

La biología molecular en el diagnóstico de la leucemia mieloide aguda

Molecular biology in the diagnostic of acute myeloid leukemia

Ana María Amor Vigil^{1*} <https://orcid.org/0000-0001-9182-2664>

Londy Lorena Hernández Miranda¹

¹Instituto de Hematología e Inmunología. La Habana, Cuba.

*DraC. Ana María Amor Vigil (rhematologia@infomed.sld.cu)

RESUMEN

Introducción: La biología molecular ha permitido identificar los genes de fusión que se forman a consecuencia de reordenamientos cromosómicos aberrantes e identificar alteraciones moleculares no observables mediante la citogenética. En algunos casos, la presencia de alteraciones cromosómicas o moleculares correlaciona con determinados subtipos de leucemia mieloide aguda (LMA) definidos por sus características citomorfológicas. Sin embargo, en otros no sucede así, por lo que el conocimiento de ciertas alteraciones moleculares ha hecho posible la definición de nuevos subtipos de LMA. **Objetivo:** Esta revisión pretende destacar cómo la biología molecular ha cobrado importancia en el diagnóstico y pronóstico de las LMA. **Desarrollo:** Primero refiere las alteraciones moleculares más frecuentes que se forman debido a aberraciones cromosómicas. A continuación, se describen las mutaciones génicas que con mayor frecuencia aparecen en la LMA. Un tercer apartado, destaca las alteraciones de mayor impacto para el pronóstico. Finalmente, se describe cómo la clasificación de las LMA ha cambiado debido al descubrimiento progresivo de alteraciones moleculares que correlacionan con comportamientos particulares en cuanto a evolución y respuesta al tratamiento.

Palabras clave: leucemia mieloide aguda; biología molecular; diagnóstico.

ABSTRACT

Introduction: Molecular biology has allowed the identification of fusion genes formed as a consequence of aberrant chromosome rearrangement and to find molecular alteration not observed by cytogenetic. In occasion, the presence of some chromosomal or molecular alterations correlate with specific subtypes of acute myeloid leukemia (AML) previous defined by its cytomorphological features. However, in others cases there is not total correspondence with and the knowledge of molecular anomalies has been possible to define new subtypes of AML.

Objective: To highlight how the molecular biology has been gain relevance for the diagnostic and prognostic of the AML. **Development:** First, are mentioned the more frequent molecular alterations formed a cause of chromosomal aberrations. After, are described the more frequent gene mutations appeared in AML cases. A third topic, point out the alterations of mayor impact for the prognostic. Finally, is described how has change the classification of AML because the progressive discovery of new molecular alterations that match with particular evolution and treatment response.

Keywords: acute myeloid leukemia; molecular biology; diagnostic.

Recibido: 10/11/2018

Aceptado: 22/02/2019

INTRODUCCIÓN

La leucemia mieloide aguda (LMA) es una enfermedad clonal heterogénea originada por la transformación maligna de células madre hematopoyéticas. La presencia de diversas alteraciones genéticas adquiridas en células de estirpe mieloide alteran los mecanismos normales de diferenciación, proliferación y autorrenovación celular. Como consecuencia, en la médula ósea se acumulan precursores mieloides inmaduros con capacidad de replicación que son incapaces de diferenciarse hacia células hematopoyéticas maduras. De esta manera, el espacio medular es ocupado por células tumorales inmaduras que impiden la hematopoyesis normal y provocan insuficiencia medular seguida de las consecuencias clínicas que de ello se derivan. En

dependencia de las características del clon celular que prolifera se observará diferente comportamiento clínico, hematológico y citomorfológico.^(1,2,3)

Estos hechos evidencian que no se trata de una entidad única, sino un grupo de leucemias agudas de origen mieloide. Inicialmente la LMA fue clasificada según las características citomorfológicas e inmunohistoquímicas.⁽⁴⁾ Sin embargo, el descubrimiento y estudio de las alteraciones genéticas que acompañan a la LMA ha permitido su reclasificación; además de hacer posible que se comience a comprender la función que ejercen los genes afectados.

