

Leucemia linfoblástica aguda: recomendaciones sobre el estudio de secuenciación masiva

Acute lymphoblastic leukemia: recommendations for next-generation sequencing

M.^a Teresa Gómez-Casares^{1*}, Rocío Benito-Sánchez², María Chicano-Lavilla³, Eulàlia Genescà-Ferrer⁴, Teresa González-Martínez⁵, Marta Llop-García⁶, Sandra Martín-Téllez⁷, Josep F. Nomdedeu-Guinot⁸, Jordi Ribera-Salas⁴, Ricardo Sánchez-Pérez⁹, M.^a Luisa Toribio-García¹⁰, Nerea Vega-García¹¹, Rosa Ayala-Díaz⁹, Mónica López-Guerra^{12,13}, Carolina Martínez-Laperche¹⁴, Eva Barragán-González¹⁵, Ruth Stuckey¹ y M.^a Carmen Chillón-Santos¹⁶

¹Servicio de Hematología, Hospital Universitario de Gran Canaria Doctor Negrín, Las Palmas; ²Instituto de Investigación Biomédica de Salamanca, Centro de Investigación del Cáncer, Instituto de Biología Molecular y Celular del Cáncer, Universidad de Salamanca - Consejo Superior de Investigaciones Científicas, Salamanca; ³Laboratorio de Genética Hematológica, Servicio de Hematología, Hospital General Universitario Gregorio Marañón, Madrid; ⁴Instituto de Investigación contra la Leucemia Josep Carreras, Badalona, Barcelona; ⁵Laboratorio de Citogenética, Servicio de Hematología, Hospital Universitario de Salamanca, Salamanca; ⁶Unidad de Biología Molecular, Servicio de Análisis Clínicos, Hospital Universitari i Politècnic La Fe, Valencia; ⁷Servicio de Hematología y Hemoterapia, Hospital Regional Universitario de Málaga, Málaga; ⁸Servicio de Hematología, Hospital de la Santa Creu i Sant Pau, Barcelona; ⁹Servicio de Hematología y Hemoterapia, Hospital Universitario 12 de Octubre, Madrid; ¹⁰Centro de Biología Molecular Severo Ochoa, Consejo Superior de Investigaciones Científicas - Universidad Autónoma de Madrid, Madrid; ¹¹Laboratorio de Hematología, Institut de Recerca Pediàtrica, Hospital Sant Joan de Déu, Barcelona; ¹²Sección de Hematopatología, Servicio de Anatomía Patológica, Hospital Clínic, Barcelona; ¹³Centro de Investigación Biomédica en Red de Cáncer (CIBERONC); ¹⁴Servicio de Hematología, Hospital General Universitario Gregorio Marañón, Instituto de Investigación Sanitaria Gregorio Marañón, Madrid; ¹⁵Unidad de Biología Molecular, Servicio de Análisis Clínicos, Hospital Universitari i Politècnic La Fe, Valencia; ¹⁶Unidad de Biología Molecular/HLA, Servicio de Hematología, Hospital Universitario de Salamanca, Salamanca. España

Resumen

Introducción: La integración de tecnologías y conocimientos del laboratorio y la clínica es clave para un diagnóstico preciso de las neoplasias hematológicas. En la última década, la secuenciación masiva ha permitido caracterizar el perfil molecular de estas enfermedades, identificando mutaciones, variaciones en el número de copias y genes de fusión recurrentes. Este avance ha impulsado la actualización de las recomendaciones para el diagnóstico y el manejo de los pacientes con neoplasias hematológicas. Las clasificaciones recientes de la Organización Mundial de la Salud, la International Consensus Classification y la European LeukemiaNet destacan la relevancia de los datos genéticos, incorporándolos en sus algoritmos diagnósticos y de estratificación del riesgo. En este contexto, la implementación de paneles dirigidos de secuenciación masiva se recomienda por su capacidad para analizar múltiples alteraciones genéticas. **Objetivo:** Aunque la secuenciación masiva está disponible en muchos laboratorios, su uso no está estandarizado y no hay consenso sobre la metodología ni los genes que se deben evaluar en cada patología. **Material y método:** El Grupo de Biología Molecular en Hematología, en colaboración con un panel de expertos, elaboró esta guía consensuada. **Resultados:** Se recogen los genes de interés según su relevancia clínica y evidencia científica. **Conclusiones:** Esta guía busca orientar a los profesionales sobre el uso de paneles dirigidos de secuenciación masiva en la leucemia linfoblástica aguda.

Palabras clave: Leucemia linfoblástica aguda. Secuenciación masiva. Guías de consenso.

*Correspondencia:

M.^a Teresa Gómez-Casares

E-mail: mgomcasf@gobiernodecanarias.org

0036-4355 / © 2025 Sociedad Española de Hematología y Hemoterapia. Publicado por Permanyer. Éste es un artículo open access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<https://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Fecha de recepción: 29-01-2025

Fecha de aceptación: 10-07-2025

DOI: 10.24875/SANGRE.25000004

Disponible en internet: 17-02-2026

Sangre. 2026;45(1):1-17

www.revistasangre.com

Abstract

Introduction: The integration of laboratory and clinical technologies and knowledge is key to an accurate diagnosis of hematologic neoplasms. Over the past decade, next-generation sequencing has enabled the molecular characterization of these diseases, identifying mutations, copy number variations, and recurrent fusion genes. This advancement has driven the update of recommendations for the diagnosis and management of patients with hematologic neoplasms. Recent classifications by the World Health Organization, the International Consensus Classification and the European LeukemiaNet highlight the relevance of genetic data, incorporating them into their diagnostic and risk stratification algorithms. In this context, the implementation of targeted next-generation sequencing panels is recommended for their ability to simultaneously analyze multiple genetic alterations. **Objective:** Although next-generation sequencing is available in many laboratories, its use is not yet standardized, and there is no clear consensus on the methodology or the genes to be evaluated for each pathology. **Material and method:** The Molecular Biology Group in Hematology, in collaboration with a panel of experts, developed this consensus guide. **Results:** Genes of interest were compiled based on their clinical relevance and the scientific evidence. **Conclusions:** This guide aims to assist professionals in the use of targeted next-generation sequencing panels in acute lymphoblastic leukemia.

Keywords: Acute lymphoblastic leukemia. Next generation sequencing. Consensus guidelines.

Introducción

La leucemia linfoblástica aguda (LLA) es una neoplasia hematológica caracterizada por la proliferación clonal de células linfoides inmaduras. Presenta una incidencia según la edad con una distribución bimodal, observándose un pico entre los 3 y 5 años (representa alrededor del 30% del cáncer pediátrico) y otro a los 50 años¹.

El inicio de la LLA se asocia con lesiones moleculares muy diversas, que incluyen alteraciones citogenéticas numéricas o aneuploidías, como por ejemplo las trisomías, y alteraciones estructurales como las translocaciones y las ganancias y pérdidas de material genético (variaciones del número de copias [CNV, *copy number variation*]). Además, en la LLA se observa un gran número de mutaciones puntuales (variaciones de nucleótido único [SNV, *single nucleotide variant*]) e inserciones/deleciones (indel). El patrón de anomalías es diferente entre la LLA de las estirpes B y T, y tiene una influencia considerable en el pronóstico y en las decisiones terapéuticas². Esta constelación de alteraciones ha obligado a incorporar en el diagnóstico molecular «clásico» de la LLA diferentes aproximaciones metodológicas en función del tipo de lesión. Aunque las técnicas de alto rendimiento, como la secuenciación masiva (NGS, *next generation sequencing*) de todo el genoma, permiten abordar este amplio espectro de alteraciones moleculares, en el ámbito asistencial se ha optado mayoritariamente por el uso de paneles dirigidos, ya que pueden diseñarse para detectar diferentes tipos de lesiones genéticas, tienen un coste asequible y el análisis de datos no requiere personal bioinformático especializado. No obstante, el desarrollo de estos paneles en la LLA supone un reto, ya que

deben optimizarse para poder detectar todo tipo de lesiones genéticas³.

En el caso específico del estudio de la enfermedad medible residual existen otros tipos de paneles de NGS basados en el estudio de clonalidad y cuantificación de los reordenamientos de las inmunoglobulinas o de los receptores de células T presentes en los distintos clones leucémicos, o en la cuantificación de alteraciones específicas como la fusión *BCR::ABL1*. Estas aproximaciones metodológicas están siendo estandarizadas y han demostrado tener una alta sensibilidad (detección de 1 célula tumoral entre 1.000.000 sanas, sensibilidad de 10^{-6})⁴.

Método

Tipo de muestra

El estudio mediante NGS se realiza preferentemente en médula ósea, aunque se puede hacer en sangre periférica si hay suficiente infiltración leucémica. En cualquier caso, es conveniente conocer el porcentaje de blastos para llevar a cabo una correcta interpretación de los resultados.

Debido a la creciente relevancia que está adquiriendo la determinación de variantes germinales por NGS en la etiología del cáncer, algunos grupos realizan el análisis de muestras pareadas de tumor y control germinal de los pacientes con LLA (de cualquier edad) en el momento del diagnóstico. Este doble análisis es, evidentemente, más laborioso y costoso, pero puede ser útil para entender y analizar mejor los resultados de NGS de la rutina diagnóstica, recabar datos para comprender totalmente la etiología de la LLA, y mejorar

su estratificación, tratamiento (más personalizado y menos tóxico) y supervivencia en el futuro⁵. En caso de encontrar variantes de origen germinal, el paciente debe ser remitido a unidades especializadas en consejo genético.

