

Síndromes linfoproliferativos T agudos: leucemia linfoblástica aguda T y linfoma linfoblástico

COORDINADORES: J.M. RIBERA. *Badalona (Barcelona)*
A. TORRES. *Córdoba*

Presentación

El presente simposio, dedicado a los síndromes linfoproliferativos T agudos (leucemia linfoblástica aguda T-LLA-T- y linfoma linfoblástico T-LL-T-) hace referencia a un grupo minoritario de neoplasias de precursores T sobre las que se han efectuado progresos notables tanto en su biología como en su tratamiento. Es por ello que se han incluido cuatro ponencias, dos dedicadas a la biología y dos a los aspectos terapéuticos.

En lo que respecta a la biología, el doctor Adolfo Ferrando, de la Columbia University de Nueva York, efectúa una profunda revisión de los mecanismos moleculares de la LLA-T. De ella destaca la enorme complejidad y diversidad de las lesiones que llevan a la disrupción de la diferenciación T normal y al desarrollo de la LLA-T. Sin embargo, en este maremágnum de lesiones empiezan a emerger oportunidades para el tratamiento de la LLA-T. En concreto, los inhibidores de la gamma-secretasa (en asociación con glucocorticoides) están investigados activamente en los pacientes con mutaciones que comportan activación de NOTCH-1, los inhibidores de la tirosinasa de ABL para los pacientes con el reordenamiento NUP214-ABL-1 o los inhibidores de JAK-1 para los pacientes con mutaciones activadoras de JAK-1.

El doctor José Angel Martínez-Climent, de la Universidad de Navarra, efectúa una revisión detallada de las lesiones citogenéticas y moleculares de la LLA-T y, tras sistematizar en lo posible la gran diversidad de las mismas, centra su ponencia en su valor pronóstico.

El doctor José M^a Ribera, del ICO-Hospital Germans Trias i Pujol de Badalona, efectúa una revisión del tratamiento convencional del LL-T y la LLA-T. Del primero destaca que el avance más sustancial ha sido la aplicación de protocolos de LLA, con los que se ha reducido notablemente la tasa de recidivas locales y en el SNC. El empleo de técnicas para el estudio de la enfermedad residual, ya sean morfológicas (PET-TC) o biológicas, puede ayudar a definir mejor la remisión de la enfermedad y a seleccionar los tratamientos post-remisión. Respecto a la LLA-T, señala los avances notables que se han efectuado en los niños, merced a la intensificación del tratamiento con metotrexato y asparaginasa, que han determinado que su pronóstico sea idéntico al de la LLA de precursores B. Estos resultados se están intentando reproducir en adultos, con menor éxito, al ser ésta una enfermedad biológicamente de peor pronóstico conforme aumenta la edad.

Por último, la doctora Nicola Goekbuget, de la Universidad de Frankfurt y coordinadora del grupo alemán GMALL, hace una revisión de los nuevos tratamientos en los pacientes con LLA-T. Destaca la integración en primera línea de tratamiento de fármacos activos en LLA-T refractaria o en recaída, como la nelarabina, los análogos de purinas o algunos anticuerpos monoclonales.

Es nuestro deseo que este simposio contribuya a aumentar nuestro conocimiento de una leucemia aguda poco frecuente, biológicamente muy compleja, y en la que se están efectuando notables avances en su tratamiento.

ALTERACIONES GENÉTICAS Y MOLECULARES EN LA LEUCEMIA LINFOBLÁSTICA AGUDA T Y SU SIGNIFICADO PRONÓSTICO

J.Á. MARTÍNEZ-CLIMENT

División de Oncología. Centro de Investigación Médica Aplicada. Universidad de Navarra. Pamplona

La leucemia linfoblástica aguda (LLA) presenta un fenotipo T y se clasifica como LLA-T en aproximadamente un 15% de las leucemias pediátricas y en un 25% de las adultas. La LLA-T se presenta con frecuencia en adultos jóvenes, por lo general varones. En comparación con la LLA de estirpe B (LLA-B), la LLA-T se distingue por presentar unas características clínicas y biológicas asociadas con un pronóstico más adverso, incluyendo hiperleucocitosis, adenopatías y masa mediastínica e infiltración del sistema nervioso central. Sin embargo, la supervivencia de los pacientes con LLA-T ha mejorado de forma notable durante los últimos años, debido principalmente al uso de regímenes de quimioterapia intensiva. No obstante, estos tratamientos se asocian con considerables efectos secundarios a corto y a largo plazo^(1,2). Por lo tanto, la búsqueda de dianas moleculares específicas en la LLA-T y el diseño de terapias dirigidas son objetivos prioritarios de la investigación que se lleva a cabo en esta enfermedad⁽³⁻⁵⁾. Para ello, es preciso entender los mecanismos moleculares implicados en la patogenia de la LLA-T, prestando una especial atención a los genes y proteínas responsables de su desarrollo y mantenimiento.

La LLA-T deriva de los timocitos que sufren mutaciones genéticas durante etapas concretas de la diferenciación celular T intratímica. Tales mutaciones incluyen frecuentemente la activación de oncogenes que inducen un arresto en la maduración normal de los linfocitos T. En alrededor del 50% de los casos de LLA-T se detectan alteraciones citogenéticas estructurales mediante el estudio citogenético convencional⁽⁶⁾. Este porcentaje se eleva si se emplean técnicas de hibridación *in situ* fluorescente (FISH) y/o la reacción en cadena de la polimerasa (PCR). Las lesiones genéticas más comunes incluyen reordenamientos que afectan a los genes del receptor de células T (TCR), situados en el cromosoma 14q11 donde se hallan los locus α y δ , en 7q34, implicando al locus β del receptor T, o en 7p15, donde se halla el locus γ . Estas translocaciones cromosómicas son muy variadas y se detectan en un 35% de las LLA-T, causando la desregulación de numerosos oncogenes mediante

la yuxtaposición con los genes TCR, tales como TAL1, TLX1/HOX11, TLX3, LMO2, LYL1, entre otros⁽⁶⁾. Un segundo grupo de alteraciones que se observan en aproximadamente el 20% de los casos incluye la formación de genes de fusión mediante delección intragénica, tales como los reordenamientos SIL-TAL1 o SET-NUP214, o por translocación cromosómica, incluyendo el gen quimérico CALM-AF10, o los genes MLL o ABL, los cuales generan fusiones con varios genes diferentes⁽⁷⁾. Un tercer mecanismo cromosómico que induce desregulación de oncogenes en LLA-T son las duplicaciones cromosómicas de pequeños segmentos, por ejemplo del locus del oncogén MYB⁽⁸⁾. Además, se detectan delecciones cromosómicas en la mayoría de los casos de LLA-T, destacando las que afectan a los genes P16 y ARF (9p21), las delecciones del cromosoma 6q y las del gen PTPN2 en el cromosoma 18p11⁽⁹⁾. Estas delecciones se asocian generalmente con la inactivación de genes supresores de tumores, aunque por el contrario se han descrito delecciones que conllevan la activación oncogénica, tales como la delección críptica en 11p13, que induce la activación del promotor de LMO2 en LLA-T⁽¹⁰⁾.

Más recientemente se han descrito mutaciones activadoras en el gen NOTCH1 en alrededor del 50% de los pacientes con LLA-T⁽¹¹⁾. Estudios iniciales identificaron la translocación cromosómica t(7;9)(q34;q34.3), que implica al gen NOTCH1 en pacientes con LLA-T, a la vez que se describió el papel esencial de NOTCH1 como un importante regulador de la diferenciación de las células madre hematopoyéticas hacia el desarrollo de los linfocitos T⁽¹²⁾. Las mutaciones activadoras de NOTCH1 afectan generalmente al dominio de heterodimerización y/o al dominio PEST y se han descrito en todos los subgrupos moleculares de LLA-T. Un segundo grupo de mutaciones se observan frecuentemente en el gen que codifica FBW7, una E3 ubiquitina ligasa que forma parte del complejo SCF. FBW7 se une a la fosfotreonina (Thr²⁵¹²) en la parte distal del dominio PEST de NOTCH, residuo que está delecionado en las LLA-T con mutaciones en el dominio PEST, impidiendo su ubiquitinación y degradación por el proteosoma. En alrededor del 20% de las LLA-T se detectan mutaciones inactivadoras en FBW7, principalmente afectando al dominio de unión a NOTCH1^(11,13-15).

