

https://doi.org/10.24245/rev_hematol.v2i1.61

Detección del antígeno CD66c por citometría de flujo de próxima generación y su asociación con el reordenamiento de BCR::ABL1 en pacientes con leucemia linfoblástica aguda B de un hospital de tercer nivel de atención en Monterrey

Detection of the CD66c antigen by next-generation flow cytometry and its association with the BCR::ABL1 rearrangement in B-cell acute lymphoblastic leukemia patients from a third-level hospital in Monterrey.

Francisco Javier Rubio Macías, Luis Paulo Ugarte Peláez, Francisco Buendía Peláez, David Gómez Almaguer

Resumen

OBJETIVO: Evaluar la relación únicamente entre el antígeno CD66c y el estado del cromosoma Filadelfia en una cohorte local de pacientes con leucemia linfoblástica aguda B.

MATERIALES Y MÉTODOS: Estudio descriptivo retrospectivo en el que se incluyeron pacientes con leucemia linfoblástica aguda B diagnosticados entre 2014 y 2024 que tenían evaluación del antígeno CD66c por citometría de flujo de próxima generación (CFPG) y determinación de BCR::ABL1 por hibridación fluorescente *in situ* (FISH), reacción en cadena de la polimerasa con transcripción inversa cuantitativa (RT-qPCR) o ambas; se analizaron asociaciones estadísticas y valores predictivos.

RESULTADOS: Se incluyeron 185 pacientes que cumplieron los criterios de inclusión. El 15.1% fue positivo para reordenamiento BCR::ABL1 y el 64.18% para CD66c. No se observó asociación significativa entre CD66c y Ph+ por FISH ($p = 0.227$) ni RT-qPCR ($p = 0.792$). El valor predictivo positivo fue bajo (17.5%) y el negativo fue alto (89.2%), lo que sugiere que la ausencia del marcador podría ser más informativa.

CONCLUSIONES: Aunque la negatividad del antígeno CD66c mostró buen rendimiento para descartar Ph+, no se encontró correlación con la existencia del reordenamiento BCR::ABL1, a diferencia de estudios previos, por lo que los resultados de este estudio no respaldan el uso del antígeno CD66c como sustituto de estudios moleculares en nuestra población.

PALABRAS CLAVE: Leucemia linfoblástica aguda; hibridación fluorescente *in situ*; estudio molecular.

Abstract

OBJECTIVE: To evaluate exclusively the relationship between CD66c antigen expression and Ph+ status in a local cohort of patients with B-cell acute lymphoblastic leukemia.

Facultad de Medicina, Hospital Universitario Dr. José Eleuterio González, Universidad Autónoma de Nuevo León, México.

Recibido: 12 de diciembre 2025

Aceptado: 20 de marzo 2026

Correspondencia

Francisco Javier Rubio Macías
dr.franciscorubiomacias@gmail.com

Este artículo debe citarse como:

Rubio-Macías FJ, Ugarte-Peláez LP, Buendía-Peláez F, Gómez-Almaguer D. Detección del antígeno CD66c por citometría de flujo de próxima generación y su asociación con el reordenamiento de BCR::ABL1 en pacientes con leucemia linfoblástica aguda B de un hospital de tercer nivel de atención en Monterrey. Hematol Méx 2026; 2: e61.

MATERIALS AND METHODS: A descriptive retrospective study including patients diagnosed with B-cell acute lymphoblastic leukemia between 2014 and 2024 who had CD66c assessment by next-generation flow cytometry (NGF) and BCR::ABL1 testing by fluorescence *in situ* hybridization (FISH) and/or real-time quantitative reverse transcription PCR (RT-qPCR). Statistical associations and predictive values were analyzed.

RESULTS: A total of 185 patients met the inclusion criteria. BCR::ABL1 rearrangement was detected in 15.1% of cases, and CD66c expression was observed in 64.1%. No significant association was found between CD66c expression and Ph+ status by FISH ($p = 0.227$) nor RT-qPCR ($p = 0.792$). The positive predictive value was low (17.5%), whereas the negative predictive value was high (89.2%), suggesting that absence of CD66c expression may be more informative.

