

Revisión de tema

Panorama genómico y citogenético de las leucemias mieloides agudas con anomalías genéticas recurrentes

Genomic and cytogenetic panorama of acute myeloid leukemias with recurrent genetic abnormalities

Erika Yuleza Pino-Palacios¹, Paola Andrea Acevedo-Toro²

Fecha correspondencia:

Recibido: noviembre 15 de 2019.

Revisado: julio 21 de 2020.

Aceptado: julio 31 de 2020.

Forma de citar:

Pino-Palacios EY, Acevedo-Toro PA. Panorama genómico y citogenético de las leucemias mieloides agudas con anomalías genéticas recurrentes. Rev CES Med 2020; 34(2): 126-135.

Open access

[© Derecho de autor](#)

[Licencia creative commons](#)

[Ética de publicaciones](#)

[Revisión por pares](#)

[Gestión por Open Journal System](#)

DOI: [http://dx.doi.org/10.21615/](http://dx.doi.org/10.21615/cesmedicina.34.2.4)

[cesmedicina.34.2.4](#)

ISSN 0120-8705

e-ISSN 2215-9177

Comparte



Resumen

Las leucemias mieloides agudas son un grupo heterogéneo de enfermedades caracterizadas por un aumento de células inmaduras. Inicialmente, fueron clasificadas teniendo en cuenta datos morfológicos; sin embargo, con las nuevas herramientas diagnósticas se establece una clasificación más completa que comprende grupos de alteraciones cromosómicas y mutaciones genéticas a las cuales se dirige el tratamiento. Se asocian con mutaciones genéticas adicionales que, en la mayoría de los casos, confieren características desfavorables a los pacientes y en muchas ocasiones se traducen en bajas tasas de remisión completa y recaídas frecuentes.

Palabras claves: Leucemia mieloide aguda; Mutación; Genética; Anormalidades citogenéticas; Pronóstico.

Abstract

Acute myeloid leukemias are a heterogeneous group of diseases characterized by an increase in immature cells. Initially, acute myeloid leukemias were classified taking into account morphological data; however, with new diagnostic tools a more complete classification is established and comprising groups of chromosomal alterations and genetic mutations to which treatment is directed. Acute myeloid leukemias are associated with additional genetic mutations, which, in most cases, confer unfavorable characteristics to patients and often result in low rates of complete remission and frequent relapses.

Keywords: Acute myeloid leukemia; Mutation; Genetic; Cytogenetic abnormalities; Prognosis.

Introducción

El objetivo de este artículo es describir el panorama genómico y citogenético de las leucemias mieloides agudas con anomalías genéticas recurrentes. Para ello se realizó una búsqueda de información tanto en inglés como en español, en las bases de datos PubMed, SciELO, ScienceDirect, utilizando las palabras claves descritas en el resumen. También se utilizó como motor de búsqueda cada una de las leucemias mieloides agudas que

Sobre los autores:

1. Microbióloga y Bioanalista, Estudiante de Maestría en Microbiología y Bioanálisis. Grupo Hematopatología Molecular, Escuela de Microbiología – Universidad de Antioquia.

2. Microbióloga y Bioanalista, MSc en Ciencias Básicas Biomédicas, Grupo Hematopatología Molecular, Docente Escuela de Microbiología – Universidad de Antioquia.

La clasificación más reciente para las leucemias mieloides agudas y las neoplasias precursoras relacionadas es la propuesta por la Organización Mundial de la Salud en 2016 (revisión de 2017), categorizada en seis grupos: leucemia mieloide aguda con anormalidades genéticas recurrente, leucemia mieloide aguda con cambios relacionados con mielodisplasia, neoplasias mieloides relacionadas con la terapia, leucemia mieloide aguda-NOS (del inglés: *Not otherwise specified*), sarcoma mieloide y proliferaciones mieloides asociadas con síndrome de Down (3).

conforman el grupo de las anormalidades genéticas recurrentes. La selección de los artículos se realizó principalmente teniendo en cuenta el tipo de artículo (trabajos originales) y año de publicación (no mayor de cinco años), que corresponde al 80 % de artículos. Se tuvo en cuenta que las palabras claves fueran mencionadas en el título y resumen y que se describieran en los resultados de los artículos las alteraciones tanto genéticas como citogenéticas.

