

Leucemia mieloide aguda: recomendaciones sobre el estudio de secuenciación masiva

Acute myeloid leukemia: recommendations for next-generation sequencing

Eva Barragán-González^{1*}, Juan M. Alonso-Domínguez^{2,3}, Beatriz Bellosillo-Paricio⁴, Cristina Bilbao-Sieyro⁵, M.^a José Calasanz-Abinzano⁶, Antonio Jiménez-Velasco⁷, M.^a José Larrayoz-Ilundáin⁶, Luis Lombardía-Ferreira⁸, Iván Martín-Castillo⁹, Josep F. Nomdedeu-Guinot¹⁰, Marta Pratcorona-Canela⁹, Rocío Salgado-Sánchez¹¹, Claudia Sargas-Simarro¹, Bárbara Tazón-Vega¹², Raúl Teruel-Montoya¹³, Iria Vázquez-Urío⁶, Nerea Vega-García¹⁴, Rosa Ayala-Díaz¹⁵, M.^a Teresa Gómez-Casares⁵, Ruth Stuckey⁵, Mónica López-Guerra^{16,17}, Carolina Martínez-Laperche¹⁸ y M.^a Carmen Chillón-Santos¹⁹

¹Unidad de Biología Molecular, Servicio de Análisis Clínicos, Hospital Universitari i Politècnic La Fe, Valencia; ²Laboratorio de Hematología Molecular, Servicio de Hematología, Hospital Universitario Fundación Jiménez Díaz, Madrid; ³Instituto de Investigación Sanitaria, Fundación Jiménez Díaz (IIS-FJD, UAM), Madrid; ⁴Laboratorio de Biología Molecular, Servicio de Patología, Hospital del Mar, Barcelona; ⁵Laboratorio de Biología Molecular, Servicio de Hematología, Hospital Universitario de Gran Canaria Doctor Negrín, Las Palmas; ⁶Laboratorio de Enfermedades Hematológicas, CIMA LAB Diagnostics, Clínica Universidad de Navarra, Pamplona; ⁷Laboratorio de Genética Molecular, Servicio de Hematología, Hospital Regional Universitario de Málaga, Instituto de Investigación Biomédica de Málaga (IBIMA), Málaga; ⁸Unidad de Diagnóstico Molecular, Programa de Investigación Clínica, Centro Nacional de Investigaciones Oncológicas, Madrid; ⁹Servicio de Hematología, Hospital Clínico Universitario de Valencia, Instituto de Investigación Sanitaria INCLIVA, Valencia; ¹⁰Servicio de Hematología, Hospital de la Santa Creu i Sant Pau, Barcelona; ¹¹Laboratorio de Citogenética Molecular, Servicio de Hematología, Hospital Universitario Fundación Jiménez Díaz, Madrid; ¹²Unidad de Genética Molecular Hematológica, Servicio de Hematología, Hospital Universitari Vall d'Hebron, Barcelona; ¹³Laboratorio de Genética Clínica y Genómica, Servicio de Hematología, Hospital General Universitario Morales Meseguer, Murcia; ¹⁴Laboratorio de Hematología, Institut de Recerca Pediàtrica, Hospital Sant Joan de Déu, Barcelona; ¹⁵Servicio de Hematología, Hospital Universitario 12 de Octubre, Madrid; ¹⁶Sección de Hematopatología, Servicio de Anatomía Patológica, Hospital Clínic, Barcelona; ¹⁷Centro de Investigación Biomédica en Red de Cáncer (CIBERONC); ¹⁸Servicio de Hematología, Hospital General Universitario Gregorio Marañón, Instituto de Investigación Sanitaria Gregorio Marañón, Madrid; ¹⁹Unidad de Biología Molecular/HLA, Servicio de Hematología, Hospital Universitario de Salamanca, Salamanca. España

Resumen

Introducción: La integración de tecnologías y conocimientos del laboratorio y la clínica es clave para un diagnóstico preciso de las neoplasias hematológicas. En la última década, la secuenciación masiva (NGS) ha permitido caracterizar el perfil molecular de estas enfermedades, identificando mutaciones, variaciones en el número de copias y genes de fusión recurrentes. Este avance ha impulsado la actualización de las recomendaciones para el diagnóstico y manejo de los pacientes con neoplasias hematológicas. Las clasificaciones recientes de la World Health Organization (WHO), la International Consensus Classification (ICC) y la European LeukemiaNet (ELN) destacan la relevancia de los datos genéticos, incorporándolos en sus algoritmos diagnósticos y de estratificación del riesgo. En este contexto, la implementación de paneles dirigidos de NGS se recomienda por su capacidad para analizar múltiples alteraciones genéticas. **Objetivo:** Aunque la NGS está disponible en muchos laboratorios, su uso no está estandarizado y no hay consenso sobre la metodología ni los genes que evaluar en cada afección. **Material y método:** El Grupo de Biología Molecular en Hematología (GBMH), en colaboración con un panel de expertos, elaboró esta guía consensuada. **Resultados:** Recoge los genes de interés según su relevancia

*Correspondencia:

Eva Barragán-González
Email: barragan_eva@gva.es

Fecha de recepción: 29-01-2025

Fecha de aceptación: 14-07-2025

DOI: 10.24875/SANGRE.25000001

Disponible en internet: 15-05-2026

Sangre. 2025;45(2):94-105

www.revistasangre.com

0036-4355 / © 2025 Sociedad Española de Hematología y Hemoterapia. Publicado por Permanyer. Éste es un artículo open access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<https://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

clínica y evidencia científica. **Conclusiones:** Esta guía busca orientar a los profesionales sobre el uso de paneles dirigidos de NGS en la leucemia mieloide aguda.

Palabras clave: Leucemia mieloide aguda. Secuenciación masiva (NGS). Guía de consenso.

Abstract

Introduction: The integration of laboratory and clinical technologies and knowledge is key to an accurate diagnosis of hematologic neoplasms. Over the past decade, next-generation sequencing (NGS) has enabled the molecular characterization of these diseases, identifying mutations, copy number variations, and recurrent fusion genes. This advancement has driven the update of recommendations for the diagnosis and management of patients with hematologic neoplasms. Recent classifications by the World Health Organization (WHO), the International Consensus Classification (ICC), and the European LeukemiaNet (ELN) highlight the relevance of genetic data, incorporating them into their diagnostic and risk stratification algorithms. In this context, the implementation of targeted NGS panels is recommended for their ability to simultaneously analyze multiple genetic alterations. **Objective:** Although NGS is available in many laboratories, its use is not yet standardized, and there is no clear consensus on the methodology or the genes to be evaluated for each pathology. **Material and method:** The Molecular Biology Group in Hematology (GBMH), in collaboration with a panel of experts, developed this consensus guide. **Results:** Genes of interest were compiled based on their clinical relevance and scientific evidence. **Conclusions:** This guide aims to assist professionals in the use of targeted NGS panels in acute myeloid leukemia.