Además de los anteriores, numerosos reordenamientos genéticos se han descrito en pacientes con LLA-T, incluyendo proteínas de la familia *basic helix-loop-helix*, constituida por factores de transcripción que incluyen a TAL1 y LYL1; proteínas de la familia *LIM-only (LMO) domain*, tales como LMO1 y LMO2; y genes que codifican proteínas de la fami-

lia *homeobox*, las cuales presentan una función esencial en el desarrollo temprano de diversos órganos, incluyendo el sistema hematopoyético, destacando entre ellos los genes HOXA (HOXA10, HOXA11), TLX1 y TLX3^(1,3,5). La correlación de la expresión de oncogenes con diferentes estadios del desarrollo de los linfocitos T podría explicar en parte el pronóstico distinto de los subtipos diferentes de LLA-T. Así, la sobreexpresión de TLX1, que caracteriza a la LLA-T tímica o cortical, se asocia a un mejor pronóstico en la mayoría de los estudios, mientras que es peor el de los pacientes que expresan TLX3^(6,16).

Referencias bibliográficas

1. Pui CH, Robison LL, Look AT. Acute lymphoblastic leukaemia. *Lancet* 2008; 371: 1030-43.
2. Onciu M. Acute lymphoblastic leukemia. *Hematol Oncol Clin North Am* 2009; 23: 655-74.
3. Aifantis I, Raetz E, Buonamici S. Molecular pathogenesis of T-cell leukaemia and lymphoma. *Nat Rev Immunol* 2008; 8: 380-90.
4. Rowley JD. Chromosomes in leukemia and beyond: from irrelevant to central players. *Annu Rev Genomics Hum Genet* 2009; 10: 1-18.
5. Teitell MA, Pandolfi PP. Molecular genetics of acute lymphoblastic leukemia. *Annu Rev Pathol* 2009; 4: 175-98.
6. Ferrando AA, Neuberg DS, Staunton J, et al. Gene expression signatures define novel oncogenic pathways in T cell acute lymphoblastic leukemia. *Cancer Cell* 2002; 1: 75-87.
7. Graux C, Cools J, Melotte C, et al. Fusion of NUP214 to ABL1 on amplified episomes in T-cell acute lymphoblastic leukemia. *Nat Genet* 2004; 36: 1084-9.
8. Lahortiga I, De Keersmaecker K, Van Vlierberghe P, et al. Duplication of the MYB oncogene in T cell acute lymphoblastic leukemia. *Nat Genet* 2007; 39: 593-5.
9. Kleppe M, Lahortiga I, El Chaar T, et al. Deletion of the protein tyrosine phosphatase gene PTPN2 in T-cell acute lymphoblastic leukemia. *Nat Genet* 2010; 42: 530-5.
10. Van Vlierberghe P, van Grotel M, Beverloo HB, et al. The cryptic chromosomal deletion del(11)(p12p13) as a new activation mechanism of LMO2 in pediatric T-cell acute lymphoblastic leukemia. *Blood* 2006; 108: 3520-9.
11. Weng AP, Ferrando AA, Lee W, et al. Activating mutations of NOTCH1 in human T cell acute lymphoblastic leukemia. *Science* 2004; 306: 269-71.
12. Grabher C, von Boehmer H, Look AT. Notch 1 activation in the molecular pathogenesis of T-cell acute lymphoblastic leukaemia. *Nat Rev Cancer* 2006; 6: 347-59.
13. O'Neil J, Grim J, Strack P, et al. FBW7 mutations in leukemic cells mediate NOTCH pathway activation and resistance to gamma-secretase inhibitors. *J Exp Med* 2007; 204: 1813-24.
14. Thompson BJ, Buonamici S, Sulis ML, et al. The SCFFBW7 ubiquitin ligase complex as a tumor suppressor in T cell leukemia. *J Exp Med* 2007; 204: 1825-35.
15. Inuzuka H, Shaik S, Onoyama I, et al. SCF(FBW7) regulates cellular apoptosis by targeting MCL1 for ubiquitylation and destruction. *Nature* 2011; 471: 104-9.
16. Ferrando AA, Neuberg DS, Dodge RK, et al. Prognostic importance of TLX1 (HOX11) oncogene expression in adults with T-cell acute lymphoblastic leukaemia. *Lancet* 2004; 363: 535-6.

TRATAMIENTO CONVENCIONAL DE LOS SÍNDROMES LINFOPROLIFERATIVOS T AGUDOS

J.M. RIBERA, A. ORIOL, M. MORGADÉS, J.M. SANCHO, O. GARCÍA, B. XICOY, C. FERRÁ, M. BATLLE, A. FLORES, S. VIVES, J. JUNCÀ, I. GRANADA, L. ZAMORA, F. MILLA, E. FELIU

Servicio de Hematología Clínica. ICO-Hospital Germans Trias i Pujol. Badalona (Barcelona). Institut de Recerca Contra la Leucemia Josep Carreras. Universidad Autònoma de Barcelona

Introducción

La leucemia linfoblástica aguda T (LLA-T) y el linfoma linfoblástico de células T (LL-T) son neoplasias de células T inmaduras consideradas como una unidad biológica en la clasificación de la Organización Mundial de la Salud (OMS), bajo el término de leucemia/linfoma de precursores T⁽¹⁾. Ambas entidades están arbitrariamente separadas por el punto de corte del 20-25% de infiltración blástica de la médula ósea. En general, se acepta que el LL-T y la LLA-T representan diferentes manifestaciones de la misma enfermedad, siendo el LL-T una manifestación localizada y la LLA-T una forma con diseminación sistémica.

En los adultos, el LL-T es una forma rara de linfoma no hodgkiniano (LNH), con una incidencia inferior al 2% y una distribución bimodal, con tasas más altas en los individuos menores de 20 años y en los mayores de 50 años. La incidencia es mayor en los niños, donde el LL-T constituye alrededor del 30% de los LNH. Por el contrario, la LLA-T constituye alrededor del 25% de las LLA en adultos y el 12-15% de las LLA en niños y tiene su máxima incidencia en adolescentes y adultos jóvenes.

Sin embargo, existe cierta disparidad entre estas dos entidades. Los resultados de los análisis de perfiles de expresión génica han demostrado diferencias entre la LLA-T y el LL-T⁽²⁾. Además, los LL-T presentan una elevada frecuencia de inmunofenotipos cortical y maduro, lo que probablemente está relacionado con la frecuencia más alta (superior al 90%) de afección del mediastino que se observa en el LL-T. Por el contrario, las LLA-T presentan fenotipo T cortical en el 50% de los casos y pre-T y tímico maduro en el 25% de los casos restantes, respectivamente, con una frecuencia de masa mediastínica del 60-70%. Desde el punto de vista clínico, ambas entidades inciden especialmente en adolescentes y adultos jóvenes, predominan en varones y presentan una incidencia similar de infiltración del sistema nervioso central (SNC) en el momento del diagnóstico (5-10%)⁽³⁾ (Tabla 1).