Las leucemias mieloides agudas son un grupo heterogéneo de enfermedades caracterizadas por una expansión clonal, en donde un precursor hematopoyético pierde la capacidad de diferenciarse en células maduras ocasionando el aumento de células con características inmaduras (llamadas blastos, las cuales no son funcionales), tanto en médula ósea y sangre periférica (1-3).

Es una enfermedad que afecta a personas de edad avanzada, siendo poco común en personas menores de 45 años. La edad promedio de las personas al momento del diagnóstico es de 68 años; no obstante, los niños también pueden padecer la enfermedad. Es uno de los tipos más comunes de leucemia en adultos, aun así, la leucemia mieloide aguda es bastante infrecuente, representando sólo 1 % de todos los cánceres (4).

Anteriormente, el diagnóstico era netamente morfológico. Actualmente, se cuenta con herramientas diagnósticas adicionales como la citometría de flujo, la citogenética y la biología molecular, que han facilitado una mejor comprensión de la biología de la enfermedad y realizar un diagnóstico más preciso y completo. Además, ayudan a determinar la progresión y evolución de estas, debido al hallazgo de factores pronósticos tales como: alteraciones cromosómicas, expresión aberrante de marcadores de diferenciación celular, mutaciones en genes supresores de tumores, de señalización y controladores de ciclo celular, entre otros (2).

Clasificación

La clasificación más reciente y aceptada para las leucemias mieloides agudas y las neoplasias precursoras relacionadas es la propuesta por la Organización Mundial de la Salud en 2016 (revisión de 2017), categorizada en seis grupos: leucemia mieloide aguda con anormalidades genéticas recurrente, leucemia mieloide aguda con cambios relacionados con mielodisplasia, neoplasias mieloides relacionadas con la terapia, leucemia mieloide aguda-NOS (del inglés: *Not otherwise specified*), sarcoma mieloide y proliferaciones mieloides asociadas con síndrome de Down (3).

Esta revisión de tema se enfoca en el grupo de las leucemias mieloides agudas con anormalidades genéticas recurrentes, debido a la importancia que tienen estas alteraciones en el diagnóstico y pronóstico; además de contribuir a las decisiones de tratamiento debido al desarrollo de una serie de terapias dirigidas a estas anormalidades específicas (5).

Este grupo, a su vez, se subdivide en dos: el primero corresponde a las translocaciones e inversiones, en donde la presencia de estas anomalías se considera criterio diagnóstico para leucemia mieloide aguda, sin importar el número o porcentaje de blastos, el cual era un criterio fundamental para el diagnóstico según la clasificación del grupo Franco-Americano-Británico (FAB) (3-6). Estas anormalidades actúan como promotoras del desarrollo de la enfermedad y se encuentran en el 50 % de los pacientes adultos con leucemia mieloide aguda de novo (7). El segundo grupo corresponde a

las mutaciones somáticas en los genes nucleofosmina 1 (*NMP1*) y potenciador de unión a la proteína alfa (*CEBPA*), que normalmente no se asocian con anomalías genéticas (3,8).

En esta revisión no se tendrán en cuenta las leucemias mieloides agudas *BCR/ABL1* y *RUNX1* mutado, debido a que son consideradas entidades provisionales, lo que significa que todavía no existe suficiente evidencia de que sean desencadenantes de leucemia mieloide aguda (3).

En relación al pronóstico se clasifican como favorable, intermedio o desfavorable, teniendo en cuenta el tipo de anomalía, la respuesta terapéutica, el alcance de la remisión y la presencia de mutaciones adicionales (9) (cuadro 1).

