

# Leucemia linfóide aguda B biclonal en un paciente pediátrico: reporte de caso en el servicio de Oncopediatría del Hospital Universitario San Ignacio

## Acute B-cell Lymphoblastic Leukemia in a Pediatric Patient: Case Report in the Pediatric Oncopediatrics Service of Hospital Universitario San Ignacio

Recepción: 03/04/2019 | Aceptación: 03/07/2019

**KORIN STEFANÍA RÍOS-HERNÁNDEZ**

Estudiante de la Carrera de Bacteriología, Pontificia Universidad Javeriana, Bogotá, Colombia

**LAURA REY-VARGAS**

Estudiante de la Carrera de Bacteriología, Pontificia Universidad Javeriana, Bogotá, Colombia

**ILIANA DE LOS REYES**

Servicio de Pediatría del Hospital Universitario San Ignacio, Colombia

**PAULA CAROLINA GUZMÁN**

Servicio de Pediatría del Hospital Universitario San Ignacio, Colombia

**NIYIRETH PEÑALOZA**

Servicio de Citometría del Hospital Universitario San Ignacio, Colombia

**SANDRA QUIJANO<sup>a</sup>**

Servicio de Citometría del Hospital Universitario San Ignacio, Bogotá, Colombia. Departamento de Microbiología, Grupo de Inmunobiología y Biología Celular Pontificia Universidad Javeriana, Bogotá, Colombia

**ALBA MYRIAM CAMPOS<sup>a</sup>**

Servicio de Citometría del Hospital Universitario San Ignacio, Bogotá, Colombia

<sup>a</sup> Correspondencia: [amcampos@husi.org.co](mailto:amcampos@husi.org.co); [squijano@javeriana.edu.co](mailto:squijano@javeriana.edu.co)

*Cómo citar:* Ríos-Hernández KS, Rey-Vargas L, De los Reyes I, Guzmán PC, Peñaloza N, Quijano S, Campos AM. Leucemia linfóide aguda B biclonal en un paciente pediátrico: reporte de caso en el servicio de Oncopediatría del Hospital Universitario San Ignacio. Univ. Med. 2020;61(1). <https://doi.org/10.11144/Javeriana.umed61-1.bicl>

### RESUMEN

El caso corresponde a un paciente pediátrico diagnosticado con una leucemia linfoblástica aguda (LLA) de precursores B con dos poblaciones de blastos diferentes caracterizadas mediante citometría de flujo (una población tiene un inmunofenotipo asociado a células pre-B y otra población corresponde a LLA-B común). El análisis genético en la médula ósea evidenció la presencia de t(9;22) (q34;q11) con BCR-ABL, hiperdiploidia de ADN (> 50 cromosomas) y trisomía del cromosoma 5. Dada la complejidad genética, el paciente fue monitorizado semanalmente mediante citometría de flujo con persistencia de la población tumoral correspondiente a LLA-B común hasta su eventual remisión.

**Palabras clave**

leucemia linfoblástica aguda B; biclonalidad; citometría de flujo; cariotipo complejo.

## ABSTRACT

This is a paediatric patient diagnosed with acute lymphoblastic leukaemia (ALL) of B precursors, with two populations of different blasts characterized by flow cytometry (one population has an immunophenotype associated with Pre-B cells and another population corresponds to B-ALL). The genetic analysis in the bone marrow reported the presence of t (9; 22) (q34; q11) with BCR-ABL, DNA hyperdiploidy (> 50 chromosomes) and trisomy of chromosome 5. Given the genetic complexity, the patient was controlled weekly by flow cytometry with persistence of the tumor population corresponding to the common ALL-B, until its final remission.

### Keywords

acute lymphoblastic leukemia B; biclonality; flow cytometry; complex karyotype.

