



## ARTÍCULO DE REVISIÓN

### Nuevos enfoques de tratamientos para la Leucemia Mieloide Aguda. Actualización bibliográfica

*New treatment approaches for Acute Myeloid Leukemia. Bibliographic actualization*

Luis Enrique Jiménez Franco<sup>1\*</sup> <https://orcid.org/0000-0002-6760-8884>

<sup>1</sup>Facultad de Ciencias Médicas Dr. Raúl Dorticós Torrado. Cienfuegos, Cuba.

\*Contacto con el autor principal: [luis940@nauta.cu](mailto:luis940@nauta.cu)

#### Resumen:

**Introducción:** La leucemia mieloide aguda constituye una afectación neoplásica a las células madre hematopoyéticas donde se manifiesta una sobreproducción clonal de las mismas. Se considera un grupo heterogéneo de enfermedades.

**Objetivo:** valorar los nuevos enfoques de tratamientos para la Leucemia Mieloide Aguda.

**Método:** se elaboraron descriptores en ciencias de salud DeCS - MESH y se hizo una búsqueda en Medline, PubMed, Scielo regional y Scielo Cuba. Se encontraron 34 citas relacionadas con el tema, las que fueron revisadas, de ellas se utilizaron un total de 25 referencias bibliográficas pertinentes para el desarrollo de esta investigación.

**Desarrollo:** Las distintas formas de tratamiento para la Leucemia Mieloide Aguda implican quimioterapias con la combinación de nuevos fármacos. Recientemente se ha utilizado inhibidores de la acción tirosina quinasa así como inhibidores de complejos.



**Conclusiones:** se concluyó que se hace necesario un análisis exhaustivo de los mismos así como una corroboración de los datos de diferentes estudios con el objetivo de determinar cuál es el medicamento idóneo

**Palabras claves:** Leucemia Mieloide Aguda; Tratamiento; Inhibidores; Quimioterapia.

**Abstract:**

**Introduction:** Acute myeloid leukemia constitutes a neoplastic involvement of hematopoietic stem cells where there is a clonal overproduction of them. It is considered a heterogeneous group of diseases.

**Objective:** to assess new treatment approaches for Acute Myeloid Leukemia.

**Method:** DeCS - MESH health sciences descriptors were developed and a search was made in Medline, PubMed, Scielo regional and Scielo Cuba. 34 citations related to the topic were found, which were reviewed, of which a total of 25 pertinent bibliographic references were used for the development of this research.

**Development:** The different forms of treatment for Acute Myeloid Leukemia involve chemotherapies with the combination of new drugs. Recently, inhibitors of tyrosine kinase action as well as inhibitors of complexes have been used.

**Conclusions:** it was concluded that an exhaustive analysis of them is necessary as well as a corroboración of the data from different studies in order to determine which is the ideal drug

**Keywords:** Acute Myeloid Leukemia; Treatment; Inhibitors; Chemotherapy



## Introducción:

La Leucemia Mieloide Aguda constituye una afectación neoplásica a las células madre hematopoyéticas donde se manifiesta una sobreproducción clonal de las mismas. Se considera un grupo heterogéneo de enfermedades. <sup>(1-3)</sup>

Se ha propuesto como factores desencadenantes de la enfermedad quimioterapias anteriores, exposición química a alguna sustancia o simplemente mutaciones genéticas idiopáticas. <sup>(4, 5)</sup>

Las manifestaciones clínicas de la enfermedad se centran en lo fundamental en las afectaciones a la línea germinativa hematopoyética. Sin embargo se han documentados casos donde existen rasgos clínicos extramedulares como sarcomas mieloides y leucemia cutánea. <sup>(4)</sup>

El diagnóstico de esta entidad se sustenta en un pilar importante para el accionar médico. Pilar que a su vez es aplicable en cualquier situación patológica. En este caso nos referimos al método clínico. El mismo implica, en particular, la caracterización cito-patología de las células tanto en médula ósea como en sangre periférica. Específicamente, el estudio de muestras de médula ósea constituye el elemento esencial. Implica la cuantificación de las células así como el análisis de sus componentes estructurales. El estudio del genoma, en especial sus modificaciones son uno de los puntos claves del estudio. <sup>(6)</sup>

