

Caracterización biológica del marcador CD66c y su importancia clínica en la leucemia linfóide aguda

Biological characterization of the CD66c marker and its clinical importance in acute lymphoid leukemia

Shirley Cruz Rubio,¹ Adriana Lancheros,¹ Yussely Márquez Benitez,¹ Mabely Mosquera Heredia,² Julieth Oliveros Barros²

¹ Universidad de Boyacá. Facultad de Ciencias de la Salud. Boyacá, Colombia.

² Universidad de Santander. Facultad de Ciencias de la Salud. Valledupar, Colombia.

RESUMEN

Las leucemias son un grupo heterogéneo de hemopatías con diversa etiología, patogenia, historia natural y pronóstico en las que se desencadena una proliferación clonal. La leucemia linfoblástica aguda (LLA) es el tipo de cáncer más común en los niños, se caracteriza por la infiltración de células neoplásicas del sistema hematopoyético a la médula ósea, sangre y otros tejidos. Fue considerada fatal hasta hace 30 años, hoy, la tasa de supervivencia a los 5 años supera el 70 %, lo que implica que la mayoría de los pacientes puede curarse; sin embargo, la situación es diferente para la población infantil de los países en desarrollo. Se estima que la supervivencia al cáncer es entre 10 y 20 % menor que para los infantes en países desarrollados. Uno de los marcadores de inmunofenotipo que ha cobrado mayor relevancia en los últimos años en el diagnóstico de LLA-B y seguimiento de la enfermedad mínima residual es el CD66c, este es una glicoproteína miembro de la familia del antígeno carcinoembrionario con función de adhesión celular y ampliamente utilizado como marcador tumoral que fue descubierto por SvenBerg a finales de los años 1970. Este antígeno se expresa en la superficie de los granulocitos y está implicado en varias funciones biológicas, que incluyen la adhesión celular, la migración, la transducción de señales y la regulación de la expresión génica. Este antígeno se presenta frecuentemente en varios tipos de

cáncer y su sobreexpresión se asocia a menudo con pobre respuesta al tratamiento y disminución de la supervivencia de los pacientes. Diversos estudios evidencian que este marcador se relaciona con la presencia de diversas alteraciones cromosómicas como BCR-ABL, CRLF2, hiperdiploidía, que permiten orientar al pronóstico de la enfermedad.

Palabras clave: leucemia linfoblástica; células precursoras; citometría de flujo; antígenos de diferenciación; cromosoma filadelfia.

ABSTRACT

Leukemias are a heterogeneous group of blood diseases with a diverse etiology, pathogenesis, natural history and prognosis in which a clonal proliferation may be triggered. Acute lymphoid leukemia (ALL) is one of the most common types of cancer in children, it is characterized by the infiltration of neoplastic cells from the haematopoietic system to the bone marrow, blood and other tissues. Until 30 years ago, it was considered fatal; nowadays, the five-year survival rate exceeds 70 % , which implies that most patients may heal. Nevertheless, in developing countries the situation might be different for pediatric population; it is estimated that cancer survival rate ranges between 10 and 20 % less than those children living in developed countries. One of the immunophenotype markers that has been relevant in the last few years in the diagnosis of B-ALL and the follow-up of the minimal residual disease is CD66c. This is a member of the glycoprotein family from the carcinoembryonic antigen with a cellular adhesion function that has been widely used as a tumor marker as discovered by Sven Berg in the late 1970's. This antigen has been identified as a superficial protein expressed on the granulocytes and it is also involved in several biological functions, including cellular adhesion, migration, signal transduction and regulation of gene expression. This antigen is frequently presented in several types of cancer and its overexpression is often associated with a poor response to treatment and a decrease of survival rates for patients. Several studies have evidenced that this marker is related with the presence of several chromosomal abnormalities, such as: BCR-ABL, CRLF2, and hyperdiploidy, which may help in the disease prognosis.

Keywords: precursor cell; lymphoblastic leukemia; flow cytometry; antigens; differentiation; Philadelphia chromosome.