Momento de estudio

Al diagnóstico y ante un fallo del tratamiento (ya sea por recaída o por refractariedad al tratamiento).

Tipo de alteraciones

La presencia de alteraciones de distinta naturaleza ha condicionado el uso de diferentes metodologías para el estudio de la LLA. De forma clásica, se han utilizado el cariotipo y la hibridación *in situ* fluorescente (FISH) para detectar alteraciones numéricas y estructurales. Estos estudios se han complementado con la reacción en cadena de la polimerasa con transcriptasa inversa (RT-PCR) para detectar fusiones crípticas, MLPA (*multiplex ligation-dependent probe amplification*) o array de SNP (*single nucleotide polymorphism array*) para la identificación de CNV, y la secuenciación por Sanger para detectar mutaciones puntuales. Recientemente se ha desarrollado el mapeo genómico óptico, capaz de detectar aneuploidías, CNV y translocaciones, por lo que puede resultar muy atractivo para el estudio de la LLA⁶.

Por su parte, la diversidad estructural de la LLA ha obligado a la mayoría de las soluciones metodológicas basadas en paneles de NGS a llevar a cabo dos estudios en paralelo: uno en ADN para detectar SNV, indel, ganancias y pérdidas (génicas o cromosómicas), y otro en ARN para detectar transcritos de fusión y alteraciones de la expresión génica.

TRANSLOCACIONES CROMOSÓMICAS

La detección de estas variantes estructurales puede ser complicada, principalmente por dos motivos: 1) algunos de los genes translocados en la LLA son promiscuos y presentan diferentes puntos de corte, como el gen *KMT2A*, que puede reordenarse con más de 130 genes diferentes⁷; y 2) no todas las translocaciones generan transcritos de fusión, por lo que no podrán ser detectadas por paneles basados en ARN. Debido a estas particularidades, la detección de translocaciones se puede abordar utilizando dos tipos de paneles:

- Paneles basados en ADN: se emplean específicamente paneles de captura que, en función de su

diseño, permiten identificar a partir de la misma muestra tanto mutaciones como alteraciones estructurales. Para la detección de fusiones se puede diseñar únicamente la captura de uno de los genes implicados en la translocación o bien de regiones de ambos lados del reordenamiento para aumentar la probabilidad de detección³. En general se incluyen aquellos genes reordenados con valor pronóstico o con posible terapia dirigida (por ejemplo, *KMT2A*, *JAK2*, *ABL1*). En este tipo de paneles es necesario que queden cubiertas todas las regiones que puedan estar implicadas en posibles reordenamientos, incluidas zonas intrónicas. Esto implica un aumento en el número de lecturas para estos genes, lo que conlleva una disminución de la profundidad total del resto de las regiones. Así pues, si bien resultan útiles para el diagnóstico, no es recomendable su uso para el seguimiento de la enfermedad.

- Paneles basados en ARN: los paneles dirigidos de ARN para la identificación de fusiones presentan la ventaja de requerir una menor profundidad de lectura que los paneles basados en ADN, lo que reduce su coste. Por otra parte, requieren, en general, conocer los puntos de corte de los dos genes implicados en la fusión, lo que limita la capacidad de detección de fusiones a un subgrupo conocido. Sin embargo, existen alternativas que permiten solventar este problema: 1) algunas soluciones bioinformáticas permiten la identificación de fusiones con *partners* no incluidos en el diseño del panel a partir del análisis específico del alineamiento de lecturas del gen *driver*, aunque no permiten identificar el *partner* implicado; y b) los paneles basados en *anchored multiplex PCR* permiten amplificar y secuenciar cualquier fusión que implique los genes *driver* incluidos en el diseño⁸.

Por otra parte, tal como hemos mencionado, algunas translocaciones clínicamente relevantes no dan lugar a la transcripción de genes quiméricos. Sin embargo, si los oncogenes implicados se posicionan bajo el dominio de promotores potentes, se producirá una sobreexpresión de ellos. En estos casos, se pueden utilizar los paneles de ARN para cuantificar esa expresión, usando el número de lecturas de la diana respecto del número total de lecturas de ARN. Un ejemplo de este mecanismo serían las translocaciones de *CRLF2*. Este gen puede estar sobreexpresado en la LLA *Ph-like* mediante tres mecanismos principales:

- Translocación críptica con el cromosoma 14q32.33, que produce la fusión *IGH::CRLF2* y la activación transcripcional de *CRLF2* por acción del *enhancer* de *IGH*.

- Delección intersticial en la región pseudoautosómica PAR1 (*pseudo autosomal region 1*), localizada en el cromosoma Xp22 o Yp11, que contiene, entre otros, los genes *SHOX*, *CRLF2*, *CSF2RA*, *IL3RA* y *P2RY8*⁹. Esta delección provoca la fusión de *P2RY8::CRLF2* y la sobreexpresión de *CRLF2* por vía del promotor de *P2RY8*.
- Mutación activadora p.F232C en el gen *CRLF2*¹⁰.

Por otro lado, la expresión de genes mediante paneles de NGS puede ser útil para clasificar las LLA-T y las LLA-B denominadas *BCR::ABL1*-like, u otros subtipos genéticos¹¹.

CNV Y AMPLIFICACIÓN INTRACROMOSÓMICA DEL CROMOSOMA 21

La identificación de CNV mediante NGS se basa en la cuantificación relativa del número de lecturas en la muestra problema respecto al promedio de lecturas obtenido a partir de un grupo de muestras control (sin alteraciones). Esta aproximación permite detectar la pérdida de genes recurrentemente deletados en la LLA, como *BTG1*, *CDKN2A/B*, *EBF1*, *ETV6*, *IKZF1*, *PAX5* y *RB1*, o la delección intersticial en la región PAR1 que genera el gen de fusión *P2RY8::CRLF2*. La delección concurrente de algunos de estos genes tiene valor pronóstico en la LLA, por lo que su identificación se ha incluido en distintos protocolos pediátricos^{12,13}. El análisis de CNV también es útil para identificar a los pacientes con amplificación intracromosómica del cromosoma 21 (iAMP21). La iAMP21 genera una estructura compleja en el cromosoma 21, con varias regiones afectadas por ganancias, amplificaciones, inversiones y delecciones. Aunque la estructura de las alteraciones que engloba la alteración iAMP21 es variable entre pacientes, se deben detectar, de forma consistente, al menos tres copias extra del gen *RUNX1* (≥ 5 copias por FISH)¹⁴.

ANEUPLOIDÍAS

La identificación de aneuploidías requiere el diseño de amplicones o sondas repartidas a lo largo de todo el cromosoma que se gana o se pierde. La necesidad de cubrir múltiples genes para poder identificar la ganancia o pérdida de cromosomas enteros puede suponer una limitación, ya que incrementa considerablemente el tamaño del panel.

MUTACIONES PUNTUALES E INDEL

Las dificultades que podemos encontrar en cuanto a la detección de mutaciones puntuales e *indel* radican

principalmente en el hecho de que se localicen en regiones difíciles de cubrir debido al alto contenido de CyG o en regiones repetitivas, o con pequeñas delecciones. Todo esto puede provocar una disminución de la profundidad de lectura en la región. Por ejemplo, el exón 2 de *SH2B3* presenta una baja profundidad de lectura en los paneles de ADN. En el caso de las *indel*, su detección puede ser imprecisa porque su posición con respecto a la referencia es, en muchos casos, ambigua, pudiendo estar representada en numerosas localizaciones.

Recomendación de genes para un panel de NGS en la leucemia linfoblástica aguda

Tal como se ha comentado anteriormente, la LLA es una neoplasia muy heterogénea en cuanto a alteraciones genéticas primarias (reordenamientos y aneuploidías) y secundarias (SNV, *indel* y CNV). Las alteraciones primarias definen subtipos biológicos, aunque algunas mutaciones puntuales también se pueden considerar eventos iniciadores de la leucemogénesis (por ejemplo, *PAX5* p.P80R o *IKZF1* p.N159Y). A continuación, se describen los genes cuyo análisis es relevante en la LLA, consensuados por el Grupo de Biología Molecular en Hematología (GBMH), clasificándolos según si su estudio es altamente recomendable u opcional, en función de los siguientes criterios:

- Se han considerado como altamente recomendables aquellas alteraciones que identifican subtipos de LLA reconocidos por la Organización Mundial de la Salud o la International Consensus Classification de las neoplasias mieloides y las leucemias agudas^{15,16}, así como el estudio de las variantes que, aunque no definen tipos de LLA, son necesarias para la toma de decisiones clínicas según los algoritmos de las guías de tratamiento de la LLA vigentes (PETHEMA LAL19 para LLA del adulto [NCT04179929] y ALLTogether para LLA pediátricas [NCT03911128]) (Tablas 1 a 4).
- Se ha considerado como opcional el estudio de variantes con un menor impacto clínico, pero que: a) son recurrentes en la LLA; b) son significativamente más frecuentes en un subtipo de LLA determinado, por lo que ofrecen información valiosa para clasificarla; o c) son dianas terapéuticas (Tablas 5 a 7).