## Introducción

La leucemia linfoblástica aguda B (LLA-B) es una neoplasia hematopoyética que cursa con proliferación clonal no controlada de células progenitoras linfoides detenidas en distintas fases de diferenciación (1). Esta enfermedad es heterogénea desde los puntos de vista clínico, biológico, molecular y pronóstico, lo cual influye de manera importante en la evolución de la enfermedad y en la respuesta terapéutica. El diagnóstico requiere la caracterización morfológica, inmunofenotípica, citogenética y molecular, lo cual es relevante, ya que permite clasificar la enfermedad y a los pacientes en distintos grupos de riesgo (2). La LLA-B es el tipo de cáncer más frecuente en pacientes pediátricos, con un pico de incidencia entre los 3 y los 5 años de edad, y se posiciona como la causa de muerte por cáncer más frecuente antes de los 20 años (3).

Según los datos de Globocan, reportados en 2012, la leucemia tiene una incidencia mundial del 2,5% y una mortalidad del 3,2% (4). En Colombia, la LLA-B tiene una incidencia de 5,6-6 casos por cada 100.000 niños (1) y una mortalidad del 4,9%, valores mucho mayores comparados con los datos del resto del mundo (4). Desde el punto de vista de la biología de la enfermedad, aproximadamente el 60-80% de los niños con LLA-B muestran alteraciones

genéticas en el número de cromosomas o presentan cambios estructurales con un impacto significativo en el pronóstico (1). La presencia de estas alteraciones genéticas en las células tumorales afecta genes reguladores de la diferenciación celular, ciclo celular, vías de señalización, metabolismo y apoptosis (1,2,4,5).

Para el diagnóstico, clasificación y seguimiento de las leucemias agudas, la citometría de flujo multiparamétrica (CMF) es una herramienta que permite identificar y cuantificar las células tumorales, define linaje celular, estadio madurativo y fenotipos aberrantes asociados a leucemia y, de forma muy importante, monitoriza el tratamiento, lo cual aporta a la definición del pronóstico (enfermedad mínima residual) (6). Recientemente, el sistema de clasificación de las leucemias agudas, actualizado por la Organización Mundial de la Salud en 2016, incluyó un grupo poco frecuente de leucemias, denominado *leucemias agudas de linaje ambiguo con inmunofenotipos mixtos*, como es el caso de las leucemias bifenotípicas (7). Este tipo de leucemias es raro, con una incidencia aproximada del 5%, y es más frecuente en el sexo masculino y en adultos (8).

También, de forma rara, en algunos casos de leucemia se pueden detectar dos poblaciones simultáneas de blastos que coexisten en el paciente y se denominan *leucemias biclonales* (LAB) (9). Estas últimas tienen una incidencia del 4% al 5% de todos los casos diagnosticados de leucemias agudas (10). La CMF es la técnica más útil para identificar tumores biclonales, y a partir de este hallazgo, en conjunto con los resultados de pruebas citogenéticas y moleculares, se define el tipo de tratamiento que se debe suministrar al paciente, que debe orientarse a tratar la clona tumoral predominante (8).

A continuación, se describe el caso de un paciente pediátrico diagnosticado con una LLA-B biclonal, detectada mediante CMF, con la presencia de dos poblaciones de blastos en la médula ósea en distintos estadios clínicos de diferenciación celular. Una población corresponde inmunofenotípicamente a linfoblastos Pre-B, y la segunda población, a linfoblastos de LLA-B común. La CMF fue

esencial en la identificación de estas clonas, en el momento del diagnóstico y durante los estudios posteriores de enfermedad mínima residual postratamiento.