INTRODUCCIÓN

Las leucemias se presentan con mayor frecuencia en la población infantil, generan altas tasas de mortalidad. La leucemia linfocítica aguda (LLA) representa entre el 75 y el 80 % de las leucemias

infantiles y cerca del 20 % en los adultos.¹ Su diagnóstico se basa en la presencia de signos clínicos y la evidencia de blastos en sangre periférica, médula ósea y otros órganos linfoides, junto con la evaluación morfológica de las células sanguíneas, recuento de leucocitos, recuento diferencial, medulograma, biopsia de médula ósea, inmunofenotipo, cariotipo y biología molecular. El marcador CD66c es un antígeno miembro de la familia del antígeno carcinoembrionario que se expresa fisiológicamente en la línea granulocítica.² Dentro de las principales funciones biológicas identificadas se encuentra la adhesión celular, la migración, la transducción de señales y la regulación de la expresión génica celular; en pacientes con LLA de estirpe B que coexpresan el gen de fusión positivo para *BCR-ABL1*, el CD66c se expresa en niveles significativamente más altos que en otros pacientes y, adicionalmente se asocia con baja respuesta al tratamiento y disminución de la supervivencia de los pacientes.³

EPIDEMIOLOGÍA DE LAS LEUCEMIAS

La Organización Mundial de la Salud establece que "cáncer" es un término genérico que designa un amplio grupo de enfermedades que pueden afectar a cualquier parte del organismo. Una característica definitoria del cáncer es la multiplicación rápida de células anormales que se extienden más allá de sus límites habituales y pueden invadir partes adyacentes del cuerpo o propagarse a otros órganos, proceso denominado "metástasis".¹

El cáncer es la principal causa de muerte en todo el mundo. En 2015, se atribuyeron a esta enfermedad 8,8 millones de defunciones y dentro de los cinco tipos de cáncer que causan mayor número de fallecimientos: el pulmonar (1,69 millones de defunciones), el hepático (788 000 defunciones), el colorrectal (774 000 defunciones), el gástrico (754 000 defunciones), el mamario (571 000 defunciones); las leucemias ocupan la posición número trece a nivel mundial.¹

Se estima que en el año 2012, se presentaron 8980 muertes por cáncer en personas de 0 a 14 años en la región de las Américas, el 40,4 % en personas con leucemia, el 20,7 % en personas con tumores del sistema nervioso central y en menor porcentaje los linfomas (de Hodgkin y no Hodgkin).^{4,5} En Colombia, en el periodo 2007-2011, se estimaron 764 nuevos casos anuales de cáncer en niños y 558 en niñas, con mayor número de leucemias agudas (582 casos), se describieron 281 muertes anuales por esta causa en niños y 218 en niñas.⁶

La clasificación clínica de las leucemias se realiza por la combinación de los signos, síntomas y los estudios de laboratorio. Así se estableció una primera línea en la clasificación de las leucemias en: agudas y crónicas; así como el tipo celular teniendo en cuenta la morfología, citoquímica, el inmunofenotipo y la citogenética. Dentro de esa clasificación, la LLA es un tipo que afecta principalmente a la población infantil con altas tasas de mortalidad. Se caracteriza por ser una enfermedad hematológica heterogénea, por la proliferación de células linfoides inmaduras en la médula ósea, sangre periférica u otros órganos.¹

El diagnóstico de las leucemias se basa en los resultados conjuntos de la evaluación del frotis de sangre periférica; recuento de leucocitos; recuento diferencial; medulograma; biopsia de médula ósea, inmunofenotipo, cariotipo y biología molecular.⁷ Dentro de estas herramientas diagnósticas,

la citometría de flujo multiparamétrica ha sido incorporada más recientemente, como una herramienta de interés para el diagnóstico y el seguimiento de la enfermedad mínima residual (EMR), entre otras. Uno de los marcadores empleados para el inmunofenotipo que ha cobrado mayor relevancia en los últimos años para el diagnóstico y seguimiento de la EMR es el CD66c.