Tabla 1. Características clínicas y biológicas de la leucemia aguda linfoblástica T y del linfoma linfoblástico T

Característica	LLA-T	LL-T
Sexo masculino	70-75%	65-75%
Edad mediana (años)	30	25
Masa mediastínica	60-70%	90-95%
Derrame pleural	< 5%	35-45%
Infiltración inicial del SNC	5-10%	< 10%
LDH elevada	80%	70%
Infiltración de médula ósea	100%	20-25%
Fenotipo		
Pro-T/pre-T	25%	10%
T cortical	50%	80%
T maduro	25%	20%
Mutaciones de NOTCH	30-60%	30-60%
Mutaciones de FBXW7	15-25%	15-25%
Oncogenes		
TAL1	20%	0%
TLX1	5%	0%
TLX3	20-25%	0%
SIL/TAL	20%	0%

LDH: lactato deshidrogenasa; LLA-T: leucemia linfoblástica aguda T; LL-T: linfoma linfoblástico T; SNC: sistema nervioso central

Tratamiento del linfoma linfoblástico T

El tratamiento del LL-T ha cambiado con el tiempo, pasando de los protocolos convencionales para los LNH de alto grado de malignidad a los protocolos propios de la LLA-T.

Regímenes diseñados para los linfomas no hodgkinianos

Los regímenes tipo CHOP han deparado una bajas tasas de remisión completa (RC) (50-70%) y de supervivencia libre de enfermedad (SLE) (20-50%) (Tabla 2). Las pautas tipo CHOP modificadas con adición de asparaginasa, profilaxis del SNC y terapia de mantenimiento mejoraron las tasas de RC (80-100%), pero el

impacto en la SLE fue escaso. Los regímenes más intensivos (LSA2-L2 o LNH-84) sólo aportaron mejoras modestas en la supervivencia, al menos en adultos. La inclusión del trasplante de progenitores hematopoyéticos (TPH) en estos regímenes deparó una SLE y una supervivencia global (SG) más favorables en algún estudio. La lección más importante que se extrajo de estos protocolos fue la necesidad de efectuar una quimioterapia intensiva y prolongada, que incluyera además profilaxis del SNC⁽³⁾.

Regímenes de quimioterapia diseñados para la leucemia linfoblástica aguda

Los estudios iniciales que empleaban diferentes regímenes de LLA (por ejemplo, L2, L10 y L17) proporcionaron tasas de RC entre el 55 y el 100% y de SLE que oscilaron entre 45 y 70%. Probablemente, el estudio capital en este sentido lo efectuó el grupo alemán BFM, que obtuvo una supervivencia libre de eventos (SLE) del 90% en niños con LL-T aplicando un protocolo de LLA⁽⁴⁾. Esta estrategia aplicada a adultos proporcionó una probabilidad de duración de la RC del 65%⁽⁵⁾. Otros regímenes como el Hiper-CVAD han mostrado tasas de más del 90%, con SLE del 60-70%⁽⁶⁾. Estos tratamientos, y otros, incluyen altas dosis de metotrexato (MTX) y de citarabina como fármacos esenciales, así como L-asparaginasa (Tabla 2). En estudios recientes en niños se han obtenido SLE del 80-85%.

La profilaxis del SNC ha reducido drásticamente la frecuencia de las recaídas del SNC. La combinación de tratamiento intratecal y quimioterapia a altas dosis ha permitido omitir la irradiación holocraneal sin comprometer la probabilidad de recidiva neuromeningea, tanto en niños⁽⁷⁾ como en adultos⁽⁶⁾, aunque algunos grupos continúan irradiando a estos enfermos⁽⁵⁾.

La mayoría de las recaídas ocurre en el mediastino, a pesar de la irradiación mediastínica profiláctica que algunos grupos efectúan al final del tratamiento. Sin embargo, los tratamientos tipo LLA, con muy altas dosis de MTX, han permitido omitir con éxito la necesidad de irradiar el mediastino, al menos en los niños, evitando así secuelas a largo plazo⁽⁴⁾. Sin embargo, la to-

Tabla 2. Resultados globales del tratamiento del linfoma linfoblástico T en adultos según el tipo de pauta empleado

Tipo de tratamiento	Número de estudios	Número de pacientes	Edad mediana (años)	RC (%) (intervalo)	SLE (%) (intervalo)
LNH convencional	5	114	28-45	58 (53-17)	36 (23-53)
LNH modificado	5	112	14-22	92 (79-100)	49 (23-56)
LNH agresivo	4	64	25-34	67 (57-84)	51 (35-75)
LLA	9	282	22-37	80 (55-100)	56 (45-67)

LLA: leucemia linfoblástica aguda; LNH: linfoma no Hodgkin; RC: remisión completa; SLE: supervivencia libre de enfermedad

Tabla 3. Características moleculares, frecuencia, pronóstico y resultados del tratamiento en la leucemia linfoblástica aguda T infantil

Subtipo	Frecuencia (%)	Implicación clínica	SLE 5 años (%)
Reordenamiento TAL/LMO	15-30	Buen pronóstico en algunos estudios Respuesta potencial a inhibidores de histona-desacetilasa	¿?
Reordenamiento HOX11	7-8	Buen pronóstico	¿?
Reordenamiento HOX11L2 (TLX3)	20-24	Mal pronóstico en algunos estudios	¿?
Reordenamiento HOXA	4-5	Mal pronóstico Potencialmente sensible al inhibidor de metiltransferasa de histona H3K79	¿?
NUP214-ABL1	5	Sensible a inhibidores de tirosina cinasas	50
MLL-ENL	2-3	Pronóstico favorable	80-90
Pro-T/Pre-T	12	Mal pronóstico Expresión de marcadores mieloides o de <i>stem cell</i>	30-35
Mutaciones NOTCH/FBXW7	50	Pronóstico favorable Respuesta potencial a inhibidores de NOTCH	90
Vía PTEN-P13K-AKT	50	¿Mal pronóstico?	¿?
Deleciones CDKN2A/2B	70	¿Respuesta potencial a inhibidores de ADN metiltransferasa?	¿?

SLE: supervivencia libre de evento

lerabilidad de las dosis muy altas de MTX es mala en los adultos, por lo que la irradiación mediastínica es una práctica habitual en este grupo de edad. Es posible que las técnicas modernas de imagen para la detección de enfermedad activa en el mediastino, como la PET-TC (tomografía por emisión de positrones-tomografía computarizada), ayuden a seleccionar a los pacientes candidatos a recibir irradiación mediastínica. Ante la falta de factores pronósticos consistentes en el LL-T, estas pruebas de imagen, junto a estudio de la enfermedad residual (ER) (ver más adelante) podrían ser de ayuda para la selección de tratamientos alternativos como los nuevos fármacos o el TPH.

Trasplante de progenitores hematopoyéticos

El TPH, ya sea autogénico o, en menor medida, alogénico, se ha empleado como tratamiento de consolidación en pacientes con LL-T de alto riesgo. En diversos estudios se ha observado una tendencia a una mayor supervivencia libre de recaída en pacientes en primera RC, que no se ha traducido en una mejoría de la SG en comparación con la quimioterapia⁽⁸⁾. En estudios retrospectivos de bases de datos internacionales se ha constatado que la mayor mortalidad relacionada con el trasplante (MRT) en el TPH alogénico (20 frente a 3% en el autogénico) queda compensada por una tasa de recaída menor (35 frente a 55%), dando como resultado una SG similar (40%)⁽⁹⁾, no diferente de la conseguida con quimioterapia. Estudios prospectivos con auto-TPH diseñados para evitar el sesgo de selección de los estudios de registros también han

deparado resultados similares cuando se ha comparado el auto-TPH con la quimioterapia por intención de tratar. Por otra parte, no hay un modelo pronóstico que identifique con precisión los pacientes con LL-T de alto riesgo, lo que hace difícil indicar el TPH en primera RC. En pacientes más allá de la primera RC, el TPH autogénico depara una supervivencia libre de enfermedad del 36-50% y el alogénico de un 14-46% según los estudios⁽⁹⁾.