Cuadro 1. Clasificación de las leucemias mieloides agudas con anomalías genéticas recurrentes y categoría de riesgo*

LMA con alteraciones citogenéticas de pronóstico favorable.

t(8;21)(q22;q22.1);*RUNX1-RUNX1T1*
inv(16)(p13.1q22) o t(16;16) (p13.1;q22);*CBFB-MYH11*
leucemia promielocítica aguda t(15;17) (q22;q11-12);*PML-RARA*

LMA con alteraciones citogenéticas de pronóstico intermedio.

t(9;11)(p21.3;q23.3);*MLL3-KMT2A*

LMA con alteraciones citogenéticas de pronóstico desfavorable

t(6;9)(p23;q34.1);*DEK-NUP214*
inv(3)(q21.3q26.2) or t(3;3)(q21.3;q26.2);*GATA2,MECOM*
t(1;22) (p13.3;q13.1);*RBM15-MKL1* (megacarioblástica)

LMA con mutaciones genéticas

LMA con mutaciones en *NPM1*
LMA con mutaciones en *CEBPA* bialélico

En relación al pronóstico se clasifican como favorable, intermedio o desfavorable, teniendo en cuenta el tipo de anomalía, la respuesta terapéutica, el alcance de la remisión y la presencia de mutaciones adicionales.

*Adaptada de la estratificación del riesgo genético del European LeukemiaNet o ELN 2017 (9).

Leucemias mieloides agudas con alteraciones citogenéticas de pronóstico favorable

La leucemia promielocítica aguda (LPA) se caracteriza por la translocación recíproca equilibrada t(15;17). En el 90 % de los casos se acompaña de un reordenamiento que implica a los genes *PML* (del inglés: *promyelocytic leukemia*) y *RARA* (del inglés: alpha retinoic acid receptor) (*PML-RARA*) (10). Sin embargo, se han observado variantes en alrededor del 1-2 % de los casos que generalmente involucran el gen *RARA* como: *ZBTB16/RARA*, *NMP1/RARA*, *NUMA1/RARA*, *STAT5B/RARA*, *PRKAR1a/RARA*, *BCOR/RARA* y *FIP1L1/RARA*. Hasta la fecha, no se han identificado variantes que involucren el gen *PML*, asumiéndose por lo tanto, que el gen *RARA* tiene un papel clave en la patogénesis de la neoplasia, debido a que la unión de *RARA* a su ligando (ácido retinoico) ocasiona un cambio conformacional que resulta en la activación transcripcional de genes requeridos para la diferenciación de los promielocitos (1,11).

También han sido identificados eventos genéticos adicionales como la mutación *FLT3-ITD* (del inglés: *FMS-like tyrosine kinase 3-Internal Tandem Duplication*), reportada en el 12 a 38 % de los casos y se caracteriza por cursar con manifestaciones clínicas agresivas (12-14). Madan *et al.* reporta mutaciones genéticas adicionales a

FLT3-ITD, que incluían a *WT1*, *NRAS*, *KRAS*, *ARID1A* y *ARID1B*, estos dos últimos genes codifican componentes claves del complejo *SWI/SNF* (del inglés: *SWItch/Sucrose Non Fermentable*), importante para la remodelación cromatínica (12,13).

Las leucemias mieloides agudas restantes que comprenden este grupo son la t(8;21) e inv(16), resultan en la fusión de los genes *RUNX1-RUNX1T1* y *CBFB-MYH11*, respectivamente. Representan el 15-20 % de las leucemias mieloides agudas de novo en adultos (15-16). Comparten una característica común y es la relación que tienen con el factor de unión al núcleo o *CBF* (del inglés: *Core Binding Factor*) que juega un papel fundamental en la hematopoyesis. Las LMA-CBF actúan a través del bloqueo de la maduración de la línea mieloide; sin embargo, ese bloqueo no es suficiente para inducir leucemia, es decir, se requieren mutaciones conductoras adicionales para la expansión clonal de las células leucémicas (17,18). Estas alteraciones genéticas incluyen mutaciones en genes que codifican proteínas involucradas en las vías que controlan la proliferación celular (19).

Los pacientes con leucemia mieloide aguda tipo CBF tienen mejor pronóstico en comparación con otros grupos citogenéticos, logran remisiones completas aproximadamente en un 85 % de los casos con regímenes basados en citrabina y antraciclina.