CONCLUSIONS: Although CD66c negativity showed good performance for ruling out Ph+ status, no correlation was observed with the presence of the BCR::ABL1 rearrangement, in contrast to previous reports. Therefore, our findings do not support the use of CD66c as a surrogate for molecular testing in our population.

KEYWORDS: Acute lymphoblastic leukemia; Fluorescence *in situ* hybridization; Molecular testing.

ANTECEDENTES

En pacientes con leucemia linfoblástica aguda B, determinar la existencia del cromosoma Filadelfia (Ph+) o el reordenamiento BCR::ABL1, t(9;22)(q34;q11.2) es de vital importancia por las implicaciones de pronóstico y tratamiento porque éste se basa en la adición de un inhibidor de la tirosina cinasa,¹ por lo que es importante la estandarización de los marcadores utilizados para el diagnóstico y para determinar la enfermedad medible residual por citometría de flujo que tengan mayor especificidad en pacientes con leucemia linfoblástica aguda B, utilizando marcadores de línea celular y marcadores aberrantes.^{2,3}

La proteína CD66c pertenece a la familia del antígeno carcinoembrionario, que se observa en las células de origen mieloide y sus precursores normales; sin embargo, es el antígeno mieloide

presente de manera aberrante con más frecuencia en leucemia linfoblástica aguda B, además de encontrarse en la mayoría (94%) de los pacientes con reordenamiento BCR::ABL1, t(9;22)(q34;q11.2).⁴

En el estudio de Ohki y su grupo, el más grande de su tipo, se analizaron 48 antígenos de superficie e intracelulares y su asociación con mutaciones genéticas analizadas por reacción en cadena de la polimerasa con transcripción inversa cuantitativa (RT-qPCR). Encontraron que el marcador CD66c se expresó en un 40.7% de los casos de leucemia linfoblástica aguda B; se consideró positivo cuando estaba presente en más del 20% de los blastos. Posteriormente, cada marcador se emparejaba con la positividad de cada anomalía genética y se encontró que de los 46 pacientes que tuvieron el rearreglo BCR::ABL1, el 91% fue CD66c positivo, que fue la translocación en la que más predominaba este marcador, junto con fusiones Ph-*like*.^{5,6}

La asociación de este marcador se comparó con otros desenlaces: respuesta a esteroides, leucocitosis, alteraciones genéticas, edad y riesgo global; se encontró una relación estadísticamente significativa solo para las alteraciones genéticas, por lo tanto, su efecto pronóstico no es independiente, sino atribuido a la anomalía genética.⁴

Si esta correlación es similar o mayor en nuestra población, podría ser de apoyo en las decisiones terapéuticas en países de bajos ingresos, donde el acceso a los estudios moleculares, como hibridación fluorescente *in situ* (FISH) o RT-qPCR al momento del diagnóstico es una limitante.

El objetivo de este estudio fue describir la expresión del antígeno CD66c detectado por citometría de flujo de próxima generación (CFPG) y su asociación con el estado del cromosoma Ph+ mediante FISH, RT-qPCR o ambos en pacientes con leucemia linfoblástica aguda B atendidos en el Hospital Universitario Dr. José Eleuterio González, Monterrey, Nuevo León, México, con la hipótesis de que la detección del antígeno CD66c mediante CFPG se asocia con positividad del rearrreglo del BCR::ABL1 en más del 90% de los casos.⁷

MATERIALES Y MÉTODOS

Estudio descriptivo retrospectivo en el que se evaluaron todos los pacientes atendidos en el Hospital Universitario Dr. José Eleuterio González de Monterrey, Nuevo León, de 2014 a 2024 diagnosticados con leucemia linfoblástica aguda B. Se incluyeron todos los pacientes en los que se analizó la presencia del CD66c y estado del cromosoma Ph, sin importar si eran negativos o positivos para éstos para analizar la correlación.

