

Bibliografía

- Spano JP, Costagliola D, Katlama C, Mounier N, Oksenhendler E, Khayat D. AIDS-related malignancies: state of the art and therapeutic challenges. *J Clin Oncol* 2008; 26: 4834-42.
- Arzoo KK, Bu X, Espina BM, Seneviratne L, Nathwani B, Levine AM. T-cell lymphoma in HIV-infected patients. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2004; 36: 1020-7.
- Gaulard P, Jaffe ES, Krenacs L, Macon WR. Hepatosplenic T-cell lymphoma. En: Swerdlow SH, et al. (eds.). *WHO Classification of tumours of haematopoietic and lymphoid tissues*. Lyon: IARC Press; 2008. p. 292-3.
- MacKey AC, Green L, Liang LC, Dinndorf P, Avigan M. Hepatosplenic T cell lymphoma associated with infliximab use in young patients treated for inflammatory bowel disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2007; 44: 265-7.
- Macon WR, Levy NB, Kurtyn PJ, Salhany KE, Elkhalfa MY, Casey TT, et al. Hepatosplenic alphabeta T-cell lymphomas: a report of 14 cases and comparisons with hepatosplenic gammadelta T-cell lymphomas. *Am J Surg Pathol* 2001; 25: 285-96.
- Bonnet F, Chêne G. Evolving epidemiology of malignancies in HIV. *Curr Opin Oncol* 2008; 20: 534-40.
- Rivera JM, Navarro JT. Human immunodeficiency virus-related non-Hodgkin's lymphoma. *Haematologica* 2008; 93: 1129-32.
- De Leval L, Gaulard P. Pathobiology and molecular profiling of peripheral T-cell lymphomas. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program* 2008; 2008: 272-9.
- Vega F, Medeiros J, Gaulard P. Hepatosplenic and other $\gamma\delta$ T-cell lymphomas. *Am J Clin Pathol* 2007; 127: 869-80.

CASO 6

LEUCEMIA AGUDA LINFOIDE T CON MARCADORES MIELOIDES

M. CAMÓS¹, T. TOLL¹, S. RIVES¹, A. CATALÀ¹, M. PÉREZ-IRIBARNE², R. BERRUECO¹, N. CONDE¹, A. QUINTERO¹, E. TUSET³, J. ESTELLA¹

¹Servicio de Hematología y ²Laboratorio de Genética. Hospital Sant Joan de Déu. Esplugues de Llobregat (Barcelona). ³Laboratorio de Hematología. ICO-Hospital Universitari Dr. Josep Trueta. Girona

Motivo de consulta: Niño de 10 años de edad que consulta por aparición en los últimos 5 días de tumores laterocervicales, sin fiebre ni síndrome tóxico acompañante.

Historia clínica: El paciente presentaba como único antecedente personal un testículo en ascensor pendiente de intervención quirúrgica con analítica preoperatoria normal dos meses antes del ingreso.

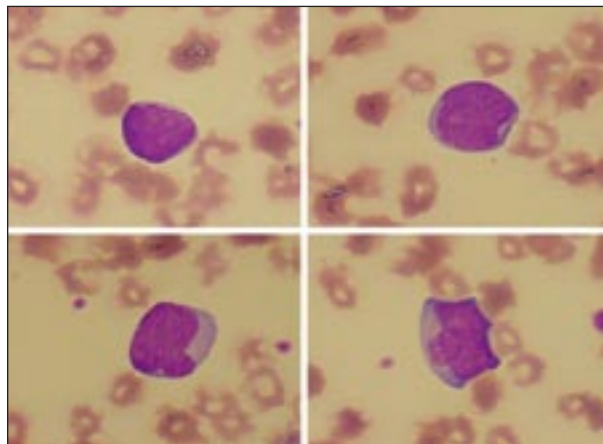


Figura 1. Sangre periférica: blastos de pequeño y mediano tamaño, núcleo de forma irregular y cromatina inmadura con nucléolos visibles y citoplasma sin granulación. (May-Grünwald-Giemsa).