Keywords: Acute myeloid leukemia. Next-generation sequencing (NGS). Consensus guidelines.

Introducción

La leucemia mieloide aguda (LMA) es un proceso maligno caracterizado por una proliferación muy rápida de células hematopoyéticas mieloides inmaduras. La LMA es el subtipo de leucemia aguda más común en pacientes adultos, con una incidencia de 3 a 4 casos nuevos/año por cada 100.000 habitantes (unos 2.300 casos/año en España)¹. La mediana de edad a la presentación se aproxima a los 70 años, por lo que se considera una enfermedad de pacientes mayores. Pese a décadas de investigación, la LMA sigue siendo una de las hemopatías malignas más graves y las tasas de supervivencia en los pacientes mayores no superan el 20-40%, pudiendo alcanzar el 70% en la edad pediátrica.

En la última década, con el impulso de las técnicas de secuenciación masiva (*next-generation sequencing* [NGS]), se han identificado millares de variantes en varias decenas de genes implicados en la LMA. Aunque mayoritariamente se trata de alteraciones adquiridas esporádicamente, en un número cada vez mayor de casos la NGS ha permitido identificar variantes de origen germinal, conformando actualmente las neoplasias mieloides con predisposición germinal una nueva entidad de las clasificaciones de diagnóstico^{2,3}. Reconocer esta nueva entidad es importante por su impacto en el manejo clínico de estos pacientes y en la adopción de estrategias de consejo genético.

De igual manera, la identificación de las alteraciones somáticas y su implicación en los mecanismos de leucemogénesis ha permitido avanzar hacia clasificaciones y algoritmos clínicos más precisos en la LMA. Las recientes revisiones publicadas en 2022 de diferentes grupos de expertos (World Health Organization [WHO]², International Consensus Classification [ICC]³ y European LeukemiaNet [ELN]⁴) enfatizan la importancia del estudio molecular como una herramienta fundamental para establecer el diagnóstico, estratificar el riesgo, orientar la terapia y definir marcadores de seguimiento de enfermedad medible residual (EMR).

El creciente número de alteraciones, unido a la necesidad de obtener información rápida para identificar el subgrupo de pacientes que pueden beneficiarse de tratamientos dirigidos, ha supuesto un importante desafío en el abordaje de la LMA, convirtiendo el diagnóstico molecular en un proceso complejo que requiere la combinación de diferentes técnicas. Es una demanda actual la estandarización de nuevos métodos moleculares que optimicen el diagnóstico y permitan obtener resultados reproducibles en el contexto clínico. El uso de la NGS permite una caracterización genética más amplia y precisa en los pacientes, posibilitando un diagnóstico más robusto de la enfermedad, una tipificación pronóstica más firme y/o una predicción inequívoca de resistencias en la respuesta de los pacientes a los fármacos, antes o durante su tratamiento, ofreciendo así posibles alternativas terapéuticas de forma individualizada.

Aspectos metodológicos relevantes en la leucemia mieloide aguda

Muestras

El estudio se realiza habitualmente en médula ósea, pero también se pueden incluir otro tipo de muestras que presenten infiltración tumoral como mínimo del 5% (p. ej., sangre periférica).

Momento del estudio

Se debe realizar en el diagnóstico y ante fallo del tratamiento (sea por recaída o refractariedad).

Estudios que hay que realizar

La presencia de alteraciones de distinta naturaleza implica que la mayoría de las aproximaciones metodológicas de NGS en LMA van a requerir llevar a cabo dos estudios en paralelo, uno en ADN para detectar variantes puntuales (*single nucleotide variant* [SNV]), *indels* y variaciones del número de copias (*copy number variations* [CNV]), y otro en ARN, para detectar transcritos de fusión y alteraciones de la expresión génica. Actualmente, existen paneles de ADN diseñados mediante captura con sondas que permiten detectar mutaciones puntuales, *indels* y reordenamientos.

PANELES BASADOS EN ADN

El estudio de variantes puntuales o pequeñas *indels* por NGS se ha desarrollado ampliamente en los últimos años, existiendo distintos paneles de genes que ofrecen un estudio muy extenso de las alteraciones en genes relevantes en la LMA. La incorporación de programas específicos de análisis y un aumento en la profundidad de lectura de genes complejos han permitido superar las limitaciones asociadas a la detección de variantes en genes considerados «conflictivos», como la detección por NGS de las mutaciones *FLT3-ITD* o variantes en *CEBPA*.

Asimismo, evidencias actuales que sugieren una predisposición germinal en algunos casos de LMA hacen recomendable incluir en el panel de NGS los genes recogidos en la categoría de neoplasias mieloides de predisposición germinal en las actuales clasificaciones. Si existe una historia familiar de neoplasias mieloides o sospecha de predisposición, se debe derivar a un centro especializado para el estudio mediante panel ampliado de neoplasias germinales y consejo genético.

Además, se están validando paneles para la detección de reordenamientos de ADN, cuya ventaja es su potencial capacidad para capturar zonas cromosómicas translocadas en las que una de las dos partes se desconoce, lo que permite identificar nuevas variantes de algunas translocaciones.

El estudio de la cuantificación relativa del número de lecturas en la muestra problema respecto a una línea base generada a partir de muestras control permitiría con el mismo panel de NGS detectar CNV. Esta aplicación es la menos desarrollada hasta la fecha. Sin embargo, aquellas aproximaciones de NGS que la incluyen pueden resultar interesantes como técnica complementaria al cariotipo o hibridación *in situ* fluorescente (FISH), así como para detectar CNV de pequeño tamaño cuyo estudio por técnicas citogenéticas se ve comprometido⁵. Para esta aplicación, es recomendable incluir algoritmos bioinformáticos para su análisis en los paneles de LMA.

PANELES BASADOS EN ARN

El estudio de reordenamientos mediante NGS no ha experimentado tanto recorrido como el estudio de variantes puntuales o *indels*. Sin embargo, cada vez son más las estrategias de NGS que abordan su estudio. Los paneles basados en amplicones incluyen el estudio de un gran número de transcritos de fusión, contemplando distintos puntos de corte. Sin embargo, esta estrategia requiere conocer los genes implicados en la fusión y sus puntos de corte, lo que limita la capacidad de detección de otras fusiones no contempladas en el diseño del panel. Sin embargo, existen alternativas metodológicas que permiten superar esta limitación: a) algunos paneles permiten detectar de forma indirecta genes de fusión mediante un desequilibrio en el número de lecturas de los extremos 5' y 3' del gen *driver*, en estos casos no es posible caracterizar el reordenamiento, ya que se desconoce el gen implicado en la fusión, y b) paneles basados en captura. En cualquier caso, se deben seguir los criterios y puntos de corte del panel comercial o establecer unos propios en los paneles personalizados, así como validar su detección por métodos alternativos siempre que sea posible.