### Descripción del caso clínico

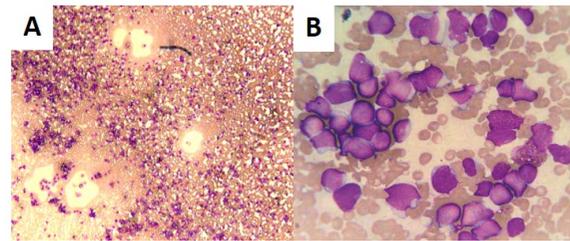
El caso corresponde a un niño de 8 años de edad, quien acudió al servicio médico por presentar un cuadro clínico de 21 días de evolución de picos febriles, malestar general, adinamia y astenia después de un esguince traumático de su clavícula izquierda. Requirió exámenes paraclínicos que estaban dentro de los parámetros normales. Se le diagnosticó amigdalitis bacteriana, por lo cual recibió tratamiento antibiótico durante 3 días. En la consulta de seguimiento a la infección, el hemograma reportó un descenso de las plaquetas con 16.000 células/ $\mu$ l, razón por la cual se decidió acudir al servicio de urgencias. Al ingreso, el examen físico reveló presencia de equimosis y petequias, con adenopatías cervicales bilaterales de 1 cm sin visceromegalia. Un nuevo hemograma evidenció un recuento total de leucocitos de 4400/ $\mu$ l con linfocitosis relativa (62,3%), anemia normocítica normocrómica (hemoglobina: 11,5 g/dl; hematocrito: 35%; volumen corpuscular medio: 76,9 fL) y trombopenia severa de 15.600/ $\mu$ l. En el frotis de sangre periférica se observaron blastos en que representaban un 29% de la celularidad total. Debido a estos hallazgos, y por la presencia de blastos en la sangre, se sospechó de leucemia aguda y se ordenó aspirado de médula ósea (MO) para estudios de patología, mielograma y CMF.

El recuento de blastos fue del 88% en el mielograma con disminución de la línea eritroide y granulocítica. El servicio de Patología informó infiltración densa de la MO por células inmaduras grandes e intermedias, con focos de hematopoyesis residual (figura 1) y coloración de Prusia negativa. Los marcadores de inmunohistoquímica patológica fueron positivos en las células inmaduras para los marcadores nTdT (asociado a precursores linfoides), CD34 (asociado a células madre hematopoyéticas)

y PAX5 (factor de transcripción implicado en la diferenciación B) y negativos para marcadores de linaje mielóide (CD117, CD15 y mieloperoxidasa) y el marcador de linaje T CD3. Por otra parte, la CMF evidenció linfoblastos B del 79,6%, con dos poblaciones diferentes de blastos desde el punto de vista fenotípico. Aproximadamente el 15% de los blastos tienen un fenotipo pre-B y el 64,6% tienen un fenotipo asociado a LLA-B común (tabla 1), con lo cual la enfermedad se clasifica como leucemia linfoblástica aguda linaje B con dos poblaciones de blastos: pre-B y B común (figura 2).

### Figura 1

Aspirado de médula ósea en el momento del diagnóstico



Se observa aspirado hipocelular, con infiltración blástica (imagen A, objetivo de 10X) y 2 patrones morfológicos: blastos grandes con prolongaciones (seudópodos) y blastos de tamaño pequeño vacuolados. En general, los blastos tienen alta relación núcleo:citoplasma, cromatina ligeramente condensada, citoplasma escaso y núcleos clivados de características morfológicas del subtipo L2 (imagen B, objetivo de 100X).

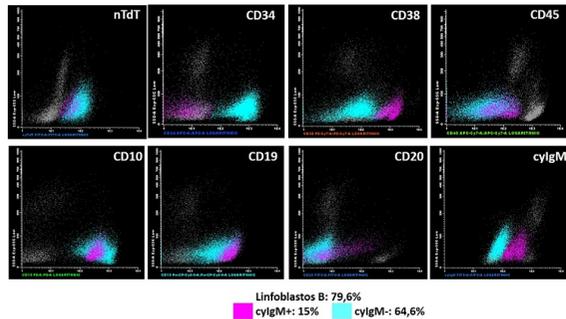
### Tabla 1

Resultados del análisis inmunofenotípico mediante citometría de flujo en la muestra de médula ósea en el momento del diagnóstico