Exploración física: Estado general conservado con palidez mucosa y cutánea. Mazacote adenopático latero-cervical bilateral de palpación no dolorosa de 8-10 cm de diámetro. No visceromegalias ni otras alteraciones destacables a la exploración.

Exploraciones complementarias:

Hemograma: Hemoglobina: 64 g/L; plaquetas: $287 \times 10^9/L$; leucocitos: $4,5 \times 10^9/L$ (82% blastos, 1% neutrófilos segmentados, 15% linfocitos, 2% monocitos).

Morfología de sangre periférica: 82% de células inmaduras de pequeño o mediano tamaño, con núcleo de forma redondeada o irregular de cromatina inmadura con nucléolos visibles y escaso citoplasma sin granulación (Figura 1).

Bioquímica: normal, salvo LDH 717 UI/L (normal < 550 UI/L).

Coagulación: tiempo de protrombina: 83%; TTPa: 21,6 segundos; fibrinógeno: 2,2 g/L.

Serologías: negativas para VIH, VHC, VHB, CMV y VEB.

Pruebas de imagen: la Rx de tórax fue normal, así como el ecocardiograma. La ecografía abdominal mostró una hepatomegalia leve sin esplenomegalia.

Estudio de LCR: líquido acelular con bioquímica normal.

Aspirado medular: celularidad abundante con práctica ausencia de las series granulocítica, eritroide y megacariocítica. Infiltración por un 95% de células blásticas de características similares a las descritas en sangre periférica (Figura 2A).

Citoquímica en médula ósea: Mieloperoxidasa: negativa en la población blástica. Negro Sudán: tinción negativa en los blastos. PAS: positividad granular citoplasmática en 15% de los blastos. Fosfatasa áci-

da: positividad difusa débil en la totalidad de los blastos (Figuras 2: B-C).

Inmunofenotipo de médula ósea por citometría de flujo: 90% de infiltración por células inmaduras (CD45+d, CD34++, CD123+, HLA-DR+ heterogéneo) con expresión de marcadores de línea linfóide T (CD3c+, CD3s-/+, CD5++, CD7++, CD2-/+) y positividad para antígenos de línea mieloide (CD117+het, CD33++, CD15++) y CD135. El resto de marcadores linfoides T (CD4, CD8, CD1a) y mieloides, así como de línea linfóide B, eritroide y megacariocítica fueron negativos. Se identificaba una subpoblación de blastos (25%) de pequeño tamaño, menor expresión de CD34, HLA-DR, CD117 y CD33 pero una mayor expresión de CD2 (Figura 3).

Estudios citogenéticos: 1) **Cariotipo de médula ósea:** 45,XY, del (5q), -7 [3] 46,XY, del (5q), del (7q) [14]. 2) **Estudios de FISH:** Gen *MLL* normal. El estudio del cromosoma 7 mediante la sonda LSI 7q mostró un 16% de núcleos con monosomía 7 y un 80% con deleción 7q31. La sonda LSI 5q31 mostró una monosomía 5 y una deleción 5q31 en el 15% y 83% de los núcleos analizados, respectivamente.

Estudios moleculares: 1) **PCR del gen quimérico CBFβ-MYH11:** negativa. **PCR del gen quimérico RUNX1-RUNX1T1:** negativa. **PCR del gen de fusión BCR-ABL:** negativa (isoforma p190 y p210). **PCR de cribado de mutaciones del gen FLT3:** no detección de duplicación