Solo un recuento superior al 20 % perteneciente a los blastos o alteraciones genéticas es suficientes para diagnosticar la enfermedad. La Organización Mundial de la Salud en sus directrices reconoce 6 tipos de Leucemia Mieloide Aguda: Leucemia Mieloide Aguda con anomalías genéticas recurrentes, con cambios relacionados con la mielodisplasia, neoplasias mieloides relacionadas con el tratamiento, sin otra especificación, sarcoma mieloide y proliferaciones mieloides relacionadas con el síndrome de Down. <sup>(4)</sup>

A nivel mundial, el 80% de los casos de Leucemia Mieloide Aguda se manifiesta en adultos. Sin embargo en los infantes representa el 33 % de las neoplasias. En



Estados Unidos se han diagnosticados 21450 nuevos casos y 10920 de los existentes fallecieron. <sup>(5, 7-9)</sup>

El tratamiento incluye 2 tipos de terapias: terapias de inducción inicial y terapia posterior a remisión. El objetivo que persigue la primera es lograr una remisión completa. Sin embargo la segunda intenta detener el avance de una recaída patológica. El estado funcional del paciente constituye el elemento clave a tener en cuenta para dar inicio a los protocolos de tratamiento. Por otra parte el estado biológico de la enfermedad y objetivos de paciente son directrices a tener en cuenta. Sin embargo aproximadamente 1/3 de los pacientes tratados necesitan nuevas intervenciones por recaídas. <sup>(10, 11)</sup>

Es evidente que el tratamiento de la Leucemia Mieloide Aguda es variado. Implica en su selección disimiles puntos, aunque 3 de ellos se presentan como los pilares fundamentales. Esto nos lleva a plantearnos la siguiente **interrogante científica**: *¿por qué es importante valorar los nuevos enfoques de tratamientos para la Leucemia Mieloide Aguda?*

**Justificación del estudio:** el avance acelerado de la ciencia ha puesto a disposición del hombre nuevas herramientas de enfrentamientos a las enfermedades anteriormente consideradas mortales. Sin embargo, muchos de estos nuevos medios terapéuticos se encuentran en fase de ensayo clínico. No podemos negar que muchos han arrojado resultados alentadores. Aun así, es necesario continuar potenciando los estudios para determinar el tratamiento más eficaz. Bajo esta premisa se propuso como objetivo para dar respuesta a la interrogante científica valorar los nuevos enfoques de tratamientos para la Leucemia Mieloide Aguda.

#### **Método:**

La actualización bibliográfica se realizó mediante una búsqueda en la Biblioteca Virtual de Salud de Infomed en las bases de datos Medline, PubMed, Scielo



Regional y Scielo Cuba. Se utilizaron los descriptores: Leucemia Mieloide Aguda; Tratamiento; Inhibidores; Quimioterapia y sus equivalentes en inglés. Se seleccionaron revisiones bibliográficas, estudios originales, meta-análisis y presentaciones de caso. Fueron revisados un total de 34 trabajos de los cuales se escogieron 25 por su calidad y ajuste al objetivo de la investigación.

### **Desarrollo:**

El avance significativo en la esfera investigativa y del conocimiento sobre el estudio del genoma humano ha hecho posible subclasificar la Leucemia Mieloide Aguda en distintos grupos. Cada grupo cuenta con características específicas basadas en el inmunofenotipo. Ha garantizado una mejor clínica-patológica así como la búsqueda de tratamientos certeros que son definidos en los distintos Protocolos Nacionales. <sup>(6)</sup>

López-Zúñiga *et al.* <sup>(6)</sup> expuso en su estudio realizado en el Hospital de Especialidades Pediátrica de Chiapas que los tratamientos más idóneos que deben ser considerados por el personal de salud son: trasplante de médula ósea y el uso de inhibidores para varios componentes genéticos en especial el TAL1 (este componente genético, TAL1, inhibe la muerte celular de las células dañadas).

Rodríguez-Ferreras *et al.* <sup>(12)</sup> en su reporte de caso, destacó el uso del Blinatumomab como fármaco para la preparación previa del paciente candidato para trasplante. El mismo tiene como mecanismo la estimulación de las células linfocitarias T para centrar su acción sobre los linfocitos B. Sin embargo existen regulaciones para la utilización del mismo a causa de las complicaciones que puede ocasionar destacándose las encefalopatías y convulsiones como las más frecuentes. El autor del reporte recomendó la dilución y la administración del componente de manera lenta así como un periodo de hospitalización de nueve días para un seguimiento completo.