HISTORIA DEL MARCADOR CD66c

El primer antígeno relacionado en ser descubierto fue el antígeno no específico de reacción cruzada; descrito inicialmente por von Kleist et al y por Mach y Pusztaszeri. El siguiente, fue la glicoproteína biliar descubierta por Sven Berg, el antígeno carcinoembrionario (ACE), fue descrito originalmente en 1965 por Gold y Freeman y su ADN identificado y caracterizado en 1987. El gen se localiza en el cromosoma 19q13.2 y recientemente, se empezó a utilizar la familia de estos antígenos con técnica de radioinmunolocalización para la detección de tumores colorrectales y otros tumores de origen epitelial. El ACE ha demostrado ser un adecuado objetivo para la detección de los tumores antes mencionados y de otros carcinomas como el hepatocelular y se está explorando como posible terapia mediada por anticuerpos.⁸ Los avances en el conocimiento de las alteraciones moleculares y genéticas responsables del desarrollo del cáncer colorrectal han logrado establecer pocos biomarcadores predictivos entre los cuales se encuentra la alta expresión del CD66c en células madres cancerosas.

Familia del antígeno ACE

El CD66 es miembro de la familia del ACE, un grupo de glicoproteínas altamente glicosiladas (CD66a, CD66b, CD66c, CD66d, CD66e y CD66f) compuestas en el 50-75 % por carbohidratos y el resto por proteínas; tiene un peso molecular entre 180 y 370 kDa. Se ha evidenciado que se localiza en el polo apical de los enterocitos y es ampliamente expresado por una gran variedad de células. Esta familia se compone de dos ramas, una identificada como CEACAM (del inglés, *carcinoembryonic antigen-related cell adhesion molecule 6*) y la otra como PSG (del inglés, *pregnancy-specific glycoprotein*) o glucoproteína específica del embarazo, la cual es secretada por el trofoblasto placentario, cuya principal función es modular la activación de las células presentadoras de antígenos, promoviendo el desplazamiento de las células T.^{2,9} El grupo total está constituido por 29 genes, divididos en tres subgrupos de los cuales se expresan solo 18.

El ACE se expresa normalmente en los tejidos de adultos sanos principalmente en el colon y en menor proporción en las células del estómago, las epiteliales escamosas de la lengua, el esófago, el cérvix, el epitelio secretor y las células epiteliales de la próstata. Se han identificado múltiples funciones del ACE, la principal como una molécula de adhesión.⁹

CARACTERÍSTICAS MOLECULARES Y BIOQUÍMICAS DEL MARCADOR CD66c

El gen CEACAM6 se localiza en el locus 19q13.2, exón 6, y codifica para una proteína que pertenece a la familia del ACE cuyos miembros son glicoproteínas de superficie celular ancladas

con glicosilfosfatidilinositol. El marcador CD66c es una molécula de adhesión celular relacionada con el ACE 6 (antígeno de reacción cruzada no específico) o antígeno de reacción cruzada normal.¹⁰ Este antígeno es identificado como una proteína de 8 a 100 kDa, que se expresa en sangre periférica en la superficie de los granulocitos, pero no en linfocitos, monocitos, plaquetas ni en células rojas; en médula ósea normal solamente lo expresan las células mieloides. La determinación del anticuerpo dirigido contra CD66c es apropiado para ser utilizado en citometría de flujo e inmunotransferencia.¹¹

Los miembros de esta familia son importantes en la adhesión celular y ampliamente utilizados como marcadores tumorales en las determinaciones de inmunoensayo sérico de carcinoma. La proteína codificada por este gen actúa como un receptor para adherencia invasiva de *E. coli* a la superficie de las células epiteliales ileales en pacientes con enfermedad de Crohn. Este gen se agrupa con genes y pseudogenes del subgrupo de moléculas de adhesión celular de la familia ACE en el cromosoma 19.¹²

Varios reportes han relacionado el ACE 6 (CEACAM6; CD66c) como uno de los marcadores potenciales para la LLA-B; adicionalmente se ha demostrado que se expresa aberrantemente en una proporción considerable de casos de LLA-B pediátrica y más frecuentemente que otros antígenos mieloides incluidos CD13, CD15, CD33 y CD65 en esta enfermedad.¹³

