

# Mutaciones en los genes NPM1, IDH1 e IDH2 en pacientes paraguayos con leucemia mieloide aguda

## Acute myeloid leukemia with NPM1, IDH1 and IDH2 mutations in Paraguayan patients

Lady Franco<sup>1</sup>, María Paz Mujica<sup>2</sup>, Valerie Jolly<sup>1</sup>, Víctor Salinas<sup>3</sup>, José Zarza<sup>4</sup>, Diana González Hermosa<sup>3,4</sup>, Denisse Di Tore<sup>1</sup>, Laura Morel<sup>3</sup>, Juan José Bogado<sup>3</sup>, Mónica Labrano<sup>3</sup>, Samadi Leiva<sup>3</sup>, José Manuel Ovando<sup>3</sup>, Rodrigo Santacruz<sup>4</sup>, Miguel Brítez<sup>3</sup>, Ana Ayala<sup>1</sup>



Recibido: 28/02/2025

Aceptado: 29/08/2025

Publicado: 10/09/2025

### Autor correspondiente

Ana Ayala

Universidad Nacional de Asunción  
San Lorenzo, Paraguay  
[anaayalalugo@gmail.com](mailto:anaayalalugo@gmail.com)

### Editor Responsable

Iván Barrios, PhD

Universidad Nacional de Asunción  
San Lorenzo, Paraguay

### Conflictos de interés

Los autores declaran no poseer conflictos de interés.

### Fuente de financiación

Los autores no recibieron apoyo financiero de entidades gubernamentales o instituciones para realizar esta investigación

Este artículo es publicado bajo una [licencia de Creative Commons Reconocimiento 4.0 Internacional](https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/).



<sup>1</sup> Universidad Nacional de Asunción, Instituto de Investigaciones en Ciencias de la Salud, Departamento de Genética Molecular, San Lorenzo, Paraguay.

<sup>2</sup> Universidad Nacional de Asunción, Instituto de Investigaciones en Ciencias de la Salud, Programa de Post-grado de Maestría en Ciencias Biomédicas, San Lorenzo, Paraguay.

<sup>3</sup> Instituto de Previsión Social, Hospital Central Emilio Cubas, Departamento de Hematología, Asunción, Paraguay.

<sup>4</sup> Universidad Nacional de Asunción, Facultad de Ciencias Médicas, Departamento de Hematología Adulto, San Lorenzo, Paraguay.

## RESUMEN

**Introducción:** La leucemia mieloide aguda (LMA) surge a partir de la expansión clonal de blastos mieloides en sangre periférica, médula ósea u otros tejidos. Su etiología se encuentra asociada al desarrollo de mutaciones genéticas. La identificación de mutaciones potencialmente accionables es de relevancia clínica en el diagnóstico, pronóstico y tratamiento de la LMA. **Objetivo:** Identificar y describir el perfil de mutaciones en los genes NPM1, IDH1 e IDH2 en pacientes paraguayos con diagnóstico de LMA. **Metodología:** Se realizó un estudio retrospectivo epidemiológico molecular en 32 muestras de pacientes con LMA portadores de mutaciones en el gen NPM1. La detección de variantes genéticas se llevó a cabo mediante PCR en tiempo real y secuenciación Sanger. **Resultados:** La mutación de NPM1 más frecuentemente detectada fue la de tipo A, identificada en el 94% (30/32) de los casos. Además, se encontraron mutaciones en IDH1 e IDH2 en el 40% (13/32) de los casos, siendo la variante IDH2 R140Q la más predominante. La co-ocurrencia más frecuente se observó entre mutaciones en NPM1 e IDH2. **Conclusión:** Este estudio proporciona información relevante sobre el perfil de mutaciones en NPM1, IDH1 e IDH2 en la LMA en Paraguay, resaltando la importancia de estos marcadores tanto en la estratificación en grupo de riesgo como en el potencial beneficio de terapias dirigidas.