Genes cuyo estudio es altamente recomendable en la LLA

En las tablas 1 a 4 se indica si el estudio del gen, variante o fusión, además la utilidad clínica indicada,

Tabla 1. Variaciones de nucleótido único o inserciones/deleciones que definen enfermedades reconocidas por la Organización Mundial de la Salud o la *International Consensus Classification*

Gen	ID transcrito de referencia	Región	Subtipo	Diagnóstico	Pronóstico	Tratamiento	Descartar origen germinal	Resistencia a fármaco
<i>CRLF2</i>	NM_022148	Gen completo	B	X	X		X	
<i>IKZF1</i>	NM_006060	N159Y	B	X	X	X	X	X
<i>JAK1</i>	NM_00022277	Exones 9-23	B	X	X	X		
<i>JAK2</i>	NM_004972	Exones 8, 12-21 y 24	B	X	X	X	X	
<i>JAK3</i>	NM_000215	Exones 2, 4, 5 y 10-19	B	X	X	X		
<i>PAX5</i>	NM_016734	P80R	B	X	X	X	X	
<i>ZEB2</i>	NM_014795	H1038R	B	X	X			

No se recogen los polimorfismos relacionados con el metabolismo de fármacos por no ser objeto de este documento.

Tabla 2. Variaciones de nucleótido único o inserciones/deleciones utilizadas para estratificar el riesgo (PETHEMA LAL19 o ALLTogether)

Gen	ID transcrito de referencia	Región	Subtipo	Diagnóstico	Pronóstico	Tratamiento	Descartar origen germinal
<i>FBXW7</i>	NM_018315	Gen completo	T	X	X		
<i>KRAS</i>	NM_004985	Gen completo	B/T		X	X	
<i>NOTCH1</i>	NM_017617	Exones 6, 7, 11, 12, 17, 25-28, 33 y 34	T	X	X		
<i>NRAS</i>	NM_002524	Gen completo	B/T		X	X	
<i>PTEN</i>	NM_000314.8	Gen completo	T	X	X		
<i>TP53</i>	NM_000546	Exones 2-12	B		X	X	X

Tabla 3. Variaciones del número de copias para estratificar el riesgo (PETHEMA LAL19 o ALLTogether)

Gen	Subtipo	Diagnóstico	Pronóstico	Tratamiento	Resistencia a fármaco
<i>BTG1</i>	B		X		X
<i>CDKN2A</i>	B		X	X	
<i>CDKN2B</i>	B		X	X	
<i>EBF1</i>	B		X		
<i>ERG</i>	B	X	X	X	
<i>ETV6</i>	B	X	X	X	
<i>IKZF1</i>	B		X	X	X
Región PAR1*	B	X	X	X	
<i>PAX5</i>	B	X	X	X	
<i>PTEN</i>	T		X	X	
<i>RB1</i>	B		X	X	
<i>RUNX1</i>	B	X	X	X	
<i>TP53</i>	B		X	X	X

*Aunque se han identificado 24 genes en esta región pseudoautosómica de 2,8 Mb (PAR1), sería suficiente analizar los genes *SHOX*, *CRLF2*, *CSF2RA*, *IL3RA* y *P2RY8*.

Tabla 4. Reordenamientos que definen enfermedades definidas por la Organización Mundial de la Salud o la *International Consensus Classification*

Gen	Subtipo	Diagnóstico	Pronóstico	Tratamiento	Resistencia a fármaco
<i>ABL1*</i>	B	X	X	X	X
<i>ABL2</i>	B	X	X	X	X
<i>BCL11B</i>	T (ETP-LLA)	X			
<i>BHLH</i> , otros [†]	T	X			
<i>CEBPE[†]</i>	B	X			
<i>CRLF2</i>	B	X	X	X	X
<i>CSF1R</i>	B	X	X	X	X
<i>DUX4</i>	B	X	X		
<i>EPOR</i>	B	X	X	X	X
<i>ETV6</i>	B	X	X		
<i>HLF</i>	B	X	X		X
<i>H0XA[†]</i>	T	X			
<i>IGH</i>	B	X	X		
<i>JAK2</i>	B	X	X	X	X
<i>KMT2A</i>	B	X	X	X	
<i>LM01-2[†]</i>	T	X			
<i>LYN</i>	B	X	X	X	
<i>MEF2D</i>	B	X	X	X	X
<i>MYC</i>	B	X	X	X	X
<i>NKX2[†]</i>	T	X			
<i>NTRK3</i>	B	X	X	X	X
<i>NUTM1</i>	B	X	X		
<i>PAX5</i>	B	X	X	X	
<i>PDGFRA</i>	B	X	X	X	X
<i>PDGFRB</i>	B	X	X	X	X
<i>SPI1[†]</i>	T	X			
<i>TAL1-2[†]</i>	T	X			
<i>TLX1-3[†]</i>	T	X			
<i>TCF3</i>	B	X	X		
<i>UBTF (CDX2)</i>	B	X	X		
<i>ZNF384 (362)</i>	B	X	X	X	X

*La *International Consensus Classification* recomienda diferenciar los casos con implicación únicamente linfóide o multilínea.

[†]Enfermedad provisional reconocida por la *International Consensus Classification*.

ETP: *early T-cell precursor*.

Tabla 5. Variaciones de nucleótido único o inserciones/deleciones en genes de estudio opcional

Gen	ID transcrito de referencia	Región	Subtipo	Diagnóstico	Pronóstico	Tratamiento	Descartar origen germinal	Resistencia a fármaco
<i>ABL1</i>	NM_005157	Exones 4-10	B	X	X		X	
<i>ATM</i>	NM_000051	Exón 3	B/T	X	X	X		
<i>ASXL1</i>	NM_015338	Gen completo	T		X			
<i>BCL11B</i>	NM_138576	Gen completo	T	X				
<i>BRAF</i>	NM_004333	Exones 3, 10, 11, 15, 17 y 18	B/T	X		X		
<i>BTG1</i>	NM_001731	Gen completo	B	X	X			
<i>CBL</i>	NM_005188	Exones 8, 9	B	X		X	X	
<i>CD19</i>	NM_001770	Exones 26	B		X	X		X
<i>CD22</i>	NM_001771	Exones 4, 11-13	B		X	X		X
<i>CDKN2A</i>	NM_058197	Gen completo	B/T	X	X	X	X	
<i>CDKN2B</i>	NM_004936	Gen completo	B/T	X	X	X		
<i>CREBBP*</i>	NM_004380	Exones 1, 4, 5, 6, 7, 10, 14 y 16-31	B		X	X		X
<i>CTCF</i>	NM_006565	Exón 6	T	X				
<i>CXCR4</i>	NM_003467	Gen completo	B	X		X		
<i>DNMT3A</i>	NM_175629	Exones 13-23	T		X	X		
<i>DNM2</i>	NM_004945	Exones 2-22	T	X				
<i>EBF1</i>	NM_024007	Gen completo	B	X				
<i>EPOR</i>	NM_033663	Exones 2 y 3	B	X		X		
<i>ERG</i>	NM_004449	Exón 11	B/T		X	X	X	
<i>ETV6</i>	NM_001987	Gen completo	B	X			X	
<i>EZH2</i>	NM_004456	Gen completo	T	X				
<i>FLT3</i>	NM_004119	Exones 5, 8-10, 12-16 y 18-22	B/T	X	X			
<i>FPGS[†]</i>	NM_004957	Gen completo	B	X	X	X		X
<i>GATA3</i>	NM_001002295	Intrón 3	T				X	
<i>IDH1</i>	NM_005896	Exones 4,7	B	X	X	X		
<i>IDH2</i>	NM_002168	Exón 4	B	X	X	X		
<i>IKZF1[†]</i>	NM_006060	Gen completo	B	X	X	X	X	X
<i>IKZF3</i>	NM_012481	Exones 1-8	B	X				
<i>IL2RB</i>	NM_000878	Exón 3	B		X	X	X	
<i>IL7R</i>	NM_002185	Exones 3, 5, 6	B/T		X	X		
<i>MSH2[†]</i>	NM_000251	Gen completo	B/T		X			X
<i>MSH6[†]</i>	NM_000179	Gen completo	B		X			X

(Continúa)

Tabla 5. Variaciones de nucleótido único o inserciones/deleciones en genes de estudio opcional (*continuación*)

Gen	ID transcrito de referencia	Región	Subtipo	Diagnóstico	Pronóstico	Tratamiento	Descartar origen germinal	Resistencia a fármaco
MYC	NM_002467	Exón 2	T	X				
NF1	NM_001042492	Exones 4, 9-25, 28, 30, 31, 34, 36-38, 40, 42, 51, 52 y 57				X		
NOTCH2	NM_024408	Exones 11 y 34	T	X	X			
NOTCH3	NM_000435	Exón 33	T	X	X			
NR3C1*	NM_000176	Gen completo	B		X			
NR3C2*	NM_000901	Gen completo	B		X			
NT5C2 [†]	NM_001351169	Gen completo	B		X	X	X	X
PAX5 [‡]	NM_016734	Gen completo	B	X	X	X	X	
PHF6	NM_032458	Gen completo	B/T	X				
PMS2 [†]	NM_000535	Gen completo	B		X	X		X
PRPS1 [†]	NM_002764	Gen completo	B		X	X	X	X
PRPS2 [†]	NM_002765	Gen completo	B		X	X		X
PTPN11	NM_002834	Gen completo	B/T			X	X	
RB1	NM_00321	Exones 4, 8, 9, 13, 16, 19, 20 y 23	B/T	X	X			
SETD2	NM_014159	Gen completo	B	X				
SH2B3	NM_005475	Gen completo	B/T			X	X	
STAT5B	NM_012448	Exones 16-18	T	X	X	X		
TET2	NM_001127208	Gen completo	T	X				
TYK2	NM_003331	Exones 7, 8, 20 y 22	B				X	X
U2AF1	NM_006758	Exones 1-8	T		X		X	
WHSC1*	NM_001042424	Exones 4-11	B		X	X		
WT1	NM_000378	Exones 5-9	T	X				
ZEB2 [‡]	NM_014795	Exón 10	B	X	X			

*Genes relacionados con resistencia al tratamiento que pueden encontrarse mutados tanto en el momento del diagnóstico como en una recaída.