La presencia de CD66c se determinó por citometría de flujo de próxima generación (modelo FACSCanto II, 3 láser, 8 colores, programa de análisis Infinicyt v2.0.) En el panel de citometría

de flujo utilizado, los anticuerpos monoclonales se conjugaron con los siguientes fluorocromos: el CD3 citoplasmático (cyCD3) con V450 y el CD3 de superficie con APC-H7; la mieloperoxidasa citoplasmática (MPOc, cyMPO) con FITC; el CD79a citoplasmático (cyCD79ac) con PE; el CD7 con APC; el CD9 con V450; el CD10 con APC; el CD13 con PE; el CD15 con FITC; el CD19 con PE-Cyanine7; el CD20 y el CD21 con V450; el CD22 con APC; el CD24 y el CD38 con APC-H7; el CD34 con PerCP-Cyanine 5.5; el CD66c con PE; la TdT nuclear (nuTdT) con FITC; el CD45 con V500-C; el CD81 con APC-H7; el CD123 con APC; la IgM citoplasmática (cIgM, cyIgM) con FITC; y el CRLF2 con PE, siguiendo los lineamientos estandarizados recomendados por Euroflow. Los resultados se reportaron de manera dicotómica (positivo o negativo) para la presencia de CD66c en el informe de citometría tomando como punto de corte la positividad en más del 20% de los blastos.

El estado del cromosoma Ph+ [BCR::ABL1, t(9;22)(q34;q11.2)] se determinó mediante FISH (200 núcleos en interfase analizados con sonda Vysis/Abbott Inc.) o RT-qPCR (PCR en tiempo real con retrotranscripción con límite de detección p210: 0.0025%, p190: 0.0032%, exones b2a2 y b3a2 para p210 y e1a2 para p190). El mRNA del gen ABL se utilizó como control interno. Para el ensayo se usó el kit geneMAP BCR-ABL1 p190 (mbcr)/p210 (MbcR) IS-MMR, que previamente se normalizó a la escala internacional (IS), por lo que los resultados son comparables con los obtenidos en todo el mundo.

No se analizaron otras variables clínicas como respuesta a esteroides, leucocitosis, alteraciones genéticas adicionales, edad y riesgo global debido a que no se buscó el efecto en desenlaces de este marcador, sino solo la asociación con el reordenamiento del BCR::ABL1.

Se utilizó SPSS versión 25 para el análisis estadístico. La normalidad de las variables se determinó

por la prueba de Kolmogorov-Smirnov. Las variables cualitativas se representaron con frecuencias y porcentajes, y las variables cuantitativas con medidas de tendencia central y dispersión. Se utilizó la prueba χ^2 para la asociación de variables categóricas. La determinación de los valores predictivos se determinó con tablas de contingencia.

Para la elaboración de este estudio no se necesitó la aprobación del Comité de Ética ni el sometimiento de consentimiento informado debido a que fue un estudio descriptivo retrospectivo sin intervención en las decisiones terapéuticas en los pacientes incluidos. Solo se recabó información del resultado de interés sin obtener información personal de los sujetos de estudio.

RESULTADOS

Se documentaron 380 pacientes con leucemia linfoblástica aguda B, de los que solo se incluyeron 185 que contaban con evaluación del CD66c por citometría de flujo de próxima generación (CFPG) y del reordenamiento de BCR::ABL1, t(9;22)(q34;q11.2) por FISH, RT-qPCR o ambos.

Figura 1

El 15.1% (n = 28) de los pacientes fueron positivos para el reordenamiento BCR::ABL1 y 138 pacientes (64.1%) para CD66c. No se encontró significación estadística entre la presencia de CD66c y Ph+ por método de FISH (p = 0.227), ni por RT-qPCR (p = 0.792). Once pacientes tenían evaluación de cromosoma Ph+ por FISH y RT-qPCR, de los que en 10 pacientes concordaba el resultado entre ambos métodos, mientras que un paciente tenía FISH positivo con RT-qPCR negativo; sin embargo, el paciente solo tenía medición del transcrito p190.