Por otra parte, algunas translocaciones clínicamente relevantes no dan lugar a la transcripción de genes quiméricos. Sin embargo, generalmente los oncogenes implicados se posicionan bajo el dominio de promotores potentes, produciendo su sobreexpresión. Un ejemplo de este mecanismo serían las alteraciones de

MECOM. En estos casos, se pueden utilizar los paneles de ARN para cuantificar la expresión de los genes desregulados, usando el número de lecturas de la diana respecto del número total de lecturas de ARN.

Estudios para realizar mediante el empleo de paneles de NGS en leucemia mieloide aguda

Tras la selección de los genes y la revisión bibliográfica, las alteraciones genómicas de interés consensuadas por el Grupo de Biología Molecular en Hematología (GBMH) para realizar en todo paciente con LMA en el diagnóstico o en situación de recaída/refractoriedad se muestran en las **tablas 1 y 2**.

Los genes obligatorios han sido seleccionados por consenso del GBMH debido a su recomendación por grupos de expertos internacionales en el diagnóstico, la estratificación del riesgo y el tratamiento: mutaciones en *ANKRD26*, *ASXL1*, *BCOR*, *CEBPA*, *DDX41*, *ETV6*, *EZH2*, *FLT3-ITD*, *FLT3-TKD*, *GATA2*, *IDH1*, *IDH2*, *NPM1*, *RUNX1*, *SAMD9*, *SAMD9L*, *SF3B1*, *SRSF2*, *STAG2*, *TP53*, *U2AF1* y *ZRSR2*; fusiones *BCR::ABL1*, *CBFA2T3::GLIS2*, *CBFB::MYH11*, *DEK::NUP214*, *MECOM::X*, *ETV6::X*, *FUS::ERG*, *KAT6A::CREBBP*, *KMT2A::X*, *NUP98::X*, *RBM15::MRTFA*, *RUNX1::RUNX1T1*, *NPM1::MLF1*, *PICALM::MLLT10*, *RUNX1::CBFA2T3*, *PRDM16::RPN1*, *PML::RARA* y otras fusiones *X::RARA*.

Los genes recomendados han sido seleccionados por consenso del GBMH basándose en una revisión bibliográfica por su implicación en la LMA, pero con un papel más controvertido en su utilidad clínica: mutaciones en *ATG2B*, *GSKIP*, *BRAF*, *CALR*, *CBL*, *CSF3R*, *CUX1*, *DNMT3A*, *GATA1*, *JAK2*, *KIT*, *KRAS*, *KMT2A-PTD*, *MBD4*, *MPL*, *NF1*, *NRAS*, *PHF6*, *PPM1D*, *PTPN11*, *RAD21*, *SETBP1*, *SH2B3*, *SMC1A*, *SMC3*, *TERC*, *TERT*, *TET2* y *WT1* (Tabla Suplementaria 1); en cuanto a las fusiones, se recomienda el estudio de reordenamientos mediante aproximaciones de NGS que permitan detectar el mayor número de reordenamientos que actualmente son reconocidos como entidades específicas en la LMA (Tabla Suplementaria 2).

Utilidad clínica de los estudios de paneles de NGS en la leucemia mieloide aguda

Diagnóstico

Recientemente, se ha publicado la actualización de la clasificación diagnóstica de la WHO de 2022².

De manera adicional, ha surgido otra nueva clasificación diagnóstica, ICC, llevada a cabo por un grupo internacional de expertos³. Es importante remarcar que ambas clasificaciones han concedido un mayor peso a las alteraciones genéticas y se ha reducido el nivel de blastos necesarios para el diagnóstico de la LMA en algunas entidades. En concreto, la ICC establece la categoría de LMA con alteraciones genéticas recurrentes cuando se detecta la alteración y presentan > 10% de blastos (excepto LMA *BCR::ABL1*). Para el resto de los subtipos se sigue considerando el dintel de > 20% blastos, pero se introduce una nueva categoría síndrome mielodisplásico (SMD)/LMA directamente asociada con las alteraciones genéticas relacionadas con la mielodisplasia y un 10-19% de blastos. La WHO ha ido más allá y no establece un dintel de blastos requerido para el diagnóstico de LMA con alteraciones genéticas recurrentes (excepto LMA *BCR::ABL1* y LMA con *CEBPA* mutado). En la **tabla 3** se resumen ambas clasificaciones diagnósticas destacando sus coincidencias y divergencias.

Asimismo, en ambas clasificaciones se han incluido las neoplasias mieloides con predisposición germinal. Estas neoplasias germinales ocurren en asociación con mutaciones germinales heredadas y características clínicas específicas. Las formas más establecidas (p. ej., anemia de Fanconi o disqueratosis congénita) ocurren como síndromes heredados que muestran hallazgos no hematológicos principalmente en niños. Sin embargo, hoy en día conocemos la existencia de enfermedades autosómicas dominantes con predisposición a neoplasias hematológicas. Algunos de estos pacientes inician como una neoplasia hematológica, mientras que otros tienen una enfermedad preexistente o alguna disfunción orgánica. Ambas clasificaciones se resumen en la **tabla 4**.

La clasificación de la WHO de 2022 mantiene la subclasificación de esta entidad en tres subgrupos y se clasifican ahora usando la combinación del fenotipo de la enfermedad (LMA, SMD...) con el genotipo (mutación); por ejemplo, LMA con variante patogénica germinal en *RUNX1*.

Además de esta novedad terminológica, se han incorporado las mutaciones de *TP53* (síndrome de Li-Fraumeni), así como las mutaciones de *SAMD9*/*SAMD9L* y *BLM* presentes en el síndrome de MIRAGE y Bloom, respectivamente. Por otro lado, la ICC, a diferencia de la clasificación de la WHO, subclasifica la entidad en cuatro subgrupos, ya que incorpora las leucemias linfoblásticas agudas con predisposición germinal con mutaciones en los genes *PAX5* e *IKZF1*.