Con el estudio citogenético se identificaron múltiples aberraciones cromosómicas asociadas a la LMA. Posteriormente, mediante las técnicas de biología molecular se han podido identificar los genes de fusión que se forman como consecuencia de estos reordenamientos cromosómicos aberrantes. El conocimiento de la implicación biológica de buena parte de las alteraciones moleculares descritas hasta hoy, es todavía deficitario. Además, las complejas interacciones derivadas de la presencia combinada de alteraciones, así como el impacto clínico que pudieran ocasionar, hace de este campo un área de especial interés para profundizar en la investigación biológica de la LMA.

La presente revisión destaca las aberraciones moleculares más frecuentes y de mayor importancia en la clasificación de las LMA y en la predicción del pronóstico.

Alteraciones moleculares derivadas de aberraciones cromosómicas

Se conoce que la translocación t(8;21)(q22;q22) y la inversión en el cromosoma 16, inv(16)(p13q22), dan lugar a los genes de fusión RUNX1-RUNX1T1 (AML1-ETO) y CBFβ-MYH11, respectivamente; que modifican a proteínas de la familia de factores de transcripción de unión al núcleo celular (CBF, siglas del inglés “*core binding factor*”). En presencia de alguno de estos dos genes de fusión la entidad se denomina LMA-CBF. Las proteínas quiméricas que se forman inhiben la función del complejo CBF salvaje de manera dominante negativa, ya que compiten por la heterodimerización o por la unión del complejo al ADN.⁽⁵⁾

La t(8;21)(q22;q22) se encuentra frecuentemente asociada a la LMA con maduración que corresponde al subtipo M2 por la clasificación FAB; mientras que la inv(16)(p13q22) tiene mayor relación con la LMA mielomonocítica con eosinofilia (subtipo M4v de la FAB).^(6,7) La

LMA-CBF es el subtipo más común de LMA; su frecuencia en adultos con LMA *de novo* se reporta entre el 15 y el 20 %.⁽⁸⁾

A los pacientes con alguna de estas dos aberraciones genéticas, definidos por la OMS como dos subtipos particulares de LMA e independientemente de sus características citomorfológicas; se les asigna un pronóstico favorable y de ellos se espera una buena respuesta a la quimioterapia siempre que no presenten mutaciones en el gen c-KIT. Estas mutaciones aparecen hasta en el 20 % en la LMA-CBF, su presencia aumenta significativamente el riesgo de recaída, disminuye el tiempo de remisión y reduce la sobrevida global.^(9, 10)

La t(15;17)(q24;q21) es característica de la LPM (subtipo M3, clasificación FAB), se encuentra en el 95% de los casos, aproximadamente. Esta translocación da lugar a la formación de un gen de fusión que implica a los genes PML y RAR α , localizados en los cromosomas 15 y 17, respectivamente. Otras translocaciones pueden aparecer en la LPM pero siempre con la participación del gen RAR α . De todas ellas derivan genes de fusión, pero su escasa incidencia y su reciente descripción, hacen que la mayoría no estén incluidas en la clasificación de las LMA y no se conozca con exactitud la consecuencia que su presencia implica para la evolución del paciente.⁽¹¹⁾

La terapia para la LPM dispone de una molécula específica, el ácido “*all*” trans-retinoico conocido como ATRA (por sus siglas en inglés), que actúa directamente sobre la proteína quimérica insertada en la posición de la proteína codificada por el gen RAR α . Este hecho permite el monitoreo de la enfermedad mínima residual a través del seguimiento molecular de la alteración. El gen de fusión PML-RAR α entre otras aberraciones poco frecuentes características de la LPM [t(5;17)(q32;q21), NPM1-RAR α ; t(11;17)(q13;q21), NuMA-RAR α ; rearrreglo del 17q, PRKAR1A-RAR α ; etc.] responde al tratamiento con ATRA de manera que la célula restablece su mecanismo de maduración. Otras, implicadas también en el origen de la LPM no son susceptibles a la acción de este fármaco [t(11;17)(q23;q21), PLZF-RAR α ; deleción intersticial del cromosoma 17q21.2, Stat5b-RAR α]^(12,13)