Los pacientes con leucemia mieloide aguda tipo CBF tienen mejor pronóstico en comparación con otros grupos citogenéticos, logran remisiones completas aproximadamente en un 85 % de los casos con regímenes basados en citrabina y antraciclina (20). Sin embargo, un subconjunto de pacientes responden pobremente a la terapia, observando incidencia de recaídas hasta en un 40 % (17,21). En estos pacientes se han observado mutaciones adicionales en *KIT*, *FLT3* y anomalías cromosómicas asociadas como +8, +21, (del) 7, y (del) 9, las cuales participan en los mecanismos patológicos, ya que tienen un impacto en la tasa de recaída de los paciente (19-21).

Duployez *et al.* comprueban la heterogeneidad mutacional de LMA-CBF al observar frecuencias altas de mutaciones en genes que participan en diferentes vías de señalización, principalmente la tirosina quinasa (*KIT*, *FLT3* y *NRAS/KRAS*) (17). La mutación en el gen *KIT* tiene un predominio en pacientes con t(8,21) y se ha sugerido que es un factor de mal pronóstico porque se ha asociado clínicamente con elevados recuentos de glóbulos blancos y porcentajes más altos de blastos; por el contrario, en pacientes inv(16) predomina la mutación en *NRAS*, que no se ha asociado a ningún tipo de pronóstico todavía (17, 22-23).

También se han descrito aproximadamente en un 35 % mutaciones mutuamente excluyentes en los genes involucrados en la modificación de la cromatina, *ASXL1/2* (del inglés: *additional sex comb-like 1/2*) en la LMA con t(8;21) y que no han sido reportadas hasta el momento en pacientes con inv(16) (17,22). Micol *et al.* encuentran una incidencia acumulada de recaída del 54,6 % y 36,0 % en mutaciones *ASXL1* y *ASXL2* respectivamente en comparación con el 25 % en *ASXL1/2* tipo salvaje en pacientes con t(8;21) (22). Lo anterior, puede demostrar que existe una estrecha relación entre el transcrito y las mutaciones del gen *ASXL*, y que es necesario la realización de más investigaciones que permitan dilucidar el papel de *ASXL1* en el proceso leucemogénico.

Leucemias mieloides agudas con alteraciones citogenéticas de pronóstico intermedio

En este grupo se encuentra la leucemia mieloide aguda con t(9;11) (p21.3; q23.3) la cual resulta en la fusión *MLL3-KMT2A*, que generalmente se asocia con características monocíticas (3). En el 40 % de pacientes con esta entidad se ha observado la sobreexpresión del gen *MECOM*, también llamado *EVI1* (del inglés: *ecotropic viral integration site 1*). La ausencia o presencia de este gen divide esta leucemia mieloide aguda (que normalmente tiene un pronóstico intermedio) en favorable y desfavorable, respectivamente (24).

Leucemia mieloide aguda con alteraciones citogenéticas de pronóstico desfavorable

La leucemia mieloide aguda con t(6;9) (p23; q34.1) resulta en la fusión de los genes *DEK-NUP214*; este transcrito actúa bloqueando la diferenciación del linaje mieloide (25). Se presentan a menudo mutaciones *FLT3-ITD* en el 69 % de los casos pediátricos y en el 78 % de los casos adultos (14).

Tarlock *et al.* identifican la mutación *FLT3-ITD* en el 67 % de los pacientes con t(6;9), quienes presentaban recuentos de glóbulos blancos y un porcentaje de blastos significativamente mayor comparado con el grupo que no presentaba la mutación. Adicionalmente, los pacientes con *FLT3-ITD* tuvieron una tasa de remisión completa del 46 % frente al 75 % en aquellos sin *FLT3-ITD* (26).

La leucemia mieloide aguda con inv(3) (q21.3q26.2) o t(3;3) (q21.3; q26.2) resulta en la fusión de los genes *GATA2* y 3. A menudo se asocia con recuentos plaquetarios normales o elevados, displasia multilineal, principalmente en la línea megacariocítica, donde se observan cambios en el núcleo (uni o bilobulado) (3). En esta entidad se han encontrado mutaciones genéticas secundarias con predominio de aquellas que participan en las vías de señalización *RAS/RTK* en un 98 % de los casos (27). Gröschel *et al.* determinaron el espectro mutacional en las neoplasias mieloides con inv(3) o t(3;3), al menos una mutación adicional estaba presente en las 41 muestras estudiadas; siendo *NRAS* la mutación más frecuente, seguido de *PTPN11* y *FLT3-ITD* (28).