Tabla 1. Estudio de variantes puntuales (*single nucleotide variant* [SNV])/indels mediante técnicas de secuenciación masiva (*next generation sequencing* [NGS]). Genes, regiones de interés y utilidad clínica en la leucemia mieloide aguda (LMA)

Gen	Secuencia de referencia	Regiones de estudio (hotspots)	Diagnóstico	Pronóstico	Tratamiento	Predisposición hereditaria
Genes obligatorios						
ANKRD26	NM_014915.2	5' UTR + exones 1-2	X			X
ASXL1	NM_015338.6	Región codificante completa (exón 13)		X		
BCOR	NM_001123385.2	Región codificante completa		X		
CEBPA	NM_004364.5	Región codificante completa	X	X		X
DDX41	NM_016222.4	Región codificante completa	X			X
ETV6	NM_001987.5	Región codificante completa	X			X
EZH2	NM_004456.5	Región codificante completa		X		
FLT3-ITD	NM_004119.3	Exones 11-20 (exones 14-15)		X	X	
FLT3-TKD	NM_004119.3	Exones 14-23 (exón 20)			X	
GATA2	NM_032638.5	Región codificante completa + intrón 4	X			X
IDH1	NM_005896.4	Exón 4			X	
IDH2	NM_002168.2	Exón 4			X	
NPM1	NM_002520.6	Exones 10, 11	X	X	X	
RUNX1	NM_001754.5	Región codificante completa	X	X		X
SAMD9	NM_017654.4	Región codificante completa	X			X
SAMD9L	NM_152703.5	Región codificante completa	X			X
SF3B1	NM_012433.4	Exones 11-16	X	X		
SRSF2	NM_001195427.2	Región codificante completa		X		
STAG2	NM_001042749.2	Región codificante completa		X		
TP53	NM_000546.6	Región codificante completa	X	X	X	X
U2AF1	NM_006758	Exones 2, 6-8		X		
ZRSR2	NM_005089.4	Región codificante completa		X		
Genes recomendados						
ATG2B	NM_018036.7	Exones 28-33	X			X
BRAF	NM_004333.6	Región codificante completa	X			X
CALR	NM_004343.3	Exón 9	X			
CBL	NM_005188.4	Exones 8-9	X			X
CSF3R	NM_156039.3	Exones 6-10 y 14-18	X			
CUX1	NM_001202543.2	Región codificante completa	X			
DNMT3A	NM_175629.2	Región codificante completa (exón 23)		X		

(Continúa)

Tabla 1. Estudio de variantes puntuales (*single nucleotide variant* [SNV])/indels mediante técnicas de secuenciación masiva (*next generation sequencing* [NGS]). Genes, regiones de interés y utilidad clínica en la leucemia mieloide aguda (LMA) (*continuación*)

Gen	Secuencia de referencia	Regiones de estudio (hotspots)	Diagnóstico	Pronóstico	Tratamiento	Predisposición hereditaria
Genes recomendados						
<i>GATA1</i>	NM_002049.4	Región codificante completa (exón 2)	X			
<i>GSKIP</i>	NM_016472.5	Región codificante completa	X			X
<i>JAK2</i>	NM_004972.3	Región codificante completa (exones 12, 14)	X			
<i>KIT</i>	NM_000222.2	Exones 2-18		X		
<i>KRAS</i>	NM_033360.4	Exones 2-4		X		
<i>KMT2A-PTD*</i>	NM_001197104.2	Exones 2-11		X		
<i>MBD4</i>	NM_003925.3	Región codificante completa	X			X
<i>MPL</i>	NM_005373.2	Exones 3-6, 10, 12	X			
<i>NF1</i>	NM_001042492.3	Región codificante completa	X	X		X
<i>NRAS</i>	NM_002524.4	Exones 2-4		X		
<i>PHF6</i>	NM_032458.3	Región codificante completa		X		
<i>PPM1D</i>	NM_003620.4	Región codificante completa	X			
<i>PTPN11</i>	NM_002834.5	Región codificante completa	X	X		X
<i>RAD21</i>	NM_006265.3	Región codificante completa		X		
<i>SETBP1</i>	NM_015559.3	Exón 4	X	X		
<i>SH2B3</i>	NM_005475.3	Región codificante completa	X			X
<i>SMC1A</i>	NM_006306.4	Región codificante completa		X		
<i>SMC3</i>	NM_005445.4	Región codificante completa		X		
<i>TERC</i>	NR_001566.1	Región codificante completa	X			X
<i>TERT</i>	NM_198253.3	Región codificante completa	X			X
<i>TET2</i>	NM_001127208.3	Región codificante completa		X		
<i>WT1</i>	NM_024426.6	Exones 7, 9		X		

Estas duplicaciones no pueden ser detectadas por citogenética y/o hibridación *in situ* fluorescente (FISH) convencional. Las técnicas de NGS pueden explorar estas duplicaciones en ADN o ARN.

**KMT2A-PTD*: duplicaciones parciales en tándem de tamaño variable que implican entre 2 y 3 exones del gen *KMT2A*.

La recomendación es incluir en los paneles de mutaciones somáticas los genes recogidos en las clasificaciones de la WHO de 2022 y la ICC relacionados con predisposición a neoplasia hematológica germinal. Sin embargo, debido a las necesidades específicas de estos estudios (paneles de genes ampliados, muestra específica y consejo genético), si existe una historia familiar de neoplasias mieloides o sospecha de predisposición, se debe derivar a un centro especializado. Se ha establecido en el seno de la Sociedad Española de

Hematología y Hemoterapia (SEHH) un grupo de trabajo específico de este tipo de neoplasias que llevará a cabo una guía de trabajo dirigido al diagnóstico y el seguimiento de estos pacientes.

Pronóstico

Además del análisis citogenético, la identificación de mutaciones con impacto pronóstico y terapéutico puede ayudar a refinar los grupos de pronóstico en

Tabla 2. Estudio de reordenamientos mediante técnicas de secuenciación masiva (*next-generation sequencing* [NGS]). Genes de fusión y utilidad clínica en la leucemia mieloide aguda (LMA)

Genes de fusión	Diagnóstico	Pronóstico	Tratamiento
Reordenamientos obligatorios			
<i>BCR::ABL1</i>	X	X	X
<i>CBFA2T3::GLIS2*</i>	X		
<i>CBFB::MYH11</i>	X	X	X
<i>DEK::NUP214</i>	X	X	
<i>MECOM::X^{‡,§} (MYC, ETV6, RUNX1, RPN1)</i>	X	X	
<i>ETV6::X (MNX1)[§]</i>	X		
<i>FUS::ERG</i>	X		
<i>KAT6A::CREBBP</i>	X	X	
<i>KMT2A::X (AFF1*, AFDN, MLLT1*, MLLT3, MLLT4, MLLT6, MLLT10, MLLT11, ELL, TET1)[§]</i>	X	X	
<i>KMT2A-PTD[†]</i>	X		
<i>NUP98::X (NSD1*, KMD5A*)[§]</i>	X		
<i>RBM15::MRTFA (MKL1)</i>	X		
<i>RUNX1::RUNX1T1</i>	X	X	X
<i>PML::RARA</i>	X	X	X
<i>NPM1::MLF1</i>	X		
<i>PICALM::MLLT10</i>	X		
<i>RUNX1::CBFA2T3</i>	X		
<i>PRDM16::RPN1</i>	X		X
<i>X::RARA (IRF2BP2, NPM1, ZBTB16, STAT5B, STAT3, TBL1XR1, FIP1L1, BCOR)[§]</i>	X		X
Reordenamientos recomendados			
Las actuales clasificaciones de diagnóstico y pronóstico de la LMA contemplan un elevado número de reordenamientos. Se recomienda su estudio mediante aproximaciones de NGS que permitan detectar y caracterizar el mayor número de reordenamientos posibles, entre los que se incluyan aquellos con alta incidencia en la LMA, así como otros menos frecuentes pero recurrentes en la LMA.			