**Palabras clave:** Leucemia Mieloide Aguda, NPM1, IDH1, IDH2, diagnóstico molecular.

## ABSTRACT

**Introduction:** Acute myeloid leukemia (AML) arises from the clonal expansion of myeloid blasts in peripheral blood, bone marrow, or other tissues. Its etiology is associated with the development of genetic mutations. Identifying actionable mutations is clinically relevant for the diagnosis, prognosis, and treatment of AML. **Objective:** To identify and describe the mutation profile of the NPM1, IDH1, and IDH2 genes in Paraguayan patients diagnosed with AML. **Methodology:** A retrospective molecular epidemiological study was conducted on 32 AML patient samples harboring NPM1 mutations. Real-time PCR and Sanger sequencing were performed to detect genetic variants. **Results:** The most frequently detected NPM1 mutation was type A, identified in 94% (30/32) of cases. Additionally, IDH1 and IDH2 mutations were found in 40% (13/32) of cases, with the IDH2 R140Q variant being the most predominant. The most frequent co-occurrence of mutations was observed between NPM1 and IDH2. **Conclusion:** This study provides valuable insights into the mutational profile of NPM1, IDH1, and IDH2 in AML patients in Paraguay, highlighting the relevance of these markers for risk stratification and their potential benefit for targeted therapies.

**Keywords:** Acute Myeloid leukemia, NPM1, IDH1, IDH2, molecular diagnosis.

## INTRODUCCIÓN

La leucemia mieloide aguda (LMA) es un desorden heterogéneo y complejo, que se encuentra caracterizado por la proliferación clonal de células progenitoras hematopoyéticas mieloides en médula ósea, sangre u otros tejidos (1,2). Representa el 1 % de todos los tipos de cáncer y es la leucemia más común en adultos (3).

La etiología de la LMA se encuentra asociada al desarrollo de mutaciones genéticas que se encuentran asociadas con el pronóstico del paciente. Las características genéticas y moleculares identificadas al diagnóstico, son fundamentales en los sistemas actuales de clasificación y estratificación de riesgo, siendo esenciales para la selección del tratamiento (4-6).

Avances en las tecnologías de diagnóstico han permitido la identificación de marcadores moleculares que han impulsado la implementación de la medicina de precisión en esta área. Dentro de los marcadores moleculares que permiten la estratificación de los pacientes en grupos de riesgo, y consecuentemente un tratamiento dirigido y específico, se encuentran los rearrreglos de fusión y la presencia de mutaciones somáticas (7-9).

Entre las mutaciones somáticas más comunes en la LMA, se encuentran las que afectan al gen NPM1, que representan el 30 % al 35 % de los casos (10). El gen NPM1, codifica para la proteína nucleofosmina (NPM1). Esta proteína se localiza principalmente en el núcleo de las células y cumple funciones en el mantenimiento de la estabilidad genómica, la respuesta al stress dependiente de la proteína P53, la modulación del crecimiento celular y la biogénesis ribosomal. Las mutaciones más comunes que afectan a este gen consisten en duplicaciones o inserciones de 4 pares de bases en el exón 12. Estas mutaciones afectan el transporte de la proteína al citoplasma, lo que produce una pérdida de función de la proteína normal y una ganancia de función de la proteína mutada (11). Según las recomendaciones European Leukemia Net (ELN 2022), la presencia de mutaciones en este gen, es considerada de riesgo favorable y de buen pronóstico (12).

En la LMA, las mutaciones en el gen NPM1 son consideradas como “driver mutations”, es decir, son mutaciones conductoras del proceso de oncogénesis. No actúan aisladamente, sino en conjunto con mutaciones en otros genes, como por ejemplo los genes IDH1 e IDH2 (13).