Mutaciones génicas más frecuentes en la LMA

Las mutaciones génicas, puntuales o moleculares, modifican la secuencia de nucleótidos sin provocar rearrreglos cromosómicos. Estas han cobrado importancia para la caracterización y la

predicción de riesgo de las LMA, sobre todo en aquellas con citogenética normal (CN). Ejemplo de ello son: la duplicación interna en tándem del gen FLT3 (FLT3-DIT), las mutaciones en los genes FLT3, NPM1, C/EBP α y C-KIT, y mutaciones en marcadores epigenéticos.⁽¹⁴⁾

Mutaciones en FLT3

Este gen pertenece a la familia de receptores tirosina quinasa (TK) de clase III. FLT3 es un receptor de membrana, con un dominio TK, expresado en células progenitoras hematopoyéticas, que regula la diferenciación y la proliferación celular.⁽¹⁵⁾

La duplicación interna en tándem (FLT3-DIT) es la mutación más frecuente (aparece en el 30 al 40 % de los pacientes con LMA); además de ser la que más relación guarda con el pronóstico.⁽¹⁶⁾ Está localizada en el dominio yuxta membrana y su efecto supone una activación constitutiva del receptor, que provoca proliferación celular independiente de señalización y un bloqueo de la diferenciación de los progenitores hematopoyéticos tempranos.⁽¹⁷⁾

El segundo tipo de alteración en FLT3 es una mutación puntual que ocurre en un dominio TK (TKD, por su nombre en inglés) que genera el cambio de un ácido aspártico por una tirosina (D835Y) y promueve la fosforilación constitutiva del receptor y su consecuente activación independiente del ligando.⁽¹⁷⁾ La incidencia de mutaciones en el TKD de FLT3 (FLT3-TKD) varía entre 5.8 a 7.7 %.⁽¹⁸⁾

Varios estudios demuestran que la existencia de FLT3-DIT es un factor pronóstico desfavorable en la LMA; mientras que la existencia de FLT3-TKD se asocia con mayor supervivencia.⁽¹⁹⁾

Mutaciones en NPM1

La nucleofosmina (NPM1) es una fosfoproteína abundante expresada de manera ubicua en todos los tejidos. Su localización principal es en el nucléolo, aunque se traslada constantemente entre el núcleo y el citoplasma; participa en varios procesos celulares relacionados tanto con la proliferación como con la supresión del crecimiento.⁽²⁰⁾

Las alteraciones moleculares del gen NPM1 aparecen frecuentemente en los pacientes con LMA (entre el 25 y 53 %), pero son aún más frecuentes en las LMA con cariotipo normal, donde aparecen entre el 46 y el 67 %.⁽²¹⁾ Se han descrito más de 50 variantes, siendo la más frecuente la

conocida como variante A (NPM1-A). Todas generan modificaciones en el extremo C terminal de la proteína y provocan su localización aberrante en el citoplasma.⁽²⁰⁾

La existencia de mutaciones en NPM1 correlaciona significativamente con la de FLT3-DIT. En ausencia de esta última, las mutaciones en NPM1 se asocian con buena respuesta al tratamiento y supervivencia de cinco años en el 60 % de los pacientes. Esto resalta el valor de su identificación molecular para establecer una estratificación de riesgo en pacientes con cariotipo normal. Por otra parte, la coexistencia de ambas aberraciones se asocia con mal pronóstico clínico; sin embargo estos pacientes tienen mejor respuesta que los pacientes NPM1 negativos y FLT3-DIT positivos.⁽²⁰⁾