Marcador inmunofenotípico	Población de linfoblastos 1 con fenotipo de LLA-B Pre-B (15 % de la celularidad total)	Población de linfoblastos 2 con fenotipo de LLA-B común (64,6 % de la celularidad total)
cyCD3	Negativo	Negativo
CD3	Negativo	Negativo
CD7	Negativo	Negativo
CD10	Positivo (100 %)	Positivo (100 %)
CD13	Negativo	Positivo (85 %)
CD19	Positivo fuerte (100 %)	Positivo (100 %)
CD20	Positivo (40 %)	Negativo
cyCD22	Positivo (65 %)	Positivo (100 %)
CD33	Positivo (100 %)	Positivo (100 %)
CD34	Negativo	Positivo (100 %)
CD38	Positivo fuerte (100 %)	Positivo débil (100 %)
CD45	Positivo (100 %)	Positivo débil (60 %)
cyCD79a	Positivo (100 %)	Positivo (100 %)
CD117	Negativo	Negativo
cyIgM	Positivo (100 %)	Negativo
cyMPO	Negativo	Negativo
nTdT	Positivo (70 %)	Positivo (100 %)

**Figura 2**

Representación del análisis de la muestra de aspirado de médula ósea en el momento del diagnóstico

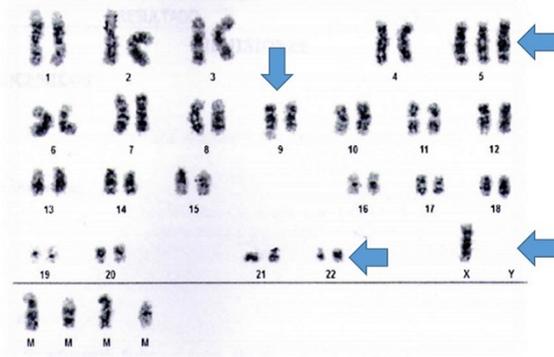


En los diferentes dot plots se evidencian dos poblaciones celulares de linfoblastos B: la primera representa el 15% de la celularidad total y su fenotipo corresponde a LLA-B pre-B (cy-IgM+) (color violeta) y la segunda representa el 64,6% de la celularidad total y su fenotipo se asocia a LLA-B común (cyIgM-).

Se realizaron estudios adicionales de CMF en muestras de líquido cefalorraquídeo, con el fin de descartar posible infiltración de células tumorales al sistema nervioso central. Estos fueron negativos. Con el diagnóstico definido, se ordenaron estudios de citogenética y biología molecular en la MO, los cuales revelaron un cariotipo complejo con presencia de t(9;22) (q34;q11) con BCR-ABL (figura 3), hiperdiploidia de ADN (> 50 cromosomas), ausencia del cromosoma Y y trisomía del cromosoma 5.

**Figura 3**

Resultado de cariotipo: 50, X, -Y, +5, t(9;22) (q34;q11,2), +2mar2, +mar3 [5]/46, XY [15]. Translocación (9;22) (q34;q11) con BCR-ABL y cromosoma filadelfia, presente en la médula ósea del paciente



Una vez confirmado el diagnóstico, se administró la terapia según el protocolo de quimioterapia sistémica más imatinib, quimioterapia intratecal triple (metotrexate, dexametasona y citarabina) y radioterapia profiláctica holoencefálica para la categoría de alto riesgo por la presencia de leucemia biclonal y de la t(9;22) (q34;q11) con BCR-ABL, basado en el protocolo de LLA Filadelfia positivo (Ph+). Los estudios de enfermedad mínima residual mediante CMF se realizaron los días 7, 14 y 30 postratamiento y se encontró que la población tumoral correspondiente a LLA-B pre-B (cy-IgM+) fue sensible a la terapia y se reportó como ausente en estos estudios; por el contrario, la población con fenotipo de LLA-B común fue refractaria al tratamiento, con resultados de infiltración tumoral en la MO del 14% (al día 7), del 6,2% (al día 14) y del 1,1% (al día 30). Finalmente, se evidenció la remisión completa.

## Discusión

La LLA-B es una neoplasia de origen hematopoyético con una incidencia reportada en Colombia de 5,6-6 casos por cada 100.000 niños (11). Las LLA-B tienen distintas alteraciones genéticas que afectan genes reguladores de la diferenciación celular, ciclo celular, vías de

señalización y apoptosis, como las traslocaciones cromosómicas t(12;21) (p13;q22) con TEL-AML1, t(9;22) (q34;q11) con BCR-ABL, t(4;11) (q21;q23) con MLL-4F4 y t(1;19) (q23;p13) con E2A-PBX1, deleciones de *IKZF1*, entre otras (12,13).