Las mutaciones en los genes IDH1 e IDH2 ocurren en el 20–30 % de los casos de las LMA del adulto, el 6 al 16% en el gen IDH1 y 8 a 19 % en el gen IDH2 (14,15). Estas mutaciones afectan aminoácidos que se encuentran en el sitio activo de las enzimas isocitrato deshidrogenasas IDH1 e IDH2. Estas enzimas cumplen un papel esencial en el ciclo del ácido cítrico produciendo la conversión de isocitrato en alfa-cetoglutarato. Mutaciones en estos genes les otorga a las enzimas una ganancia de función que resulta en la conversión y acumulación de alfa-cetoglutarato en el oncometabolito D-2-hidroxi-glutarato (2-HG) (15).

Las mutaciones en los genes IDH1 e IDH2 no se encuentran consideradas en las guías internacionales ELN 2022 para la estratificación de pacientes en grupos de riesgo. Sin embargo, la importancia de su detección, radica en la existencia de tratamientos con inhibidores dirigidos contra las proteínas anómalas IDH1 e IDH2 (12).

Actualmente, no se cuentan con datos publicados en Paraguay con respecto al perfil de mutaciones en los genes NPM1, IDH1 e IDH2. Así, el objetivo del presente estudio fue identificar y describir el tipo de mutaciones presentes en estos genes en pacientes paraguayos con diagnóstico de LMA.

## METODOLOGÍA

Se realizó un estudio de carácter retrospectivo epidemiológico molecular en muestras anonimizadas de pacientes con diagnóstico de LMA, que acudieron al Departamento de Genética Molecular del Instituto de Investigaciones en Ciencias de la Salud de la Universidad Nacional de Asunción (IICS-UNA) para el estudio de la mutación NPM1 entre los años 2016 al 2020. Estas muestras pertenecen al biorepositorio del Laboratorio. Se incluyeron en el estudio muestras de médula ósea provenientes de pacientes paraguayos mayores de 18 años con diagnóstico confirmado de LMA y portadores de la mutación NPM1. Se excluyeron aquellas muestras que presentaban material genético degradado.

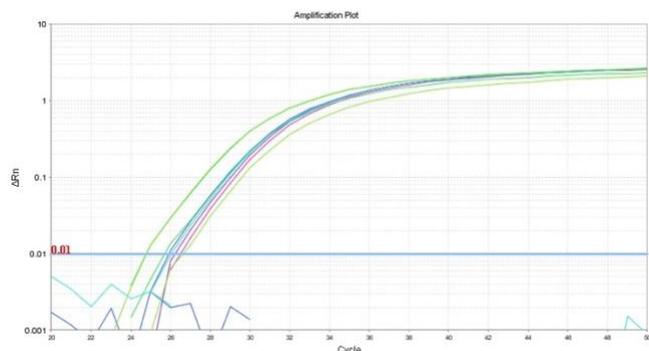
### a. Extracción y cuantificación del ADN

El ADN genómico se obtuvo a partir de muestras de médula ósea empleando el kit de purificación de ADN Wizard Genomic DNA Purification (Promega-EUA). La cuantificación del ADN obtenido se midió por fluorometría con el kit Qubit® dsDNA BR Assay Kit (Invitrogen-EUA). La concentración de ADN utilizada fue de 20 ng/μL.

**b. Detección de mutaciones en el gen NPM1**

Para la detección de mutaciones en el gen NPM1, se utilizó la técnica de reacción en cadena de la polimerasa (PCR) en tiempo real siguiendo el protocolo adaptado descrito por Gorello y cols (16). Fueron consideradas como positivas aquellas muestras que presentaron valores de CT ≤ 35 en duplicado. En la Figura 1 se ilustran las curvas de amplificación por PCR en tiempo real.