*Reordenamientos descritos mayoritariamente en la LMA pediátrica.

[†]*KMT2A-PTD*: duplicaciones parciales en tándem de tamaño variable que implican entre 2 y 3 exones del gen *KMT2A*. Estas duplicaciones no pueden ser detectadas por citogenética y/o hibridación *in situ* fluorescente (FISH) convencional. Las técnicas de NGS pueden explorar estas duplicaciones en ADN o ARN.

[‡]Los reordenamientos *MECOM::X* generalmente implican la región 3q26 y tienen como consecuencia la hiperexpresión del gen *MECOM*. inv (3)(q21q26)/t (3;3)(q21;q26) son las alteraciones cromosómicas más frecuentes en los pacientes con alteraciones en 3q26. Estas alteraciones no dan lugar a la transcripción de un gen quimérico; sin embargo, se produce hiperexpresión del gen *MECOM*.

[§]Es recomendable estudiar el mayor número de genes *partner* posible.

LMA, especialmente en los pacientes con un cariotipo normal, pudiendo influir en las decisiones de tratamiento posteriores.

En 2017, la ELN publicó unas recomendaciones sobre el manejo de la LMA tratada con quimioterapia intensiva en las que se establece una estratificación del riesgo en función de alteraciones genéticas y moleculares⁶. Estas recomendaciones, actualizadas en 2022, mantienen esta estratificación en tres grupos de riesgo: favorable, intermedio y adverso, introduciendo los siguientes cambios:

- La ratio alélica *FLT3*-ITD ya no se tiene en cuenta en la estratificación del riesgo; todas las LMA con *FLT3*-ITD se clasifican como riesgo intermedio, independientemente de la ratio o la presencia simultánea de la mutación *NPM1*⁷.
- Además de los genes *ASXL1* y/o *RUNX1* considerados en la anterior clasificación, se amplía la categoría «LMA con mutaciones relacionadas con mielodisplasia» incluyendo los genes *ASXL1*, *BCOR*, *EZH2*, *RUNX1*, *SF3B1*, *SRSF2*, *STAG2*, *U2AF1* o *ZRSR2* y se clasifican en el grupo de riesgo adverso, incluso

Tabla 3. Clasificaciones de la World Health Organization (WHO) y la International Consensus Classification (ICC) de 2022 para el diagnóstico de la leucemia mieloide aguda (LMA)

WHO	ICC*
LMA con alteraciones genéticas recurrentes (no umbral de blastos mínimo requerido excepto para las entidades indicadas)	LMA con alteraciones genéticas recurrentes (requiere un 10% de blastos para ser diagnosticada)
LPA con reordenamiento <i>PML::RARA</i>	LPA con t (15;17)(q24.1;q21.2)/ <i>PML::RARA</i> [†]
LMA con reordenamiento <i>RUNX1::RUNX1T1</i>	LMA con t (8;21)(q22;q22.1)/ <i>RUNX1::RUNX1T1</i>
LMA con reordenamiento <i>CBFB::MYH11</i>	LMA con inv (16)(p13.1;q22) o t (16;16)(p13.1;q22)/ <i>CBFB::MYH11</i>
LMA con reordenamiento <i>DEK::NUP214</i>	LMA con t (6;9)(p22.3;q34.1)/ <i>DEK::NUP214</i>
LMA con reordenamientos de <i>KMT2A</i>	LMA con t (9;11)(p21.3;q23.3)/ <i>MLLT3::KMT2A</i> [‡]
LMA con reordenamientos de <i>MECOM</i>	LMA con inv (3)(q21.3;q26.2) o t (3;3)(q21.3;q26.2)/ <i>GATA2, MECOM (EV11)</i> [§]
LMA con reordenamientos de <i>BCR::ABL1</i> (≥ 20% blastos) [¶]	LMA con t (9;22)(q34.1;q11.2)/ <i>BCR::ABL1</i> [¶] (≥ 20% de blastos) [¶]
LMA con mutación de <i>NPM1</i>	LMA con <i>NPM1</i> mutado LMA con mutación de <i>CEBPA</i> (≥ 20% blastos)**
LMA con mutación <i>in-frame</i> de bZIP en <i>CEBPA</i>	LMA con reordenamientos de <i>NUP98</i>
LMA con reordenamiento <i>RBM15::MRTFA</i>	LMA con otras translocaciones recurrentes raras
LMA con otras alteraciones genéticas definidas ^{††}	
Categorías consideradas LMA (> 20% blastos) o SMD/LMA (blastos 10-19%)	
LMA relacionada con mielodisplasia (≥ 20% blastos) ^{‡‡}	LMA con mutaciones génicas asociadas con mielodisplasia ^{§§}
	LMA con alteraciones citogenéticas asociadas con mielodisplasia ^{¶¶}
	LMA con <i>TP53</i> mutado
LMA definida por la diferenciación (> 20% blastos) ^{***}	Categoría sin alteraciones genéticas recurrentes LMA
	LMA no caracterizada de otro modo (NOS) (> 20% blastos) o SMD/LMA (blastos 10-19%)

*Las categorías diagnósticas indicadas en la parte superior anteceden a aquellas situadas más abajo en la clasificación.

[†]Deben reportarse otras translocaciones recurrentes que afecten a *RARA*, incluyendo: *IRF2BP2::RARA, NPM1::RARA, ZBTB16::RARA, STAT5B::RARA, STAT3::RARA*; otros genes raramente reordenados son *RARA: TBL1XR1, FIP1L1, BCOR*.

[‡]Deben reportarse otras translocaciones recurrentes que afecten a *KMT2A*, incluyendo *AFF1::KMT2A, AFDN::KMT2A, MLLT10::KMT2A, TET1::KMT2A, KMT2A::ELL, KMT2A::MLLT1*[§] (ocurren predominantemente en niños).

[§]Deben reportarse otras translocaciones recurrentes que afecten a *MECOM*, incluyendo *MECOM::?, MECOM::MYC, ETV6::MECOM, MECOM::RUNX1*.

[¶]Ambas clasificaciones requieren de un 20% de blastos para diferenciarlo adecuadamente de la leucemia mieloide crónica.

^{¶¶}Incluye tanto la mutación *in-frame* de bZIP en *CEBPA* como mutaciones bialélicas y requiere de un 20% de blastos para el diagnóstico.

^{‡‡}Incluye fusiones génicas raras pero recurrentes en la LMA.