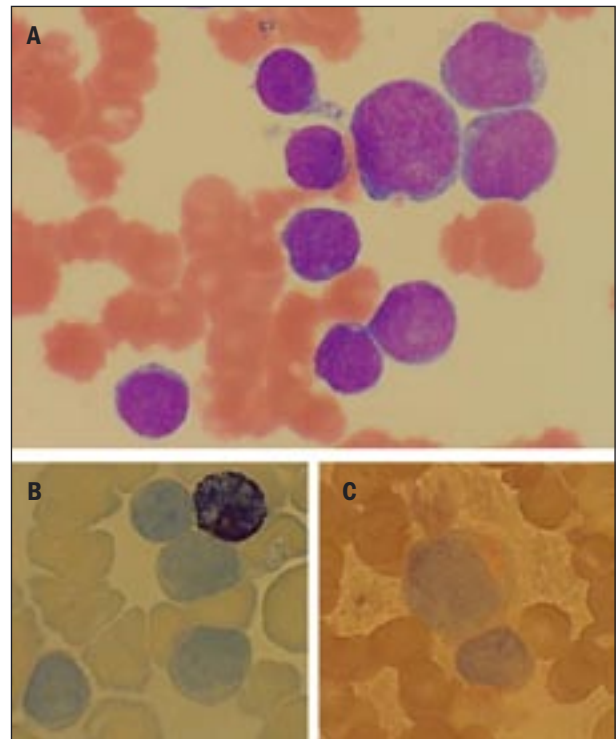


Figura 2. Médula ósea: A: May-Grünwald-Giemsa: detalle de los blastos de diferente tamaño en médula. B: Citoquímica: mieloperoxidasa negativa en los blastos. C: Citoquímica: fosfatasa ácida débilmente positiva en el 100% de los blastos.