La coexpresión con que se relaciona con la frecuencia del cromosoma Filadelfia o t(9;22) en LLA es del 5 % en niños y aproximadamente del 30 % en adultos. En los primeros, la presencia de este cromosoma se asocia con número elevado de leucocitos, mayor edad, blastosis periférica y afectación del sistema nervioso central. En adultos, se asocia además con morfología L2, CD10+ y con la presencia de marcadores mieloides (CD13, CD66). La determinación de CD66c se realiza por anticuerpos purificados y es de gran utilidad en la determinación de procesos que activen o incrementen la frecuencia, tasa o extensión de la migración celular.^{14,15}

FUNCIONES DEL MARCADOR CD66c

El CEACAM está implicado en varias funciones biológicas: adhesión celular, migración, transducción de señales y regulación de la expresión génica. Además, los miembros de esta familia son moduladores críticos en varios procesos fisiológicos claves como la regulación de los procesos inmunes, donde son importantes en la inhibición de la diferenciación celular, de la apoptosis en células del colon y la interrupción de la polarización celular y la arquitectura de los tejidos. Su actividad está regulada a través de la activación de las vías de señalización de las integrinas.¹⁶

En la hematopoyesis normal los antígenos CD66a, CD66b, CD66c y CD66d son fuertemente expresados en la superficie de células mieloides como mielocitos, metamielocitos y disminuye progresivamente durante la maduración. Se expresan poco en promielocitos normales y no se ha descrito expresión en mieloblastos. En pacientes con LLA-B que coexpresan gen de fusión positivo para *BCR-ABL1*, el CD66c es expresado en niveles significativamente más altos que en otros pacientes.³

Estos antígenos se encuentran aumentados frecuentemente en varios tipos de cáncer y su sobreexpresión se asocia a menudo con baja respuesta al tratamiento y disminución de la supervivencia de los pacientes.¹⁷ En enfermedades hematológicas malignas el antígeno CD66c se expresa en células mieloides en diferentes etapas de maduración, tanto en leucemias agudas como en crónicas, adicionalmente inhiben el proceso de *anoikis*, una forma de muerte celular programada inducida por la pérdida del anclaje de la célula a la matriz extracelular. La modulación de esta expresión altera el fenotipo de las células cancerígenas.¹⁸ Esta desregulación se observó por primera vez en la leucemia mieloide crónica y en la LLA de la infancia. Teniendo en cuenta esto, el CD66c podría ser un marcador más específico de algunos tipos de cáncer agresivo.

Así mismo, participa en cualquier proceso que media la transferencia de información de una célula a otra, incluida la transducción de señales en la célula receptora y, cuando sea aplicable, la liberación de un ligando y cualquier proceso que facilite activamente su transporte y presentación a la célula receptora; en el movimiento de un leucocito dentro o entre diferentes tejidos y órganos del cuerpo; en la exocitosis regulada de gránulos secretores que contienen mediadores preformados tales como proteasas, lipasas y mediadores inflamatorios por un neutrófilo; en procesos que activen o incrementen la frecuencia, tasa o extensión de la migración y la proliferación celular.¹⁹

IMPORTANCIA CLÍNICA EN LA LLA-B

Teniendo en cuenta su actividad biológica y su ubicación en las diversas células especificadas, se ha visto la utilidad de este marcador en diferentes procesos de diagnóstico y pronóstico.

En el diagnóstico de LLA-B, el CD66c se ha utilizado dentro de los paneles como un marcador de expresión aberrante de antígeno mieloide. Este es determinado a través de la citometría de flujo, por la detección de marcadores antigénicos mediante fluorocromos como isotiocianato de fluoresceína, ficocianina y ficoeritrina, entre otros.^{20,21}

Diferentes estudios demuestran que el antígeno CD66c se muestra en un porcentaje de frecuencia considerable dentro de los marcadores expresados para el diagnóstico en la LLA-B, algunos realizan comparaciones entre marcadores mieloides como CD13, CD33, CD15, CD65, entre otros y su relación con la aparición de diversas aberraciones cromosómicas.^{20,22}

