

Caso 2. Paciente de 67 años con dolor abdominal y basofilia

Alasne Uranga¹, Carmen González¹, Jose Ramón Furundarena¹, Mercedes Rey², Carmen Lobo³, Naiara Robado¹, Nagore Argoitia¹, Nerea Uresandi¹, María Araiz¹

¹ Servicio de Hematología y Hemoterapia; ² Servicio de Inmunología; ³ Servicio de Anatomía Patológica. Hospital Universitario Donostia

► Motivo de consulta

Dolor abdominal en epigastrio, anorexia y pérdida de peso.

► Historia clínica

Se trata de un paciente de 67 años con antecedente de adenocarcinoma prostático tratado con cirugía y talasemia *minor*, que presenta desde hace varias semanas dolor abdominal en epigastrio junto a vómitos, anorexia, pérdida de peso y sensación de plenitud gástrica. El paciente se encuentra afebril, sin clínica infecciosa ni hemorrágica. A la exploración física destaca una palidez cutánea, no se palpan visceromegalias ni se objetivan otros hallazgos de interés.

► Pruebas complementarias

• **Bioquímica:** bilirrubina, creatinina e iones normales. Urato: 7,5 mg/dL; colesterol: 118 mg/dL; LDH: 926 U/L. Fosfatasa alcalina: 88 U/L; gamma-GT: 25 U/L; AST/GOT: 17 U/L; ALT/GPT: 20 U/L. Folatos: 3,8 ng/mL; vitamina B₁₂: > 1.000 pg/mL. Hierro: 249 µg/dL; saturación transferrina: 87,1%; transferrina: 200 mg/dL; ferritina: 1.205,7 µg/L. Triptasa: 33,8 µg/L. IgE: 26,7.

• **Hemograma.** Hematíes: $3.270 \times 10^6/\mu\text{L}$; **hemoglobina (Hb): *7 g/dL**; hematocrito: *22,3%; volumen corpuscular medio (VCM): *68,2 fL; Hb corpuscular media (HCM): *21,4 pg; concentración de HCM (CHCM): *31,4 g/dL; amplitud de distribución eritrocitaria (RDW): *18,2% C.V.; **plaquetas: *37 $\times 10^9/\text{L}$; leucocitos: *64,39 $\times 10^9/\text{L}$.** Fórmula leucocitaria al microscopio: neutrófilos *5%, $3,22 \times 10^9/\text{L}$; linfocitos *13%, $8,37 \times 10^9/\text{L}$; monocitos 4%, $2,576 \times 10^9/\text{L}$; eosinófilos 4%, $2,576 \times 10^9/\text{L}$; **basófilos *13%, *8,371 $\times 10^9/\text{L}$;**

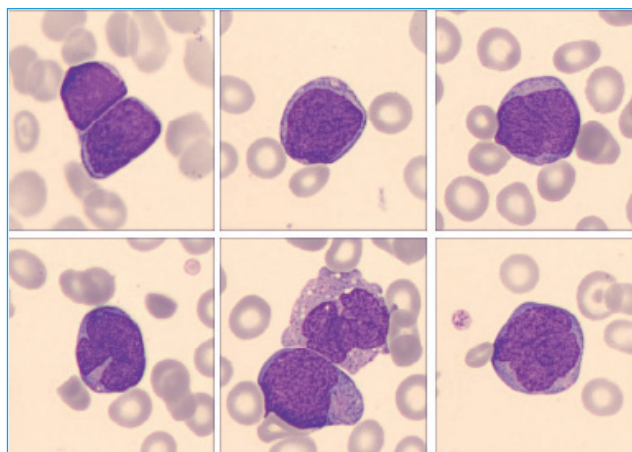


Figura 1. Sangre periférica: células blásticas de tamaño mediano/grande, con escotadura ocasional (MGG $\times 100$). Imágenes obtenidas mediante CellaVision®.

mielocitos *2%, $1,288 \times 10^9/\text{L}$; promielocitos *1%, $0,644 \times 10^9/\text{L}$; **blastos *56%, *36,058 $\times 10^9/\text{L}$.**

• **Morfología de sangre periférica (SP).** Presencia de mielemia y un 56% de células de aspecto blástico, heteromorfas, observándose una doble población:

– Por un lado, una población (**Figura 1**) de talla media/grande con elevada RNC (relación núcleo-citoplasma), núcleo central con escotadura ocasional y cromatina inmadura con o sin nucléolo visible y escasa cantidad de citoplasma de aspecto hialino.

– Por otro lado, se observa una segunda población mayoritaria (**Figura 2**) de talla media con RNC bastante elevada, núcleo habitualmente escotado/lobulado con frecuente nucléolo y citoplasma basófilo con gruesos gránulos basófilos y aisladamente con tonalidad anaranjada.