Sarmiento *et al.* <sup>(13)</sup> documentó la utilización del trasplante hematopoyético alogénico como alternativa de tratamiento. En este caso se centró en la conjunción del trasplante con el uso del acondicionamiento de intensidad reducida. Arrojó como resultados que la sobrevida de un método u otro no difieren. Por otra parte el índice de morbilidad fue menor en el grupo sometido a un tratamiento mediante acondicionamiento previo.

Si comparamos el estudio anterior, tomando como referencia el grupo sometido a una preparación previa, con el reporte de Rodríguez-Ferreras *et al.* solamente existe un elemento, a consideración de los autores, que se debe tener en cuenta. Las complicaciones o reacciones adversas fueron más notorias en el reporte. Esto demuestra, aunque sin ser absolutistas, que cada método terapéutico debe ser valorado cuidadosamente.

Los inhibidores de la acción de las tirosina quinasas son otra herramienta con la que se dispone para el enfrentamiento a esta entidad oncogénica. Estos han transformados los resultados que se obtenían a largo plazo de la sobrevida de estos pacientes. <sup>(14, 15)</sup>

Mela Osorio *et al.* <sup>(16)</sup> valoró el uso del imatinib como inhibidor de primera línea comparado con los de segunda línea. Sus resultados se fundamentaron en un estudio de cohorte en Argentina. Demostró que los de segunda línea manifiestan resultados en un corto periodo, sin embargo las complicaciones son mayores en comparación con el uso del fármaco de primera línea. Por su parte el imatinib es capaz de garantizar una sobrevida mayor sin reacciones adversas aunque en mayor periodo.

El imatinib, desde su aparición ha manifestado amplios beneficios. Cuenta con elevadas tasas de respuesta. Se ha combinado con múltiples compuestos como el interferón lo que ha potenciado sus efectos. <sup>(14, 17)</sup>

Santos-Macías *et al.* <sup>(18)</sup> expuso el uso del dasatinib como fármaco de segunda línea cuando se manifiesta rechazo al uso del imatinib. La mejoría se presentó a los



12 meses de iniciado el tratamiento, visualizándose una evolución hematológica en el 84 % de los pacientes estudiados.

Esto fundamenta lo expresado con respecto a la eficacia del fármaco de desarrollar respuestas positivas en un breve tiempo.

Hochhaus *et al.* <sup>(17)</sup> resalta como complicaciones de este fármaco la toxicidad pleuro-pulmonar, lo que explica porque esta contraindicado en las afecciones respiratorias. Además se ha asociado a paciente con derrames pleurales que tienen como base Hipertensión Arterial.

Monteagudo *et al.* <sup>(19)</sup> expuso una reacción al tratamiento con ponatinib, un fármaco de inhibición de tercera generación. La manifestación se desarrolló mediante una reacción ictiosiforme con aspecto escamoso en una paciente con cese del tratamiento con lo medicamentos antes expuestos por pérdida de eficacia. Si bien se han registrado manifestaciones cutáneas en los ensayos clínicos de este medicamento aún no se conoce el mecanismo fisiopatológico que lo desencadena.

Es válido destacar que las reacciones adversas a estos medicamentos no han sido objetivos de los estudios. Por su fueron documentadas sobre la base de las observaciones clínicas hechas a la evolución del tratamiento. <sup>(17)</sup>

Se ha planteado sobre los beneficios o complicaciones de los distintos inhibidores en el tratamiento de la Leucemia Mieloide Aguda durante su padecimiento. Aun así, hay pocos estudios que exponen las manifestaciones post-tratamiento. Sharfet *al.* <sup>(20)</sup> destacó el síndrome de abstinencia como una condición psicológica en estos pacientes. El mismo puede ser eliminado sobre la base de seguimientos mediante consultas multidisciplinarias.

Estos estudios suponen varias interrogantes, a consideración de los autores. Las mismas se sustentan en cuál sería el fármaco inhibitorio más idóneo. Esta pregunta no debe ser contestada a la ligera pues estas investigaciones reflejan aspectos positivos como negativos del uso de diferentes componentes. Así como



se hace necesario que se valoren las futuras manifestaciones que puede presentarse al término del tratamiento.

Lo anterior se sustenta en un estudio realizado por Zhang *et al.*<sup>(21)</sup> donde expuso claramente las necesidades de valorar, sobre la base de todos los argumentos, las distintas terapias por las complicaciones que estas pueden traer.