Mutaciones en C/EBP α

El gen C/EBP α (por sus siglas en inglés “CCAAT/enhancer-binding protein alpha”) codifica para dos proteínas que pertenecen a la familia de proteínas potenciadoras de unión a la secuencia CCAAT, que están implicadas en el equilibrio entre la proliferación celular y la diferenciación terminal.⁽²⁰⁾ El C/EBP α actúa como factor de transcripción determinante durante la diferenciación de varios tipos celulares y es fundamental en estados tempranos de la diferenciación mieloide.⁽²²⁾

El gen está mutado en aproximadamente el 10 % de las LMA con CN, siendo las mutaciones muy heterogéneas y distribuidas en toda la región codificante del gen.⁽²²⁾ Estas mutaciones son indicadoras de un pronóstico favorable y se recomienda su estudio en los pacientes con LMA que no posean mutaciones en FLT3 o NPM1.⁽²⁰⁾

Mutaciones en KIT

El gen KIT codifica un receptor TK de tipo III y se encuentra mutado en alrededor del 4 al 5 % de todos los casos de LMA. De manera particular, está mutado en aproximadamente el 30 % de los pacientes con LMA-CBF.⁽²³⁾ Se observan en el 20 al 25 % de la LMA con t(8;21) y el 30 % de la LMA con inv(16).⁽²⁴⁾

Las mutaciones ocurren fundamentalmente en dos dominios del gen: el dominio extracelular (en el exón 8), y el dominio TK (en el exón 17). Específicamente, los pacientes con mutaciones en el exón 17 pueden ser sensibles al tratamiento con inhibidores de TK ya que esta actividad estar

incrementada. Por esta razón, su detección ha cobrado importancia ante la posibilidad terapéutica con el uso de estos fármacos.⁽²³⁾



Mutaciones en marcadores epigenéticos

Actualmente se conoce que la desregulación de modificadores epigenéticos, que incluyen alteraciones en la metilación del ADN, la hidroximetilación y modificaciones de histona tales como metilación, acetilación, fosforilación, etc.; es un importante mecanismo en la patogénesis de la LMA.⁽²⁵⁾ En esta entidad se encuentran frecuentemente mutaciones en los genes TET2, IDH1, IDH2, ASXL1, DNMT3A y EZH2 que están relacionados con modificaciones epigenéticas, especialmente en las LMA con riesgo citogenético intermedio.⁽²⁶⁾ Estas mutaciones raramente son suficientes para inducir la transformación leucémica y, generalmente, se observan en coexistencia con otras alteraciones moleculares. Aunque en algunos casos se conoce, su implicación en la génesis de la LMA no está totalmente esclarecida. Acerca del pronóstico, aún se dispone de pocas evidencias, pero se ha encontrado que las mutaciones en TET2, ASXL1 y DNMT3A confieren mal pronóstico. Actualmente existen terapias diana, en fase preclínica y clínica, para algunas de las mutaciones que han mostrado resultados prometedores.⁽²⁵⁾

Alteraciones moleculares de significado pronóstico

Las evidencias han permitido atribuir un buen o mal pronóstico a la LMA en dependencia de la presencia o ausencia de ciertas mutaciones. De esta manera, las mutaciones más validadas y que actualmente se utilizan en la práctica clínica para la estratificación de riesgo son las mutaciones en los genes NPM1, FLT3 y CEBP α .

La mayoría de los estudios publicados hasta la fecha coinciden en que el FLT3-DIT condiciona un pronóstico adverso. Esta mutación determina mayores tasas de recaída, menor sobrevida libre de enfermedad y algunos estudios también encuentran menor sobrevida global.⁽²⁷⁾ Las mutaciones TKD en FLT3 también se consideran de alto riesgo, ya que, aunque no hay resultados significativos, se asocian a una reducción de la sobrevida global de los pacientes y un mayor porcentaje de blastos.⁽¹⁷⁾