Se valora como basófilos un 13% de las células de aspecto también más inmaduro de lo habitual pero con una segmentación y granulación que recuerda al basófilo y como eosinófilos un 4% de las células que se muestran en ocasiones con hipogranulación e in-

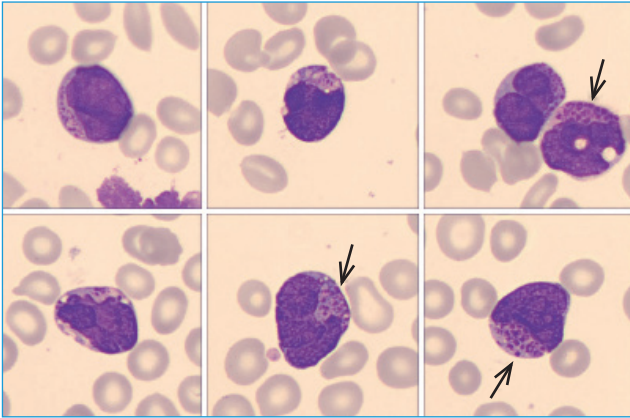


Figura 2. Sangre periférica: población blástica mayoritaria con el núcleo habitualmente escotado/lobulado y citoplasma con gruesos gránulos basófilos (flechas) (MGG $\times 100$). Imágenes obtenidas mediante CellaVision®.

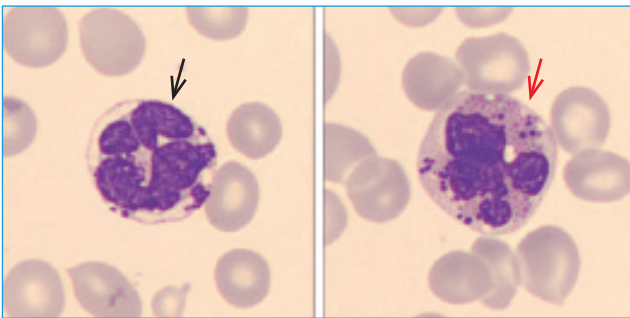


Figura 3. Basófilo desgranulado (flecha negra) y eosinófilo hipogranulado, con vacuolas y granulación preeosinófila (flecha roja) (MGG $\times 100$). Imágenes obtenidas mediante CellaVision®.

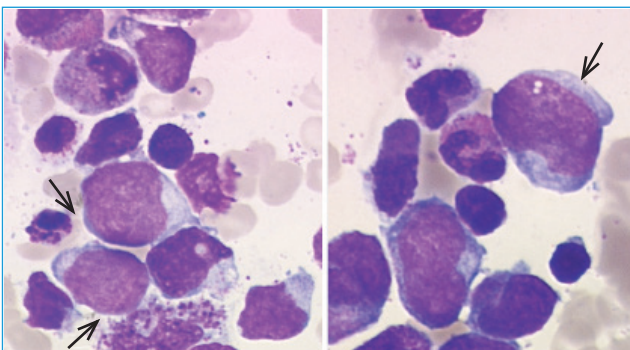


Figura 4. Médula ósea: blastos de tamaño intermedio-grande (flechas) (MGG $\times 100$).

cluso algunos de ellos granulación preeosinófila y vacuolas (**Figura 3**).

- **Coagulación:** INR 1,26, tiempo de tromboplastina parcial activado (TTPA) y fibrinógeno normales.
- **Ecografía abdominal:** sin evidencia de patología. Ante estos hallazgos, se realiza **estudio medular:**

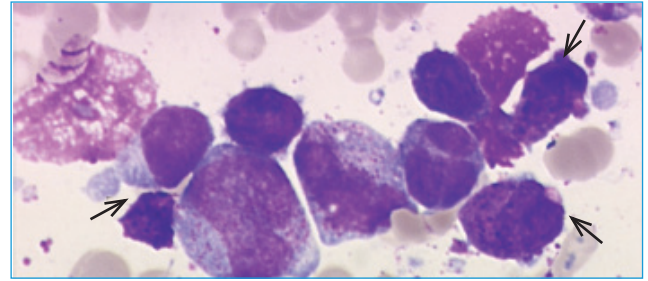


Figura 5. Médula ósea: población en diferentes estadios madurativos y tamaño variable, con núcleos ovalados o lobulados y citoplasma con gránulos basófilos gruesos (flechas) (MGG $\times 100$).

- **Mielograma:** grumos y material extendido claramente hipercelulares, con presencia de un 38,8% de blastos de tamaño intermedio-grande, RNC alta, núcleo ovalado con la cromatina fina con o sin nucléolo visible y citoplasma basófilo que en algunos casos presenta granulación visible; no se ven bastones de Auer (**Figura 4**).

Serie mieloide en todos los estadios madurativos y con marcadas alteraciones morfológicas. La serie granulocítica neutrófila presenta promielocitos de gran tamaño y neutrófilos con granulación disminuida. La serie eosinófila se encuentra aumentada (17,4%), en diferentes estadios madurativos, con granulación preeosinófila, formas macrocíticas, con frecuencia hipogranuladas y/o con vacuolas.