Los pacientes con LLA-B pueden presentar hiperdiploidía, que va de los 50 a los 60 cromosomas; además de otras aberraciones cromosómicas entre las cuales se encuentran: trisomía 4, 10 y 17, t(12;21)(p12;q22)(TEL-AML1); asociadas a pronósticos favorables, en comparación con la presencia del cromosoma Filadelfia t(9;22)(q34;q11)BCR-ABL, que por frecuencia (5 % en la población pediátrica y 20 % en adultos); reordenamientos en 11q23, amplificación del gen AML1, t(1;19)(q23;p13)(E2A-PBX1), otras alteraciones como t(5;14)(q31;q32)(IL3-IGH), hipodiploidía y número modal cercano a la haploidía, se ven relacionados con una mala evolución de la enfermedad, por lo que requieren un tratamiento más intensivo.²³

Los casos de LLA-B con genes quiméricos negativos pueden ser subdivididos, según el número de cromosomas en hiper e hipodiploides; estas anormalidades se han mostrado como marcador de pronóstico significativo en la LLA-B con células precursoras (LLA-BCP). La hiperdiploidia total (más de 51 cromosomas), muestra resultados significativos mientras que la hipodiploidia (menor a 44 cromosomas) se caracteriza por presentar baja relevancia cuando se compara con número de cromosomas normales. Dadas estas características genéticas algunos pacientes con LLA-BCP, muestran diferentes frecuencias del marcador CD66c acompañando a estas aberraciones cromosómicas sobretodo en casos con hiperdiploidia y BCR/ABL, entre lo que algunos estudios refieren que existe una correlación fuerte. En los casos de LLA-BCP sin genes quiméricos bien conocidos, la expresión del marcador CD66c también muestra correlación con anormalidades genéticas y CRFL2 (*cytokine receptor-like factor 2*) positivo.^{24,25}

Los pacientes con sobreexpresión de CRFL2, BCR-ABL e hipodiploidia se caracterizan por mostrar un pobre pronóstico; mientras que la hiperdiploidia en pacientes con LLA-BCP muestra resultados terapéuticos relativamente favorables; esto hace que dichas alteraciones tengan una importancia clínica muy relevante que no se debe pasar por alto. Por tal motivo se sugiere la búsqueda obligatoria de aberraciones cromosómicas, debido a la correlación que se ha observado entre la presencia de estas acompañando al marcador CD66c.^{22,26,27}

Aunque este marcador por sí mismo no informa de un pronóstico específico, su presencia acompañando de forma frecuente de algunas alteraciones cromosómicas, puede ser útil como un posible factor predictor de la presencia de estos compromisos, por tal motivo se sugieren diferentes estudios que permitan evaluar esta aplicabilidad, que algunos refieren no siempre está presente.

El CD66c se ha encontrado expresado de forma frecuente en pacientes con CRLF-2 positivo, así como en casos de hipodiploidia, la sobreexpresión del receptor CRLF2 se observa en el 6 % de los casos y se asocia a mutaciones activadoras en JAK1/2, inactivación de (*Ikaros*) IKZF1 y mala evolución. Tanto los niveles altos de CRFL2 como las mutaciones en IKZF1 se correlacionan con una sobrevida más corta.^{28,29}

La sobreexpresión de este receptor surge de una translocación yuxtaposición del CRFL2, que potencia el gen de las cadenas pesadas de las inmunoglobulinas (IGH) localizado en 14q32o de una deleción intersticial (CRFL2-P2RY8), y se ha encontrado en aproximadamente entre el 4,7 y el 17,5 % de los casos de LLA-BCP.³⁰

En la EMR, ha cobrado importancia el seguimiento de pacientes en fase de tratamiento para orientar el protocolo terapéutico a seguir. Para ello se ha hecho uso de diferentes herramientas de monitoreo en la identificación de marcadores tanto moleculares como inmunológicos que permitan definir recaídas en estos pacientes. Uno de los métodos más implementados es la determinación de paneles de marcadores inmunológicos a través de citometría de flujo. Además de la utilidad del CD66c en el diagnóstico de la LLA-B, se ha o su utilidad en diferentes estudios del monitoreo de pacientes con EMR, donde otros marcadores moleculares, como BCR-ABL1 y TEL-AML1, son negativos en el diagnóstico primario.³¹⁻³³ El uso de marcadores de superficie es

recomendado para evaluar EMR en la leucemia debido a sus múltiples ventajas como alta velocidad, operación simple, capacidad cuantitativa y buena sensibilidad.³⁴