Tratamiento de las recaídas o de la enfermedad refractaria

No está bien definido el tratamiento en estas situaciones. La quimioterapia de rescate seguida de auto-TPH proporciona una SLE del 40% para las recaídas y del 15% para los casos refractarios. Las recaídas, especialmente si son tardías y tras auto-TPH, pueden rescatarse con un alo-TPH. En esta situación, el empleo de nuevos fármacos (nuevos análogos de las purinas, anticuerpos monoclonales, inhibidores del proteasoma, inhibidores de m-TOR, de calcineurina o de gamma-secretasa, entre otros) puede resultar de gran ayuda⁽⁸⁾.

Tratamiento de la leucemia linfoblástica aguda T

La LLA-T es una enfermedad muy heterogénea desde el punto de vista genético⁽¹⁰⁾. Teniendo en cuenta los perfiles de expresión génica, los casos de LLA-T se pueden clasificar en varios subgrupos, que corresponden a las etapas de desarrollo de las células T: HOX11L2,

LYL1 y LMO2, TAL1 y LMO1 o LMO2, HOX11 y MLL-ENL (Tabla 3). El reordenamiento HOX11L2 confiere un mal pronóstico, mientras que HOX11 y MLL-ENL están asociados a pronóstico favorable. Mediante SNP y otras plataformas de análisis de todo el genoma, se han identificado muchas alteraciones genómicas nuevas, incluyendo deleciones focales que llevan a expresión alterada de TAL1 y LMO2, deleción y mutación de PTEN, mutaciones de NOTCH1 y FBXW7, deleciones de RB1, duplicaciones de MYB y fusión de SET o ABL1 con NUP214, entre otras. Las mutaciones de NOTCH1 y FBXW7 (observadas en el 50% de las LLA-T) se han asociado a un pronóstico favorable y la fusión de NUP214-ABL1 se ha asociado a respuesta a inhibidores de tirosina cinasas (Tabla 3).

Resultados del tratamiento en niños

Con el uso de tratamientos intensivos recientes, los resultados del tratamiento de la LLA-T, tradicionalmente inferiores a los de la LLA de precursores B (al menos en los pacientes con factores de mal pronóstico), han mejorado y, de hecho, son superponibles a los de la LLA-B en algunos estudios (tasas de RC del 95-100% y SLE del 80-85%). Ello se ha atribuido al empleo de altas dosis de MTX (5 g/m²)^(4,11), de asparaginasa conjugada con polietilenglicol⁽¹²⁾ y de dexametasona. En un estudio aleatorizado publicado recientemente, la administración de 4 dosis de MTX (5 g/m²) ha deparado resultados más favorables en las LLA-T y, por el contrario, no ha tenido impacto en el pronóstico de los LL-T⁽¹¹⁾. En los protocolos modernos que emplean quimioterapia y terapia sistémica con MTX a altas dosis y asparaginasa la irradiación del SNC se ha omitido en la profilaxis del SNC. En algún estudio se evalúa de forma aleatorizada la adición de nelarabina al tratamiento inicial de las LLA-T. En diversos ensayos clínicos se están evaluando nuevos fármacos en subtipos de LLA-T definidos genéticamente (Tabla 3).

Los principales factores pronósticos son la respuesta mala a prednisona al día 8, la ER inferior a 10⁻³ al final de la inducción y/o de la consolidación y ciertos subtipos fenotípicos y/o moleculares⁽¹³⁾. En este sentido, la activación de NOTCH se asocia a buena respuesta precoz al tratamiento, pero sólo en algunos estudios ello tiene un impacto favorable en la supervivencia⁽¹⁴⁾. Por otra parte, las LLA pro-T constituyen un subgrupo de especial mal pronóstico, con SLE de sólo el 30% en niños, a pesar del empleo del alo-TPH. En estudios recientes se está evaluando el empleo de dosis altas de dexametasona en estos pacientes.

Las recaídas tardías (más de 2,5 años después del diagnóstico) representan una nueva LLA-T en una tercera parte de los casos, a raíz de los datos de un estudio reciente⁽¹⁵⁾.

Resultados del tratamiento en adultos

Los resultados del tratamiento de la LLA-T en adultos son netamente inferiores a los obtenidos en niños, con tasas de RC algo menores (alrededor del 90%) y SLE del 40-45%⁽¹⁶⁾. Los resultados del estudio *UKALL XII/ECOG 2993* en 356 adultos con LLA-T demostraron una tasa de RC del 94% y una SG a 5 años del 48%⁽¹⁷⁾. Resultados similares se han observado en otros grupos⁽¹⁶⁾. Recientemente, y merced al empleo de protocolos de base pediátrica, con administración de asparaginasa y altas dosis de MTX, la SLE ha alcanzado el 60% en algún estudio. Entre los factores pronósticos cabe citar la edad superior a 35 o 55 años, la cifra de leucocitos superior a 100 × 10⁹/L, el cariotipo complejo, la respuesta lenta al tratamiento, la ER elevada postinducción y/o posconsolidación y ciertas características fenotípicas (coexpresión de CD13, CD33 y/o CD34 y, sobre todo, el fenotipo pro-T o T maduro) y moleculares (ausencia de mutación *NOTCH1/FBXW7* o de reordenamiento *HOXA/TLX1*, expresión de *IGFBP7*, reordenamiento *HOX11L2*, expresión elevada de *ERG* y *BAALC*, reordenamiento *SIL-TAL*, entre otras)^(18,19). Muchas de las alteraciones moleculares están relacionadas con el estadio de diferenciación de la LLA-T.

Trasplante de progenitores hematopoyéticos

Los excelentes resultados obtenidos en niños con LLA-T han reducido la indicación del alo-TPH en primera RC a una minoría de los pacientes con LLA-T de alto riesgo. Asimismo, el alo-TPH está indicado en pacientes en segunda RC después de una recaída temprana. El TPH autogénico no suele emplearse.

La situación en los adultos es diferente, ya que los resultados de la quimioterapia son más pobres que en los niños. En la actualidad se acepta que el alo-TPH se indica en la primera RC en pacientes con características de alto riesgo. La indicación de alo-TPH para el resto de los pacientes es cuestionable. En general, se puede afirmar que aquellos pacientes cuya supervivencia esperable con quimioterapia sea superior al 60% probablemente no deberían ser candidatos a alo-TPH⁽²⁰⁾. No suele indicarse el auto-TPH en la LLA-T, aunque debería evaluarse en aquellos pacientes con ER muy baja después de la terapia de consolidación.

Enfermedad residual

En los niños con LLA de precursores B la ER es uno de los factores pronósticos más potentes y es un elemento clave para tomar decisiones terapéuticas en los protocolos modernos. La determinación de

la ER es también útil en la LLA-T y se utiliza para definir la respuesta molecular ($ER < 10^{-4}$), para predecir la recaída y también para la decisión terapéutica (p. ej., para la realización de un alo-TPH). Los momentos de mayor trascendencia pronóstica son el final de la inducción y el de la consolidación. Los resultados de la ER, ya sea mediante reordenamiento del receptor T o estudios inmunofenotípicos^(21,22), deben ser estandarizados e integrados en los protocolos específicos con el fin de tomar las decisiones de tratamiento adecuadas.

En el LL-T no se dispone de técnicas para evaluar la ER, aunque en algunos estudios efectuados en LL-T pediátricos pueden detectarse mediante citofluorometría células tumorales circulantes (con expresión de CD3 y TdT) hasta en dos terceras partes de los enfermos, cuya cantidad y aclaramiento se ha correlacionado con la probabilidad de recaída⁽²³⁾.

Nuevos factores pronósticos biológicos

Como se ha comentado anteriormente, los estudios moleculares de LLA-T han demostrado que la sobreexpresión de HOX11, HOX11L2, SIL-TAL1 y CAL-MAF10 se asocia con la etapa de maduración y el pronóstico. Algunos grupos han demostrado un peor pronóstico cuando hay expresión elevada de los factores de transcripción BAALC y ERG y/o sobreexpresión de HOX11L2 y SIL-TAL. Por el contrario, la baja expresión de ERG y BAALC, así como la sobreexpresión de HOX11, se asocian a pronóstico favorable. Además, las frecuentes mutaciones que producen activación de NOTCH1 parecen tener importancia pronóstica y terapéutica. Estos nuevos factores pronósticos biológicos podrían servir para identificar los mecanismos patogénicos y estratificar mejor el pronóstico, y pueden constituir dianas terapéuticas. Sin embargo, la baja frecuencia de la LLA-T, el gran número de lesiones moleculares detectadas, su correlación con los subtipos inmunológicos de LLA-T y su relación con los protocolos específicos de tratamiento hacen difícil establecer el valor pronóstico real de cada lesión por separado.