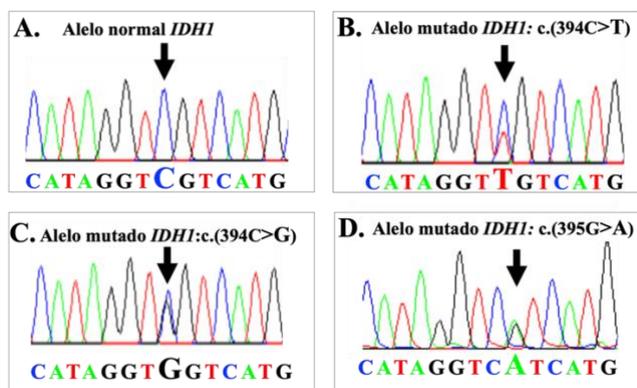
**FIGURA 1. CURVA DE AMPLIFICACIÓN DE LA MUTACIÓN A EN EL GEN NPM1 MEDIANTE LA TÉCNICA PCR EN TIEMPO REAL**



**c. Detección de variantes en los genes IDH1 e IDH2.**

Para la detección de mutaciones en los genes IDH1 e IDH2 se siguió el protocolo adaptado descrito por Rakheja y cols (17). Se utilizó el método de secuenciación por Sanger, para lo cual se amplificó el exón 4 de estos genes por PCR convencional. El producto de la amplificación se envió a la empresa MacroGen-Corea para la secuenciación. Los resultados se analizaron mediante el análisis de los electroferogramas obtenidos y el programa bioinformático BioEdit versión 7.2.5 (32/64-bit). En la Figura 2 se ilustran los electroferogramas obtenidos a partir de la secuenciación Sanger del gen IDH1.

**FIGURA 2. ELECTROFEROGRAMAS OBTENIDOS MEDIANTE LA SECUENCIACIÓN SANGER DEL GEN IDH1.**



A. Secuencia normal del gen *idh1*. B. Mutación c>t en la posición 394. C. Mutación c>g en la posición 394. D. Mutación g>a en la posición 395.

**d. Análisis de datos**

Los datos obtenidos fueron consignados a una planilla electrónica Microsoft Excel. Se utilizó estadística descriptiva para el análisis de los datos, mediante el paquete estadístico Graph Pad Prism versión 10.0.3.

**e. Asuntos Éticos**

En el presente estudio se respetaron los principios éticos en investigación en seres humanos de acuerdo a la declaración de Helsinki. Los datos de los pacientes fueron manejados de manera confidencial, salvaguardando la identidad de los pacientes, utilizando códigos para la identificación de las muestras. El protocolo de investigación fue aprobado por el Comité Ético – Científico IICS-UNA con código P33/2015.

**RESULTADOS**

**Características demográficas y clínicas de los pacientes en estudio**

Fueron incluidas 32 muestras de pacientes que presentaron resultado positivo para la detección de mutaciones en el gen NPM1. El 47 % de los pacientes estudiados (15/32), fueron remitidos del Hospital de Clínicas de la Facultad de Ciencias Médicas de la Universidad Nacional de Asunción (HC-FCM-UNA), el 47 % (15/32) del Hospital Central Dr. Emilio Cubas del Instituto de Previsión Social (IPS) y el 6 % (2/32) de otros centros.

La mediana de la edad de los pacientes fue de 59 años (rango 19-85 años). El 47 % (15/32) fue del sexo femenino y el 53 % (17/32) del sexo masculino. Las características clínicas presentes al momento del diagnóstico se describen en la Tabla 1.

**TABLA 1. CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS DE LOS PACIENTES AL MOMENTO DEL DIAGNÓSTICO**

Características clínicas n=17/32	Mediana (rango)
Recuento de glóbulos blancos (x10 <sup>9</sup> /L)	39 (1.8-187)
Recuento de plaquetas (x10 <sup>9</sup> /L)	90 (10-224)
Hemoglobina, g/dL	8,3 (6-14,3)
Blastos en médula ósea (%)	78 (40-98)

**Mutaciones en el gen NPM1.**

Se detectó la presencia de tres tipos de mutaciones. En el 94 % (30/32) de los pacientes se observó la mutación NPM1 tipo A, que corresponde a una duplicación de 4 nucleótidos TCTG en la posición 860\_863 del ADN codificante (c.860\_863dupTCTG). En el 3 % (1/32) la mutación NPM1 tipo B, que corresponde a una inserción de cuatro nucleótidos CATG en la posición