Diferentes estudios muestran que en casos de LLA-B en adultos donde el CD66c se expresó de forma aberrante en el diagnóstico primario, demostró un alto rendimiento diagnóstico para la detección de EMR en casos BCR-ABL1 positivos, durante el tratamiento; además de tener una mayor presencia en comparación con otros antígenos mieloides (CD13, CD33 y CD117).³⁵

Las leucemias ocupan la posición número trece como causa de mortalidad a nivel mundial y son los tumores más frecuentes en la infancia. En Colombia, la morbimortalidad anual por cáncer infantil es alta, principalmente por leucemias (582 casos y 256 muertes). Para su diagnóstico se requiere de un conjunto de elementos que asociados a la clínica permiten orientar al profesional de la salud en el manejo y seguimiento oportuno de los pacientes.

La expresión del marcador CD66c tiene un valor importante en la LLA-B no solo para la identificación de células leucémicas anormales durante la fase del diagnóstico sino también en el monitoreo de la EMR durante el tratamiento, por eso se debe considerar como un marcador importante para ser tenido en cuenta en los paneles de identificación por la técnica de citometría de flujo.

En pacientes con diagnóstico de LLA-B que poseen genes quiméricos como BCR-ABL se encuentra una fuerte expresión de CD66c. Además, los estudios demuestran una fuerte correlación entre la expresión de CD66c con anomalías genéticas y estados como CRLF2-positivos, así como en pacientes con hipodiploidia.

REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

1. Organización Mundial de la Salud. Cáncer. Notas Descriptivas [Publicación periódica en línea] 2017. Febrero [citada: 2017 septiembre 6]. Disponible en: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs297/es/>
2. Marsán Suárez V, Valle Pérez L, Díaz Domínguez G, Macías Abraham C, Machín García S, Lam Díaz RM, et al. Correlación entre morfología y citometría de flujo en la Leucemia Linfocítica Aguda Infantil. Rev Cubana Hematol Inmunol Hemoter [Publicación periódica en línea] 2016. Oct-Dic [citada: 2017 octubre 1];32(4):483-93. Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0864-02892016000400007&lng=es

3. 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.* 2015 Mar;7(3):632-9.
4. Organización Panamericana de la Salud. Diagnóstico Temprano del Cáncer en la Niñez AIEPI [en línea]. Washington: OPS; 2014. [Citado: 2018 enero 19];6-10. Disponible en : https://www.paho.org/hq/index.php?option=com_content&view=article&id=10277:2014-publication-early-diagnosis-of-childhood-cancer&Itemid=42042&lang=es
5. International Agency for Research on Cancer. World Health Organization. GLOBOCAN 2012, Estimated cancer incidence, mortality and prevalence worldwide in 2012 [en línea] Lyon, France: IARC; 2016. [Citado: 2017 diciembre 12]. Disponible en: <http://globocan.iarc.fr/Pages/online.aspx>
6. Pardo RC, Cendales DR. Incidencia, mortalidad y prevalencia de cáncer en Colombia, 2007-2011 [en línea]. Bogotá: Instituto Nacional de Cancerología; 2015. [Citado: 2017 septiembre 15]. Disponible en: <http://www.cancer.gov.co/files/libros/archivos/incidencia1.pdf>
7. Ministerio de Salud y Protección Social, Colciencias. Guía de Práctica Clínica para la detección oportuna, diagnóstico y seguimiento de leucemia linfocítica aguda y leucemia mieloide aguda en niños, niñas y adolescentes [en línea]. Bogotá: Min Salud; 2013. [Citado: 2018 enero 22]. Disponible en: http://gpc.minsalud.gov.co/gpc_sites/Repositorio/Conv_500/GPC_leucemia_linfoide_mieloide/gpc_leucemia_linf_mieloide_profesionales.aspx
8. Téllez Ávila FI, García Osogobio SM. El antígeno carcinoembrionario: a propósito de un viejo conocido. *Rev Invest Clin* [Publicación periódica en línea] 2005. Nov-Dic [citada: 2017 noviembre 23];57(6):814-819. Disponible en: <http://www.scielo.unam.mx/pdf/ric/v57n6/v57n6a7.pdf>
9. Hermansent C, Rodriguez L, Alamo M, Albarracín V, Bardavid C, Blake P. Valor del antígeno carcino embrionario en la evaluación de pacientes con cáncer de recto. *Rev Chil Cir.* 1997 Oct;49(5):520-5.
10. Ratei R, Karawajew L, Schabath R, Ehrfeldt A, Grunert F, Ludwig, WD. Differential expression of the carcinoembryonic antigen-related cell adhesion molecules pan CD66, CD66a, CD66c and sialyl-Lewis x (CD15s) on blast cells of acute leukemia. *Int J Hematol.* 2008 Feb;87(2):137-42.