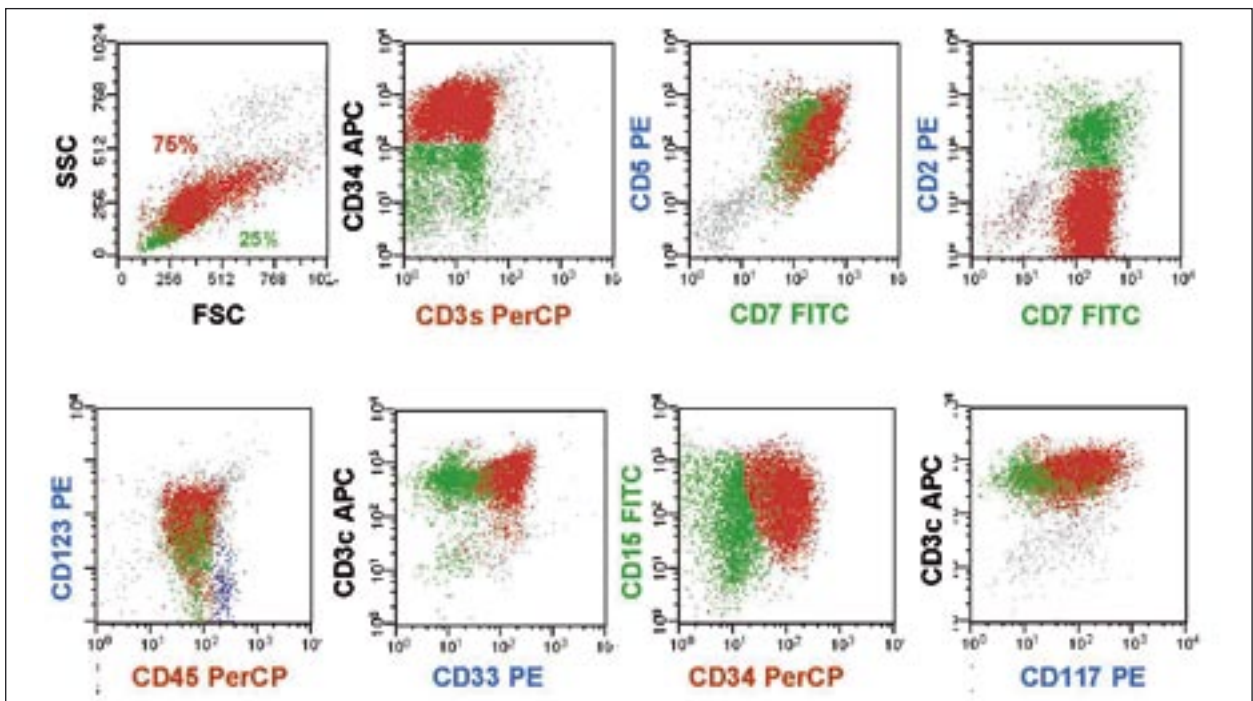


Figura 3. Estudio de médula ósea mediante citometría de flujo: las células blásticas son CD45+d, CD34+, CD123+, HLA-DRhet, CD3s-/+, CD3c+, CD5++, CD7++, CD2het, CD117+, CD33+, CD15+.

interna en tándem. 2) *Reordenamiento de la cadena gamma del receptor de célula T*: imagen oligoclonal.

Diagnóstico: Leucemia aguda bifenotípica T-mieloide (clasificación EGIL 1995), leucemia linfoblástica aguda de línea T (LLA-T) (clasificación OMS 2008), con expresión de marcadores mieloides.

Evolución: El paciente inició tratamiento quimioterápico según protocolo LAL/SHOP-AR 2005, pero debido a las características de la leucemia se pasó posteriormente a los bloques de intensificación según el protocolo de LLA de muy alto riesgo. Como complicación clínica destacable presentó una osteomielitis del hueso iliaco izquierdo.

Evolución de la enfermedad residual mínima (ERM): en el día +14 de tratamiento se observó la persistencia de un 80% de blastos por morfología. Al final de la inducción se encontraba en remisión morfológica, con un 0,09% de ERM por citometría y negatividad de las pruebas citogenéticas. Posteriormente la ERM ha persistido negativa y el paciente está recibiendo el tratamiento de mantenimiento.

Discusión: La leucemia linfoblástica aguda T (LLA-T) representa el 25% de las LLA en adultos y el 15% de las leucemias linfoblásticas pediátricas¹. Morfológicamente los linfoblastos de la LLA-T son indistinguibles de los blastos de línea B, por lo que se precisan estudios inmunofenotípicos para clasificar estas leucemias. El antígeno CD3 de citoplasma (CD3ε) define la línea linfoide T, aunque también puede observarse en precursores de células NK. Las LLA-T expresan además de forma variable CD1a, CD2, CD3 de superficie (CD3s), CD4, CD5, CD7, CD8 y CD10. El European Group for the Classification of Acute Leukemia (EGIL) propuso una clasificación inmuno-

lógica de las LLA-T que correlacionaba el fenotipo de los blastos con el estadio de diferenciación intratímica normal, con la formación de cuatro subtipos: pro-T, pre-T, tímico cortical y tímico maduro^{2,3}.

En algunos casos de LLA-T, puede observarse la expresión de antígenos de otras líneas hematopoyéticas: un 10% de pacientes presentan positividad para CD79a y en una proporción variable de casos se ha descrito la expresión de antígenos mieloides. Así, las LLA-T pueden expresar CD13 y/o CD33 en un 20-30% de casos y CD117 en un 10-14% de estas leucemias⁴⁻⁶. La positividad de CD117 (receptor c-kit) se ha relacionado con casos de LLA-T de fenotipo intermedio-maduro y con mutaciones del gen *FLT3*^{6,7}.