Nuevos medicamentos en la leucemia linfoblástica aguda T

En los últimos años, el arsenal terapéutico en la LLA ha aumentado considerablemente. Por lo que respecta a la LLA-T, hay nuevos fármacos aprobados para pacientes refractarios en recaída, incluyendo nelarabina y clofarabina, entre otros. Estos dos medicamentos se investigan actualmente en las fases tempranas de la enfermedad. Otros medicamentos incluyen nue-

vos antifolatos, nuevos análogos de nucleósidos (p. ej., forodesina) o anticuerpos monoclonales como el alemtuzumab. Los inhibidores de la tirosina cinasa se están evaluando en la minoría de los pacientes con LLA-T y reordenamiento NUP214-ABL1, y los inhibidores de la gamma-secretasa, junto con los glucocorticoides, se investigan activamente en los casos con reordenamiento de NOTCH-1. Los inhibidores de la farnesil transferasa y los agentes desmetilantes también podrían ser de interés. Éstos y otros fármacos contribuirán sin duda a mejorar los resultados del tratamiento de la LLA-T y los LL-T. El empleo de estos nuevos fármacos se comenta con detalle en otra ponencia de este simposio.

Conclusiones

Linfoma linfoblástico T

- Los tratamientos intensivos tipo LLA han logrado mejorar el pronóstico de los pacientes con LL-T.
- El tratamiento sistémico con quimioterapia a altas dosis y el tratamiento intratecal han reducido notablemente la frecuencia de recaída en el SNC y hacen cuestionable la necesidad de radioterapia.
- La radioterapia mediastínica sigue siendo necesaria si no se pueden administrar dosis muy altas de MTX y citarabina, lo que es frecuente en los adultos.
- El TPH autogénico puede ser una estrategia válida en pacientes con factores de mal pronóstico, especialmente si hay respuesta lenta o enfermedad avanzada. En pacientes en recaída, el TPH autogénico o alogénico es una buena opción de rescate.
- Los nuevos factores pronósticos (ER y las nuevas pruebas de imagen) pueden ayudar a la selección del tratamiento, incluyendo el TPH en primera RC.

Leucemia aguda linfoblástica T

- En niños, los protocolos con altas dosis de MTX y asparaginasa han modificado sustancialmente el pronóstico de las LLA-T, que es similar al de las LLA de precursores B en estudios recientes.
- La utilización de MTX y asparaginasa en los protocolos de LLA-T del adulto también ha mejorado los resultados, aunque en menor medida que en la LLA-T infantil.
- El alo-TPH se emplea muy poco en primera RC en la LLA-T infantil, mientras que está indicado en adultos con factores de mal pronóstico.
- El valor pronóstico de los nuevos factores genéticos debe investigarse en el seno de protocolos terapéuticos específicos, teniendo en cuenta la escasa frecuencia de la LLA-T y el hecho de que muchos suelen asociarse a estadios específicos de la diferenciación T.

Agradecimientos

Este trabajo se ha subvencionado parcialmente con la beca RD06/0020/1056 de la RTICC, Instituto Carlos III y P-EF 2011 de la Fundación José Carreras para la Lucha Contra la Leucemia.

Referencias bibliográficas

- Borowitz MJ, Chan JK. T lymphoblastic leukemia/lymphoma. En: Swerdlow SH, Campo E, Harris NL, Jaffe ES, Pileri S, Stein M, et al. (Eds.). WHO classification of the tumors of the hematopoietic and lymphoid tissues. Lyon: IARC; 2008. pp. 176-8.
- Raetz EA, Perkins SL, Bhojwani D, Smock K, Philip M, Carroll WL, et al. Gene expression profiling reveals intrinsic differences between T-cell acute lymphoblastic leukemia and T-cell lymphoblastic lymphoma. *Pediatr Blood Cancer* 2006; 47: 130-40.
- Cortelazzo S, Ponzoni M, Ferreri AJM, Hoelzer D. Lymphoblastic lymphoma. *Crit Rev Oncol/Hematol* 2011; 79 (3): 330-43.
- Reiter A, Schrappe M, Ludwig W, Tiemann M, Parwaresch R, Zimmermann M, et al. Intensive ALL-type without local radiotherapy provides a 90% event-free survival for children with T-cell lymphoblastic lymphoma: a BFM Group report. *Blood* 2000; 95: 416-21.
- Hoelzer D, Gökbuget N. Treatment of lymphoblastic lymphoma in adults. *Best Pract Res Clin Hematol* 2002; 15: 713-28.
- Thomas DA, O'Brien S, Cortes J, Giles FJ, Faderl S, Verstovsek S, et al. Outcome with the Hyper-CVAD regimens in lymphoblastic lymphoma. *Blood* 2004; 104: 1624-30.
- Uytenbroeck A, Suci S, Luareys G, Robert A, Pacquement H, Ferster A, et al. Treatment of childhood T-cell lymphoblastic lymphoma according to the strategy of acute lymphoblastic leukemia, without radiotherapy: long term results of the EORTC CLG 58881 trial. *Eur J Cancer* 2008; 44: 840-6.
- Sweetenham JW, Santini G, Quian W, Guelfi M, Schmitz N, Simnett S, et al. High-dose therapy and autologous stem cell transplantation versus conventional-dose consolidation/maintenance therapy as postremission therapy for adult patients with lymphoblastic lymphomas: results of a randomized trial of the European Group for Blood and Marrow Transplantation and the United Kingdom Lymphoma Group. *J Clin Oncol* 2001; 19: 2927-36.
- Levine JE, Harris RE, Loberiza Jr FR, Armitage JO, Vose JM, Van Besien K, et al. A comparison of allogeneic and autologous bone marrow transplantation for lymphoblastic lymphoma. *Blood* 2003; 101: 2476-82.
- Pui CH, Meshinchi S, Arceci RJ. Biology, risk stratification, and therapy of pediatric acute leukemias: an update. *J Clin Oncol* 2011; 29: 551-65.
- Asselin BL, Devidas M, Wang C, Pullen J, Borowitz MJ, Hutchison R, et al. Effectiveness of high dose methotrexate in T-cell lymphoblastic leukemia and advanced stage lymphoblastic lymphoma: a randomized study by the Children's Oncology Group (POG 9404). *Blood* 2011; 118 (4): 874-83.
- Moghrabi A, Levy DE, Asselin B, Barr R, Clavell L, Hurwitz C, et al. Results of the Dana-Farber Cancer Institute ALL Consortium Protocol 95-01 for children with acute lymphoblastic leukemia. *Blood* 2007; 109: 896-904.
- Kox C, Zimmermann M, Stanulla M, Leible S, Schrappe M, Ludwig WD, et al. The favorable effect of activating NOTCH1 receptor mutations on long-term outcome in T-ALL patients treated on the ALL-BFM 2000 protocol can be separated from FBXW7 loss of function. *Leukemia* 2010; 24: 2005-13.
- Ferrando A. NOTCH mutations as prognostic markers in T-ALL. *Leukemia* 2010; 24: 2003-4.
- Szczepanski T, van der Velden VHJ, Waanders E, Kuiper RP, Van Vlierberghe P, Gruhn B, et al. Late recurrence of childhood t-cell acute lymphoblastic leukemia frequently represents a second leukemia rather than a relapse: first evidence for genetic predisposition. *J Clin Oncol* 2011; 29: 1643-9.
- Gökbuget N, Arnold R, Böhme A. Treatment of adult ALL according to the protocols of the German Multicenter Study Group for Adult ALL. En: Estey EH, Faderl S, Kantarjian H (Eds.). *Acute leukemias*. Berlín, Heidelberg, New York: Springer; 2008. pp. 167-76.
- Marks DI, Paietta EM, Moorman AV, Richards SM, Buck G, DeWald G, et al. T-cell acute lymphoblastic leukemia in adults: clinical features, immunophenotype, cytogenetics and outcome from the large randomised prospective trial (UKALL XII/ECOG 2993). *Blood* 2009; 114: 5136-45.
- Asnafi V, Buzyn A, Le Noir S, Baleyrier F, Simon A, Beldjord K, et al. NOTCH1/FBXW7 mutation identifies a large subgroup with favorable outcome in adult T-cell acute lymphoblastic leukemia (T-ALL): a Group for Research on Adult Acute Lymphoblastic Leukemia (GRAALL) study. *Blood* 2009; 113: 3918-24.
- Heesch S, Schlee C, Neumann M, Stroux A, Kühnl A, Schwartz S, et al. BAALC-associated gene expression profiles define IGFBP7 as a novel molecular marker in acute leukemia. *Leukemia* 2010; 24: 1429-36.
- Hoelzer D, Gökbuget N. T-cell lymphoblastic lymphoma and T-cell acute lymphoblastic leukemia: A separate entity? *Clin Lymphoma Myeloma* 2009; 9 (Suppl. 3): S214-S221.
- Coustan-Smith E, Campana D. Immunologic minimal residual disease detection in acute lymphoblastic leukemia: a comparative approach to molecular testing. *Best Pract Res Clin Haematol* 2010; 23: 347-58.
- Brüggenmann M, Schrauder A, Raff T, Pfeifer H, Dworzak M, Ottmann OG, et al. Standardized MRD quantification in European ALL trials: proceedings of the Second International Symposium on MRD assessment in Kiel, Germany, 18-20 September 2008. *Leukemia* 2010; 24: 521-35.
- Coustan-Smith E, Sandlund JT, Perkins SL, Chen H, Chang M, Abromowitch M, et al. Minimal disseminated disease in childhood T-cell lymphoblastic lymphoma: a report from the Children's Oncology Group. *J Clin Oncol* 2009; 27: 3533-9.