Otros estudios suponen el uso de zidovudina/interferón y la quimioterapia multifármaco en los que los resultados han sido muy alentadores.<sup>(22)</sup>

La quimioterapia es el medio terapéutico más utilizado en cualquier proceso neoplásico. Específicamente, en la Leucemia Mieloide Aguda solo se aplica en pacientes que clínicamente presentan características que les permite sobrepasar el tratamiento. Es conocida como terapia 7 + 3. Se infunde citarabina por 7 días pero previamente se hace un ciclo de 3 días de daunorrubicina (antraciclina). Los resultados han expuestos una mejora considerable en el 80 % de los pacientes con pronóstico favorable y en un 60 % para los intermedios. Esta terapia ha sido mejorada con la introducción de nuevos fármacos tales como Gemtuzumab ozogomicina lo que ha disminuido el riesgo de recaída.<sup>(4, 10, 23)</sup>

En una revisión anterior Yang X *et al.*<sup>(10)</sup> expuso los beneficios de dos nuevos fármacos que comenzaban a combinarse con la quimioterapia clásica (7+ 3). Vosaroxin se consideró como un efector superior a las antraciclina tradicionales (daunorrubicina). Por su parte, Volasertib, induce una maduración acelerada y la posterior muerte de las células mieloblásticas cancerígenas.

Quintero Sierra *et al.*<sup>(8)</sup> realizó un estudio en el Instituto de Hematología e Inmunología de nuestro país. El mismo se basó en el uso de la antraciclina. Expuso que la probabilidad de supervivencia fue mayor en el grupo de edades de 50-59 con un 80%, en comparación con los jóvenes. Sin embargo el grupo sobresaliente manifestó una recaída a los 27 meses después del tratamiento.



Los autores consideran que, independientemente que la edad es un factor importante a tener en cuenta en muchas entidades patológicas, en la Leucemia Mieloide Aguda pudiera no llegar a ser un fuerte determinante.

Las quimioterapias citotóxicas son utilizadas en pacientes con posibilidades de recaída. Sin embargo, la morbilidad es elevada cuando se intenta eliminar por completo el índice de reincidencia. <sup>(4)</sup>

El complejo FLT3 es un potente inductor de la maduración celular en la médula ósea. Por su parte en condiciones patológicas, constituye un arma de doble filo si su secuencia genética esta alterada como en el 30 % de los casos de Leucemia Mieloide Aguda. De esto se desprende la acción del inhibidor del FLT3, que aunque aún se encuentran en fase de ensayos clínicos, muestran resultados alentadores. <sup>(10)</sup>

Nuestra economía expone notables mecanismos regulatorios para el control interno. Destaca los puntos de control del desarrollo celular como los medios que las células mieloblásticas cancerosas utilizan para evadir los reguladores del Sistema Inmune. Sobre esta base se han desarrollado inhibidores potentes que inducen respuestas inmunitarias breves pero efectivas. Al igual que el anterior se encuentran en fase de ensayos clínicos. <sup>(10)</sup>

El alemtuzumab se considera un anticuerpo sintético para el tratamiento. Centra su acción en la inducción de la muerte celular con participación de anticuerpos y del sistema de complemento. En otras palabras se basa en la eliminación de las células cancerosas en la periferia. <sup>(24)</sup>

Estos estudios en fase de ensayo clínico indican que los esfuerzos por mejorar los protocolos de tratamiento no cesan. Sin embargo, estos proyectos se centran fundamentalmente en adultos.

Un reciente Fórum de Estrategia Pediátrica discutió ampliamente sobre el uso de estos medicamentos en los infantes. El debate se fundamentó en la necesidad de dirigir los estudios hacia un nuevo enfoque. El mismo se sustenta en la posibilidad



que tiene los individuos en edades pediátricas de asimilar mejor el tratamiento en comparación con los adultos. <sup>(25)</sup>

### **Conclusiones:**

La Leucemia Mieloide Aguda es una entidad patológica que cuentan con múltiples protocolos de tratamiento. Sin embargo, no todos son efectivos en la totalidad de los pacientes. Esto ha supuesto la necesidad de buscar nuevos enfoques terapéuticos que puedan ser aplicados sin posibilidad de generar reacciones adversas. Se hace necesario un análisis exhaustivo de los mismos así como una corroboración de los datos de diferentes estudios con el objetivo de determinar cuál es el medicamento idóneo.