863\_864 (c.863\_864insCATG) y, en el 3 % (1/32) el tipo D que corresponde a una inserción de cuatro nucleótidos CCTG, en esta misma posición (c.863\_864insCCTG). La mutación NPM1 A produce un cambio en el marco de lectura del gen que lleva a la formación de un codón de terminación prematuro y a la conformación de una proteína truncada. Las mutaciones NPM1 B y NPM1 D también producen un cambio en el marco de lectura del gen lo que conduce a una proteína anómala. En la tabla 2 se describen las mutaciones detectadas y el impacto que producen en las proteínas que codifican.

### Estudio de mutaciones en los genes IDH1 e IDH2.

En el 40 % (13/32) de los pacientes se detectaron mutaciones en los genes IDH1 o IDH2. El 12 % (4/32) en IDH1 y el 28 % (9/32) en IDH2.

Los tipos de mutaciones observadas en el gen IDH1 consistieron en mutaciones con cambio de sentido. En 3 pacientes, se observó una mutación puntual en la posición 394 del gen, produciéndose el cambio de una citosina por timina, adenina y guanina. En un paciente la mutación se produjo en la posición 395, con un cambio de guanina por adenina (Tabla 2). En el gen IDH2 se detectaron dos tipos de mutaciones, ambas con cambio de sentido. En 7 pacientes se observó un cambio de guanina por adenina en la posición 419 y en dos pacientes un cambio de guanina por timina en esta misma posición (Tabla2). No se observó ningún paciente positivo para la mutación IDH2R172.

TABLA 2. MUTACIONES ENCONTRADAS EN LOS GENES NPM1, IDH1 E IDH2.

Gen	Pacientes (n= 32)	Resultado Mutación	Tipo de mutación	Efecto en la proteína
<b>NPM1mut n=32/32</b>				
<b>NPM1 A</b>	30	c.860_863dupTCTG	Cambio en el marco de lectura y terminación prematura	p.(Trp288CysfsTer12)
<b>NPM1 B</b>	1	c.863_864insCATG	Cambio en el marco de lectura	p.(Trp288CysfsTer12)
<b>NPM1 D</b>	1	c.863_864insCCTG	Cambio en el marco de lectura	p.(Trp288CysfsTer12)
<b>IDH1/2mut. n=13/32</b>				
<b>IDH1</b>	1	c.(394C>T)	Con cambio de sentido	p.Arg132Cys
<b>IDH1</b>	1	c.(394C>A)	Con cambio de sentido	p.Arg132Ser
<b>IDH1</b>	1	c.(394C>G)	Con cambio de sentido	p.Arg132Gly
<b>IDH1</b>	1	c.(395G>A)	Con cambio de sentido	p.Arg132His
<b>IDH2</b>	7	c.419G>A	Con cambio de sentido	p.Arg140Gln
<b>IDH2</b>	2	c.419G>T	Con cambio de sentido	p.Arg140Leu

El perfil de co-ocurrencia de mutaciones entre los genes NPM1 e IDH1/2 se presentan en la Tabla 3. El perfil con mayor frecuencia se observó entre

mutaciones en los genes NPM1 e IDH2 (28 %). En ningún caso se observó co-ocurrencia entre las mutaciones en los genes IDH1 e IDH2.

TABLA 3. PERFIL DE CO-OCURRENCIA ENTRE LAS MUTACIONES ESTUDIADAS.