THE MOLECULAR GENETICS OF T-CELL ACUTE LYMPHOBLASTIC LEUKEMIA

A. FERRANDO

*Departments of Pediatrics and Pathology.
Institute for Cancer Genetics. Columbia University
Medical Center. New York (USA)*

T-cell acute lymphoblastic leukemias (T-ALL) originate from the malignant transformation of T-cell progenitor cells via a multistep process that disrupts the mechanisms that control normal cell proliferation, differentiation and survival during normal T-cell development. T-ALLs account for 10-15% of pediatric and 25% of adult acute lymphoblastic leukemias⁽¹⁾ and

typically present with diffuse infiltration of the bone marrow, high white cell counts, mediastinal masses and pleural effusions, and frequently with central nervous system involvement at diagnosis. Since the introduction of intensified chemotherapy for the treatment of T-ALL, the outcome for these patients has gradually improved so that over 75% of children and 40-50% of adults with this disease achieve long term and durable remissions⁽²⁾. However, the prognosis for cases presenting with primary resistant disease or relapsing after a transient remission remains very poor^(3,4).

The last decade has witnessed a dramatic improvement of our understanding of the molecular basis of T-ALL. Now we know that NOTCH1 is the most prominent T-ALL specific oncogene activated in over 60% of T-ALL tumors^(5,6). In addition, loss of the tumor suppressor genes p16/INK4A and p14/ARF in chromosome band 9p21, are present in more than 70% of all T-ALL cases^(1,7). In addition T-ALLs frequently show recurrent chromosomal translocations resulting in the aberrant expression of developmentally important transcription factor oncogenes. These cytogenetic abnormalities arise from defects during the rearrangement of T-cell receptor (TCR) genes and place T-ALL transcription factor oncogenes under the control of highly active T-cell specific enhancers in the TCRB (7q34) or TCRA-TCRD (14q11) loci. TCR associated translocations induce the deregulation of basic helix-loop-helix (bHLH) genes, such as TAL1⁽⁸⁻¹⁰⁾, TAL2⁽¹¹⁾, LYL1⁽¹²⁾, BHLHB1⁽¹³⁾; genes encoding LIM-only domain (LMO) factors, such as LMO1 and LMO2⁽¹⁴⁻¹⁶⁾; the TLX1/HOX11⁽¹⁷⁻¹⁹⁾, TLX3/HOX11L2^(1,20), NKX2.5⁽²¹⁾, and HOXA homeobox genes⁽²²⁾; MYC^(23,24); MYB⁽²⁵⁾ and TAN1, a truncated and constitutively activated form of the NOTCH1 receptor⁽²⁶⁾. In addition, the TLX3/HOX11L2 gene, a TLX1 related factor, is frequently activated as the result of translocations involving regulatory sequences in the BCL11B locus⁽²⁰⁾. Finally, small intrachromosomal deletions result in TAL1 regulation by the SIL promoter⁽²⁷⁾, and cryptic deletions can lead to aberrant expression of the LMO2 oncogene in some cases⁽²⁸⁾.

The genetic spectrum of genetic alterations responsible for the pathogenesis of T-also includes recurrent molecular and cytogenetic alterations resulting in: (i) activation of transcription factor fusion oncogenes, including PICALM/MLL10/CALM-AF10⁽²⁹⁾, MLL-MLL1/MLL-EML^(30,31), SET-NUP214⁽³²⁾, and NUP98-RAP1GDS1⁽³³⁾; (ii) activation of factors driving cell proliferation, including LCK⁽³⁴⁾, CCND2⁽³⁵⁾, JAK1⁽³⁶⁾, ETV6-JAK2⁽³⁷⁾, ETV6-ABL1⁽³⁸⁾, ETV6-ARNT⁽³⁹⁾, NUP214-ABL1⁽⁴⁰⁾, EML1-ABL1⁽⁴¹⁾, FLT3^(42,43), and NRAS⁽⁴⁴⁾; and (iii) loss of tumor suppressor genes, such as PTPN2⁽⁴⁵⁾, NF1⁽⁴⁶⁾, PTEN⁽⁴⁷⁾, WT1⁽⁴⁸⁾, LEF1⁽⁴⁹⁾, BCL11B⁽⁵⁰⁾, and PHF6⁽⁵¹⁾.

Most notably this improved understanding of the pathogenesis of the disease has started to be transla-

ted to the clinic in the form of emerging targeted therapies and biomarkers for patient stratification. Thus, the identification of activating mutations in NOTCH1 in T-ALL has prompted the clinical testing of gamma-secretase inhibitors (GSIs), which effectively abrogate NOTCH1 signaling, in relapsed and refractory T-ALL. Early attempts to inhibit NOTCH signaling with GSIs showed dose limiting gastrointestinal toxicity. However recent data showing increased efficacy and improved tolerance for GSIs in combination with glucocorticoids has renewed the interest for the testing of anti-NOTCH1 therapies in the clinic⁽⁵²⁾. Similarly, T-ALL tumors harboring rearrangements of the *ABL1* kinase gene may be sensitive to tyrosine kinase inhibitor therapy^(40,53,54); and patients with activating JAK1 mutations may be eligible for treatment with JAK inhibitors⁽⁵⁶⁾. These emerging targeted therapies, together with the identification of an early T-cell precursor (ETP) T-ALL immunophenotype⁽⁵⁵⁾ or the absence of biallelic TCR γ deletion⁽⁵⁶⁾ as clinical markers of treatment failure associated with extremely poor prognosis will eventually facilitate the development of improved, tailored therapies in this disease.