Otra característica que influye en la biología de la enfermedad es la presencia de más de un clon tumoral (1,14,15). Estos casos se han denominado *tumores compuestos*, que se caracterizan por ser raros y pueden presentarse de forma simultánea en el mismo tejido o en momentos clínicos distintos en la evolución de la enfermedad (15). Usualmente, estas clonas se detectan mediante CMF, en muestras de MO, sangre periférica y tejido linfoide (15). En relación con el origen de estos clones de células tumorales, las preguntas que surgen se centran en si estas poblaciones se derivan de una misma célula pluripotente hematopoyética, si corresponden a distintos o al mismo estadio madurativo y si difieren en sus características morfológicas, inmunofenotípicas, moleculares, citogenéticas y pronósticas (15). También se ha descrito que estas clonas pueden emerger después de tratamiento quimioterapéutico con agentes alquilantes e inhibidores de topoisomerasa, los cuales incrementan el riesgo entre 50 y 100 veces de evolución, por ejemplo, a leucemia mieloide aguda y a otras neoplasias (16). Desde el punto de vista clínico, la adecuada evaluación e identificación de estas poblaciones tumorales biclonales mediante CMF y técnicas moleculares tiene un impacto significativo en el seguimiento posquimioterapia (estudio de enfermedad mínima residual) de estos pacientes y en la definición del pronóstico.

La clasificación actual de las leucemias agudas, según la Organización Mundial de la Salud (7), describe una categoría denominada *leucemias agudas de linaje ambiguo*, que contiene un grupo de neoplasias con una incidencia inferior al 5% de los casos de todas las leucemias agudas (8) e incluye leucemias agudas indiferenciadas, leucemias agudas de fenotipo mixto (LAFM) con t(9;22) (q34;q11,2); BCR-ABL1, LAFM con t(v;11q23,3); KMT2A, LAFM B/mieloide y LAFM T/mieloide; pero no incluye

específicamente un grupo denominado *leucemias agudas biclonales* o una leucemia con dos poblaciones de células tumorales en distintos estadios madurativos (7). En LLA-B, de forma particular, se ha dicho, que en un mismo individuo pueden coexistir dos poblaciones de blastos con diferente contenido de DNA (p. ej., una población diploide y una segunda población con hiperdiploidia alta o con contenido de ADN cercano a la tetraploidia) (1) o con distintas anormalidades genéticas como traslocaciones cromosómicas o distintas mutaciones.

En el presente estudio, reportamos un caso clínico de un paciente pediátrico con una LLA-B biclonal, con dos poblaciones de blastos caracterizadas por un inmunofenotipo detectado por CMF correspondiente a LLA-B pre-B (clona 1/población minoritaria) y LLA-B común (clona 2/población mayoritaria) y con heterogeneidad genética que incluye cariotipo hiperdiploide (> 50 cromosomas), trisomía del cromosoma 5 y presencia de t(9;22) (q34;q11) con BCR-ABL. Después del tratamiento quimioterapéutico, en este paciente se encontraba mediante CMF en la evaluación de enfermedad mínima residual persistencia de la clona 2, hallazgo que sugiere que esta puede ser la portadora de t(9;22) y de la trisomía del cromosoma 5 y, por lo tanto, es más resistente al tratamiento quimioterapéutico de inducción.

En otros tumores hematopoyéticos, como los linfomas B, que se originan a partir de linfocitos B maduros (17), se ha descrito que la presencia de dos o más poblaciones B monoclonales se puede detectar aproximadamente entre el 3,9 y el 4,8% de los casos (15,18). La incidencia es superior en pacientes con diagnóstico de leucemia linfoide crónica B (LLC-B) (en el 88% de los casos, al menos, una población es LLC-B y tricoleucemia), con variación en linfomas foliculares y linfomas de células del manto (15). A nivel clínico, los pacientes con dos o más clonas de LLC-B cursan más frecuentemente con esplenomegalia y requieren tratamiento quimioterapéutico temprano. Por otra parte, los casos con una clona de LLC-B con otra no-LLC-B tienen, con mayor frecuencia, síntomas B, infiltración tumoral

difusa de la MO y también requieren tratamiento quimioterapéutico temprano (18).