Como subgrupo molecular de buen pronóstico estarían aquellos pacientes con una LMA de riesgo intermedio (dado por otros indicadores de riesgo como la edad, el conteo de leucocitos y el

cariotipo) sin la FLT3-DIT y con NPM1 mutado o con mutación bialélica de CEBP α . Mientras que el subgrupo molecular de mal pronóstico lo conformarían los pacientes con FLT3-DIT o aquellos sin mutaciones en NPM1 o CEBP α .⁽²⁰⁾

También se ha estudiado el significado pronóstico de las mutaciones en KIT y los resultados difieren según el subtipo de LMA y la localización de la mutación. En un estudio reciente sobre la relación de las mutaciones en KIT con el comportamiento de las variables de pronóstico en la LMA CBF se encontró que entre todas las mutaciones, solo la D816V (que ocurre en el exón 17 codificante del dominio TK) tiene una relación significativamente desfavorable con la evolución de los pacientes, tanto para la LMA con t(8;21) como con la inv(16).⁽²³⁾

Sistemas de clasificación de la LMA

Durante más de 25 años, la clasificación de las LMA se basó en lo establecido por el Grupo Cooperativo Franco-Americano-Británico (FAB) en 1976, que fue actualizada sucesivamente en 1985 y 1991. Esta se basó fundamentalmente en las características citomorfológicas de las células sanguíneas y estableció una subdivisión de las LMA en ocho subgrupos, los llamados M0 a M7. Sin embargo, la baja reproducibilidad de la clasificación FAB y el conocimiento cada vez más profundo de la biología de la LMA, pusieron de manifiesto la necesidad de incorporar nuevos parámetros para una correcta agrupación. Con este objetivo nace la clasificación de la OMS en 2002, la cual incorporó las observaciones en los campos de la morfología, el inmunofenotipo, la citogenética y las alteraciones moleculares.⁽²⁸⁾

En 2008, la clasificación de la OMS fue modificada y se añadieron tres nuevas entidades: LMA con t(9;11)(p21.3;q23.3)/MLLT3-MLL; LMA con t(6;9)(p23;q34.1)/DEK-NUP214 y LMA con inv(3)(q21.3q26.2) o t(3;3)(q21.3;q26.2)/RPN1-EVI1). También se incluyeron dos entidades provisionales: la LMA con mutación en el gen NPM1 y la LMA con mutación del gen CEBP α .^(2,29)

En su actualización, de 2016, la OMS centró el enfoque en el significado de las alteraciones citogenéticas y moleculares. Fueron reconocidas como LMA gran número de recurrencias, anomalías citogenéticas balanceadas y entidades que por su rareza no eran formalmente reconocidas por clasificaciones anteriores. Esta vez, se reconocieron dos entidades provisionales: la LMA con BCR-ABL1 y la LMA con RUNX1 mutado.⁽³⁰⁾

Finalmente, hoy se puede decir que la integración de los conocimientos moleculares adquiridos en el diagnóstico de la LMA, una enfermedad heterogénea, compleja y con múltiples vías de activación implicadas, es ya una realidad. No obstante, es necesaria la elaboración de un algoritmo diagnóstico útil y de fácil seguimiento para la correcta estratificación y el tratamiento ajustado a los factores pronósticos.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Fröhling S, Scholl C, Gilliland DG, Levine RL. Genetics of myeloid malignancies: pathogenetic and clinical implications. *J Clin Oncol.* 2005 Sep;23(26):6285-95. DOI: 10.1200/JCO.2005.05.010
2. Estey E, Döhner H. Acute myeloid leukaemia. *Lancet.* 2006 Nov;368 (9550): 1894–907. DOI: 10.1016/S0140-6736(06)69780-8
3. Kumar V, Abbas AK, Aster JC. Enfermedades de los leucocitos, ganglios linfáticos, bazo y timo. En: Mitchell RN, Kumar V, Abbas AK, Fausto N, Aster JC, eds. *Robbins y Cotran Compendio de Patología Estructural y Funcional.* 9a ed. Barcelona: Elsevier;2015. p. 579-628.
4. Bennett JM, Catovsky D, Daniel MT, Flandrin G, Galton DA, Gralnick HR, et al. Proposals for the classification of the acute leukaemias. French-American-British (FAB) cooperative group. *Br J Haematol.* 1976 Aug;33(4):451-8. DOI: 10.1111/j.1365-2141.1976.tb03563.x
5. Chin DWL, Watanabe-Okochi N, Wang CQ, Tergaonkar V, Osato M. Mouse models for core binding factor leukemia. *Leukemia.* 2015 Oct;29(10):1970–80. DOI: 10.1038/leu.2015.181
6. Swerdlow SH, Campo E, Harris NL, Jaffe ES, Pileri SA, Stein H, et al, eds. *WHO Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues;*4th ed. Lyon: International Agency for Research on Cancer (IARC);2008.
7. Speck N, Gilliland DG. Core-binding factors in haematopoiesis and leukaemia. *Nat Rev Cancer.* 2002 Jul;2(7):502-13. DOI: 10.1038/nrc840