Se observa un 19,4% de células en diferentes estadios madurativos con tamaño muy variable, algunos muy grandes, RNC variable, núcleos ovalados o lobulados y citoplasma con gránulos basófilos gruesos en mayor o menor cantidad. Es muy difícil establecer si estas células corresponden a basófilos o mastocitos (**Figura 5**).

- **Biopsia de médula ósea (MO):** médula hematopoyética hiper celular que muestra un borramiento completo de la grasa. Presenta celularidad de aspecto inmaduro blástico constituida por células con núcleos discretamente vesiculosos, nucléolo y escaso citoplasma, que se observan en áreas paratrabeculares y centrales de la médula; el estudio fenotípico muestra positividad para mieloperoxidasa y CD13 abundante en dichas células. Con CD34 se observa positividad alrededor de 20 células por CGA (**Figura 6**).

- **Citometría de flujo (CMF).** Se detectan diversos tipos de células inmaduras (**Figura 7**):

- Un 8% se pueden adscribir al linaje mieloide, presentando un fenotipo aberrante CD34+/CD117+/CD45+*low*/MPO-/CD13+/CD33+/HLA-DR+/CD123+/CD56+ parcial.
- Por otra parte, se detecta un 22% de células inmaduras que corresponden a basófilos en madura-

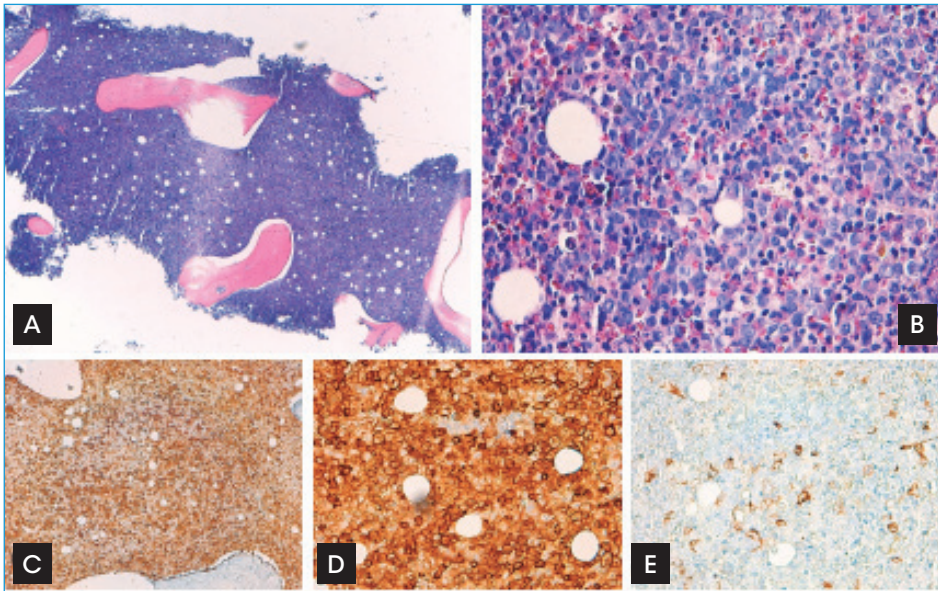


Figura 6. Biopsia de médula ósea. Hipercelular, se observa celularidad inmadura en áreas paratrabeculares y centromedulares MPO+, CD13+. Con CD34 se observa positividad de alrededor de 20 células por CGA. A: panorámica HyE; B: HyE $\times 40$; C: mieloperoxidasa $\times 10$; D: CD13 $\times 40$; E: CD34 $\times 40$.