La coexpresión simultánea de antígenos linfoides y mieloides en un mismo blasto ha sido objeto de numerosos estudios en la literatura desde hace años; este hecho es relevante en cuanto que la atribución de una línea linfoide o mieloides a una leucemia comportará un tratamiento dirigido diferente. Históricamente, el término *leucemia bilineal* se aplicó a aquellos casos con presencia de dos poblaciones clonales de diferente linaje, mientras que las *leucemias bifenotípicas* eran definidas como aquellas en las que los blastos coexpresaban antígenos de diferente línea en la misma célula. El grupo EGIL definió en 1995 un sistema de puntuación basado en el número y grado de especificidad de los marcadores expresados en la célula leucémica con la finalidad de distinguir los casos genuinamente bifenotípicos de aquellas leucemias con coexpresión aberrante de antígenos de otra línea². Para considerar una leucemia como bifenotípica debía existir una puntuación superior a 2 en dos o

más líneas diferentes (Tabla 1). Muy recientemente, en la última revisión de la clasificación de las hemopatías malignas de la OMS se redefine el concepto de *leucemias agudas de fenotipo mixto* (MPAL: *mixed phenotype acute leukemias*), que incluyen aquellos casos en los que la expresión de antígenos de más de una línea hace imposible asignar a un caso un linaje con seguridad, independientemente de que existan una o más poblaciones blásticas⁴. Los criterios utilizados por la OMS para definir una MPAL son mucho más restrictivos, con lo que algunos de los casos diagnosticados previamente de leucemias bifenotípicas recibirían otra denominación (Tabla 2). En esta clasificación, la

Tabla 1. Sistema de puntuación para la definición de leucemia aguda bifenotípica según el grupo EGIL-2. La leucemia aguda bifenotípica se establece cuando la puntuación es mayor de 2 en dos linajes distintos

Puntuación	Linaje		
	Linfoide-B	Linfoide-T	Mieloide
2	CD79a	CD3	MPO*
	IgMc	Anti-TCR-αβ	
	CD22c	Anti-TCR-γδ	
1	CD19	CD2	CD117
	CD10	CD5	CD13
	CD20	CD8	CD33
		CD10	CD65
0,5	TdT	TdT	CD14
	CD24	CD7	CD15
		CD1a	CD64

* MPO: mieloperoxidasa demostrada por métodos citoquímicos o inmunológicos.

Tabla 2. Criterios de leucemia aguda de fenotipo mixto según la clasificación de la OMS de 2008⁴

<i>Línea mielóide</i>
<ul style="list-style-type: none"> · Mieloperoxidasa (citometría de flujo, inmunohistoquímica o histoquímica); o · Dos o más antígenos de diferenciación monocítica (NSE, CD11c, CD14, CD64, lisozima)
<i>Línea linfóide T</i>
<ul style="list-style-type: none"> · CD3 citoplasmático (por citometría de flujo con anticuerpos contra la cadena ϵ de CD3; por inmunohistoquímica el uso de un anticuerpo policlonal anti-CD3 puede detectar la cadena ζ de CD3, que no es específica de célula T); o · CD3 de superficie (raro en la leucemia aguda de fenotipo mixto)
<i>Línea linfóide B</i>
<ul style="list-style-type: none"> · CD19 de expresión intensa con al menos uno de los siguientes expresados de forma intensa: CD79a, CD22 citoplasmático, CD10; o · CD19 de expresión débil con al menos 2 de los siguientes expresados de forma intensa: CD79a, CD22 citoplasmático, CD10

expresión de mieloperoxidasa y/o de dos o más antígenos de diferenciación monocítica es indispensable para atribuir a una población blástica un linaje mielóide, mientras que la expresión de CD13, CD33 y CD117 no es suficientemente específica. Por tanto, el caso que presentamos hubiera sido clasificado como leucemia bifenotípica linfóide T-mielóide (puntuación: 4,5 y 2,5, respectivamente) según los criterios del grupo EGIL, mientras que según la clasificación OMS 2008 sería una LLA de línea T con expresión de marcadores mieloides.