Cuando se detectó el cromosoma Ph+ independientemente del método (FISH y RT-qPCR), el valor predictivo positivo del CD66c fue del 17.5% y el negativo del 89.2%. Pero, cuando

se hizo el análisis por cada método en específico, la detección del Ph+ por RT-qPCR tuvo una prevalencia del 194%, con un valor predictivo positivo del 20% y negativo del 82.8%, mientras que, por FISH, la prevalencia fue del 10%, con un valor predictivo positivo del 14% y negativo del 96.6%. **Cuadro 1**

Se evaluó la capacidad discriminativa de la expresión de CD66c por citometría de flujo para identificar casos con cromosoma Filadelfia positivo mediante análisis de curva ROC. El área bajo la curva (AUC) fue de 0.57 (EE 0.058; IC95%: 0.456-0.684; p = 0.252). Este valor indica una capacidad discriminativa baja, apenas superior al azar. Además, el intervalo de confianza incluyó el valor 0.5, y la diferencia respecto del azar no alcanzó significación estadística. Estos resultados sugieren que la expresión de CD66c, evaluada de manera aislada, no permite discriminar adecuadamente entre casos Ph+ y Ph-.

DISCUSIÓN

Este estudio incluyó una cohorte de diez años de pacientes con diagnóstico de leucemia linfoblástica aguda B en la que se evaluó la utilidad solo del antígeno CD66c como marcador asociado con el reordenamiento BCR::ABL1, t(9;22)(q34;q11.2); se comparó su expresión por citometría de flujo de próxima generación (CFPG) con la positividad del cromosoma Ph detectado mediante FISH, RT-qPCR o ambos. Desde una perspectiva operativa y al considerar el contexto de países de ingresos medios o bajos, se planteó la hipótesis de que CD66c podría funcionar como método accesible para orientar decisiones terapéuticas iniciales en ausencia temporal de estudios moleculares.

Se incluyeron todos los casos diagnosticados con leucemia linfoblástica aguda B que tenían ambas evaluaciones (CD66c y estado del cromosoma Filadelfia) independientemente de su positividad o negatividad, sin excluirse en función del