La última leucemia mieloide aguda que comprende este grupo es la t(1;22) (p13.3;q13.1), que se asocia morfológicamente con la LMA-M7 de la clasificación FAB (leucemia megacarioblástica) y que genera el gen de fusión *RBM15-MKL1* (3). Se han identificado cinco patrones de genes de fusión, el más frecuente *CBFA2T3-GLIS2*, considerado un factor de pronóstico desfavorable; seguido de *NUP98-KDM5A*, *RBM15-MKL1*, *KMT2A-MLL3* y *KMT2A-MLL10* (29-30) Las mutaciones somáticas que han sido documentadas corresponden a *FLT3-ITD*, *NRAS*, *KRAS*, *KIT*, *WT1*, y *GATA1* siendo este último el más frecuente; sin embargo, no se ha asociado hasta el momento con ningún tipo de pronóstico (29).

Leucemia mieloide aguda con mutaciones genéticas

NMP1

La proteína nucleolar nucleofosmina 1 o *NPM1* (del inglés: *nucleophosmin-1*) es una fosfoproteína multifuncional que se transporta entre el núcleo y el citoplasma y participa en numerosas funciones celulares como la biogénesis de los ribosomas, la reparación del ADN, la regulación de la apoptosis y el mantenimiento de la estabilidad del ge-

Existe una estrecha relación entre el transcrito y las mutaciones del gen *ASXL* y que es necesario la realización de más investigaciones que permitan dilucidar el papel de *ASXL1* en el proceso leucemogénico.

noma (31). Ocurre en el 2-8 % de los casos infantiles y en el 27-35 % de los casos en adultos. En este grupo se presenta con un cariotipo normal en el 45-64 % de los casos (3,32).

Las mutaciones en *NMP1* se han asociado con otras anomalías genéticas que determinan en gran medida las condiciones clínicas de los pacientes (33). Tal es el caso de las mutaciones en *ASXL1* y *RUNX1* que confieren un pronóstico desfavorable, mientras que en ausencia de *FLT3-ITD* (o *FLT3-ITD* con una baja proporción alélica) se observa un pronóstico más favorable debido a que se relaciona con una mayor supervivencia (31,34).

La mutación en *FLT3-ITD* es altamente reportada en los pacientes con *LMA NMP1* mutado (31); debido a esto, la guía de 2017 de la Red Europea de Leucemia o ELN (del inglés: *European LeukemiaNet*), recomienda la búsqueda de la mutación y su respectiva proporción alélica, como uno de los parámetros más importante para definir el pronóstico en estos pacientes (9). No obstante, es importante mencionar que globalmente, las mutaciones *FLT3-ITD* resultan ser un importante marcador pronóstico en las *LMA*, con una mayor probabilidad de recaída y una supervivencia global más corta (35).

CEPBA bialélico

El gen alfa de unión al potenciador *CCAAT* o *CEBPA* (del inglés: *CCAAT/enhancer-binding protein alpha*) es un factor de transcripción esencial para la detención del ciclo celular, la inhibición de la auto-renovación y la diferenciación mieloides en todo el proceso de hematopoyesis (36). Se presenta aproximadamente en 15 % de los pacientes con leucemia mieloides aguda, obstruyendo la capacidad de las células para diferenciarse correctamente; sin embargo, esta entidad se caracteriza por cursar con un pronóstico favorable (36-37).