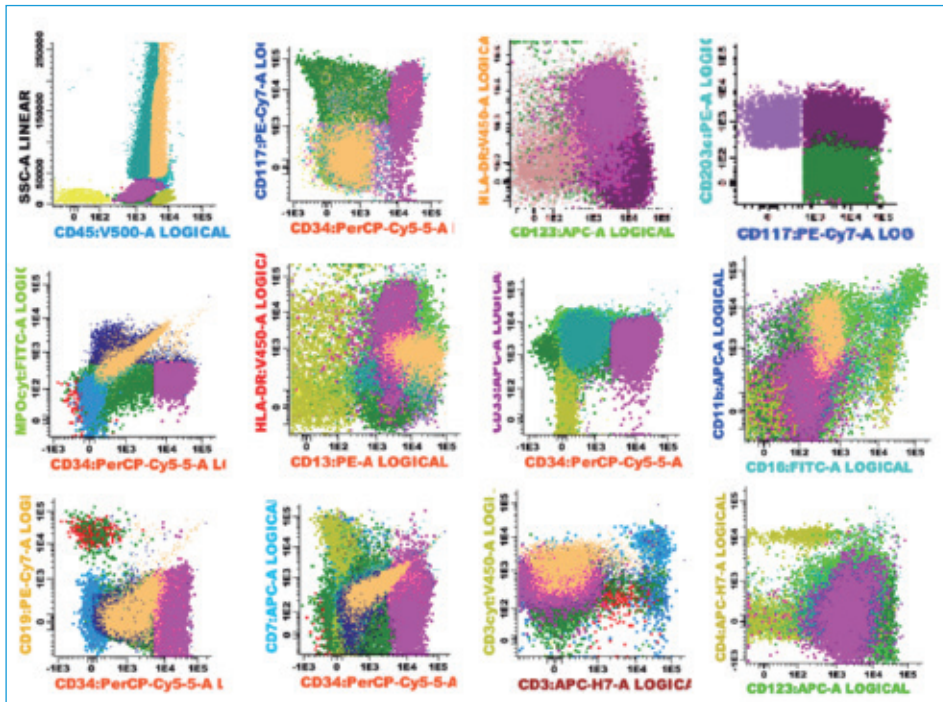


Figura 7. Estudio inmunofenotípico de médula ósea. Se observan diversas poblaciones blásticas.

ción (CD117+/CD34-/CD45+low/MPO-/CD123++/CD203c+/HLA-DR-/CD13+/CD33+) y un 14% de células inmaduras son precursoras de mastocitos (CD117++/HLA-DR-/CD203c+/-/CD123+).

– Adicionalmente, se detecta un 2% de células inmaduras CD34+ sin clara diferenciación hacia un linaje determinado y un 10% de células CD123+/HLA-DR-/CD45+low/CD203c+/CD117-/CD34-, que corresponden probablemente a basófilos maduros.

• **Cariotipo:** 47,XY,t(9;22)(q34;q11),inv(16)(p13q22),+21[20] (Figura 8).

Se detecta en un 100% de las metafases translocación balanceada entre los brazos largos de los cromosomas 9 y 22, delección del brazo largo del cromosoma 16, sin poder descartar que se trate de una inversión del cromosoma 16, y trisomía del cromosoma 21.

• **Hibridación *in situ* fluorescente (FISH):** se objetiva reordenamiento *BCR-ABL1* positivo en un 95% de los núcleos y 30% de núcleos con inversión o translocación del cromosoma 16.

• **Biología molecular.** RT-PCR-cuantitativa a tiempo real:

– *BCR-ABL* p190 t(9;22) 30% ratio.

– *CBF β -MYH11* – inv(16)(p13q22)/t(16;16)(p13;q22)

– positivo tipo C.

– *FLT3-ITD*, *FLT3-D835Y*, *NPM1*, exón 8 KIT, exón 17 KIT, *FIP1L1-PDGFR α* , *TP53*: negativos/no mutados.

➤ Diagnóstico

Leucemia aguda mieloide (LAM) *BCR-ABL1* positivo *de novo* versus crisis blástica (CB) de leucemia mieloide crónica (LMC-CB).

> Discusión

Ante los hallazgos del estudio medular con la presencia de 2 alteraciones citogenéticas recurrentes en el cariotipo, el diagnóstico diferencial inicial lo comprenden la LAM con $\text{inv}(16)(\text{p}13.\text{q}22)$ o $\text{t}(16;16)(\text{p}13.1;\text{q}22)$; *CBFB-MYH11*, la LAM *BCR-ABL1* positiva y la CB de LMC.

Las características básicas de leucemogénesis según el modelo de Gilliland y Griffin⁽¹⁾ son: la inhibición de la diferenciación y apoptosis (causada por una mutación de clase II), como el evento inicial de la leucemia, se-

guido de la adquisición de una ventaja proliferativa (debido a una mutación de clase I). El *BCR-ABL1* se ha descrito en la LAM junto a distintas mutaciones de clase II, pero aún hay pocos casos descritos en la literatura con la $\text{inv}(16)$ como para entender con certeza su patogénesis. Al analizar los casos descritos, parece que hay cierto predominio masculino y los pacientes tienden a presentar edades más avanzadas que en la LAM $\text{inv}(16)$. Algunos de ellos han sido etiquetados de LMC en fase crónica (LMC-FC) que progresan a CB adquiriendo la $\text{inv}(16)(\text{p}13\text{q}22)$, en estos casos es más frecuente el transcrito p210; otros casos se describen como LAM *de novo* en la que ambas alteraciones se presentan simultáneamente (siendo más habitual el transcrito p190) y, por último, raramente se ha descrito que la $\text{inv}(16)$ preceda al *BCR-ABL1*^(2,3).

A pesar de que en la última revisión de la Organización Mundial de la Salud (OMS) de 2016 se especifica que la presencia de una alteración citogenética recurrente como la $\text{inv}(16)$ define dichas entidades y prevalece sobre el diagnóstico de LAM *BCR-ABL1*, en el caso que se presenta, al analizar los resultados de la FISH y comparar la proporción de reordenamiento *BCR-ABL* respecto a la de la $\text{inv}(16)$, da la impresión de que la $\text{inv}(16)$, detectada en un 30% de los núcleos, pudiera tratarse de un evento subclonal, por lo que el diagnóstico diferencial se centra principalmente en la LAM *BCR-ABL1* positiva versus CB de LMC.