En la literatura se han descrito las leucemias agudas con marcadores T y mieloides simultáneos como leucemias de mal pronóstico, con un predominio en varones adolescentes y frecuente aparición de linfoadenopatías. La mayoría de estos casos presentan diferentes anomalías cromosómicas, algunas de ellas recurrentes, aunque ninguna puede considerarse específica de estas leucemias. En nuestro caso los estudios citogenéticos demostraron monosomías de los cromosomas 5 y 7, así como deleciones de 5q y 7q en la mayoría de las células. Estas anomalías han sido descritas en diferentes series de leucemias linfoblásticas, tanto de línea B como T^{8,9} y, más concretamente, en series de leucemias bifenotípicas T-mieloides¹⁰⁻¹² y en leucemias con cambios de fenotipo en la recaída^{9,13}. Estos hallazgos han sugerido que tanto la monosomía 7 como la deleción 5q ocurren en un progenitor hematopoyético pluripotencial con capacidad de diferenciación linfóide y mielóide^{9,13,14}, de forma similar a lo que se ha demostrado en las pérdidas de 5q en algunos síndromes mielodisplásicos¹⁵.

En este sentido, muy recientemente se ha publicado un estudio que define un nuevo subtipo de LLA-T originado de un subtipo de timocitos con características de *stem cell* y capacidad para diferenciarse en múltiples líneas, incluidas la linfóide y la mielóide

de (ETP: *early T-cell precursors*)¹⁶. En este trabajo se analizaron 239 casos de LLA-T combinando nuevas tecnologías como los *arrays* de expresión génica o los *arrays* de polimorfismos (SNP) con técnicas clásicas de inmunofenotipo, citogenética y biología molecular. El resultado fue la identificación de un subtipo de LLA-T denominado ETP-LLA que supone el 12% del total de LLA-T y que presenta unas características clínicas y biológicas distintivas. Las ETP-LLA se caracterizan por presentar un fenotipo característico con negatividad para CD1a y CD8, expresión débil de CD5 y positividad para uno o más marcadores de inmadurez o marcadores

mieloides, excluyendo la mieloperoxidasa (Tabla 3). Este fenotipo implica que algunos de estos casos hubieran podido clasificarse previamente como leucemias bifenotípicas, siguiendo los criterios del grupo EGIL. El análisis de SNP-*arrays* demostró en las ETP-LLA una mayor inestabilidad genética, con una frecuencia elevada de pérdidas y ganancias cromosómicas, entre las que se describen deleciones de 13q y de 5q. Los casos definidos como ETP-LLA presentaron un perfil de expresión génica homogéneo, con sobreexpresión de CD44, CD34, c-KIT, GATA2, CE-BPA y de los oncogenes LMO1, LYL1 y ERG. En este sentido, la expresión elevada de ERG se había asociado previamente a un peor pronóstico en la LLA-T y en la leucemia mieloblástica en adultos^{17,18}. Desde el punto de vista clínico, los casos de ETP-LLA presentaron un pronóstico muy desfavorable, con menor supervivencia global (SG) y menor supervivencia libre de eventos respecto al resto de LLA-T (SG a los 10 años 19 vs. 84%, $p < 0,001$). La peor respuesta al tratamiento de estos casos se evidenció en un alto porcentaje de casos con una enfermedad residual mínima detectable durante el seguimiento y un alto índice de recidivas o fallos al tratamiento (72 vs. 10%, $p < 0,001$).

En resumen, el caso que presentamos habría sido diagnosticado hace unos años de leucemia bifenotípica, pero no cumpliría actualmente criterios para considerarse una MPAL. Por otro lado, nuestro caso podría encuadrarse en el nuevo subtipo de LLA-T denominado ETP-LLA, ya que tiene un perfil fenotípico y genético compatible, si bien la expresión de CD5 en nuestro paciente no era débil.

Ante la heterogeneidad de las LLA-T es necesario analizar series amplias de pacientes para identificar factores pronósticos que permitan adaptar el tratamiento al riesgo específico de cada paciente.