[†]Genes que solo se observan mutados en una recaída con la sensibilidad actual.

[‡]Genes incluidos en la [tabla 1](#) (en los cuales las mutaciones puntuales definen categorías definidas por la Organización Mundial de la Salud o la *International Consensus Classification*) para los cuales la identificación de mutaciones en otras regiones cumple criterios de opcionalidad.

puede ser potencialmente relevante en otros aspectos clínicos ([Tabla Suplementaria 1](#)).

Genes cuyo estudio es opcional en la LLA

Los genes cuyo estudio se considera opcional en la LLA se detallan en las [tablas 5 a 7](#).

Utilidad clínica

Diagnóstico y estratificación del riesgo de recaída

El diagnóstico y la estratificación según el riesgo de recaída de la LLA requiere un abordaje multidisciplinario mediante diferentes técnicas de laboratorio, como

Tabla 6. Variaciones del número de copias en genes de estudio opcional

Gen	Subtipo	Diagnóstico	Pronóstico	Tratamiento	Predisposición hereditaria	Resistencia a fármaco
<i>CD19</i>	B		X	X		X
<i>CD22</i>	B		X	X		X
<i>CREBBP</i>	B/T		X	X		X
<i>NR3C1</i>	B/T		X	X		X
<i>NR3C2</i>	B		X	X		X
<i>SH2B3</i>	B/T		X	X		
<i>VPREB1</i>	B		X	X		

Tabla 7. Fusiones en genes de estudio opcional

Gen	Subtipo	Diagnóstico	Pronóstico	Tratamiento	Resistencia a fármaco
<i>BCL2</i>	B	X	X	X	
<i>BCL6</i>	B	X	X	X	
<i>BLNK</i>	B	X	X	X	
<i>HOX11L2</i>	T	X	X		
<i>TCR</i>	T	X	X		
<i>TYK2</i>	B	X	X	X	

el estudio de la morfología celular ($\geq 20\%$ blastos en la médula ósea para distinguir del linfoma linfoblástico), el inmunofenotipo (estadio de maduración de los blastos y establecer el linaje B [descartar leucemia de tipo Burkitt] o T), la citogenética (estudio de bandas G, FISH, SNP *array*) y la biología molecular (técnicas basadas en PCR y NGS)¹⁷.

El tratamiento convencional de la LLA consiste en la administración de quimioterapia seguida o no de trasplante de progenitores hematopoyéticos. Los diferentes factores pronósticos basales, como la edad y el estado general del paciente (ECOG, Eastern Cooperative Oncology Group), el recuento de leucocitos y la citogenética de la LLA condicionan la intensidad del tratamiento (modificación de dosis, trasplante de progenitores hematopoyéticos o mantenimiento con quimioterapia) que recibe cada paciente^{17,18}. En este sentido, la edad (íntimamente relacionada con la tolerancia a altas dosis de quimioterapia) es un factor pronóstico de primer orden, ya que la tasa de curación de la LLA pediátrica ($> 90\%$) es muy superior a la de la población adulta (40-50%). El recuento de leucocitos

en el momento del diagnóstico también ofrece información pronóstica, pues los pacientes que presentan hiperleucocitosis ($> 30 \times 10^9/l$ en la LLA-B y $> 100 \times 10^9/l$ en la LLA-T) tienen mayor probabilidad de recaída que aquellos con recuentos inferiores a dichos valores. Finalmente, la genética determina en gran medida las probabilidades de supervivencia de los pacientes porque, por ejemplo, la LLA con alta hiperdiploidía (51-65 cromosomas) tiene un pronóstico excelente, mientras que la probabilidad de curación de una LLA con baja hipodiploidía (30-39 cromosomas/60-78 cromosomas, baja hipodiploidía con endorreduplicación) se sitúa en torno al 50%, independientemente de la edad del paciente.

Cabe destacar que la distribución de subtipos genéticos es muy diferente en función de la edad, hecho que también contribuye a esta disparidad en el pronóstico entre niños, adultos y ancianos. De este modo, la mitad de los niños con LLA de precursores B tienen una genética favorable (por ejemplo, *ETV6::RUNX1* o alta hiperdiploidía) y tan solo un 10% presentan una genética de alto riesgo, mientras que la mitad de los adultos presentan

Tabla 8. Principales alteraciones primarias de la leucemia linfoblástica aguda de precursores B

Subtipos biológicos	Colecciones	Frecuencia	Pronóstico	Terapia dirigida	Terapia dirigida aprobada o en ensayo	Ref.
Reordenamiento <i>BCR::ABL1</i> (cromosoma Ph)	Deleción <i>IKZF1</i> , <i>CDKN2A/B</i> , <i>PAX5</i> , <i>BTG1</i> Mutación <i>ABL1</i> en recaída o respuesta subóptima	3% niños 25% adultos	Desfavorable sin ITK	TK, inhibidores JAK/STATi, BCR/BTK, PD-1/PD-L1, CDK8, aurora cinasas A/B/C	Sí	26, 27
<i>Ph/BCR::ABL1-like</i>	Deleción/mutación <i>IKZF1</i> Deleción <i>CDKN2A/B</i> , <i>PAX5</i> , <i>EBF1</i> Mutación <i>JAK2</i> , <i>CRLF2</i> , <i>IL7R</i> , <i>K/RAS</i> , <i>PTPN11</i> , <i>FLT3</i>	10-15% niños 20% adultos	Desfavorable (subtipo <i>ABLclass</i> mejor pronóstico con ITK)	ITK para <i>ABL-class</i> (<i>ABL1</i> , <i>ABL2</i> , <i>CSF1R</i> , <i>PDGFRA</i> , <i>PDGFRB</i> , <i>LYN</i>) Inhibidores JAK/STAT, mTOR/PI3K, BCL2 para <i>JAK-class</i> (<i>CRLF2</i> , <i>JAK2</i> , <i>EPOR</i> , <i>BLNK</i> , <i>TSLP</i> , <i>IL2RB</i>)	Sí	26-28
Reordenamiento <i>KMT2A</i>	Dependiente de gen de fusión Deleción <i>CDKN2A/B</i> y <i>PAX5</i> Mutación <i>K/NRAS</i> , <i>FLT3</i> , <i>TP53</i>	4% niños 10-15% adultos	Desfavorable	Inhibidores DOT1L, MEN1, CDK4/6, HDAC, BCL2/BCLXL	Sí	26, 27
Reordenamiento <i>ETV6::RUNX1</i>	Deleción <i>ETV6</i> , <i>IKZF1</i> , <i>CDKN2A/B</i> , <i>PAX5</i> Mutación <i>K/NRAS</i> , <i>WHSC1</i>	25% niños 1% adultos	Excelente	-	-	26, 27
<i>ETV6::RUNX1-like</i>	Reordenamiento <i>ETV6</i> Deleción <i>ETV6</i> , <i>IKZF1</i> , <i>TCF3</i> , <i>ARPP21</i>	3% niños < 1% adultos	Favorable-intermedio	-	-	26, 27
Reordenamiento <i>TCF3::PBX1</i>	1q+, deleción <i>CDKN2A/B</i> , <i>RB1</i> , <i>PAX5</i> Mutación <i>PHF6</i> , <i>PBX1</i>	5% niños y adultos	Favorable-intermedio	Inhibidores CDK4/6, mTOR/PI3K, cinasas familia SRC	Sí	26-30
Reordenamiento <i>HLF</i>	Deleción <i>CDKN2A/B</i> , <i>PAX5</i> , <i>BTG1</i> , <i>VPREB1</i> Mutación <i>K/NRAS</i> , <i>PTPN11</i> , <i>FLT3</i>	< 1% niños y adultos	Desfavorable	ITK, inhibidores CDK4/6, BCL2/BCL-XL	Sí	26, 27, 29, 31
Reordenamiento <i>DUX4</i>	Deleción <i>ERG</i> , <i>IKZF1</i> Mutación <i>NRAS</i> , <i>TP53</i>	5% niños y adultos	Excelente	-	-	26, 27, 32
Reordenamiento <i>MEF2D</i>	Deleción <i>CDKN2A/B</i> Mutación <i>NOTCH1</i> , <i>PHF6</i> , <i>K/NRAS</i>	2% niños 3% adultos	Intermedio-desfavorable	Inhibidores HDAC para fusión <i>MEF2D-BCL9</i>	Sí	26, 27, 33
Reordenamiento <i>ZNF384</i> (y <i>ZNF362</i>)	Mutación <i>K/NRAS</i> , <i>PTPN11</i> , <i>FLT3</i> , <i>EZH2</i> , <i>ETV6</i>	2% niños 4% adultos	Favorable (<i>TCF3::ZNF384</i> intermedio)	Inhibidores HDAC y FLT3	Sí	26, 27, 34

(Continúa)

Tabla 8. Principales alteraciones primarias de la leucemia linfoblástica aguda de precursores B (*continuación*)