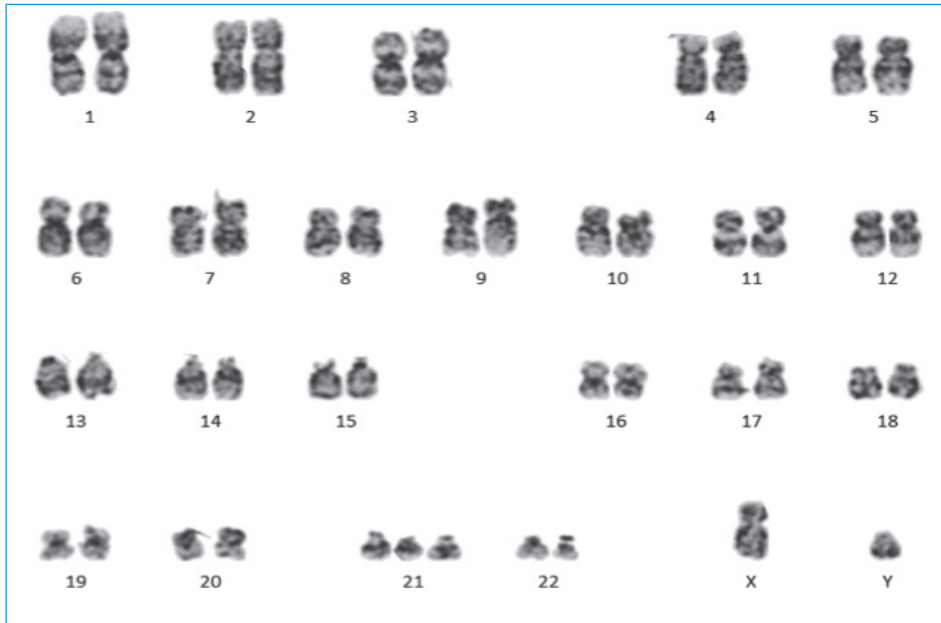


Figura 8. Cariotipo de médula ósea: 47,XY,t(9;22)(q34;q11),inv(16)(p13q22),+21[20].

> Tratamiento y evolución

Ante las posibilidades diagnósticas, se inicia hidroxurea como citorreducción y posteriormente dasatinib 140 mg/día. Tras 5 semanas de tratamiento, aunque presenta descenso de la cifra de blastos en SP, en el estudio medular persiste blastosis (42%), con PCR *BCR-ABL* (p190) 0,09% y detección de $\text{inv}(16)$ por FISH en 20% de los núcleos. Asimismo, se realiza estudio de mutaciones en dominio cinasa *BCR-ABL* (NGS) y no se detectan.

Se decide cambiar de estrategia a quimioterapia (QT) intensiva y recibe tratamiento de inducción con idarubicina y citarabina, suspendiéndose dasatinib. La respuesta obtenida tras la inducción fue: respuesta completa (RC) morfológica con enfermedad mínima residual (EMR) < 0,01% por CMF, cariotipo normal, FISH $\text{inv}(16)$ -, FISH *BCR/ABL*- con PCR *BCR-ABL* p190: 0,0001%.

Recibe 2 bloques de consolidación manteniendo respuesta morfológica y molecular con *BCR-ABL* p190 indetectable por PCR, aunque *CBFB-MYH11* - $\text{inv}(16)(\text{p}13\text{q}22)/\text{t}(16;16)(\text{p}13;\text{q}22)$ - positivo tipo C. Se somete a trasplante de progenitores hematopoyéticos (TPH) alogénico de donante no emparentado (DNE), HLA 10/10, acondicionado con esquema de intensidad reducida (fludarabina y busulfán), persistiendo *CBFB-MYH11* positivo en la valoración medular del día +100.

Durante años se ha planteado el debate de si realmente existía la entidad diagnóstica de LAM con t(9;22)(q34;q11) o simplemente se trataba de una LMC-CB con una FC previa asintomática y rápida progresión. La mayoría de las LMC presentan una fase de aceleración (FA) que precede al desarrollo de la CB, pero en un 25% de los pacientes el inicio de la CB es agudo sin una fase de aceleración previa. Con el transcurso de los años se han disipado las dudas sobre su existencia con numerosos análisis retrospectivos de casos y finalmente en la nueva clasificación de la OMS de 2016⁽⁴⁾ se ha definido la LAM con *BCR-ABL1* como entidad provisional dentro de la categoría de LAM con alteraciones citogenéticas recurrentes, a pesar de ser una entidad muy rara con una incidencia del 0,5-3% entre las LAM de nuevo diagnóstico^(2,4-8).

