, Iñigo-Chaves A, Jiménez-Ruiz SM, Ríos-Arrabal S, Carazo-Gallego Á, González-Puga C, et al. AA-NAT, MT1 and MT2 Correlates with Cancer Stem-Like Cell Markers in Colorectal Cancer: Study of the Influence of Stage and p53 Status of Tumors. Int J Mol Sci. [Internet]. 2017 [Consulta-

do el 27 de setiembre de 2023];18(6):1251. doi: 10.3390/ijms18061251

40. Medical y Biological Laboratories. Anti-CD66c (KOR-SA3544) (Human) mAb-FITC [Internet]. S/f [Consultado el 7 de octubre de 2023]. Disponible en: http://ruo.mbl.co.jp/bio/dtl/dtlfiles/D028-4-v4.pdf
41. Chan CH, Stanners CP. Recent advances in the tumour biology of the GPI-anchored carcinoembryonic antigen family members CEACAM5 and CEACAM6. Curr Oncol. [Internet]. 2007 [Consultado el 7 de octubre de 2023];14(2):70-3. doi: 10.3747/co.2007.109
42. Ismail, Zaghloul, Abdulateef. Morsi Membranous Expression of pan CD66, CD66a, CD66b, and CD66c and their Clinical Impact in Acute Leukemia: Cross Sectional Longitudinal Cohort Study in Saudi Arabia. J Leuk. [Internet]. 2017 [Consultado el 7 de octubre de 2023];5(2):230-239. doi: 10.4172/2329-6917.1000230
43. Girnius N, Davis RJ. JNK Promotes Epithelial Cell Anoikis by Transcriptional and Post-translational Regulation of BH3-Only Proteins. Cell Rep. [Internet]. 2017 [Consultado el 7 de octubre de 2023];21(7):1910-1921. doi: 10.1016/j.celrep.2017.10.067
44. American Cancer Society. Detección temprana, diagnóstico y tipos, Cancer Facts y Figures. Atlanta. [Internet]. [Consultado el 7 de octubre de 2023]; Disponible en: https://www.cancer.org/content/dam/CRC/PDF/Public/8967.00.pdf
45. Maciel ALT, Barbosa TDC, Blunck CB, Wolch K, Machado AAL, et al. IKZF1 deletions associate with CRLF2 overexpression leading to a poor prognosis in B-cell precursor acute lymphoblastic leukaemia. Transl Oncol. [Internet]. 2022 [Consultado el 7 de octubre de 2023];15(1):101291. doi: 10.1016/j.tranon.2021.101291
46. Russell LJ, Jones L, Enshaei A, Tonin S, Ryan SL, Eswaran J, et al. Characterisation of the genomic landscape of CRLF2-rearranged acute lymphoblastic leukemia. Genes Chromosomes Cancer. [Internet]. 2017 [Consultado el 13 de octubre de 2023];56(5):363-372. doi: 10.1002/gcc.22439
47. Coustan-Smith E, Sancho J, Hancock ML, Boyett JM, Behm FG, Raimondi SC, et al. Clinical importance of minimal residual disease in childhood acute lymphoblastic leukemia. Blood [Internet]. 2000 [Consultado el 13 de octubre de 2023];96(8):2691-6. Disponible en: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11023499/

Contribución de los autores

JXMB: conceptualización, metodología, investigación y escritura (borrador original, revisión y edición).

GDBO: conceptualización, metodología, escritura (revisión y edición) y supervisión.

Fuentes de financiamiento

La investigación fue realizada con recursos propios.

Conflictos de interés

Los autores declaran no tener conflictos de interés.