Las recaídas ocurren en el 40 % de los pacientes que alcanzan la remisión completa, lo que ha planteado la cuestión clínica de si las alteraciones genéticas concomitantes influyen en el pronóstico de los pacientes con *CEBPA* doble mutado (38). Grossmann *et al.* detectan mutaciones adicionales en el 77 % de los pacientes con *CEBPA* doble mutado, 58 % portaban una mutación, mientras que 42 % tenían dos mutaciones o más. En orden descendente *TET2* fue el gen más frecuente, seguido de *GATA2*, *WT1*, *DNMT3A*, *ASXL1*, *NRAS*, *KRAS*, *IDH1/2*, *FLT3-ITD*, *FLT3-TKD*, *NMP1*, *RUNX1*. Es de resaltar que los pacientes con *TET2* se asociaron con una supervivencia promedio más corta, mientras que con *GATA2* se observó todo lo contrario (39).

Conclusiones

Las leucemias mieloides agudas son entidades muy heterogéneas con características clínicas, morfológicas, citogenéticas, moleculares y pronósticas diversas, debido a esta complejidad es necesario emplear diversas herramientas para establecer el diagnóstico y pronóstico de estas entidades.

En la clasificación actual de la OMS se observa que la citogenética es una herramienta muy importante, puesto que define su diagnóstico y pronóstico; sin embargo, hay casos en los que los pacientes tienen un cariotipo normal, siendo necesario emplear técnicas moleculares como la PCR cuantitativa y la secuenciación, para determinar la presencia de mutaciones genéticas y, en donde su presencia, se traduce en muchos casos en factores pronósticos desfavorables. Por tanto, conocer el paisaje mutacio-

Las leucemias mieloides agudas son entidades muy heterogéneas, con características clínicas, morfológicas, citogenéticas, moleculares y pronósticas diversas, debido a esta complejidad es necesario emplear diversas herramientas para establecer el diagnóstico y pronóstico de estas entidades.

nal ayudará al esclarecimiento de la importancia de algunos genes en el proceso leucemogénico, ya sea como desencadenantes de la enfermedad, involucrados en el seguimiento, pronóstico o en el estudio de la enfermedad mínima residual, con el fin de establecer asociaciones que puedan evitar complicaciones clínicas en los pacientes e instaurar conductas terapéuticas adecuadas.

Bibliografía

1. Lagunas-Rangel FA. Leucemia mieloide aguda. Una perspectiva de los mecanismos moleculares del cáncer. Vol. 15, Gaceta Mexicana de Oncología. Masson-Doyma Mexico, S.A.; 2016:150–157.
2. Mahmood R, Altaf C, Malik HS, Khan SA. Clinico-haematologic association and prognostic relevance of *npm1* and *flt3-itd* mutations in acute myeloid leukaemia. *Pakistan J Med Sci.* 2019;35(1):23–8.
3. Swerdlow SH, Harris NL, Jaffe ES, Pileri SA, Stein H, Thiele J, et al. WHO Classification of tumours of haematopoietic and lymphoid tissues. 4 edition. 2017. 586 p.
4. American Cancer Society. Estadísticas importantes sobre la leucemia mieloide aguda [Actualización más reciente: enero 8, 2020]. Disponible en: <https://www.cancer.org/es/cancer/leucemia-mieloide-aguda/acerca/estadisticas-clave.html>.
5. Brunner AM. No Mutation left behind: the impact of reporting recurrent genetic abnormalities on outcomes of patients with Acute Myeloid Leukemia. *Acta Haematol.* 2018;139(2):128–30.
6. Foucar K, Anastasi J. Acute myeloid leukemia with recurrent cytogenetic abnormalities. *Am J Clin Pathol.* 2015;144(1):6–18.
7. Muñoz D, Prada-Arismendy J, Castillo E. El papel de FLT3 como biomarcador en leucemia mieloide aguda. *Arch Med.* 2018;14(1):1–9.
8. Apidi E, Wan Taib WR, Hassan R, Ab Mutalib NS, Ismail I. A review on effect of genetic features on treatment responses in acute myeloid leukemia. *Meta Gene* 18 (2018) 31–8.
9. Dohner H, Estey E, Grimwade D, Amadori S, Appelbaum FR, Buchner T et al. Diagnosis and management of AML in adults: 2017 ELN recommendations from an international expert panel. *Blood.* 2017;129(4):424–48.
10. Pereira C, Brant C, Pimenta Á, Aguirre JC, Silva AJ, Hallack A, et al. Correlation between FLT3-ITD status and clinical, cellular and molecular profiles in promyelocytic acute leukemias. *Leukemia Research* 2015; (39):131–137.
11. Adams J, Nassiri M. Acute promyelocytic leukemia a review and discussion of variant translocations. *Arch Pathol Lab Med.* 2015;139(10):1308–13.
12. Madan V, Shyamsunder P, Han L, Mayakonda A, Nagata Y, Sundaresan J, et al. Comprehensive mutational analysis of primary and relapse acute promyelocytic leukemia. *Leukemia.* 2016;30(8):1672–81.