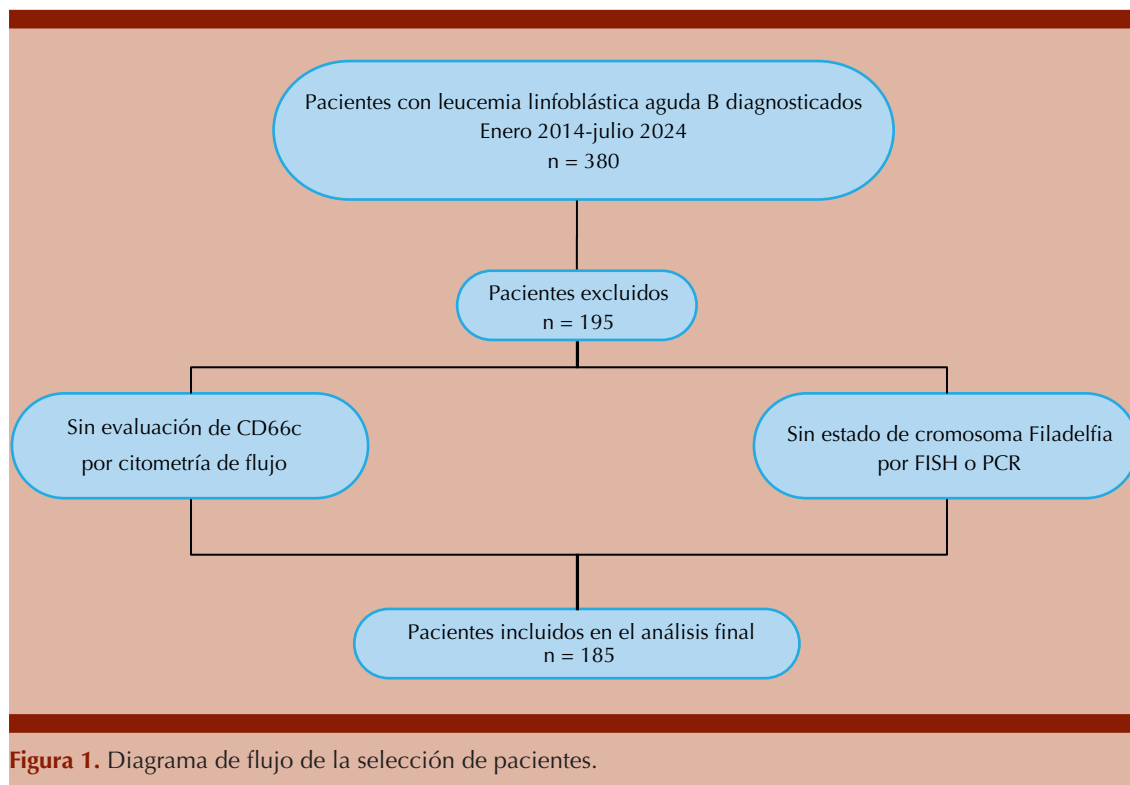


Figura 1. Diagrama de flujo de la selección de pacientes.

Cuadro 1. Tabla cruzada y valores predictivos según la positividad del antígeno CD66c por citometría de flujo de próxima generación y el estado del cromosoma Filadelfia mediante RT-qPCR o FISH

		Estado Filadelfia				
		Positivo		Negativo		
		PCR	FISH	PCR	FISH	
CD66c	Positivo	14	7	56	43	VPP = 17.5%
		21		99		
CD66c	Negativo	6	1	29	29	VPN = 89.2%
		7		58		
		Total Ph (+) 28		Total Ph (-) 157		

PCR: reacción en cadena de la polimerasa; FISH: hibridación fluorescente *in situ*; VPP: valor predictivo positivo; VPN: valor predictivo negativo.

resultado, lo que reduce el sesgo de selección y refleja la práctica clínica real en nuestra institución, donde los estudios son pagados por los pacientes.

La prevalencia de leucemia linfoblástica aguda B Ph+ en esta cohorte fue del 15.1%, que

coincide con la bibliografía internacional; sin embargo, la asociación de CD66c con el reordenamiento del BCR::ABL1 no demostró una correlación estadísticamente significativa entre ambas variables con un valor predictivo positivo bajo (17.5%), mientras que el negativo fue más elevado (89.2%), lo que sugiere que la ausencia

de CD66c podría proporcionar más información que su presencia en el contexto diagnóstico. Estos resultados contrastan con lo descrito en la bibliografía, en la que la expresión de CD66c mostró una fuerte asociación con la presencia de BCR::ABL1, que incluso alcanzó un 91% en los casos positivos.^{4,5,7}

Los resultados obtenidos en este estudio no respaldan su uso como sustituto del análisis genético, estratificación de riesgo o selección temprana de terapias dirigidas debido a su bajo rendimiento como predictor positivo, por lo que, aunque el CD66c tenga buen valor predictivo negativo, su uso clínico solo debe interpretarse como un marcador complementario, más que determinante de presencia o ausencia del BCR::ABL1 y su aplicación debe considerarse con cautela y nunca como sustituto de las pruebas moleculares confirmatorias.

En este análisis, la expresión de CD66c mostró una capacidad limitada para predecir la presencia de cromosoma Filadelfia positivo. El AUC de 0.57 indica una discriminación escasa y no significativa, lo que sugiere que CD66c, como marcador único, carece de utilidad diagnóstica para identificar enfermedad Ph+.