8. Duployez N, Willekens C, Marceau-Renaut A, Boudry-Labis E, Preudhomme C. Prognosis and monitoring of core-binding factor acute myeloid leukemia: current and emerging factors. *Expert Rev Hematol*. 2015 Feb;8(1):43-56. DOI: 10.1586/17474086.2014.976551
9. Cairoli R, Beghini A, Grillo G, Nadali G, Elice F, Ripamonti CB, et al. Prognostic impact of c-KIT mutations in core binding factor leukemias: an Italian retrospective study. *Blood*. 2006 May;107(9):3463-8. DOI: 10.1182/blood-2005-09-3640
10. Boissel N, Leroy H, Brethon B, Philippe N, de Botton S, Auvrignon A, et al. Incidence and prognostic impact of c-Kit, FLT3, and Ras gene mutations in core binding factor acute myeloid leukemia (CBF-AML). *Leukemia*. 2006 Jun;20(6):965-70. DOI: 10.1038/sj.leu.2404188
11. Arber DA, Orazi A, Hasserjian R, Thiele J, Borowitz MJ, Le Beau, et al. The 2016 revision to the World Health Organization classification of myeloid neoplasms and acute leukemia. *Blood*. 2016 May;127(20):2391-405. DOI: 10.1182/blood-2016-03-643544
12. Lo-Coco F, Ammatuna E. The biology of acute promyelocytic leukemia and its impact in diagnosis treatment. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*. 2006:156-61, 514. DOI: 10.1182/asheducation-2006.1.156
13. Pessina C, Basilico C, Genonia A, Meronia E, Ellia L, Granata P, et al. A new acute myeloid leukemia case with STAT5B-RARA gene fusion due to 17q21.2 interstitial deletion. *Leuk Lymphoma*. 2017 Aug;58(8): 1977-80. doi: 10.1080/10428194.2016.1262952.
14. Yohe S. Molecular Genetic Markers in Acute Myeloid Leukemia. *J Clin Med*. 2015 Mar;4(3):460-78. DOI: 10.3390/jcm4030460
15. Volpe G, Clarke M, García P, Walton DS, Vegiopoulos A, Del Pozzo W, et al. Regulation of the Flt3 Gene in Haematopoietic Stem and Early Progenitor Cells. *PLoS One* 2015 Sep;10(9):e0138257. DOI: 10.1371/journal.pone.0138257
16. Prada-Arismendy J, Arroyave JC, Röthlisberger S. Molecular Biomarkers in Acute Myeloid Leukemia, *Blood Rev*. 2017 Jan;31(1):63-76. DOI: 10.1016/j.blre.2016.08.005
17. Muñoz D, Prada-Arismendy J, Castillo E. El Papel de FLT3 como Biomarcador en Leucemia Mieloide Aguda. *Arch Medicina*. 2018 Mar;14(1):1-9. DOI: 10.3823/1381.