Otro tumor de origen hematopoyético en el que se han reportado poblaciones tumorales biclonales es el mieloma múltiple. Es una neoplasia de células plasmáticas que infiltra la MO, afecta principalmente a personas mayores de 50 años (edad media: 69 años) y corresponde al 10% de todos los tumores hematopoyéticos (19). A nivel cromosómico se detectan cariotipos hiperdiploides que se asocian con mejor pronóstico y traslocaciones cromosómicas que incluyen  $t(4;14)$ ,  $t(14;16)$  y  $t(14;20)$ ; al igual que deleciones cromosómicas como  $del(17)$ ,  $del(17p)$  y cariotipos no hiperdiploides relacionados con un pronóstico desfavorable (19). Se ha descrito que el 8% de los casos de mieloma múltiple son biclonales, teniendo en cuenta el contenido de ADN por CMF; de estos casos, aproximadamente, el 26% se caracteriza por tener dos poblaciones de células plasmáticas hiperdiploides, y el 74%, por una población tumoral diploide y otra aneuploide (14). El pronóstico depende de las aberraciones cromosómicas presentes en estas poblaciones tumorales.

También se han descrito casos de pacientes que cursan con dos neoplasias hematopoyéticas distintas que pueden aparecer de forma simultánea o en diferentes momentos clínicos en la evolución de la enfermedad. Ejemplos de estos casos incluyen LLC-B seguida de LLA-B (20), coexistencia de leucemia mieloide crónica y mieloma múltiple (16), evolución de leucemia mieloide crónica a crisis blástica bilineal eritroide y megacariocítica con cariotipos complejos que incluyen presencia de  $t(9;22)$  en conjunto con copias extra de los cromosomas 8 y 19 e inversión del cromosoma 7 (21), entre otros.

## Conclusión

Es importante resaltar que la citometría de flujo es una herramienta muy útil, sensible y específica, que tal como se describe en la literatura es la técnica que permite identificar, caracterizar y cuantificar tumores raros que cursan con

poblaciones biclonales o con poblaciones tumorales de linaje mixto o bifenotípico (6). Además, tal como lo describe el Consorcio Europeo EuroFlow, la citometría detecta, con alta sensibilidad, la presencia de pequeñas o grandes clonas de células tumorales en diversas neoplasias hematológicas y discrimina la presencia de estas células con alta precisión (8).

En distintos servicios de citometría, en la rutina clínica, se purifican estas poblaciones tumorales a partir de distintas muestras biológicas, *sorting*, para realizar una caracterización molecular adecuada que permita comprender la biología de estos tumores (p. ej., hibridación *in situ* fluorescente, reacción en cadena de la polimerasa, perfiles de expresión génica, etc.). A nivel clínico, la presencia de estas poblaciones aumenta la complejidad del tumor desde el punto de vista de la biología celular, la progresión de la enfermedad y la respuesta al tratamiento, y son tumores que cursan con peor pronóstico (8,9,10). En la actualidad, no se conocen claramente los mecanismos biológicos, moleculares e inmunológicos implicados en la aparición de estas clonas y su efecto en mecanismos de resistencia a drogas, el papel de la respuesta inmune y la modulación del microambiente tumoral.

## Agradecimientos

A los familiares del paciente, por su generosa contribución al autorizar la publicación del presente caso.

## Referencias

1. Quijano S, Torres MM, Vásquez L, et al. Correlation of the  $t(9;22)$ ,  $t(12;21)$  and DNA hyperdiploid content with immunophenotype and proliferative rate of leukemic B cells of pediatric patients with acute B lymphoblastic leukemia. *Biomédica*. 2013;33(3):468-86.