El diagnóstico diferencial entre la LAM *BCR-ABL1* y la LMC-CB primaria, ambas entidades infrecuentes, supone un gran reto diagnóstico. En los últimos años se han publicado múltiples trabajos con el fin de establecer las características clínicas, morfológicas, citogenéticas y/o moleculares que nos permitan discernir entre ambas entidades^(2,7). Según la serie publicada por Soupir *et al.*⁽⁷⁾, en la LAM *BCR-ABL1* es menos frecuente la esplenomegalia, no suele acompañarse habitualmente de basofilia (> 2%) en SP o MO, la ratio mielo/eritroide en MO es menor que en la LMC y puede expresar el transcrito p190 *BCR-ABL*, muy poco frecuente en las LMC-CB.

Bacher y su grupo⁽⁹⁾, así como Berger⁽¹⁰⁾, sugieren que la presencia del cromosoma Ph+ en menos del 100% de las metafases mediante cariotipo convencional es criterio mayor para el diagnóstico de la LAM *BCR-ABL1*. El grupo alemán⁽²⁾ afina este criterio según sus resultados, de forma que añaden que, a pesar de que se presente en el 100% de las metafases, la ausencia de basofilia y la presencia de alteraciones citogenéticas típicas de LAM tales como un cariotipo complejo o la delección del cromosoma 7 son muy sugestivas de LAM *BCR-ABL1*. En este sentido, propone un algoritmo diagnóstico para el diagnóstico diferencial entre ambas entidades (Figura 9).

En el caso presentado, la basofilia junto con cromosoma Ph+ en el 100% de las metafases del cariotipo apoyan el diagnóstico de LMC-CB. Sin embargo, la falta de evidencia de un proceso hematológico previo, la ausencia de esplenomegalia, así como la positividad para el transcrito p190 inclinan la balanza hacia la LAM *BCR-ABL1*.

En el trabajo publicado por Neuendorff *et al.*⁽²⁾ se analizan todos los casos de LAM *BCR-ABL1* publicados en la literatura desde 1975 junto a los casos recopilados en su centro desde 1998, un total de 126. Basándose en los criterios de clasificación de la OMS de 2016, se observa que la mayoría de las LAM *BCR-ABL1* pertenecen al subgrupo LAM-NOS (38%), seguido de LAM con cambios relacionados con mielodisplasia (32,5%) y LAM con alteraciones citogenéticas recurrentes (particularmente las leucemias *core binding factor* que suponen un 16,7% de los casos). Dentro de este último subgrupo, la inv(16) es la alteración citogenética recurrente más frecuentemente reportada (17/30 casos). Sin embargo, la inv(16) no está restringida a las LAM, ya que también puede encontrarse en las LMC-CB^(11,12), por lo que una vez más es difícil la distinción entre ambas entidades en los casos con inv(16). La escasa frecuencia del transcrito p190 en las LMC-CB o FA con inv(16), frente al 53% de las LAM inv(16) con dicho transcrito^(2,3) parece que pudiera ser de ayuda. En este sentido, el caso que se expone también parece acercarse al diagnóstico de LAM *BCR-ABL1* p190 con inv(16).

En la literatura las LAM *BCR-ABL1* han sido consideradas como leucemias de alto riesgo y alta quimioresistencia, y así se contempla en la estratificación pronóstica de la European Leukemia Net (ELN 2017), ya que las LAM con t(9;22)(q11;q34); *BCR-ABL1* se sitúan en el grupo de pronóstico adverso⁽⁸⁾. No obstante, publicaciones recientes⁽¹³⁾ proponen la necesidad de considerar no solo la presencia del *BCR/ABL* como criterio de alto riesgo, ya que los pacientes con alteraciones citogenéticas de buen pronóstico acompañantes (principalmente inv16 y NPM1, CEBPA, que según la OMS 2016⁽¹⁴⁾ clasificarían a estos pacientes en grupos de riesgo favorable) presentan largas supervivencias con tratamiento estándar (QT intensiva +/- ITK en monoterapia) sin necesidad de TPH^(2,3,13), sugiriendo que la coexistencia del *BCR-ABL* no altera el pronóstico favorable en estos subgrupos. Es por ello que plantean que el curso clínico de la LAM *BCR-ABL1* no viene determinada por el *BCR-ABL*, sino por otras alteraciones citogenéticas/moleculares de alto riesgo a las que se asocia frecuentemente⁽¹³⁾.

El tratamiento con inhibidores de la tirosina cinasa (ITK) en monoterapia es una opción terapéutica de las LMC-CB previa al alo-TPH. Aunque no existe consenso sobre cuál es el tratamiento estándar para las LAM *BCR-ABL1*, en los escasos trabajos publicados se ha visto que los ITK en monoterapia no inducen respues-