Subtipos biológicos	Colecciones	Frecuencia	Pronóstico	Terapia dirigida	Terapia dirigida aprobada o en ensayo	Ref.
<i>PAX5alt</i>	Mutación/delección/amplificación <i>PAX5</i> Delección <i>CDKN2A/B</i> , <i>IKZF1</i> , <i>ETV6</i> , <i>VPREB1</i> , <i>TOX</i> Mutación <i>K/NRAS</i> , <i>FLT3</i> , <i>JAK1</i>	5-10% niños 7% adultos	Intermedio	ITK	Sí	26, 27
Reordenamientos <i>MYC</i> , <i>BCL2</i> ($\pm$ <i>BCL6</i>)	Mutación <i>TP53</i> , <i>K/NRAS</i>	< 1% niños 1-2% adultos	Desfavorable	Inhibidores CDK7, BCL2	Sí	26, 27
Reordenamiento <i>NUTM1</i>	Mutación <i>NRAS</i>	< 1% adultos 1% niños (20% LLA infantil <i>KMT2A</i> WT)	Excelente	Inhibidores bromodominio	Sí	26, 27, 35
Reordenamiento <i>UBTF::ATXN7L3</i> (<i>CDX2high</i>)	1q+, delección 13q12.2 intermediación <i>FLT3/PAN3</i> (sobreexpresión <i>CDX2</i>) Delección <i>PAX5</i> , <i>ETV6</i> , <i>CREBBP</i> Mutación <i>CREBBP</i> , <i>K/NRAS</i> , <i>CXCR4*</i>	< 1% niños 1-3% adultos	Desfavorable	-	-	36-38
<i>PAX5</i> P80R	Mutación <i>PAX5</i> P80R Delección <i>PAX5</i> , <i>CDKN2A/B</i> , <i>IKZF1</i> Mutación <i>K/NRAS</i> , <i>PTPN11</i> , <i>IL7R</i> , <i>SETD2</i>	< 1-2% niños 4% adultos	Favorable	Inhibidores JAK-STAT, ITK	Sí	26, 27, 39
<i>IKZF1</i> N159Y	Mutación <i>IKZF1</i> N159Y Trisomía 21	< 1% niños < 1% adultos	Desfavorable	Inhibidores FAK, retinoides	-	26, 27, 40
<i>ZEB2</i> H1038R/ Reordenamiento <i>CEBP::IGH</i>	Mutación <i>ZEB2</i> H1038R y reordenamiento <i>IGH</i> con genes familia <i>CEBP</i> Delección <i>CDKN2A/B</i> Mutación <i>K/NRAS</i> , <i>FLT3</i> , <i>TP53</i> , <i>KMT2A/D</i>	< 1% niños < 1% adultos	Desfavorable	-	-	26, 27, 29, 41
<i>IDH1</i> R132C/ <i>IDH2</i> R140Q	Mutación <i>IDH1</i> R132C o <i>IDH2</i> R140Q Delección <i>IKZF1</i> Mutación <i>NRAS</i>	? niños 2% adultos	Desfavorable	Inhibidores <i>IDH1/2</i>	-	36
<i>CXCR4alt</i> [†]	Mutación <i>CXCR4</i> R332X o sobreexpresión <i>FLNA</i>	2% niños y adultos	Desconocido	-	Sí	26, 42

(Continúa)

Tabla 8. Principales alteraciones primarias de la leucemia linfoblástica aguda de precursores B (*continuación*)

Subtipos biológicos	Colecciones	Frecuencia	Pronóstico	Terapia dirigida	Terapia dirigida aprobada o en ensayo	Ref.
Alta hiperdiploidía (51-65 cromosomas)	Mutación <i>K/NRAS</i> , <i>FLT3</i> , <i>PTPN11</i> , <i>CREBBP</i> , <i>KMT2D</i>	25-30% niños 10% adultos	Excelente	-	-	26, 27
Baja hipodiploidía (30-39/60-78 cromosomas)	Deleción focal <i>IKZF2</i> , <i>RB1</i> , <i>CDKN2A/B</i> Mutación <i>TP53</i> y <i>RB1</i>	1-2% niños 5-10% adultos	Desfavorable	Reactivadores <i>TP53</i> , inhibidores <i>MDM2</i> , <i>BCL2</i> , <i>PI3K</i>	Sí	26, 27, 43
Casi haploidía (24-29/48-58 cromosomas)	Deleción focal <i>IKZF3</i> , <i>PAG1</i> , <i>CDKN2A/B</i> , <i>cluster</i> histonas 6p22, <i>RB1</i> , <i>PAX5</i> Mutación <i>NF1</i> , <i>K/NRAS</i> , <i>PTPN11</i> , <i>CREBBP</i> , <i>EP300</i> , <i>EZH2</i>	2% niños < 1% adultos	Desfavorable	Inhibidores <i>BCL2</i> , <i>PI3K</i>	Sí	26, 27, 43
Amplificación intracromosómica del cromosoma 21	Cromotripsis cromosoma 21 Deleción <i>IKZF1</i> , <i>SH2B3</i> , <i>RB1</i> , <i>CDKN2A/B</i> , <i>PAX5</i> Mutación <i>K/NRAS</i> , <i>FLT3</i> , <i>PTPN11</i>	4% niños 1% adultos	Intermedio con terapia de LLA de alto riesgo	-	-	26, 27, 44

*Diferentes mutaciones de *CXCR4* del subtipo *CXCR4alt*.

†Tan solo descrito en un poster del Congreso ASH 2021.

ITK: inhibidor de la tirosina cinasa; LLA: leucemia linfoblástica aguda; WT: *wild type*, no alterado.

genética de alto riesgo (por ejemplo, *BCR::ABL1*, reordenamientos de *KMT2A* o baja hipodiploidía) y solo el 10% presentan una genética de bajo riesgo¹⁹.

Existe un factor pronóstico todavía más informativo que todos los anteriores (es el único considerado en el análisis multivariante en la mayoría de los estudios): la respuesta al tratamiento en función de la enfermedad medible residual. En consecuencia, el valor de la enfermedad medible residual al final del tratamiento de inducción (día +35) es un factor muy importante para determinar un cambio terapéutico en los protocolos de tratamiento de la LLA actuales^{20,21}. Sin embargo, un tercio de los adultos con LLA con buen aclaramiento de enfermedad medible residual recae de su enfermedad, hecho que pone de manifiesto que otros factores, aparte de la enfermedad medible residual, determinan el pronóstico de los pacientes con LLA²². En este sentido, además de los valores de enfermedad medible residual, la mayoría de los grupos cooperativos de LLA utilizan marcadores genéticos (principalmente reordenamientos de *KMT2A* e hipodiploidía, y en menor grado cariotipo complejo, para la LLA-B) durante

el tratamiento para intensificarlo si es preciso en un paciente²³⁻²⁵.

Tratamientos diana en la LLA

Las técnicas genómicas, como la NGS, han propiciado la identificación de nuevos subtipos biológicos de LLA, así como de lesiones genéticas que constituyen dianas moleculares de tratamientos dirigidos (Tablas 8 a 10)²⁶⁻⁵⁷. Si bien es cierto que actualmente hay numerosos ensayos clínicos de terapia dirigida a escala internacional que incluyen pacientes con LLA, todavía existen muy pocas terapias dirigidas aprobadas por la Agencia Europea de Medicamentos para esta enfermedad, siendo los inhibidores de la tirosina cinasa los únicos fármacos de terapia dirigida en uso para el grupo genético cromosoma Philadelphia positivo.

Inmunoterapia en la LLA

Más allá del tratamiento convencional con poliquimioterapia, con o sin trasplante de progenitores hematopoyéticos, la inmunoterapia está adquiriendo

Tabla 9. Principales alteraciones secundarias de la leucemia linfoblástica aguda de precursores B

Alteraciones genéticas secundarias (SNV, indel y CNV)	Frecuencia	Pronóstico	Terapia dirigida	Terapia dirigida subtipo/todas LLA	Ref.
<i>ABL1</i>	> 80% LLA Ph + en recaída/respuesta subóptima	Desfavorable	ITK	Ensayos varios ITK en Ph+	45
Vía ciclo celular (<i>BTG1</i> , <i>CDKN2A/B</i> , <i>TP53</i>)	20-30% niños 40-50% adultos	Desfavorable	Inhibidores CDK (palbociclib, ribociclib y otros) Reactivadores <i>TP53</i> , MDM2i	Ensayos CDKi, reactivadores <i>TP53</i> e inhibidores MDM2 en todas LLA	26, 27, 46
Vía JAK-STAT (<i>CRLF2</i> , <i>IL7R</i> , <i>JAK1/2/3</i> , <i>IL2RB</i> , <i>SH2B3</i> , <i>TYK2</i>)	5% niños 10% adultos	Desfavorable	Inhibidores JAKSTAT (ruxolitinib y otros), <i>TYK2</i> , <i>PI3K/mTOR</i>	Ensayos en LLA Ph- <i>like</i>	47
Vías de proliferación celular PI3K/Akt/mTORyRAS/ MEK/MAPK (<i>CXCR4*</i> , <i>FLT3</i> , <i>K/NRAS</i> , <i>NF1</i> , <i>PTPN11</i>)	40-50% niños 30% adultos	Intermedio	Inhibidores MEK, <i>FLT3</i> , <i>PI3K/mTOR</i>	Ensayos trametinib, selumetinib, sorafenib y otros inhibidores MEK en todas LLA Midostaurina, quizartinib, crenolanib y otros <i>FLT3</i> i; idelalisib, rapamicina, sirolimus y otros <i>PI3K/mTOR</i> i en LLA <i>ZNF384r</i>	48, 49
Diferenciación linfocitos B (<i>EBF1</i> , <i>IKZF1</i> , <i>PAX5</i> , <i>VPREB1</i>)	30-40% niños 50% adultos	Intermedio-desfavorable	ITK, inhibidores FAK	ATRA, bexaroteno y otros inhibidores del receptor retinoide X en todas LLA	44, 50
Modificación histonas (<i>CREBBP</i>)	15% niños en recaída	Desfavorable	Inhibidores HDAC	-	51
Resistencia a fármacos (más presentes o solo presentes en recaída: <i>FPGS</i> , <i>MSH2</i> , <i>MSH6</i> , <i>NR3C1</i> , <i>NR3C2</i> , <i>NT5C2</i> , <i>PMS2</i> , <i>PRPS1</i> , <i>PRPS2</i> , <i>WHSC1</i>)	40-50% niños en recaída	Desfavorable	-	-	52