Tabla 3. Principales características de las leucemias ETP-LLA definidas por Coustan-Smith et al.⁽⁴⁶⁾

· Frecuencia: 30/239 LLA-T (12,6%).
· Origen: leucemia originada en células precursoras T precoces (ETP), subtipo de timocitos recién llegados de la médula ósea al timo con capacidad de diferenciación a línea mieloide y linfoide.
· Inmunofenotipo: <ul style="list-style-type: none"> - ausencia (<5% linfoblastos positivos) de CD1a y CD8 - CD5 de expresión débil con menos de un 75% de linfoblastos positivos - expresión de uno o más de los siguientes marcadores de <i>stem-cell</i> o mieloides en al menos el 25% de linfoblastos: CD117, CD34, HLA-DR, CD13, CD33, CD11b o CD65
· Citogenética convencional: múltiples alteraciones clonales en el mayoría de casos, ninguna de ellas específica. Se observan del(13q) en 4/17 casos y del(5q) en 4/17 casos.
· SNP-array: mayor número de anomalías en el número de copias de DNA respecto al resto de LLA-T, incluyendo ganancias y pérdidas.
· Perfil de expresión génica: <ul style="list-style-type: none"> - sobreexpresión de CD44, CD34, KIT, GATA2, CEBPA, SPI1, ID2 y MYB, así como de los factores de transcripción oncogénicos LMO1, LYL1 y ERG - infraexpresión de CD1, CD3, CD4, CD8, RAG1, NOTCH3, PTCRA, LEF1, TCF12, LAT, LCK, TCF7 y ZAP70
· Clínica: <ul style="list-style-type: none"> - edad de presentación: 13/17 pacientes edad ≥ 10 años - peor respuesta al tratamiento con mayores niveles de enfermedad residual mínima en los sucesivos controles - evolución desfavorable: menor supervivencia global a los 10 años (19% vs 84%) y supervivencia libre de evento; mayor incidencia de recidiva o fallo del tratamiento (72% vs. 10%)

Para recordar

- Las leucemias agudas de fenotipo mixto (MPAL) son aquellas en las que la expresión de antígenos de más de una línea hace imposible asignar a un caso un linaje con seguridad. Su diagnóstico requiere el cumplimiento de unos criterios definidos por la clasificación de la OMS. La positividad de los marcadores mieloides CD13, CD33 y/o CD117 en las LLA-T no implica una MPAL y, de forma aislada, no ha demostrado tener una importancia pronóstica en estas leucemias.
- Por el contrario, la expresión de marcadores mieloides en el contexto de un patrón fenotípico específico (CD1a-, CD8-, CD5+débil, CD34+, CD117+, HLA-DR+) puede corresponderse con un nuevo subtipo de leucemias originadas en un precursor muy inmaduro con capacidad de diferenciación mieloide y linfoide (ETP-LLA), con un pronóstico muy desfavorable.
- Las leucemias linfoblásticas T presentan una gran heterogeneidad a nivel biológico y es necesaria la combinación de diferentes técnicas para identificar posibles subtipos con pronóstico diferenciado.