Si bien CD66c se ha descrito como asociado con ciertos subtipos de leucemia linfoblástica aguda B, los hallazgos de este estudio indican que su expresión no es suficiente como método predictivo independiente para el estado BCR-ABL1. Es posible que su valor sea mayor cuando se evalúa como parte de un panel inmunofenotípico más amplio o en combinación con otras variables clínicas y moleculares.

No se estudiaron las características de los pacientes que resultaron positivos para CD66c y BCR::ABL1 porque el estudio no estaba enfocado en describir su efecto, sino la correlación entre ambas, pero, de encontrar una correlación

estrecha, tal vez sí sería pertinente analizar las características personales, manifestación clínica y desenlaces. El determinante de realizar FISH o RT-qPCR fue el recurso económico de los pacientes porque ellos mismos los sustentan; en caso de discordancia se tomó como referencia el FISH. Asimismo, el estudio aporta evidencia generada en población mexicana, que difiere genética y epidemiológicamente de las poblaciones asiáticas en las que se ha descrito una fuerte asociación entre CD66c y el reordenamiento BCR::ABL1. Estos resultados no reproducen esa asociación, resaltan la importancia de validar marcadores inmunofenotípicos en contextos poblacionales específicos y constituyen conocimiento original relevante para nuestra región.

CONCLUSIONES

Aunque el valor predictivo negativo para el cromosoma Ph+ cuando el antígeno mieloide CD66c no se detecta por citometría de flujo de próxima generación tenga alto rendimiento, en este estudio no se encontró asociación entre la positividad de CD66c y la presencia de cromosoma Ph+ por FISH, RT-qPCR o ambos, lo que contrasta con lo encontrado en otras poblaciones donde las características genéticas son completamente distintas. Se necesita una muestra mayor para analizar y determinar la utilidad en centros sin acceso a estudios moleculares para el inicio de tratamiento; sin embargo, estos resultados no respaldan en este momento su uso como alternativa de la valoración del reordenamiento BCR::ABL1 en la población mexicana.

DECLARACIONES

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Financiamiento

Esta investigación no recibió ningún financiamiento externo.

REFERENCIAS

1. National Comprehensive Cancer Network (NCCN). NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology: Acute Lymphoblastic Leukemia. Versión 2025. NCCN.org.
2. Theunissen P, Mejstrikova E, Sedek L, et al.; EuroFlow Consortium. Standardized flow cytometry for highly sensitive MRD measurements in B-cell acute lymphoblastic leukemia. *Blood* 2017; 129 (3): 347-357. <https://doi.org/10.1182/blood-2016-07-726307>
3. Tang GS, Wu J, Liu M, 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): 632-640.
4. Kiyokawa N, Iijima K, Tomita O, et al. Significance of CD66c expression in childhood acute lymphoblastic leukemia. *Leuk Res* 2014; 38 (1): 42-48. <https://doi.org/10.1016/j.leukres.2013.10.008>
5. Ohki K, Takahashi H, Fukushima T, et al.; Tokyo Children's Cancer Study Group (TCCSG). Impact of immunophenotypic characteristics on genetic subgrouping in childhood acute lymphoblastic leukemia: TCCSG study L04-16. *Genes Chromosomes Cancer* 2020; 59 (10): 551-561. <https://doi.org/10.1002/gcc.22858>
6. Corrente F, Bellesi S, Metafuni E, et al. Role of flow-cytometric immunophenotyping in prediction of BCR/ABL1 gene rearrangement in adult B-cell acute lymphoblastic leukemia. *Cytometry B Clin Cytom* 2018; 94 (3): 468-476. <https://doi.org/10.1002/cyto.b.21631>
7. Tran TT, Thai TM, Cao NTB, et al. Rapid screening B-cell acute lymphoblastic leukemia with BCR::ABL1 fusion transcript by aberrant immunophenotype. *Biomed Res Ther* 2025; 12 (6): 7481-7488.