18. Bacher U, Haferlach C, Kern W, Haferlach T, Schnittger S. Prognostic relevance of FLT3-TKD mutations in AML: the combination matters--an analysis of 3082 patients. *Blood*. 2008 Mar;111(5):2527-37. DOI: 10.1182/blood-2007-05-091215
19. Cruz-Santana LC, Garza-Ledezma MA, Méndez-Ramírez N, Cárdenas-Araujo D, Gómez-Almaguer D. Observaciones relacionadas con los métodos diagnósticos ideales en el paciente con leucemia mieloide aguda. *Rev Hematol Mex*. 2016 Jul;17(3):187-94.
20. Lagunas-Rangel FA, Pérez-Contreras VA, Cortés-Penagos C. FLT3, NPM1 y C/EBP α como marcadores de pronóstico en pacientes con leucemia mieloide aguda. *Rev Hematol Mex* 2015 Apr;16(2):152-67.
21. Dawson MA, Gudgin EJ, Horton SJ, Giotopoulos G, Meduri E, Robson S, et al. Recurrent mutations, including NPM1c, activate a BRD4-dependent core transcriptional program in acute myeloid leukemia. *Leukemia* 2014 Feb;28(2):311–20. DOI: 10.1038/leu.2013.338
22. Song G, Wang L, Bi K, Jiang G. Regulation of the C/EBP α signaling pathway in acute myeloid leukemia. *Oncol Rep*. 2015 Mar;33:2099-106. DOI: 10.3892/or.2015.3848
23. Yui S, Kurosawa S, Yamaguchi H, Kanamori H, Ueki T, Uoshima N, et al. D816 mutation of the KIT gene in core binding factor acute myeloid leukemia is associated with poorer prognosis than other KIT gene mutations. *Ann Hematol*. 2017 Oct;96(10):1641-52. DOI: 10.1007/s00277-017-3074-y
24. Ayatollahi H, Shajiei A, Sadeghian MH, Sheikhi M, Yazdandoust E, Ghazanfarpour M, et al. Prognostic Importance of C-KIT Mutations in Core Binding Factor Acute Myeloid Leukemia: A Systematic Review. *Hematol Oncol Stem Cell Ther*. 2017 Mar;10:(1)1-7. DOI: org/10.1016/j.hemonc.2016.08.005
25. Hou HA, Tien HF. Mutations in epigenetic modifiers in acute myeloid leukemia and their clinical utility. *Exp Rev Hematol*. 2016, May;9(5):447-69. DOI: 10.1586/17474086.2016.1144469
26. Shih AH, Abdel-Wahab O, Patel JP, Levine RL. The role of mutations in epigenetic regulators in myeloid malignancies. *Nat Rev Cancer*. 2012 Sep;12(9):599-612. DOI: 10.1038/nrc3343

27. González E, Grille S, Vales V, Boada M, Zanella LM, Leal D, et al. Estudio del ratio de FLT3-ITD como factor pronóstico en leucemias agudas mieloides. Primeros casos estudiados en Uruguay. Rev Med Urug 2016;32(3):145-51. ISSN 1688-0390
28. Vardiman JW, Harris NL, Brunning RD. The World Health Organization (WHO) classification of the myeloid neoplasms. Blood. 2002 Oct;100(7): 2292-302. DOI: 10.1182/blood-2002-04-1199
29. Vardiman JW, Thiele J, Arber DA, Brunning RD, Borowitz MJ, Porwit A, et al. The 2008 revision of the World Health Organization (WHO) classification of myeloid neoplasms and acute leukemia: rationale and important changes. Blood. 2009 Jul;114(5):937-51. DOI: 10.1182/blood-2009-03-209262
30. Arber DA, Orazi A, Hasserjian R, Thiele J, Borowitz MJ, Le Beau MM et al. The 2016 revision to the World Health Organization classification of myeloid neoplasms and acute leukemia. Blood. 2016 May;127(20):2391-405. DOI: 10.1182/blood-2016-03-643544

Conflicto de intereses

No se declara ningún conflicto

Contribución de autoría

Todos los autores participaron en la discusión de los resultados y han leído, revisado y aprobado el texto final del artículo.