2. Conter V, Rizzari C, Sala A, et al. Acute lymphoblastic leukemia. *Orphanet Encyclopedia*. 2004;1-13.
3. Hunger SP, Mullighan CG. Acute lymphoblastic leukemia in children. *N Engl J Med*. 2015;373(16):1541-52.
4. Ferlay J, Soerjomataram I, Ervik M et al. *Globocan 2012 v1.0: cancer incidence and mortality worldwide*. IARC CancerBase No. 11 [Internet]. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer; 2013. Disponible en: <http://globocan.iarc.fr>.
5. Inaba H, Greaves M, Mullighan CG. Acute lymphoblastic leukaemia. *Lancet*. 2013;381(9881):1943-55.
6. Van Dongen JJM, Lhermitte L, Bottcher S, et al. EuroFlow antibody panels for standardized n-dimensional flow cytometric immunophenotyping of normal, reactive and malignant leukocytes. *Leukemia*. 2012;26:1908-75.
7. Arber DA, Orazi A, Hasserjian R, et al. The 2016 revision to the World Health Organization classification of myeloid neoplasms and acute leukemia. *Blood*. 2016;127(20):2391-405.
8. Vizcaíno M, Guzmán C, de Los Reyes I, et al. Diagnóstico de leucemias bifenotípicas por citometría de flujo. *Biomédica*. 2010;30(Supl):22-6.
9. Chen R, Ryder J, Robinson W, et al. Biphenotypic acute leukemia. *Clin Leukemia*. 2008;2(3):193-7.
10. Mikulic M, Batinic D, Sucic M, et al. Biological features and outcome of biphenotypic acute leukemia: a case series. *Oncol Stem Cell Ther*. 2008;1(4):225-30.
11. Piñeros M, Pardo C, Otero J, et al. Protocolo de vigilancia en salud pública de las leucemias agudas pediátricas. *Rev Colomb Cancerol*. 2007;11(4):219-27.
12. Pui C-H. Recent research advances in childhood acute lymphoblastic leukemia. *J Formos Med Assoc*. 2010;109(11):777-87.
13. Kutok L, Jorgensen J. B-Acute Lymphoblastic Leukemia/Lymphoblastic Lymphoma. *Am J Clin Pathol*. 2015;144:393-410.
14. Mateo G, Castellanos M, Rasillo A, et al. Genetic abnormalities and patterns of antigenic expression in multiple myeloma. *Clin Cancer Res*. 2005;11(10):3661-7.
15. Perković S, Bašić-Kinda S, Aurer I, et al. Multiparameter flow cytometry is necessary for detection, characterization and diagnostics of compositemature B-cell lymphoproliferative neoplasms. *Int J Hematol*. 2013;98(5):589-96.
16. Ragupathi L, Najfeld V, Chari A et al. A case report of chronic myelogenous leukemia in a patient with multiple myeloma and a review of the literature. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk*. 2013;13(2):175-9.
17. Quijano S, López A, Rasillo A, et al. Association between the proliferative rate of neoplastic B-cells, their maturation stage and underlying cytogenetic abnormalities in B-cell chronic lymphoproliferative disorders: analysis of a series of 432 patients. *Blood*. 2008;111:5130-41.
18. Sánchez ML, Almeida J, González D, et al. Incidence and clinicobiologic characteristics of leukemic B-cell chronic lymphoproliferative disorders with more than one B-cell clone. *Blood*. 2003;102(8):2994-3002.
19. Bianchi G, Anderson KC. Understanding biology to tackle the disease: Multiple myeloma from bench to bedside, and back. *CA Cancer J Clin*. 2014;64(6):422-44.

20. Wu B, Ingersoll K, Rehder C, et al. B-lymphoblastic leukemia in a patient with chronic lymphocytic leukemia: Sequential development of biclonal B-cell neoplasms over a 23-year period in a single individual. *Pathol Res Pract.* 2016;212(11):1089-93.

21. Westfall DE, Zhang L, Song S, Lee S. Concurrent megakaryocytic and erythroid chronic myelogenous leukemia blast crisis. *Arch Pathol Lab Med.* 2008;132(6):1021-5.