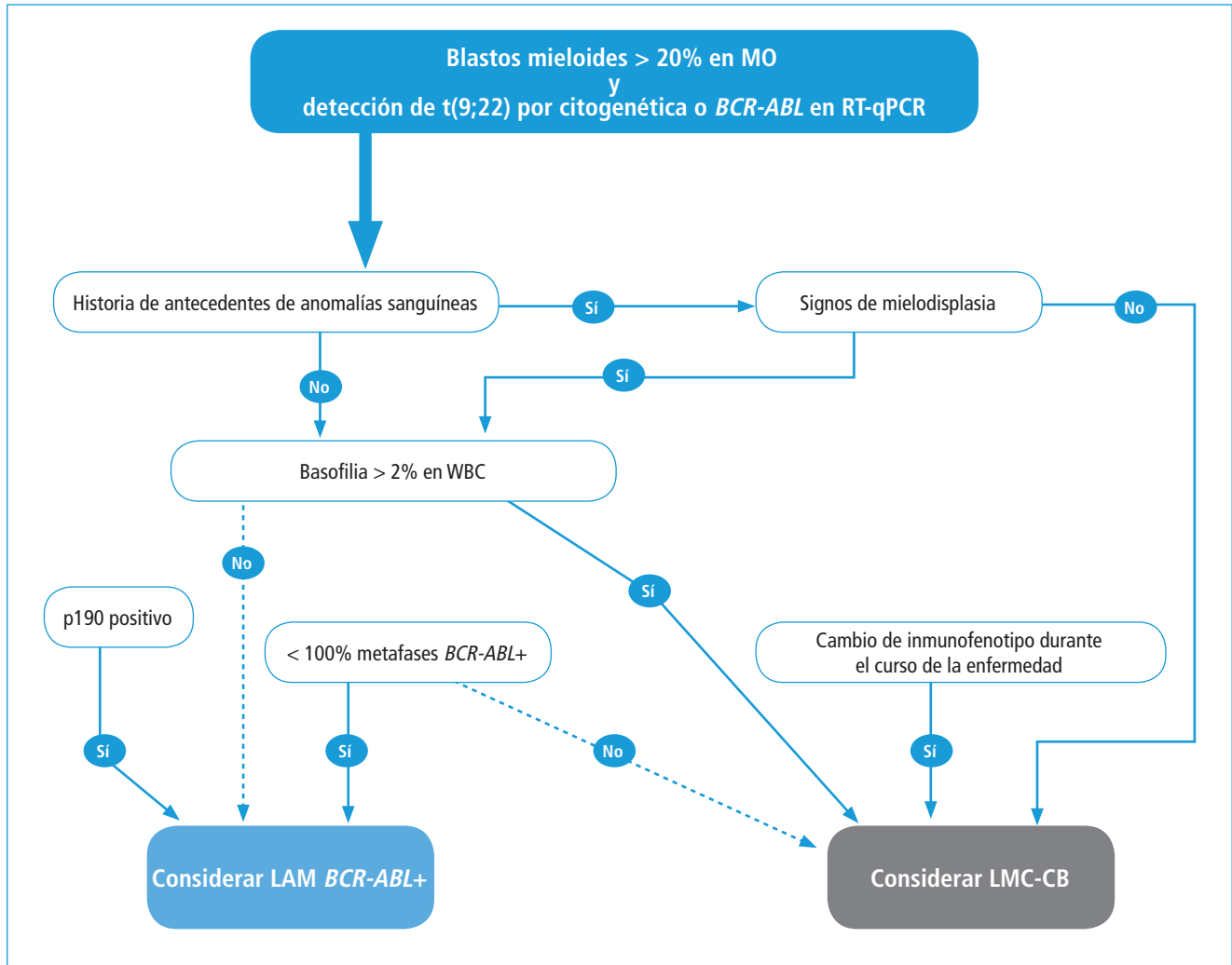


Figura 9. Algoritmo diagnóstico LAM *BCR-ABL1* versus LMC-CB. Traducido de Neuendorff *et al.* Ann Hematol. 2016. MO: médula ósea; LAM: leucemia aguda mieloide; LMC-CB: crisis blástica de leucemia mieloide crónica; WBC: *white blood cells*.

tas mantenidas que permitan controlar la enfermedad. Sin embargo, pueden beneficiarse de la adición de ITK a la quimioterapia estándar de LAM, seguido –si es factible– de un alo-TPH. Los pacientes con *inv(16)* acompañado de *BCR-ABL+* también se benefician de regímenes de quimioterapia intensiva más ITK⁽³⁾ según algunos trabajos, mientras que otros sugieren que la indicación de aloTPH en 1ª RC sería cuestionable particularmente en presencia de alteraciones genéticas favorables y/o ausencia de datos de alto riesgo⁽¹³⁾.

Entre los distintos ITK, en este caso se escogió dasatinib, ITK de segunda generación y tratamiento de elección de la LMC-CB. Ante la ausencia de respuesta tras 5 semanas en monoterapia, se decidió combi-

narlo con QT intensiva seguida de alo-TPH.