11. Martínez 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. *AJRI*. 2013 Feb;69(4):383-94.
12. Casado J, Iñigo-Chaves A, Jiménez-Ruiz SM, Ríos-Arrabal S, Carazo-Gallego A, 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*. 2017;18(6):1251.
13. Kalina T, Vaskova M, Mejstrikova E, Madzo J, Trka J, Stary J, et al. Antígenos mieloides en la infancia leucemia linfoblástica: los datos clínicos apuntan a la regulación de CD66c distintos de otros antígenos mieloides. *BMC Cancer*. 2005;5:38-42.
14. Medical & Biological Laboratories. Anti-CD66c (KOR-SA3544) (Human) mAb-FITC [en línea] Seúl: MBL; 2017. [citado: 2017 enero 18]. Disponible en: <http://ruo.mbl.co.jp/bio/dtl/dtlfiles/D028-4-v4.pdf>
15. Löf L, Arngården L, Olsson-Strömberg U, Siart B, Jansson M, Dahlin J, et al. Flow Cytometric Measurement of Blood Cells with BCR-ABL1 Fusion Protein in Chronic Myeloid Leukemia. *Sci Rep*. 2017 Apr 4;7(1):623. doi: 10.1038/s41598-017-00755-y.
16. Chan CHF, Stanners CP. Recent advances in the tumour biology of the GPI-anchored Carcinoembryonic antigen family members CEACAM5 and CEACAM6. *Curr Oncol*. 2007 Apr;14(2):70-3.
17. Ismail M, Zaghoul A, Abdulateef N, Morsi H. 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*. 2017. Apr;5(2):230-9.
18. Girnius N, Davis RJ. JNK Promotes Epithelial Cell Anoikis by Transcriptional and Post-translational Regulation of BH3-Only Proteins. *Cell Reports*. 2017 Nov;21:1910-21.
19. Albarrán Somoza B, Daneri Navarro A. CEACAM1: una molécula multifuncional. *Rev Méd Extensión Portuguesa-ULA*. 2007. Abr;1(2):67-72.
20. Porwit A, Béné MC Eds. Multiparameter Flow cytometry in the diagnosis of hematologic malignancies. London: University Printing House; 2018.
21. Johnson B, Mahadevan D. Emerging Role and Targeting of Carcinoembryonic Antigen-related Cell Adhesion Molecule 6 (CEACAM6) in Human Malignancies. *Clin Cancer Drugs*. 2015 Feb;2(2):100-11.
22. Kiyokawa N, Iijima K, Tomita O, Miharu M, Hasegawa D, Kobayashi K, et al. Significance of CD66c expression in child hood acute lymphoblastic leukemia. *Leuk Res*. 2014 Jan;38(1):42-8.