En la clasificación actual de la OMS se observa que la citogenética es una herramienta muy importante, puesto que define su diagnóstico y pronóstico; sin embargo, hay casos en los que los pacientes tienen un cariotipo normal, siendo necesario emplear técnicas moleculares como la PCR cuantitativa y la secuenciación.

13. Fasan A, Haferlach C, Perglerová K, Kern W, Haferlach T. Molecular landscape of acute promyelocytic leukemia at diagnosis and relapse. *haematologica* 2017;8:80-4.
14. Papaemmanuil E, Gerstung M, Bullinger L, Gaidzik VI, Paschka P, Roberts ND, et al. Genomic classification and prognosis in acute myeloid leukemia. *N Engl J Med*. 2016;374(23):2209–21.
15. Prada-Arismendy J, Arroyave JC, Röthlisberger S. Molecular biomarkers in acute myeloid leukemia. *Blood Rev* 31(2017) 63-76.
16. Knick B, Daver N, Garcia-Manero G, Ravandi F, Cortes J, Kadia T, et al. Minimal residual disease eradication with epigenetic therapy in core binding factor acute myeloid leukemia. 2013;498(7452):104–8.
17. Duployez N, Marceau-Renaut A, Boissel N, Petit A, Bucci M, Geffroy S, et al. Comprehensive mutational profiling of core binding factor acute myeloid leukemia. *Blood*. 2016;127(20):2451–9.
18. Kawashima N, Akashi A, Nagata Y, Kihara R, Ishikawa Y, Asou N, et al. Clinical significance of ASXL2 and ZBTB7A mutations and C-terminally truncated RUNX1-RUNX1T1 expression in AML patients with t(8;21) enrolled in the JALSG AML201 study. *Ann Hematol*. 2018;98(1):83–91.
19. Paschka P, Du J, Schlenk RF, Gaidzik VI, Bullinger L, Corbacioglu A, et al. Secondary genetic lesions in acute myeloid leukemia with inv(16) or t(16;16): A study of the German-Austrian AML Study Group (AML SG). *Blood*. 2013;121(1):170–7.
20. Sood R, Hansen NF, Donovan FX, Carrington B, Bucci D, Maskeri B, et al. Somatic mutational landscape of AML with inv(16) or t(8;21) identifies patterns of clonal evolution in relapse leukemia. 2016;30(2):501–4.
21. Hsiao HH, Liu YC, Wang HC, Tsai YF, Wu CH, Cho SF, et al. Additional chromosomal abnormalities in core-binding factor acute myeloid leukemia. *Genet Mol Res*. 2015;14(4):17028–33.
22. Micol JB, Duployez N, Boissel N, Petit A, Geffroy S, Nibourel O, et al. Frequent ASXL2 mutations in acute myeloid leukemia patients with t(8;21)/RUNX1-RUNX1T1 chromosomal translocations. *Blood*. 2014;124(9):1445–9.
23. Cao XX, Cai H, Mao YY, Wu Q, Zhang L, Zhou D Bin, et al. Next-generation sequencing-based genetic landscape and its clinical implications for Chinese acute myeloid leukemia patients. *Cancer Cell Int*. 2018;18(1):1–6.
24. Hinai AA, Valk PJM. Review: Aberrant EVI1 expression in acute myeloid leukaemia. *Br J Haematol*. 2016;172(6):870–8.
25. Damgaard J, Coenen EA, Forestier E, Harbott J, Johansson B, Kerndrup G, et al. T(6;9)(p22;q34)/DEK-NUP214-rearranged pediatric myeloid leukemia: An international study of 62 patients. *Haematologica*. 2014;99(5):865–72.