^{§§}Se puede definir por mutaciones génicas o alteraciones citogenéticas. Las mutaciones génicas son: *ASXL1, BCOR, EZH2, SF3B1, SRSF2, STAG2, U2AF1* o *ZRSR2*. Las alteraciones citogenéticas son: cariotipo complejo (≥ 3 alteraciones), deleción 5q o pérdida de 5q debido a translocaciones no balanceadas, monosomía 7, deleción 7q o pérdida de 7q debido a translocaciones no balanceadas, deleción 11q, deleción 12p o pérdida de 12p debido a translocaciones no balanceadas, monosomía 13, deleción 13q, deleción 17p o pérdida de 17p debido a translocaciones no balanceadas, isocromosoma 17q, isodiscentrico idic (X)(q13).

^{¶¶}Se define por la presencia de mutaciones en los genes *ASXL1, BCOR, EZH2, RUNX1, SF3B1, SRSF2, STAG2, U2AF1* o *ZRSR2*. Es de remarcar que son las mismas mutaciones recogidas por la WHO añadiendo la mutación de *RUNX1*.

^{***}Las alteraciones citogenéticas definitorias de esta entidad son el cariotipo complejo (≥ 3 alteraciones sin la presencia de otras alteraciones genéticas recurrentes recogidas en la clasificación) y excluye cariotipos hiperdiploides con tres o más trisomías o polisomías sin alteraciones estructurales) y diferentes alteraciones no balanceadas: del (5q)/t (5q)/add (5q); -7/del (7q); +8; del (12p)/t (12p)/add (12p); i (17q), -17/add (17p) o del (17p); del (20q); y/o idic (X)(q13).

^{††}Incluye los casos de LMA sin alteraciones genéticas específicas.

LPA: leucemia promielocítica aguda.

en ausencia de anomalías citogenéticas relacionadas con la mielodisplasia^{8,9}.

- La presencia de anomalías citogenéticas de riesgo adverso en la LMA con mutaciones en *NPM1* se define ahora con riesgo adverso¹⁰.
- Solo se consideran de riesgo favorable las mutaciones *in-frame* en la región bZIP del gen *CEBPA*,

independientemente de su aparición como mutaciones bialélicas o monoalélicas¹¹.

- Otras anomalías citogenéticas recurrentes que definen la enfermedad se incluyen en el grupo de riesgo adverso, como la t(3q26.2;v) que afecta al gen *MECOM*¹² o la t(8;16)(p11;p13) asociada a la fusión del gen *KAT6A: CREBBP*¹³.

Tabla 4. Clasificaciones de la World Health Organization (WHO) y la International Consensus Classification (ICC) de 2022 de las neoplasias hematológicas con predisposición germinal

WHO	ICC
Neoplasias mieloides con predisposición germinal sin alteraciones plaquetarias preexistentes ni disfunción orgánica	Neoplasias hematológicas con predisposición germinal sin enfermedad constitucional que afecte a múltiples sistemas orgánicos
Variantes germinales P/PP de <i>CEBPA</i> (LMA familiar asociada a <i>CEBPA</i>)	Neoplasias mieloides con mutación germinal de <i>CEBPA</i>
Variantes germinales P/PP de <i>DDX41</i>	Neoplasias mieloides o linfoides con mutación germinal de <i>DDX41</i>
Variantes germinales P/PP de <i>TP53</i> (síndrome de Li-Fraumeni)	Neoplasias mieloides o linfoides con mutación germinal de <i>TP53</i>
Neoplasias mieloides con predisposición germinal y alteraciones plaquetarias preexistentes	Neoplasias hematológicas con predisposición germinal asociada a alteraciones plaquetarias constitucionales
Variantes germinales P/PP de <i>RUNX1</i> (trastorno plaquetario familiar con neoplasia mieloide asociada, FPD-MM)	Neoplasias mieloides o linfoides con mutación germinal de <i>RUNX1</i>
Variantes germinales P/PP de <i>ANKRD26</i> (trombocitopenia 2)	Neoplasias mieloides con mutación germinal de <i>ANKRD26</i>
Variantes germinales P/PP de <i>ETV6</i> (trombocitopenia 5)	Neoplasias mieloides o linfoides con mutación germinal de <i>ETV6</i>
Neoplasias mieloides con predisposición germinal y potencial disfunción orgánica	Neoplasias hematológicas con predisposición germinal con enfermedad constitucional que afecte a múltiples sistemas orgánicos
Variantes germinales P/PP de <i>GATA2</i> (deficiencia de <i>GATA2</i>)	Neoplasias mieloides con mutación germinal de <i>GATA2</i>
Síndromes de fallo medular Neutropenia congénita grave Síndrome de Shwachman-Diamond Anemia de Fanconi	Neoplasias mieloides con mutación germinal de <i>SAMD9</i> Neoplasias mieloides con mutación germinal de <i>SAMD9L</i>
Telomeropatías	Neoplasias mieloides asociadas a síndromes de fallo medular Anemia de Fanconi Síndrome de Shwachman-Diamond Telomeropatías incluyendo la disqueratosis congénita Neutropenia congénita grave Anemia de Diamond-Blackfan
Rasopatías (neurofibromatosis de tipo 1, síndrome de <i>CBL</i> , síndrome de Noonan o enfermedades síndrome de Noonan-like)	
Síndrome de Down	
Variantes germinales P/PP de <i>SAMD9</i> (síndrome de MIRAGE)	
Variantes germinales P/PP de <i>SAMD9L</i> (síndrome de ataxia-pancitopenia con mutaciones de <i>SAMD9L</i>)	Leucemia mielomonocítica juvenil asociada a neurofibromatosis
Variantes bialélicas germinales P/PP de <i>BLM</i> (síndrome de Bloom)	Leucemia mielomonocítica juvenil asociada a síndrome de Noonan
	Neoplasias mieloides o linfoides asociadas a síndrome de Down
	Leucemia aguda linfoblástica con predisposición germinal*
	Leucemia aguda linfoblástica con mutación germinal de <i>PAX5</i>
	Leucemia aguda linfoblástica con mutación germinal de <i>IKZF1</i>

*El síndrome de Down, con mutaciones germinales en *ETV6* y *TP53*, también predispone a leucemia aguda linfoblástica.
P: patológica; PP: probablemente patológica.

- Por último, los cariotipos hiperdiploides con múltiples trisomías (o polisomías) ya no se consideran cariotipos complejos y de riesgo adverso¹⁴.
Así pues, los grupos quedan como se indica a continuación.

RIESGO FAVORABLE

- Mutaciones:
 - *NPM1* mutado en ausencia de duplicaciones internas en tándem en *FLT3* (*FLT3*-ITD) y de alteraciones citogenéticas de riesgo adverso. El riesgo

puede cambiar durante el tratamiento según los resultados de la EMR.

- Presencia de mutación *in-frame* en la región bZIP del *CEBPA*.

– Reordenamientos:

- t(8;21)(q22;q22.1); *RUNX1::RUNX1T1*.
- inv(16)(p13.1;q22) o t(16;16)(p13.1;q22); *CBFB::MYH11*.