### **Referencias Bibliográficas:**

1. Cernan M, Szotkowski T, Pikalova Z. Mixed-phenotype acute leukemia: state-of-the-art of the diagnosis, classification and treatment. BPMFUPOCR [Internet]. 2017 [citado 2021-Feb-14]; 161(3): 234-241. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28422191/>
2. Chen L, Huai-Xiu Y, Xiao-Wei L, Wen-Xin Ch. Clinical efficacy and safety of 6-thioguanine in the treatment of childhood acute lymphoblastic leukemia A protocol for systematic review and meta-analysis. Medicine [Internet]. 2020 [citado 2021-Feb-14]; 99(18): 1-7. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1097/MD.00000000000020082>
3. Wang H, Xiao X, Xiao Q, Yanhong L, Yong W. The efficacy and safety of daunorubicin versus idarubicin combined with cytarabine for induction therapy in acute myeloid leukemia A meta-analysis of randomized clinical trials . Medicine [Internet]. 2020 [citado 2021-Feb-14]; 99(24): 1-11. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1097/MD.00000000000020094>



4. Pelcovits A, Niroula R. Acute Myeloid Leukemia: A Review. RIMJArch [Internet]. 2020 [citado 2021-Feb-14]; 103(1): 38-40. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32236160/>
5. Kouchkovsky I, Abdul-Hay M. Acute myeloid leukemia: a comprehensive review and 2016 update. BloodCancJour [Internet]. 2016 [citado 2021-Feb-14]; 6(2): 441-451. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1038/bcj.2016.50>
6. Lopez-Zuñiga JL, Jeronimo-Lopez FJ, Hernandez-Orantes JG. Características citopatológicas de la leucemia aguda en el Hospital de Especialidades Pediátrica de Chiapas, México. BolMedHospInfantMex [Internet]. 2017 [citado 2021-Feb-14]; 74(2): 122-133. Disponible en: <https://www.elsevier.es/es-revista-boletin-medico-del-hospital-infantil-401-articulo-caracteristicas-citopatologicas-leucemia-aguda-el-S1665114617300643>
7. Jabbour E, Kantarjian H. Chronic myeloid leukemia: 2018 update on diagnosis, therapy and monitoring. WileyAJH [Internet]. 2018 [citado 2021-Feb-]; 93(1): 442-459. <http://dx.doi.org/10.1002/ajh.25011>
8. Quintero Sierra Y, Concepción Fernández Y, Hernández Padrón C, Romero González A, Macia Pérez I, María Lam R. Supervivencia de pacientes adultos con leucemia mieloide aguda no promielocítica tratados con altas dosis de antraciclinas. RevCubanaHematol [Internet]. 2020 [citado 2021-Feb-14]; 36(14): 1-15. Disponible en: [http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0864-02892020000100006](http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0864-02892020000100006)
9. García-Carabaloso MB, Cedré-Hernández T, Martínez-Cárdenas L, García-Sánchez D, López García CM, Amores Ramos A. Leucemia mieloide aguda en la región central del país. RevCubanaHemat [Internet]. 2017 [citado 2021-Feb-14]; 36(1): 1-7. Disponible en: <http://www.revhematologia.sld.cu/index.php/hih/article/view/726>
10. Yang X, Wang J. Precision therapy for acute myeloid leukemia. LOHO [Internet]. 2018 [citado 2021-Feb-14]; 11(3): 1-11. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1186/s13045-017-0543-7>