3. Burger R, Hansen-Hagge TE, Drexler HG, Gramatzki M. Heterogeneity of T-acute lymphoblastic leukemia (T-ALL) cell lines: suggestion for classification by immunophenotype and T-cell receptor studies. *Leuk Res* 1999; 23: 19-27.
4. Swerdlow SH, Campo E, Harris NL, Jaffe ES, Pileri SA, Stein N, Thiele J, Vardiman JW. World Health Organization classification of tumours of haematopoietic and lymphoid tissues. Lyon: IARC Press; 2008.
5. Suggs J, Cruse JM, Lewis RE. Aberrant myeloid marker expression in precursor B-cell and T-cell leukemias. *Exp Mol Pathol* 2007; 83: 471-3.
6. Legitimo A, Consolini R, Cocito MG, Buffoni R, Basso G, Macchia P. The c-kit receptor and its ligand stem cell factor in childhood malignant lymphoid precursors. *J Interferon Cytokine Res* 1999; 19: 981-7.
7. Paietta E, Ferrando AA, Neuberg D. Activating FLT3 mutations in CD117/KIT(+) T-cell acute lymphoblastic leukemias. *Blood* 2004; 104: 558-60.
8. Heerema NA, Nachman JB, Sather HN, La MK, Hutchinson R, Lange BJ, Bostrom B, Steinherz PG, Gaynon PS, Uckun FM. Deletion of 7p or monosomy 7 in pediatric acute lymphoblastic leukemia is an adverse prognostic factor: a report from the Children's Cancer Group. *Leukemia* 2004; 19: 939-47.
9. Cutting R, Taj M, Vora A. Childhood precursor B-cell acute lymphoblastic leukaemia and monosomy 7 with phenotypic shift at relapse; evidence for the stem cell origins of monosomy 7. *Br J Haematol* 2007; 140: 584-5.
10. Sun G, Wormsley S, Sparkes RS, Naeim F, Gale RP. Hybrid leukemia and the 5q-abnormality. *Leuk Res* 1991; 15: 351-6.
11. Matsumoto Y, Taki T, Fujimoto Y, Taniguchi K, Shimizu D, Shimura K, Uchiyama H, Kuroda J, Nomura K, Inaba T, Shimazaki C, Horjike S, Taniwaki M. Monosomies 7p and 12p and FLT3 internal tandem duplication: possible markers for diagnosis of T/myeloid biphenotypic acute leukemia and its clonal evolution. *Int J Hematol* 2009; 89: 352-8.
12. Aribi A, Bueso-Ramos C, Estey E, Estrov Z, O'Brien S, Giles F, Faderl S, Thomas D, Kebriaei P, Garcia-Manero G, Pierce S, Cortes J, Kantarjian H, Ravandi F. Biphenotypic acute leukaemia: a case series. *Br J Haematol* 2007; 138: 213-6.

Bibliografía

1. Rives S. Leucemia aguda linfoblástica en el niño. *Hematol Práct* 2008; 3: 21-8.
2. Bene MC, Castoldi G, Knapp W, Ludwig WD, Matutes E, Orfao A, Van't Veer MB. Proposals for the immunological classification of acute leukemias. *Leukemia* 1995; 9: 1783-6.

13. Martín J, Alcoceba M, Colado E, Olazábal J, Díez M, Gutiérrez NC, Hernández-Rivas JM, Caballero MD, San Miguel JF, González M, García MA. Leucemia aguda mieloblástica y leucemia aguda linfoblástica T sincrónicas. *Haematologica (ed. española)* 2008; 93: 471-3.
14. Adolfsson J, Månsson R, Buza-Vidas N, Hultquist A, Liuba K, Jensen CT, et al. Identification of FLT3+ lympho-myeloid stem cells Licking erythro-megakaryocytic potencial: a revised road map for adult blood lineage commitment. *Cell* 2005; 121: 295-306.
15. Nilsson L, Eden P, Olsson E, Mansson R, Astrand-Grundström I, Strömbeck B, et al. The molecular signature of MDS stem cells supports a stem-cell origin of myelodysplastic syndromes. *Blood* 2007; 110: 3005-14.
16. Coustan-Smith E, Mullighan CG, Onciu M, Behm FG, Raimondi SC, Pei D, et al. Early T-cell precursor leukaemia: a subtype of very high-risk acute lymphoblastic leukaemia. *Lancet Oncol* 2009; 10: 147-56.
17. Baldus CD, Burmeister T, Martus P, Schwartz S, Gökbuget N, Bloomfield C, Hoelzer D, Thiel E, Hofmann WK. High expression of the ETS transcription factor ERG predicts adverse outcome in acute T-lymphoblastic leukemia in adults. *J Clin Oncol* 2006; 24: 4714-20.
18. Marcucci G, Maharry K, Whitman SP. High expression levels of the ETS-related gene, ERG, predict adverse outcome and improve molecular risk-based classification of cytogenetically normal acute myeloid leukemia: a Cancer and Leukemia Group B Study. *J Clin Oncol* 2007; 25: 3337-43.