23. Larripa I. Rearreglos genómicos en leucemias agudas. Su significado clínico. Simposio diagnóstico de las leucemias agudas en el siglo XXI. Hematología (Argentina) [Internet]. 2012 Oct [Citado: 2017 noviembre 20];16 (No Extraordinario):83-4. Disponible en: http://www.sah.org.ar/revista/numeros/Vol16-n-extra_simposio.pdf
24. Loghavi S, Kutok JL, Jorgensen JL. B-Acute Lymphoblastic Leukemia/Lymphoblastic Lymphoma. *Am J Clin Pathol*. 2015 Nov;144(3):393-410.
25. Jiménez-Morales S, Hidalgo-Miranda A y Ramírez-Bello J. Acute lymphoblastic leukemia: a genomic perspective. *Bol Med Hosp Infant Med*. 2017 Jan-Feb;74(1):13-26.
26. Gutiérrez MI. Mutaciones en Leucemias Agudas como Factor Pronóstico. Simposio diagnóstico de las leucemias agudas en el siglo XXI. Hematología (Argentina)[Internet]. 2012 Oct [Citado: 2017 noviembre 20];16(No Extraordinario):85-86. Disponible en: http://www.sah.org.ar/revista/numeros/Vol16-n-extra_simposio.pdf
27. Owaidah TM, Rawas FI, Al khayatt MF y Elkum NB. Expression of CD66c and CD25 in acute lymphoblastic leukemia as a predictor of the presence of BCR/ABL rearrangement. *Hematol Oncol Stem Cell Ther*. 2008 Jan;1(1):34-7.
28. Russell LJ, Jones L, Enshaei A, Tonin S, Ryan SL, Eswaran J, et al. Characterization of the genomic landscape of CRLF2-rearranged acute lymphoblastic leukemia. *Genes Chrom Cancer*. 2017 May;56(5):363-72.
29. Herold T, Schneider S, Metzeler KH, Neumann M, Hartmann L, Roberts KG, et al. Adults with Philadelphia chromosome-like acute lymphoblastic leukemia frequently have IGH-CRLF2 and JAK2 mutations, persistence of minimal residual disease and poor prognosis. *Haematologica*. 2017 Jan;102(1):130-8.
30. Vesely C, Frech C, Eckert C, Cario G, Mecklenbräuker A, Zur Stadt U, et al. Genomic and transcriptional landscape of P2RY8-CRLF2-positive childhood acute lymphoblastic leukemia. *Leukemia*. 2017;31(7):1491-501.
31. Huang YJ, Coustan-Smith E, Kao HW, Liu HC, Chen SH, Hsiao CC, et al. Concordance of two approaches in monitoring of minimal residual disease in B-precursor acute lymphoblastic leukemia: Fusion transcripts and leukemia-associated immunophenotypes. *J Formos Med Assoc*. 2017;116(10):774-81.
32. Rocha JM, Xavier S, Souza ME, Assumpção J, Murao M de Oliveira BM. Current strategies for the detection of minimal residual disease in childhood acute lymphoblastic leukemia. *Mediterr J Hematol Infect Dis*. 2016;8(1):e2016024, Doi: <http://dx.doi.org/10.4084/MJHID.2016.024>

33. Tang GS, Wu J, Liu M, Chen M, 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.* 2015;7(3):632-9.

34. Theunissen P, Mejstrikova E, Sedek L, van der Sluijs-Gelling AJ, Gaipa G, Bartels M, et al. Standardized flow cytometry for highly sensitive MRD measurements in B-cell acute lymphoblastic leukemia. *Blood.* 2017 Jan;129(3):347-57.

35. Jaso J, Thomas DA, Cunningham K, Jorgensen JL, Kantarjian HM, Medeiros LJ, et al. Prognostic significance of immunophenotypic and karyotypic features of Philadelphia positive B-Lymphoblastic leukemia in the era of tyrosine kinase inhibitors. *Cancer.* 2011 Sep;117(17):4009-17.

Recibido: 2 de febrero de 2018.

Aprobado: 21 de junio de 2018.

Shirley Cruz Rubio. Grupo de Investigación del Programa de Bacteriología y Laboratorio Clínico. Facultad de Ciencias de la Salud. Universidad de Boyacá, Carrera 2 este #64-168 Tunja, Boyacá Colombia.

Correo electrónico: gcruzr@uniboyaca.edu.co