11. Vago L, Gojo I. Immune escape and immunotherapy of acute myeloid leukemia .JCL [Internet]. 2020 [citado 2021-Feb-14]; 130(4): 1552-1564. Disponible en: <https://doi.org/10.1172/JCI129204>
12. Rodríguez-Ferreras A, Zapico-García I. Blinatumomab como puente al trasplante en leucemia linfoblástica aguda refractaria con cromosoma Filadelfia negativo: a propósito de un caso. An.Sist.Sanit.Navar [Internet]. 2019 [citado 2021-Feb-14]; 42(1): 75-78. Disponible en: <https://doi.org/10.23938/ASSN.0392>
13. Sarmiento M, Bertín P, Jara V, Ocqueteau M, Ramírez P. Ajuste de intensidad para el trasplante hematopoyético alogénico en leucemia aguda. RevMedChile [Internet]. 2016 [citado 2021-Feb-14]; 14(4): 1112-1118. Disponible en: [https://scielo.conicyt.cl/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0034-98872016000900003](https://scielo.conicyt.cl/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0034-98872016000900003)
14. Hochhaus A, Breccia M, Saglio G, García-Gutiérrez V, Réa D, Janssen J. Expert opinion—management of chronic myeloid leukemia after resistance to second-generation tyrosine kinase inhibitors. Springer [Internet]. 2020 [citado 2021-Feb-14]; 34(2): 1495-1502. Disponible en: <https://doi.org/10.1038/s41375-020-0842-9>
15. Awan F, Sawaf O, Fischer K, Woyach J. Current Perspectives on Therapy for Chronic Lymphocytic Leukemia. ASCO [Internet]. 2020 [citado 2021-Feb-14]; 20(1): 320-329. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32239979/>
16. Mela Osorio MJ, Giere I, Fernández I, Pavlovsky M, Intile D, Pavlovsky C. Leucemia mieloide crónica. monitoreo y factores predictivos de una respuesta favorable en el tratamiento con imatinib. MEDICINA [Internet]. 2017 [citado 2021-Feb-14]; 77(3): 161-166. Disponible en: <https://medicinabuenosaires.com/revistas/vol77-17/n3/161-166-Med6605-Ososrio.pdf>
17. Hochhaus A, Baccarani M, Silver R, Schiffer C, Apperley J. European LeukemiaNet 2020 recommendations for treating chronic myeloid leukemia. Springer [Internet]. 2020 [citado 2021-Feb-14]; 34(1): 966-984. Disponible en: <https://doi.org/10.1038/s41375-020-0776-2>



18. Santos-Macías JE, Baez de la Fuente E, Salas-Delgado A. Respuesta hematológica y molecular en leucemia mieloide crónica (LMC) con falla a tratamiento con dasatinib como fármaco de segunda línea. GacMedMex [Internet]. 2016 [citado 2021-Feb-14]; 15(2): 334-338. Disponible en: <https://www.medigraphic.com/cgi-bin/new/resumen.cgi?IDARTICULO=67072>
19. Monteagudo B, Gueiro M, Vilas-Suetro A, Campos Cerecedo F. Reacción ictiosiforme en relación con ponatinib. Elsevier [Internet]. 2018 [citado 2021-Feb-14]; 110(10): 873-875. Disponible en: <https://www.actasdermo.org/es-reaccion-ictiosiforme-relacion-con-ponatinib-articulo-S00017310119301644>
20. Sharf G, Marin C, Bradley J, Pemberton-Whiteley Z, Bombaci F, Christensen R. Treatment-free remission in chronic myeloid leukemia: the patient perspective and areas of unmet needs. Springer [Internet]. 2020 [citado 2021-Feb-14]; 34(2): 2102-2112. Disponible en: <https://doi.org/10.1038/s41375-020-0867-0>
21. Zhang W, Kuang Pu, Liu T. Role of BCR-ABL1 isoforms on the prognosis of Philadelphia chromosome positive acute lymphoblastic leukemia in the tyrosine kinase inhibitor era: A meta-analysis. PLoS ONE [Internet]. 2020 [citado 2021-Feb-14]; 15(12): 1-13. Disponible en: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0243657>
22. RodríguezZuñiga MJM, Cortez Franco F, Qujiano Gomero E. Leucemia/linfoma de células T del adulto. Revisión de la literatura científica. AEDV [Internet]. 2018 [citado 2021-Feb-14]; 109(5): 399-407. Disponible en: <https://www.actasdermo.org/es-leucemia-linfoma-celulas-t-del-adulto--articulo-S00017311017305926>
23. Agnihotri S, Suppiah S, Tonge P, JalaliSh, Danesh A, Bruce J. Therapeutic radiation for childhood cancer drives structural aberrations of NF2 in meningiomas. NatCom [Internet]. 2017 [citado 2021-Feb-14]; 8(1): 1-7. Disponible en: <https://doi.org/10.1038/s41467-017-00174-7>
24. Braun T, Von Jan J, Wahnschaffe L, Herling M. Advances and Perspectives in the Treatment of T-PLL. CurHematMaligReports [Internet]. 2020 [citado 2021-Feb-14]; 15(1): 113-124. Disponible en: <https://doi.org/10.1007/s11899-020-00566-5>



25. Pearson A, Zwaan C, Kolb E, Karres D, Guillotf J, Kim Y. Paediatric Strategy Forum for medicinal product development for acute myeloid leukaemia in children and adolescents. HHS [Internet]. 2020 [citado 2021-Feb-14]; 13(6): 116-129. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.ejca.2020.04.038>.