*Diferentes mutaciones de *CXCR4* del subtipo *CXCR4alt*.CNV: variaciones del número de copias; *indel*: inserción/delección; ITK: inhibidor de la tirosina cinasa; LLA: leucemia linfoblástica aguda; SNV: variaciones de nucleótido único.

un papel cada vez más relevante en el manejo clínico de la LLA. El uso de anticuerpos biespecíficos (blinatumomab, CD19-CD3), inmunoconjugados (inotuzumab, CD22) o células T del propio paciente modificadas genéticamente para que expresen un receptor antigénico determinado (CART, *chimeric antigen receptor T-cells*: CART19, CART22, biespecíficos CD19-CD22, CART7, CART1a, etc.) ha sido aprobado para pacientes con LLA en recaída o refractaria^{58,59}, y actualmente se están realizando ensayos clínicos para obtener su aprobación en primera línea⁶⁰. Dichos estudios están demostrando una

superioridad muy evidente del tratamiento con inmunoterapia combinado con la poliquimioterapia frente a la poliquimioterapia sin adición de anticuerpos o células CART.

Como en toda terapia, hay pacientes que muestran resistencia al tratamiento y progresión de la enfermedad. Algunos de los principales mecanismos de resistencia descritos hasta el momento son: 1) falta de expresión del antígeno en superficie (CD19 o CD22 principalmente); 2) defectos en la maduración proteica del antígeno; y 3) mutaciones puntuales o deleciones genéticas que impiden la unión del anticuerpo⁴⁸ (Tablas 5 y 6).

Tabla 10. Principales alteraciones citogenéticas y moleculares de la leucemia linfoblástica aguda de precursores T

Subtipos biológicos	Colecciones	Frecuencia	Pronóstico	Terapia dirigida	Terapia dirigida aprobada o en ensayo	Ref.
Reordenamiento <i>ABL1</i>	-	8%	-	ITK	Sí	53-55
Reordenamiento <i>STIL::TAL1</i>	<i>PTEN</i> , 6q del, <i>USP7</i> , <i>PIKR1</i>	30-40%	Desfavorable	-	No	53-55
<i>TLX1/HOX11L2 (TLX1-r)</i>	<i>BCL11B</i> , <i>RB1</i> , <i>CDKN1B</i>	5-10% niños < 30% adultos	Excelente	-	No	53-55
<i>TLX3/HOX11L2 (TLX3-r)</i> , mayoritariamente t (5;14)(q35;q32)	<i>PHF6</i> , <i>CTCF</i> , <i>WT1</i> , <i>DNM2</i> , <i>RPL5</i> , <i>KDM6A</i>	20-25% niños < 5% adultos	Controvertido	-	No	53-56
Reordenamiento <i>LMO1</i>	-	2-10%	Favorable	-	No	50-55
<i>LMO2/LYL1</i>	<i>RUNX1</i> , <i>FLT3</i> , <i>TCF7</i> , <i>NRAS</i>	< 10%	Desfavorable	-	No	50-55
<i>HOXA (HOXA9-r, HOXA10-r, MYB-r, PICALM::MLLT10, SET::NUP214)</i>	<i>ETV6</i> , <i>CNOT3</i> , <i>EZH2</i> , <i>JAK3</i> , <i>STAT5B</i>	< 25%	Intermedio-desfavorable	-	No	50-55
<i>NKX2-1 (NKX2-1-r, NKX2-5-r)</i>	<i>LEF1</i> , <i>RPL10</i>	5% niños	-	-	No	50-55
Reordenamiento <i>KMT2A</i>	-	5% niños	Desfavorable	-	No	57
Reordenamiento (+ mutaciones <i>MYC</i>)	-	6%	Desfavorable	-	No	57
Reordenamiento <i>SPI1</i>	<i>NRAS</i> , <i>KRAS</i>	< 4% niños	Muy desfavorable	-	No	53-55
Alteraciones genéticas secundarias (SNV, indel y CNV)		Frecuencia	Pronóstico	Terapia dirigida	Terapia dirigida aprobada o en ensayo	Ref.
<i>BCL11B</i> (excepto <i>BCL11B::TLX3</i>)		< 5% LLA-T, LMA y T/M MPAL (30% ETP y T/M MPAL)	Favorable	ITK, inhibidores JAK/STAT	Sí	47, 49, 50, 57
Vía NOTCH (<i>NOTCH1</i> , <i>FBXW7</i>)		<i>NOTCH1</i> 50-65% <i>FBXW7</i> 15%	Controvertido, mayoritariamente favorable	LY3039478	Sí	47, 49, 50, 57
Vía IL-7R/JAK/STAT (<i>IL7R</i> , <i>JAK1</i> , <i>JAK2</i> , <i>JAK3</i> , <i>STAT5B</i>)		6-10% niños 7-13% adultos (algunos autores hasta el 20%)	Desfavorable	Ruxolitinib (<i>JAK1/2</i>) Tofacitinib (<i>JAK3</i>) Pimozida (<i>STAT5</i>)	Sí	47, 49, 50, 57
Vía PI3K/Akt/mTOR (<i>PI3K</i> , <i>AKT</i> , <i>PTEN</i>)		2-15%	Desfavorable (resistencia a glucocorticoides)	Everolimus, temsirolimus, sirolimus	Sí	47, 49, 50, 54
Vía RAS/MAPK/MEK (<i>NRAS</i> , <i>KRAS</i> , <i>FLT3</i>)		2-15%	Desfavorable (quimiorresistencia)	Selumetinib, trametinib, sorafenib	Sí	47, 49, 50

Continúa

Tabla 10. Principales alteraciones citogenéticas y moleculares de la leucemia linfoblástica aguda de precursores T (continuación)

Alteraciones genéticas secundarias (SNV, indel y CNV)	Frecuencia	Pronóstico	Terapia dirigida	Terapia dirigida aprobada o en ensayo	Ref.
CDK4/6 cinasas	-	-	Palbociclib, ribociclib	Sí	47, 49, 50, 54
BCL2*	-	-	Venetoclax, navitoclax	Sí	47, 49, 50, 54
Vía ciclo celular (CDKN2A, CDKN2B, CDKN1B, RB1, TP53)	55% niños 61% adultos	-	Idasanutlin	Sí	47, 49, 50, 54
Alteraciones epigenéticas (DNMT3A, EED, PHF6, KDM6A/UTX, EZH2, SUZ12)	5-15% (excepto para PHF6: 15% niños, 35-40% adultos)	Desfavorable	Chidamida	Sí	47, 49, 50, 54

*Sobreexpresión del gen.

CNV: variaciones del número de copias; *indel*: inserción/delección; ITK: inhibidor de la tirosina cinasa; SNV: variaciones de nucleótido único.

Predisposición germinal

Diferentes estudios en la LLA infantil han demostrado que el primer evento oncogénico en el desarrollo de la LLA sucede *in utero* (clon preleucémico), mientras que el segundo evento necesario para generar una LLA sucede a los pocos meses o años del nacimiento^{61,62}. Si tenemos en cuenta que el cáncer es, en general, una enfermedad que afecta a la población adulta o de edad avanzada, y que la LLA es el cáncer infantil más frecuente, podemos hipotetizar que existen variantes genéticas en la línea germinal, heredables, que podrían desempeñar un papel importante en la etiología de la LLA infantil.

En pacientes pediátricos con diversos síndromes que predisponen al cáncer (por ejemplo, Down, Li-Fraumeni, ataxia-telangiectasia, neurofibromatosis de tipo I, etc.) se han identificado variantes germinales en genes supresores de tumores o de reparación del ADN, asociadas a una mayor probabilidad de desarrollar diferentes neoplasias, entre ellas LLA⁶³. Además, se han identificado nuevas variantes germinales en genes importantes en la patogenia de la LLA (por ejemplo, *IKZF1*, *CDKN2A*, *PAX5*, *ETV6*, *SH2B3*, *TP53*, *RUNX1*, *IL2RB*, *TYK2*, *PTPN11*, *ERG*, *GATA3*, *JAK2*, *NT5C2* y *PRPS1*) que se han relacionado con un mayor riesgo de padecer la enfermedad⁶⁴.

La predisposición germinal es un campo relativamente desconocido, ya que tan solo un 4-8% de las LLA pediátricas son atribuibles a ella. El estudio sistemático de dichas variantes podría incrementar este porcentaje en los próximos años⁶⁵, con sus

consiguientes repercusiones en el manejo de los pacientes y el consejo genético⁶⁶.