El riesgo inicial asignado a estos reordenamientos puede cambiar durante el tratamiento según los resultados de la EMR. La coocurrencia de mutaciones en *KIT* y/o *FLT3* no altera la categorización del riesgo.

RIESGO INTERMEDIO

– Mutaciones:

- *NPM1* mutado con mutación *FLT3*-ITD. El riesgo puede cambiar según los resultados de la EMR.
- *NPM1* no mutado con mutación *FLT3*-ITD.

– Reordenamientos:

- t(9;11)(p21.3;q23.3); *MLLT3::KMT2A*. La presencia de esta alteración tiene preferencia sobre la concurrencia de mutaciones de riesgo adverso poco frecuentes. Además, el riesgo inicial puede cambiar según los resultados de la EMR.
- Presencia de alteraciones citogenéticas no consideradas como de riesgo favorable o adverso.

RIESGO ADVERSO

– Mutaciones:

- Mutaciones en *ASXL1*, *BCOR*, *EZH2*, *RUNX1*, *SF3B1*, *SRSF2*, *STAG2*, *U2AF1* o *ZRSR2*, aunque no deben considerarse marcadores de pronóstico adverso si coexisten con un marcador de pronóstico favorable.
- *TP53* mutado con una fracción alélica de al menos un 10% e independientemente de si es mono- o bialélico. Con frecuencia, *TP53* mutado se asocia a cariotipo complejo y monosómico.

– Reordenamientos:

- t(6;9)(p23;q34.1); *DEK::NUP214*.
- t(v;11q23.3); reordenamientos de *KMT2A* excluyendo las duplicaciones parciales en tándem (PTD).
- t(9;22)(q34.1;q11.2); *BCR::ABL1*.
- t(8;16)(p11;p13); *KAT6A::CREBBP*.
- inv(3)(q21.3;q26.2) o t(3;3)(q21.3;q26.2); *GATA2*, *MECOM(EVI1)*.
- t(3q26.2;q); *MECOM(EVI1)*-reordenado.
- -5 o del(5q); -7.
- -17/abn(17p).

- Cariotipo complejo o monosómico. Se define el cariotipo complejo por la presencia de tres o más anomalías cromosómicas no relacionadas en ausencia de otras anomalías genéticas recurrentes definitorias de clase; se excluyen los cariotipos hiperdiploides con tres o más trisomías (o polisomías) sin anomalías estructurales. Por otro lado, se define el cariotipo monosómico por la presencia de dos o más monosomías distintas (excluyendo la pérdida de X o Y), o una única monosomía autosómica en combinación con al menos una anomalía cromosómica estructural (excluyendo la CBF-LMA).

Además de la estratificación genética al diagnóstico, los expertos señalan como factores clave en la evaluación del riesgo individual la respuesta al tratamiento inicial, la determinación temprana de la EMR¹⁵ y el uso de terapias dirigidas. Así, en la práctica clínica, un paciente con mutaciones en *NPM1* o reordenamientos *CBFB::MYH11*, *RUNX1::RUNX1T1* y *MLLT3::KMT2A* pueden transicionar de grupo según la presencia o ausencia de EMR.

En cuanto a los marcadores de seguimiento, actualmente la citometría de flujo y la prueba de la reacción en cadena de la polimerasa (PCR) cuantitativa son las dos técnicas estándar para el seguimiento de la EMR. Sin embargo, se están explorando nuevas aproximaciones como la PCR digital (dPCR), limitada por la sensibilidad y por la necesidad de un diseño específico para cada alteración, o como la NGS con corrección de errores, que permite aumentar el umbral de detección hasta el 0,01-0,001%. Esta última posibilidad resulta muy atractiva, dado que permitiría identificar marcadores moleculares de EMR en casi todas las LMA teniendo la precaución de excluir variantes germinales y alteraciones premalignas asociadas a hematopoyesis clonal.

De manera adicional a la clasificación ELN de pronóstico, la extensa caracterización molecular de la LMA que nos ha aportado la NGS ha permitido llegar a nuevas propuestas de clasificación que pretenden integrar la clasificación y la estratificación de la LMA, como la propuesta por Papaemmanuil et al. en 2016¹⁶ y revisada en el año 2022¹⁷. Esta clasificación genómica realizada en 3.653 pacientes candidatos a tratamiento intensivo incluye 16 clases genético-moleculares. Cada clase representa un subgrupo biológico de la LMA que se asocia con unas características clínico-biológicas y una diferente respuesta al tratamiento de inducción con quimioterapia.

Tratamiento

Actualmente, aparte de la relevancia que tiene la correcta caracterización de las mutaciones al diagnóstico de todas las LMA por su impacto en el pronóstico, debemos tener en cuenta que también puede tener impacto en el tratamiento, lo que constituye un importante avance más allá de los esquemas basados en quimioterapia estándar.

En este momento, el único fármaco dirigido a mutaciones que está aprobado para su uso en primera línea de tratamiento es midostaurina, un inhibidor de FLT3 que se puede administrar en combinación con la quimioterapia a aquellos pacientes que presenten una duplicación interna en tándem (*FLT3*-ITD) o una mutación puntual en el dominio tirosina cinasa (TKD) (*FLT3*-TKD) que, en ambos casos, llevan a la activación constitutiva del receptor. En los pacientes de LMA en recaída o refractarios con mutaciones en *FLT3*, tanto ITD como TKD, se ha aprobado el uso en monoterapia del inhibidor de FLT3 gilteritinib. Estos inhibidores han recibido aprobación para todos los pacientes portadores de mutaciones *FLT3*, independientemente de las características citogenéticas. Además, existen otros fármacos dirigidos a estas mutaciones que están en fases finales de ensayo clínico y que presentan resultados muy prometedores (quizartinib, sorafenib, crenolanib, etc.) no solo en primera línea, sino también en fases más avanzadas o como tratamiento de mantenimiento.

De manera similar a *FLT3*, la detección de mutaciones en *IDH1* e *IDH2* mediante NGS también puede tener relevancia terapéutica. En este sentido, se están desarrollando ensayos clínicos para la aprobación de inhibidores de *IDH1* (enasidenib) e *IDH2* (ivosidenib), que ya se encuentran en fases muy avanzadas y que también podrían administrarse en primera línea. En fase más temprana de evaluación se encuentran otros tratamientos dirigidos como los inhibidores de la menina para los pacientes con reordenamiento *KMT2A* o mutación de *NPM1*¹⁸ y otro grupo de fármacos dirigidos contra las mutaciones de *TP53*¹⁹.

Como consecuencia de toda la innovación que se está produciendo en el campo de los fármacos dirigidos a dianas moleculares, el tratamiento de la LMA, que hasta no hace tanto tiempo era único para todos los pacientes, va a ser cada vez más personalizado. Tanto en el caso de nuevos diagnósticos como en los pacientes que presenten una recaída, será necesario realizar el análisis mutacional de forma rápida, ya que

el inicio del tratamiento deberá esperar a tener este resultado.