El orden de aparición de las mutaciones y la célula donde se originan determinan el fenotipo de la enfermedad. La evolución con el tratamiento puede dar alguna pista si durante la evolución se erradican algunos de estos marcadores y persiste el otro. En el caso que se presenta, con ITK en monoterapia no se objetiva respuesta (hematológica, citogenética ni molecular). Tras la adición de QT de inducción con *Ida Ara-C* (3 × 7) se obtiene respuesta hematológica completa (RHC) con respuesta citogenética completa (RCC) y molecular mayor (RMM). Este tipo de remisiones no suelen observarse en LMC-CB, lo que iría a favor del diagnóstico de LAM *BCR-ABL1*.

► Para recordar

- La última clasificación de la OMS de 2016 establece como entidad diagnóstica provisional la LAM *BCR-ABL1* a pesar de su baja incidencia.
- La LMC-CB es la entidad frente a la que plantea mayores dudas diagnósticas. El diagnóstico diferencial es vital de cara a escoger el régimen terapéutico más adecuado.
- Cada vez son más los trabajos que se publican intentando definir características (clínicas, morfológicas, citogenéticas y moleculares) que ayuden a su diagnóstico diferencial. Es necesaria la correcta caracterización de estos casos y, para ello, disponer de técnicas estandarizadas y comparables entre distintos laboratorios.
- Según ELN 2017 se considera una enfermedad de pronóstico adverso, sin embargo, publicaciones recientes abogan por la necesidad de tener en cuenta las alteraciones citogenéticas/moleculares concurrentes que pueden influir en la respuesta a tratamiento así como supervivencia de estos pacientes.
- A pesar de que no existe un régimen estándar consensuado de tratamiento, parece que la combinación de ITK junto con esquemas de QT intensiva de tipo LAM seguido de alo-TPH (si procede) pudiera ser la actitud más aceptada por la comunidad científica en este momento.

► Bibliografía

- Gilliland DG. Molecular genetics of human leukemias: new insights into therapy. *Semin Hematol*. 2002 Oct;39(4 Suppl 3):6-11.
- Neuendorff NR, Burmeister T, Dörken B, Westermann J. BCR-ABL-positive acute myeloid leukemia: a new entity? Analysis of clinical and molecular features. *Ann Hematol*. 2016;95:1211-21.
- Salem A, Loghavi S, Tang G, Huh YO, Jabbour EJ, Kantarjian H, et al. Myeloid neoplasms with concurrent BCR-ABL1 and CBFB rearrangements: a series of 10 cases of a clinically aggressive neoplasm. *Am J Hematol*. 2017;92:520-8.
- 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;127:2391-405.
- Keung YK, Beaty M, Powell BL, Molnar I, Buss D, Pettenati M. Philadelphia chromosome positive myelodysplastic syndrome and acute myeloid leukemia-retrospective study and review of literature. *Leuk Res*. 2004;28(6):579-86.
- Paietta E, Racevskis J, Bennett JM, Neuberg D, Cassileth PA, Rowe JM, Wiernik PH. Biologic heterogeneity in Philadelphia chromosome-positive acute leukemia with myeloid morphology: the Eastern Cooperative Oncology Group experience. *Leukemia*. 1998;12(12):1881-5.
- Soupir CP, Vergilio JA, Dal Cin P, Muzikansky A, Kantarjian H, Jones D, et al. Philadelphia chromosome-positive acute myeloid leukemia: a rare aggressive leukemia with clinico-pathologic features distinct from chronic myeloid leukemia in myeloid blast crisis. *Am J Clin Pathol*. 2007;127(4):642-50.
- 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;129:424-47.
- Bacher U, Haferlach T, Alpermann T, Zenger M, Hochhaus A, Beelen DW, et al. Subclones with the t(9;22)/BCR-ABL1 rearrangement occur in AML and seem to cooperate with distinct genetic alterations. *Br J Haematol*. 2011;152(6):713-20.
- Berger R. Differences between blastic chronic myeloid leukemia and Philadelphia chromosome-positive acute leukemia. *Leuk Lymphoma*. 1993;11(Suppl1):235-7.
- Merzianu M, Medeiros LJ, Cortes J, Yin C, Lin P, Jones D, et al. Inv(16)(p13q22) in chronic myelogenous leukemia in blast phase: a clinicopathologic, cytogenetic, and molecular study of five cases. *Am J Clin Pathol*. 2005;124(5):807-14.
- Wu Y, Slovak ML, Snyder DS, Arber DA. Coexistence of inversion 16 and the Philadelphia chromosome in acute and chronic myeloid leukemias: report of six cases and review of literature. *Am J Clin Pathol*. 2006;125(2):260-6.
- Neuendorff NR, Hemmati P, Arnold R, et al. BCR-ABL+ acute myeloid leukemia: are we always dealing with a high-risk disease? *Blood Advances*. 2018;2(12):1409-1411.
- Swerdlow SH, Campo E, Harris NL, et al. Acute myeloid leukaemia and related precursor neoplasms. In: Swerdlow SH, Campo E, Harris NL, et al., eds. *WHO Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues. WHO Classification of Tumours. Vol 2 Revised 4th ed.* Lyon, France: IACR; 2017:140-141.