26. Tarlock K, Alonzo TA, Palomo P, Gerbing RB, Raimondi SC, Hirsch BA, et al. Acute Myeloid Leukaemia (AML) with t(6;9)(p23;q34) is associated with poor outcome in childhood aml regardless of FLT3-ITD status: a report from the Children's Oncology Group. *Prog Retin Eye Res.* 2008;26(1):38–56.
27. Wang HY, Rashidi HH. The new clinicopathologic and molecular findings in myeloid neoplasms with inv(3)(q21q26)/t(3;3)(q21;q26.2). *Arch Pathol Lab Med.* 2016;140(12):1404–10.
28. Groschel S, Sanders MA, Hoogenboezem R, Zeilemaker A, Havermans M, Erpelinck C, et al. Mutational spectrum of myeloid malignancies with inv(3)/t(3;3) reveals a predominant involvement of RAS/RTK signaling pathways. *Blood* 2015;125(1):133–9.
29. Hara Y, Shiba N, Ohki K, Tabuchi K, Yamato G, Park MJ, et al. Prognostic impact of specific molecular profiles in pediatric acute megakaryoblastic leukemia in non-Down syndrome. *Genes Chromosom Cancer.* 2017;56(5):394–404.
30. De Rooij JDE, Masetti R, Van Den Heuvel-Eibrink MM, Cayuela JM, Trka J, Reinhardt D, et al. Recurrent abnormalities can be used for risk group stratification in pediatric AMKL: A retrospective intergroup study. *Blood.* 2016;127(26):3424–30.
31. Patel JL, Schumacher JA, Frizzell K, Sorrells S, Shen W, Clayton A, et al. Coexisting and cooperating mutations in NPM1-mutated acute myeloid leukemia. *Leuk Res* 2017;56:7–12.
32. Medinger M, Passweg JR. Acute myeloid leukaemia genomics. *Br J Haematol.* 2017;179(4):530–42.
33. Bullinger L, Döhner K, Döhner H. Genomics of acute myeloid leukemia diagnosis and pathways. *J Clin Oncol.* 2017;35(9):934–46.
34. Metzeler KH, Herold T, Rothenberg-Thurley M, Amler S, Sauerland MC, Görlich D, et al. Spectrum and prognostic relevance of driver gene mutations in acute myeloid leukemia. *Blood.* 2016;128(5):686–98.
35. Kumar S, Raina V, Kumar L, Sharma A, Bakhshi R, Vishnubhatla S, et al. High FMS-like tyrosine kinase-3 (FLT3) receptor surface expression predicts poor outcome in FLT3 internal tandem duplication (ITD) negative patients in adult acute myeloid leukaemia: A prospective pilot study from India. *Indian J Med Res Suppl.* 2016;143(May):11–6.
36. Gholami M, Bayat S, Manoochehrabadi S, Pashaiefar H, Omrani MD, Jalaeikhoo H, et al. Investigation of CEBPA and CEBPA-AS Genes Expression in Acute Myeloid Leukemia. *Reports Biochem Mol Biol* 2019;7(2):136–41.
37. Wai Siong C, Kosmo B, Lee PL, Lee CK, Guo J, Chen Z, et al. CEBPA mutational analysis in acute myeloid leukaemia by a laboratory-developed next-generation sequencing assay. *J Clin Pathol.* 2018;71(6):522–31.

38. Tien FM, Hou HA, Tang JL, Kuo YY, Chen CY, Tsai CH, et al. Concomitant WT1 mutations predict poor prognosis in acute myeloid leukemia patients with double mutant CEBPA. *Sci York*. 2011;40(2):308–24.
39. Grossmann V, Haferlach C, Nadarajah N, Fasan A, Weissmann S, Roller A, et al. CEBPA double-mutated acute myeloid leukaemia harbours concomitant molecular mutations in 76.8 % of cases with TET2 and GATA2 alterations impacting prognosis. *Br J Haematol*. 2013;161(5):649–58.