Agradecimientos

A la Sociedad Española de Hematología y Hemoterapia por su apoyo en la publicación de estas guías.

Financiamiento

Longwood Diagnostics apoyó la producción de las guías.

Conflicto de intereses

J.M. Alonso-Domínguez recibió honorarios por su participación como ponente, consultor o asesor de Astellas y Servier. B. Bellosillo-Paricio recibió honorarios por su participación como ponente, consultor o asesor de AstraZeneca, Janssen, Merck-Serono, Novartis, Roche, ThermoFisher, Pfizer y BMS, así como subvenciones para investigación de AstraZeneca, ThermoFisher, Roche Diagnostics, y Roche Farma. CBS recibió honorarios como ponente de Astellas y ThermoFisher. M.T. Gómez-Casares recibió honorarios por su participación como ponente, consultor o asesor de Novartis, Roche, GSK, Pfizer y BMS, así como subvenciones para investigación de Novartis, Astellas e Incyte. Los demás autores no tienen conflictos de intereses.

Consideraciones éticas

Protección de personas y animales. Los autores declaran que para esta investigación no se han realizado experimentos en seres humanos ni en animales.

Confidencialidad, consentimiento informado y aprobación ética. El estudio no involucra datos personales de pacientes ni requiere aprobación ética. No se aplican las guías SAGER.

Declaración sobre el uso de inteligencia artificial. Los autores declaran que no utilizaron ningún tipo de inteligencia artificial generativa para la redacción de este manuscrito.

Material suplementario

El material suplementario se encuentra disponible en DOI: 10.24875/SANGRE.25000001. Este material es

provisto por el autor de correspondencia y publicado online para el beneficio del lector. El contenido del material suplementario es responsabilidad única de los autores.

Referencias

- Shallis RM, Wang R, Davidoff A, Ma X, Zeidan AM. Epidemiology of acute myeloid leukemia: Recent progress and enduring challenges. *Blood Rev.* 2019;36:70-87.
- Khouri JD, Solary E, Abela O, Akkari Y, Alaggio R, Apperley JF, et al. The 5th edition of the World Health Organization Classification of Haematolymphoid Tumours: Myeloid and Histiocytic/Dendritic Neoplasms. *Leukemia.* 2022;36(7):1703-19.
- Arber DA, Orazi A, Hasserjian RP, Borowitz MJ, Calvo KR, Kvasnicka HM, et al. International Consensus Classification of Myeloid Neoplasms and Acute Leukemias: integrating morphologic, clinical, and genomic data. *Blood.* 2022;140(11):1200-28.
- Döhner H, Wei AH, Appelbaum FR, Craddock C, DiNardo CD, Dombret H, et al. Diagnosis and management of AML in adults: 2022 recommendations from an international expert panel on behalf of the ELN. *Blood.* 2022;140(12):1345-77.
- Chicano M, Carbonell D, Suárez-González J, Lois S, Ballesteros-Culebras M, Andrés-Zayas C, et al. Next generation cytogenetics in myeloid hematological neoplasms: detection of CNVs and translocations. *Cancers (Basel).* 2021;13(12):3001.
- Döhner H, Estey E, Grimwade D, Amadori S, Appelbaum FR, Büchner T, et al. Diagnosis and management of AML in adults: 2017 ELN recommendations from an international expert panel. *Blood.* 2017;129(4):424-47.
- Döhner K, Thiede C, Jahn N, Panina E, Gambietz A, Larson RA, et al. Impact of NPM1/FLT3-ITD genotypes defined by the 2017 European LeukemiaNet in patients with acute myeloid leukemia. *Blood.* 2020;135(5):371-80.
- van der Werf I, Wojtuszkiewicz A, Meggendorfer M, Hutter S, Baer C, Heymans M, et al. Splicing factor gene mutations in acute myeloid leukemia offer additive value if incorporated in current risk classification. *Blood Adv.* 2021;5(17):3254-65.
- Awada H, Durmaz A, Gurnari C, Kishtagari A, Meggendorfer M, Kerr CM, et al. Machine learning integrates genomic signatures for subclassification beyond primary and secondary acute myeloid leukemia. *Blood.* 2021;138(19):1885-95. Erratum in: *Blood.* 2022;139(9):1424-5.
- Angenendt L, Röllig C, Montesinos P, Martínez-Cuadrón D, Barragán E, García R, et al. Chromosomal abnormalities and prognosis in NPM1-mutated acute myeloid leukemia: a pooled analysis of individual patient data from nine international cohorts. *J Clin Oncol.* 2019;37(29):2632-42.
- Taube F, Georgi JA, Kramer M, Stasik S, Middeke JM, Röllig C, et al.; Study Alliance Leukemia (SAL). CEBPA mutations in 4708 patients with acute myeloid leukemia: differential impact of bZIP and TAD mutations on outcome. *Blood.* 2022;139(1):87-103.
- Ottensmeyer F, Mulet-Lázaro R, Beverloo HB, Erpelinck C, van Herk S, van der Helm R, et al. Atypical 3q26/MECOM rearrangements genocopy inv(3)/t(3;3) in acute myeloid leukemia. *Blood.* 2020;136(2):224-34.
- Kayser S, Hills RK, Langova R, Kramer M, Guijarro F, Sustkova Z, et al. Characteristics and outcome of patients with acute myeloid leukaemia and t(8;16)(p11;p13): results from an International Collaborative Study. *Br J Haematol.* 2021;192(5):832-42.
- Chilton L, Hills RK, Harrison CJ, Burnett AK, Grimwade D, Moorman AV. Hyperdiploidy with 49-65 chromosomes represents a heterogeneous cytogenetic subgroup of acute myeloid leukemia with differential outcome. *Leukemia.* 2014;28(2):321-8.
- Heuser M, Freeman SD, Ossenkoppele GJ, Buccisano F, Hourigan CS, Ngai LL, et al. 2021 Update on MRD in acute myeloid leukemia: a consensus document from the European LeukemiaNet MRD Working Party. *Blood.* 2021;138(26):2753-67.
- 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.
- Tazi Y, Arango-Ossa JE, Zhou Y, Bernard E, Thomas I, Gilkes A, et al. Unified classification and risk-stratification in Acute Myeloid Leukemia. *Nat Commun.* 2022;13(1):4622.
- Stein EM, Aldoss I, DiPersio JF, Stone RM, Arellano ML, Rosen G, et al. Safety and efficacy of menin inhibition in patients with MLL-rearranged and NPM1 mutant acute leukemia: a phase 1, first-in-human study of SNDX-5613 (AUGMENT 101). *Blood.* 2021;138(Suppl):699.
- Granowicz EM, Jonas BA. Targeting TP53-mutated acute myeloid leukemia: research and clinical developments. *Onco Targets Ther.* 2022;15:423-36.