En la población adulta se han realizado significativamente menos estudios de asociación del genoma completo que en la LLA infantil. Sin embargo, al igual que sucede con la leucemia aguda mieloblástica y los síndromes mielodisplásicos, los estudios recientes sugieren que también existen variantes germinales en los adultos con LLA⁶⁷⁻⁷⁰.

Agradecimientos

A la Sociedad Española de Hematología y Hemoterapia por su apoyo en la publicación de esta guía.

Financiamiento

Longwood Diagnostics apoyó la producción de esta guía.

Conflicto de intereses

Ninguno.

Consideraciones éticas

Protección de personas y animales. No aplica (investigación sin experimentación).

Confidencialidad, consentimiento informado y aprobación ética. El estudio no involucra datos personales, historias clínicas ni muestras biológicas

humanas, por lo que no requiere aprobación ética. No se aplican las guías SAGER.

Declaración sobre el uso de inteligencia artificial (IA). Los autores declaran que no se utilizó ningún tipo de inteligencia artificial generativa para la redacción ni la creación de contenido de este manuscrito.

Material suplementario

El material suplementario se encuentra disponible en DOI: 10.24875/SANGRE.25000004. Este material es provisto por el autor de correspondencia y publicado online para el beneficio del lector. El contenido del material suplementario es responsabilidad única de los autores.

Referencias

- Paul S, Kantarjian H, Jabbour EJ. Adult acute lymphoblastic leukemia. *Mayo Clin Proc.* 2016;91:1645-66.
- Kimura S, Mullighan CG. Molecular markers in ALL: clinical implications. *Best Pract Res Clin Haematol.* 2020;33:101193.
- Duncavage EJ, Abel HJ, Szankasi P, Kelley TW, Pfeifer JD. Targeted next generation sequencing of clinically significant gene mutations and translocations in leukemia. *Mod Pathol.* 2012;25:795-804.
- Sánchez R, Ayala R, Martínez-López J. Minimal residual disease monitoring with next-generation sequencing methodologies in hematological malignancies. *Int J Mol Sci.* 2019;20:2832.
- Karol SE, Larsen E, Cheng C, Cao X, Yang W, Ramsey LB, et al. Genetics of ancestry-specific risk for relapse in acute lymphoblastic leukemia. *Leukemia.* 2017;31:1325-32.
- Rack K, De Bie J, Amey G, Gielen O, Demeyer S, Cools J, et al. Optimizing the diagnostic workflow for acute lymphoblastic leukemia by optical genome mapping. *Am J Hematol.* 2022;97:548-61.
- Meyer C, Burmeister T, Gröger D, Tsaur G, Fechina L, Renneville A, et al. The MLL recombination of acute leukemias in 2017. *Leukemia.* 2018;32:273-84.
- Zheng Z, Liebers M, Zhelyazkova B, Cao Y, Panditi D, Lynch KD, et al. Anchored multiplex PCR for targeted next-generation sequencing. *Nat Med.* 2014;20:1479-84.
- Helena Mangs A, Morris BJ. The human pseudoautosomal region (PAR): origin, function and future. *Curr Genomics.* 2007;8:129-36.
- Mullighan CG, Collins-Underwood JR, Phillips LA, Loudin MG, Liu W, Zhang J, et al. Rearrangement of CRLF2 in B-progenitor- and Down syndrome-associated acute lymphoblastic leukemia. *Nat Genet.* 2009;41:1243-46.
- Sánchez R, Ribera J, Morgades M, Ayala R, Onecha E, Ruiz-Heredia Y, et al. A novel targeted RNA-Seq panel identifies a subset of adult patients with acute lymphoblastic leukemia with BCR-ABL1-like characteristics. *Blood Cancer J.* 2020;10:43.
- Stanulla M, Dagdan E, Zaliouva M, Möricke A, Palmi C, Cazzaniga G, et al. TRANSCALL Consortium; International BFM Study Group. IKZF1plus defines a new minimal residual disease-dependent very-poor prognostic profile in pediatric B-cell precursor acute lymphoblastic leukemia. *J Clin Oncol.* 2018;36:1240-9.
- Hamadeh L, Enshaie A, Schwab C, Alonso CN, Attarbaschi A, Barbany G, et al.; International BFM Study Group. Validation of the United Kingdom copy-number alteration classifier in 3239 children with B-cell precursor ALL. *Blood Adv.* 2019;3:148-57.
- Harrison CJ, Moorman AV, Schwab C, Carroll AJ, Raetz EA, Devidas M, et al.; Ponte di Legno International Workshop in Childhood Acute Lymphoblastic Leukemia. An international study of intrachromosomal amplification of chromosome 21 (iAMP21): cytogenetic characterization and outcome. *Leukemia.* 2014;28:1015-21.
- Alaggio R, Amador C, Anagnostopoulos I, Attygalle AD, Araujo IBO, Berti E, et al. The 5th edition of the World Health Organization Classification of Haematolymphoid Tumours: Lymphoid Neoplasms. *Leukemia.* 2022;36:1720-48.
- Arber DA, Orazi A, Hasserjian RP, Borowitz MJ, Calvo KR, Kvasnicka HM, et al. International Consensus Classification of Myeloid Neoplasms and Acute Leukemias: integrating morphologic, clinical, and genomic data. *Blood.* 2022;140:1200-28.
- Hoelzer D, Bassan R, Dombret H, Fielding A, Ribera JM, Buske C; ESMO Guidelines Committee. Acute lymphoblastic leukaemia in adult patients: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol.* 2016;27(Suppl 5):v69-v82.
- Inaba H, Pui CH. Advances in the diagnosis and treatment of pediatric acute lymphoblastic leukemia. *J Clin Med.* 2021;10:1926.
- Moorman AV. New and emerging prognostic and predictive genetic biomarkers in B-cell precursor acute lymphoblastic leukemia. *Haematologica.* 2016;101:407-16.
- Brüggemann M, Kotrova M. Minimal residual disease in adult ALL: technical aspects and implications for correct clinical interpretation. *Blood Adv.* 2017;1:2456-66.
- Abou Dalle I, Jabbour E, Short NJ. Evaluation and management of measurable residual disease in acute lymphoblastic leukemia. *Ther Adv Hematol.* 2020;11:2040620720910023.
- Ribera JM, Morgades M, Ciudad J, Montesinos P, Esteve J, Genescà E, et al. Chemotherapy or allogeneic transplantation in high-risk Philadelphia chromosome-negative adult lymphoblastic leukemia. *Blood.* 2021;137:1879-94.
- Huguet F, Chevret S, Leguay T, Thomas X, Boissel N, Escoffre-Barbe M, et al.; Group of Research on Adult ALL (GRAALL). Intensified therapy of acute lymphoblastic leukemia in adults: report of the randomized GRAALL-2005 clinical trial. *J Clin Oncol.* 2018;36:2514-23.
- Yeoh AEJ, Lu Y, Chin WHN, Chiew EKH, Lim EH, Li Z, et al. Intensifying treatment of childhood B-lymphoblastic leukemia with IKZF1 deletion reduces relapse and improves overall survival: results of Malaysia-Singapore ALL 2010 study. *J Clin Oncol.* 2018;36:2726-35.
- Moorman AV, Barretta E, Butler ER, Ward EJ, Twentyman K, Kirkwood AA, et al. Prognostic impact of chromosomal abnormalities and copy number alterations in adult B-cell precursor acute lymphoblastic leukaemia: a UKALL14 study. *Leukemia.* 2022;36:625-36.
- Li J, Dai Y, Wu L, Zhang M, Ouyang W, Huang J, et al. Emerging molecular subtypes and therapeutic targets in B-cell precursor acute lymphoblastic leukemia. *Front Med.* 2021;15:347-71.
- Gu Z, Churchman ML, Roberts KG, Moore I, Zhou X, Nikitandwe J, et al. PAX5-driven subtypes of B-progenitor acute lymphoblastic leukemia. *Nat Genet.* 2019;51:296-307.
- Ueno H, Yoshida K, Shiozawa Y, Nannya Y, Iijima-Yamashita Y, Kiyokawa N, et al. Landscape of driver mutations and their clinical impacts in pediatric B-cell precursor acute lymphoblastic leukemia. *Blood Adv.* 2020;4:5165-73.
- Zhou B, Chu X, Tian H, Liu T, Liu H, Gao W, et al. The clinical outcomes and genomic landscapes of acute lymphoblastic leukemia patients with E2A-PBX1: a 10-year retrospective study. *Am J Hematol.* 2021;96:1461-71.
- Duque-Afonso J, Lin CH, Han K, Wei MC, Feng J, Kurzer JH, et al. E2A-PBX1 remodels oncogenic signaling networks in B-cell precursor acute lymphoid leukemia. *Cancer Res.* 2016;76:6937-49.
- Chen X, Wang F, Zhang Y, Ma X, Yuan L, Fang J, et al. Clinical and molecular characteristics of TCF3-Hlf gene fusion-positive B-cell precursor acute lymphoblastic leukemia: a series of 24 cases from a large cohort of leukemia patients. *Blood.* 2021;138(Suppl 1):2387.
- Zhang J, McCastlain K, Yoshihara H, Xu B, Chang Y, Churchman ML, et al.; St. Jude Children's Research Hospital-Washington University Pediatric Cancer Genome Project. Deregulation of DUX4 and ERG in acute lymphoblastic leukemia. *Nat Genet.* 2016;48:1481-9.
- Suzuki K, Okuno Y, Kawashima N, Muramatsu H, Okuno T, Wang X, et al. MEF2D-BCL9 fusion gene is associated with high-risk acute B-cell precursor lymphoblastic leukemia in adolescents. *J Clin Oncol.* 2016;34:3451-9.
- Hirabayashi S, Ohki K, Nakabayashi K, Ichikawa H, Momozawa Y, Okamura K, et al.; Tokyo Children's Cancer Study Group (TCCSG). ZNF384-related fusion genes define a subgroup of childhood B-cell precursor acute lymphoblastic leukemia with a characteristic immunotype. *Haematologica.* 2017;102:118-29.
- Luo W, Stevens TM, Stafford P, Miettinen M, Gatalica Z, Vranic S. NUTM1-rearranged neoplasms — a heterogeneous group of primitive tumors with expanding spectrum of histology and molecular alterations — an updated review. *Curr Oncol.* 2021;28:4485-503.
- Yasuda T, Sanada M, Kawazu M, Kojima S, Tsuzuki S, Ueno H, et al. Two novel high-risk adult B-cell acute lymphoblastic leukemia subtypes with high expression of CDX2 and IDH1/2 mutations. *Blood.* 2022;139:1850-62.
- Kimura S, Montefiori L, Iacobucci I, Zhao Y, Gao Q, Paietta EM, et al. Enhancer retargeting of CDX2 and UBTF::ATXN7L3 define a subtype of high-risk B-progenitor acute lymphoblastic leukemia. *Blood.* 2022;139:3519-31.
- Passet M, Kim R, Gachet S, Sigaux F, Chaumeil J, Galland A, et al. Concurrent CDX2 cis-deregulation and UBTF::ATXN7L3 fusion define a novel high-risk subtype of B-cell ALL. *Blood.* 2022;139:3505-18.
- Passet M, Boissel N, Sigaux F, Saillard C, Bargetzi M, Ba I, et al.; Group for Research on Adult ALL (GRAALL). PAX5 P80R mutation identifies a novel subtype of B-cell precursor acute lymphoblastic leukemia with favorable outcome. *Blood.* 2019;133:280-4. Erratum in: *Blood.* 2020;135:2011.