References

- Ferrando AA, Neuberger DS, Staunton J, Loh ML, Huard C, Raimondi SC, et al. Gene expression signatures define novel oncogenic pathways in T cell acute lymphoblastic leukemia. *Cancer Cell* 2002; 1 (1): 75-87.
- Pui CH, Robison LL, Look AT. Acute lymphoblastic leukaemia. *Lancet* 2008; 371 (9617): 1030-43.
- Goldberg JM, Silverman LB, Levy DE, Dalton VK, Gelber RD, Lehmann L, et al. Childhood T-cell acute lymphoblastic leukemia: the Dana-Farber Cancer Institute acute lymphoblastic leukemia consortium experience. *J Clin Oncol* 2003; 21 (19): 3616-22.
- Oudot C, Auclerc MF, Levy V, Porcher R, Piguat C, Perel Y, et al. Prognostic factors for leukemic induction failure in children with acute lymphoblastic leukemia and outcome after salvage therapy: the FRALLE 93 study. *J Clin Oncol* 2008; 26 (9): 1496-503.
- Aifantis I, Raetz E, Buonamici S. Molecular pathogenesis of T-cell leukaemia and lymphoma. *Nat Rev Immunol* 2008; 8 (5): 380-90.
- Weng AP, Ferrando AA, Lee W, Morris JP, Silverman LB, Sanchez-Irizarry C, et al. Activating mutations of NOTCH1 in human T cell acute lymphoblastic leukemia. *Science* 2004; 306 (5694): 269-71.
- Hebert J, Cayuela JM, Berkeley J, Sigaux F. Candidate tumor-suppressor genes MTS1 (p16INK4A) and MTS2 (p15INK4B) display frequent homozygous deletions in primary cells from T- but not from B-cell lineage acute lymphoblastic leukemias. *Blood* 1994; 84 (12): 4038-44.
- Begley CG, Aplan PD, Davey MF, Nakahara K, Tchorz K, Kurtzberg J, et al. Chromosomal translocation in a human leukemic stem-cell line disrupts the T-cell antigen receptor delta-chain diversity region and results in a previously unreported fusion transcript. *Proc Natl Acad Sci USA* 1989; 86 (6): 2031-5.
- Chen Q, Cheng JT, Tasi LH, Schneider N, Buchanan G, Carroll A, et al. The tal gene undergoes chromosome translocation in T cell leukemia and potentially encodes a helix-loop-helix protein. *Embo J* 1990; 9 (2): 415-24.

10. Bernard O, Guglielmi P, Jonveaux P, Cherif D, Gisselbrecht S, Mauchauffe M, et al. Two distinct mechanisms for the SCL gene activation in the t(1;14) translocation of T-cell leukemias. *Genes Chromosomes Cancer* 1990; 1 (3): 194-208.
11. Xia Y, Brown L, Yang CY, Tsan JT, Siciliano MJ, Espinosa R III, et al. TAL2, a helix-loop-helix gene activated by the (7;9)(q34;q32) translocation in human T-cell leukemia. *Proc Natl Acad Sci USA* 1991; 88 (24): 11416-20.
12. Mellentin JD, Smith SD, Cleary ML. Lyl-1, a novel gene altered by chromosomal translocation in T cell leukemia, codes for a protein with a helix-loop-helix DNA binding motif. *Cell* 1989; 58 (1): 77-83.
13. Wang J, Jani-Sait SN, Escalon EA, Carroll AJ, de Jong PJ, Kirsch IR, et al. The t(14;21)(q11.2;q22) chromosomal translocation associated with T-cell acute lymphoblastic leukemia activates the BHLHB1 gene. *Proc Natl Acad Sci USA* 2000; 97 (7): 3497-502.
14. Royer-Pokora B, Loos U, Ludwig WD. TTG-2, a new gene encoding a cysteine-rich protein with the LIM motif, is overexpressed in acute T-cell leukaemia with the t(11;14)(p13;q11). *Oncogene* 1991; 6 (10): 1887-93.
15. McGuire EA, Hockett RD, Pollock KM, Bartholdi ME, O'Brien SJ, Korsmeyer SJ. The t(11;14)(p15;q11) in a T-cell acute lymphoblastic leukemia cell line activates multiple transcripts, including Ttg-1, a gene encoding a potential zinc finger protein. *Mol Cell Biol* 1989; 9 (5): 2124-32.
16. Boehm T, Foroni L, Kaneko Y, Perutz MF, Rabbitts TH. The rhombotin family of cysteine-rich LIM-domain oncogenes: distinct members are involved in T-cell translocations to human chromosomes 11p15 and 11p13. *Proc Natl Acad Sci USA* 1991; 88 (10): 4367-71.
17. Dube ID, Kamel-Reid S, Yuan CC, Lu M, Wu X, Corpus G, et al. A novel human homeobox gene lies at the chromosome 10 breakpoint in lymphoid neoplasias with chromosomal translocation t(10;14). *Blood* 1991; 78 (11): 2996-3003.
18. Hatano M, Roberts CW, Minden M, Crist WM, Korsmeyer SJ. Deregulation of a homeobox gene, HOX11, by the t(10;14) in T cell leukemia. *Science* 1991; 253 (5015): 79-82.
19. Kennedy MA, Gonzalez-Sarmiento R, Kees UR, Lampert F, Dear N, Boehm T, et al. HOX11, a homeobox-containing T-cell oncogene on human chromosome 10q24. *Proc Natl Acad Sci USA* 1991; 88 (20): 8900-4.
20. Bernard OA, Busson-LeConiat M, Ballerini P, Mauchauffe M, Della Valle V, Monni R, et al. A new recurrent and specific cryptic translocation, t(5;14)(q35;q32), is associated with expression of the Hox11L2 gene in T acute lymphoblastic leukemia. *Leukemia* 2001; 15 (10): 1495-504.
21. Nagel S, Kaufmann M, Drexler HG, MacLeod RA. The cardiac homeobox gene NKX2-5 is deregulated by juxtaposition with BCL11B in pediatric T-ALL cell lines via a novel t(5;14)(q35.1;q32.2). *Cancer Res* 2003; 63 (17): 5329-34.
22. Soulier J, Clappier E, Cayuela JM, Regnault A, Garcia-Peydro M, Dombret H, et al. HOXA genes are included in genetic and biologic networks defining human acute T-cell leukemia (T-ALL). *Blood* 2005; 106 (1): 274-86.
23. Shima EA, Le Beau MM, McKeithan TW, Minowada J, Showe LC, Mak TW, et al. Gene encoding the alpha chain of the T-cell receptor is moved immediately downstream of c-myc in a chromosomal 8;14 translocation in a cell line from a human T-cell leukemia. *Proc Natl Acad Sci USA* 1986; 83 (10): 3439-43.
24. Erikson J, Finger L, Sun L, ar-Rushdi A, Nishikura K, Minowada J, et al. Deregulation of c-myc by translocation of the alpha locus of the T-cell receptor in T-cell leukemias. *Science* 1986; 232 (4752): 884-6.
25. Clappier E, Cuccuini W, Kalota A, Crinquette A, Cayuela JM, Dik WA, et al. The C-MYB locus is involved in chromosomal translocation and genomic duplications in human T-cell acute leukemia (T-ALL), the translocation defining a new T-ALL subtype in very young children. *Blood* 2007; 110 (4): 1251-61.
26. Ellisen LW, Bird J, West DC, Soreng AL, Reynolds TC, Smith SD, et al. TAN-1, the human homolog of the Drosophila notch gene, is broken by chromosomal translocations in T lymphoblastic neoplasms. *Cell* 1991; 66 (4): 649-61.
27. Aplan PD, Lombardi DP, Ginsberg AM, Cossman J, Bertness VL, Kirsch IR. Disruption of the human SCL locus by "illegitimate" V-(D)-J recombinase activity. *Science* 1990; 250 (4986): 1426-9.
28. Van Vlierberghe P, van Grotel M, Beverloo HB, Lee C, Helgason T, Buijs-Gladdines J, et al. The cryptic chromosomal deletion del(11)(p12p13) as a new activation mechanism of LMO2 in pediatric T-cell acute lymphoblastic leukemia. *Blood* 2006; 108 (10): 3520-9.
29. Asnafi V, Radford-Weiss I, Dastugue N, Bayle C, Leboeuf D, Charrin C, et al. CALM-AF10 is a common fusion transcript in T-ALL and is specific to the TCRgammadelta lineage. *Blood* 2003; 102 (3): 1000-6.
30. Chervinsky DS, Sait SN, Nowak NJ, Shows TB, Aplan PD. Complex MLL rearrangement in a patient with T-cell acute lymphoblastic leukemia. *Genes Chromosomes Cancer* 1995; 14 (1): 76-84.
31. Rubnitz JE, Behm FG, Curcio-Brint AM, Pinheiro RP, Carroll AJ, Raimondi SC, et al. Molecular analysis of t(11;19) breakpoints in childhood acute leukemias. *Blood* 1996; 87 (11): 4804-8.
32. Van Vlierberghe P, van Grotel M, Tchinda J, Lee C, Beverloo HB, van der Spek PJ, et al. The recurrent SET-NUP214 fusion as a new HOXA activation mechanism in pediatric T-cell acute lymphoblastic leukemia. *Blood* 2008; 111 (9): 4668-80.
33. Hussey DJ, Nicola M, Moore S, Peters GB, Dobrovic A. The (4;11)(q21;p15) translocation fuses the NUP98 and RAP1GDS1 genes and is recurrent in T-cell acute lymphocytic leukemia. *Blood* 1999; 94 (6): 2072-9.
34. Tycko B, Smith SD, Sklar J. Chromosomal translocations joining LCK and TCRB loci in human T cell leukemia. *J Exp Med* 1991; 174 (4): 867-73.
35. Clappier E, Cuccuini W, Cayuela JM, Vecchione D, Baruchel A, Dombret H, et al. Cyclin D2 dysregulation by chromosomal translocations to TCR loci in T-cell acute lymphoblastic leukemias. *Leukemia* 2006; 20 (1): 82-6.
36. Flex E, Petrangeli V, Stella L, Chiaretti S, Hornakova T, Knoops L, et al. Somatic acquired JAK1 mutations in adult acute lymphoblastic leukemia. *J Exp Med* 2008; 205 (4): 751-8.
37. Lacronique V, Boureux A, Valle VD, Poirel H, Quang CT, Mauchauffe M, et al. A TEL-JAK2 fusion protein with constitutive kinase activity in human leukemia. *Science* 1997; 278 (5341): 1309-12.
38. Van Limbergen H, Beverloo HB, van Drunen E, Janssens A, Hahlen K, Poppe B, et al. Molecular cytogenetic and clinical findings in ETV6/ABL1-positive leukemia. *Genes Chromosomes Cancer* 2001; 30 (3): 274-82.
39. Otsubo K, Kanegane H, Eguchi M, Eguchi-Ishimae M, Tamura K, Nomura K, et al. ETV6-ARNT fusion in a patient with childhood T lymphoblastic leukemia. *Cancer Genet Cytogenet* 2010; 202 (1): 22-6.
40. Graux C, Cools J, Melotte C, Quentmeier H, Ferrando A, Levine R, et al. Fusion of NUP214 to ABL1 on amplified episomes in T-cell acute lymphoblastic leukemia. *Nat Genet* 2004; 36 (10): 1084-9.
41. De Keersmaecker K, Graux C, Otero MD, Mentens N, Somers R, Maertens J, et al. Fusion of EML1 to ABL1 in T-cell acute lymphoblastic leukemia with cryptic t(9;14)(q34;q32). *Blood* 2005; 105 (12): 4849-52.
42. Paietta E, Ferrando AA, Neuberg D, Bennett JM, Racevskis J, Lazarus H, et al. Activating FLT3 mutations in CD117/KIT(+) T-cell acute lymphoblastic leukemias. *Blood* 2004; 104 (2): 558-60.
43. Van Vlierberghe P, Meijerink JP, Stam RW, van der Smissen W, van Wering ER, Beverloo HB, et al. Activating FLT3 muta-

- tions in CD4+/CD8- pediatric T-cell acute lymphoblastic leukemias. *Blood* 2005; 106 (13): 4414-5.
44. Bar-Eli M, Ahuja H, Foti A, Cline MJ. N-RAS mutations in T-cell acute lymphocytic leukaemia: analysis by direct sequencing detects a novel mutation. *Br J Haematol* 1989; 72 (1): 36-9.
 45. Kleppe M, Lahortiga I, El Chaar T, De Keersmaecker K, Mentens N, Graux C, et al. Deletion of the protein tyrosine phosphatase gene PTPN2 in T-cell acute lymphoblastic leukemia. *Nat Genet* 2010; 42 (6): 530-5.
 46. Balgobind BV, Van Vlierberghe P, van den Ouweland AM, Beverloo HB, Terlouw-Kromosoeto JN, van Wering ER, et al. Leukemia-associated NF1 inactivation in patients with pediatric T-ALL and AML lacking evidence for neurofibromatosis. *Blood* 2008; 111 (8): 4322-8.
 47. Palomero T, Sulis ML, Cortina M, Real PJ, Barnes K, Ciofani M, et al. Mutational loss of PTEN induces resistance to NOTCH1 inhibition in T-cell leukemia. *Nat Med* 2007; 13 (10): 1203-10.
 48. Tosello V, Mansour MR, Barnes K, Paganin M, Sulis ML, Jenkinson S, et al. WT1 mutations in T-ALL. *Blood* 2009; 114 (5): 1038-45.
 49. Gutierrez A, Sanda T, Ma W, Zhang J, Grebliunaite R, Dahlberg S, et al. Inactivation of LEF1 in T-cell acute lymphoblastic leukemia. *Blood* 2010; 115 (14): 2845-51.
 50. De Keersmaecker K, Real PJ, Gatta GD, Palomero T, Sulis ML, Tosello V, et al. The TLX1 oncogene drives aneuploidy in T cell transformation. *Nat Med* 2010; 16 (11): 1321-7.
 51. Van Vlierberghe P, Palomero T, Khiabani H, Van der Meulen J, Castillo M, Van Roy N, et al. PHF6 mutations in T-cell acute lymphoblastic leukemia. *Nat Genet* 2010; 42 (4): 338-42.
 52. Real PJ, Tosello V, Palomero T, Castillo M, Hernando E, de Stanchina E, et al. Gamma-secretase inhibitors reverse glucocorticoid resistance in T cell acute lymphoblastic leukemia. *Nat Med* 2009; 15 (1): 50-8.
 53. Quintas-Cardama A, Tong W, Manshour T, Vega F, Lennon PA, Cools J, et al. Activity of tyrosine kinase inhibitors against human NUP214-ABL1-positive T cell malignancies. *Leukemia* 2008; 22 (6): 1117-24.
 54. De Keersmaecker K, Versele M, Cools J, Superti-Furga G, Hantschel O. Intrinsic differences between the catalytic properties of the oncogenic NUP214-ABL1 and BCR-ABL1 fusion protein kinases. *Leukemia* 2008; 22 (12): 2208-16.
 55. Coustan-Smith E, Mullighan CG, Onciu M, Behm FG, Raimondi SC, Pei D, et al. Early T-cell precursor leukaemia: a subtype of very high-risk acute lymphoblastic leukaemia. *Lancet Oncol* 2009; 10 (2): 147-56.
 56. Gutierrez A, Dahlberg SE, Neuberg DS, Zhang J, Grebliunaite R, Sanda T, et al. Absence of biallelic TCR γ deletion predicts early treatment failure in pediatric T-cell acute lymphoblastic leukemia. *J Clin Oncol* 2010; 28 (24): 3816-23.