40. Churchman ML, Mullighan CG. Ikaros: exploiting and targeting the hematopoietic stem cell niche in B-progenitor acute lymphoblastic leukemia. *Exp Hematol*. 2017;46:1-8.
41. Zaliava M, Potuckova E, Lukes J, Winkowska L, Starkova J, Janotova I, et al. Frequency and prognostic impact of ZEB2 H1038 and Q1072 mutations in childhood B-other acute lymphoblastic leukemia. *Haematologica*. 2021;106:886-90.
42. Cao P, Wang M, Zhan G, Wang F, Chen X, Zhang Y, et al. Transcriptome based classification model and co-expression networks analysis identify CXCR4alt subtype and Blnkaf in B-cell precursor acute lymphoblastic leukemia. *Blood*. 2021;138(Suppl 1):1312.
43. 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 (Basel)*. 2021;14:32.
44. Ryan SL, Matheson E, Grossmann V, Sinclair P, Bashton M, Schwab C, et al. The role of the RAS pathway in iAMP21-ALL. *Leukemia*. 2016;30:1824-31.
45. Pfeifer H, Wassmann B, Pavlova A, Wunderle L, Oldenburg J, Binckebanck A, et al. Kinase domain mutations of BCR-ABL frequently precede imatinib-based therapy and give rise to relapse in patients with de novo Philadelphia-positive acute lymphoblastic leukemia (Ph+ ALL). *Blood*. 2007;110:727-34.
46. Moorman AV. The clinical relevance of chromosomal and genomic abnormalities in B-cell precursor acute lymphoblastic leukaemia. *Blood Rev*. 2012;26:123-35.
47. Iacobucci I, Mullighan CG. Genetic basis of acute lymphoblastic leukemia. *J Clin Oncol*. 2017;35:975-83.
48. Sotillo E, Barrett DM, Black KL, Bagashev A, Oldridge D, Wu G, et al. Convergence of acquired mutations and alternative splicing of CD19 enables resistance to CART-19 immunotherapy. *Cancer Discov*. 2015;5:1282-95.
49. Liu YF, Wang BY, Zhang WN, Huang JY, Li BS, Zhang M, et al. Genomic profiling of adult and pediatric B-cell acute lymphoblastic leukemia. *EBio-Medicine*. 2016;8:173-83.
50. Paulsson K, Cazier JB, Macdougall F, Stevens J, Stasevich I, Vrcelj N, et al. Microdeletions are a general feature of adult and adolescent acute lymphoblastic leukemia: unexpected similarities with pediatric disease. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2008;105:6708-13.
51. Mullighan CG, Zhang J, Kasper LH, Lerach S, Payne-Turner D, Phillips LA, et al. CREBBP mutations in relapsed acute lymphoblastic leukaemia. *Nature*. 2011;471:235-9.
52. Li B, Brady SW, Ma X, Shen S, Zhang Y, Li Y, et al. Therapy-induced mutations drive the genomic landscape of relapsed acute lymphoblastic leukemia. *Blood*. 2020;135:41-55.
53. Girardi T, Vicente C, Cools J, De Keersmaecker K. The genetics and molecular biology of T-ALL. *Blood*. 2017;129:1113-23.
54. Iacobucci I, Kimura S, Mullighan CG. Biologic and therapeutic implications of genomic alterations in acute lymphoblastic leukemia. *J Clin Med*. 2021;10:3792.
55. Cordo' V, van der Zwet JCG, Canté-Barrett K, Pieters R, Meijerink JPP. T-cell acute lymphoblastic leukemia: a roadmap to targeted therapies. *Blood Cancer Discov*. 2020;2:19-31.
56. Fattizzo B, Rosa J, Giannotta JA, Baldini L, Fracchiolla NS. The pathophysiology of T-cell acute lymphoblastic leukemia: focus on molecular aspects. *Front Oncol*. 2020;10:273.
57. Lato MW, Przysucha A, Grosman S, Zawitkowska J, Lejman M. The new therapeutic strategies in pediatric T-cell acute lymphoblastic leukemia. *Int J Mol Sci*. 2021;22:4502.
58. Topp MS, Gökbuget N, Stein AS, Zugmaier G, O'Brien S, Bargou RC, et al. Safety and activity of blinatumomab for adult patients with relapsed or refractory B-precursor acute lymphoblastic leukaemia: a multicentre, single-arm, phase 2 study. *Lancet Oncol*. 2015;16:57-66. Erratum in: *Lancet Oncol*. 2015;16:e158.
59. Kantarjian HM, DeAngelo DJ, Stelljes M, Martinelli G, Liedtke M, Stock W, et al. Inotuzumab ozogamicin versus standard therapy for acute lymphoblastic leukemia. *N Engl J Med*. 2016;375:740-53.
60. Litzow MR, Sun Z, Paietta E, Mattison RJ, Lazarus HM, Rowe JM, et al. Consolidation therapy with blinatumomab improves overall survival in newly diagnosed adult patients with B-lineage acute lymphoblastic leukemia in measurable residual disease negative remission: results from the ECOG-ACRIN E1910 randomized phase III National Cooperative Clinical Trials Network Trial. *Blood*. 2022;140(Suppl 2):LBA-1.
61. Greaves MF, Wiemels J. Origins of chromosome translocations in childhood leukaemia. *Nat Rev Cancer*. 2003;3:639-49.
62. Rüchel N, Jepsen VH, Hein D, Fischer U, Borkhardt A, Gössling KL. In utero development and immunosurveillance of B cell acute lymphoblastic leukemia. *Curr Treat Options Oncol*. 2022;23:543-61.
63. Bloom M, Maciaszek JL, Clark ME, Pui CH, Nichols KE. Recent advances in genetic predisposition to pediatric acute lymphoblastic leukemia. *Expert Rev Hematol*. 2020;13:55-70.
64. Gocho Y, Yang JJ. Genetic defects in hematopoietic transcription factors and predisposition to acute lymphoblastic leukemia. *Blood*. 2019;134:793-7.
65. Zhang J, Walsh MF, Wu G, Edmonson MN, Gruber TA, Easton J, et al. Germline mutations in predisposition genes in pediatric cancer. *N Engl J Med*. 2015;373:2336-46.
66. Burmeister T, Bartels G, Gröger D, Trautmann H, Schwartz S, Lenz K, et al. Germline variants in IKZF1, ARID5B, and CEBPE as risk factors for adult-onset acute lymphoblastic leukemia: an analysis from the GMA-LL study group. *Haematologica*. 2014;99:e23-5.
67. Karol SE, Larsen E, Cheng C, Cao X, Yang W, Ramsey LB, et al. Genetics of ancestry-specific risk for relapse in acute lymphoblastic leukemia. *Leukemia*. 2017;31:1325-32.
68. Hao Q, Cao M, Zhang C, Yin D, Wang Y, Ye Y, et al. Age-related differences of genetic susceptibility to patients with acute lymphoblastic leukemia. *Aging (Albany NY)*. 2021;13:12456-65.
69. Kloc JM, Mullighan CG. Advances in germline predisposition to acute leukaemias and myeloid neoplasms. *Nat Rev Cancer*. 2021;21:122-37.
70. Duployez N, Jamrog LA, Fregona V, Hamelle C, Fenwarth L, Lejeune S, et al. Germline PAX5 mutation predisposes to familial B-cell precursor acute lymphoblastic leukemia. *Blood*. 2021;137:1424-8.