Perfil de co-ocurrencia de mutaciones	Pacientes (n=32)	%
<b>NPM1<sup>MUT</sup>/IDH1<sup>MUT</sup></b>	4	13
<b>NPM1<sup>MUT</sup> / IDH2<sup>MUT</sup></b>	9	28
<b>NPM1<sup>MUT</sup>/IDH1/2<sup>normal</sup></b>	19	59

## DISCUSIÓN

En la LMA, las mutaciones que afectan al gen NPM1 se presentan en el 98-99 % de los casos en el exón 12, y raramente (aproximadamente el 1 %) en los exones 6, 9 y 11. A la fecha, se han descrito aproximadamente 55 tipos diferentes de mutaciones que afectan al exón 12, siendo la más frecuente la NPM1 A (80% de los casos),

seguida de la NPM1 B (10%) y NPM1 D (5 %) (18). En el presente estudio el 93 % (30/32) de los pacientes presentaron la mutación NPM1 A. Para la detección de estas mutaciones se empleó la técnica de PCR en tiempo real según el protocolo de Gorello et al (16), que utiliza cebadores específicos para cada tipo de mutación, por lo cual en la población estudiada fueron detectadas solo estos tres tipos de mutaciones. Otros

métodos como el de secuenciación masiva en paralelo o Next Generation Sequencing (NGS) permitirían identificar otras mutaciones en el exón 12; sin embargo, consideramos que el método utilizado es útil y aplicable en nuestro medio, debido a que solo presentaría un subregistro de mutaciones NPM1 no A, no B y no D equivalente a 1–2 % de los casos.

La importancia del estudio de mutaciones en el gen NPM1 se debe a características relevantes como: que son mutaciones específicas y frecuentes de la LMA, que no dirigen la hematopoyesis clonal premaligna y que surgen como eventos cooperativos en forma tardía (19,20). Así, la LMA NPM1mut es reconocida como una entidad clínica única por la Clasificación del Consenso Internacional 2022 (ICC 2022) (7) y por la clasificación de la Organización Mundial de la Salud en su quinta edición (21). Su presencia es de buen pronóstico y se encuentra asociada con mayor tasa de supervivencia global, mayor tasa de supervivencia libre de enfermedad y menor tasa de incidencia acumulada de recaída (22).

La presencia de mutaciones en este gen en la remisión es indicador de enfermedad activa (20), por lo que las guías internacionales ELN recomiendan su determinación, no solo para el diagnóstico del paciente, sino también para el seguimiento del tratamiento mediante la Enfermedad Residual Mínima (ERM) (23,24). La presencia de estas mutaciones en la post-inducción, permite refinar la estratificación de los grupos de riesgo y seleccionar a los pacientes candidatos de trasplante alogénico de células madre hematopoyéticas (20,25).

En relación a los genes IDH1 e IDH2, en el 40 % (13/32) de los pacientes estudiados se detectó alguna mutación, 12 % (4/32) en el gen IDH1 y 28 % (9/32) en IDH2. El 100 % (13/13) de las mutaciones detectadas se observaron en los sitios “hotspots” (o sitios calientes) de mutaciones. Estos sitios involucran al aminoácido Arg en la posición 132 (IDH1R132) y al aminoácido Arg en la posición 140 y 172 (IDH2R140 e IDH2R172) de las

proteínas IDH1 e IDH2. La mutación que se presentó con mayor frecuencia (7/13–54 %) correspondió al gen IDH2 produciendo un cambio de Arg por Gln en la posición 140 de la proteína. No se detectó ninguna mutación en la posición IDH2R172 lo que se encuentra en concordancia con lo descrito en la literatura que relata que la mutación IDH2R172 y mutaciones en el gen NPM1 son mutuamente excluyentes (26,27).

Hasta la fecha, no existe evidencia suficiente para la inclusión del estudio de mutaciones en IDH1/IDH2 en las guías internacionales para la clasificación de grupos de riesgo. Sin embargo, la importancia de su estudio radica en que en la última década han surgido tratamientos dirigidos contra las proteínas anómalas producidas por mutaciones en estos genes. En este contexto la FDA aprobó el uso de enasidenib para el tratamiento de pacientes con mutaciones en IDH2 (28), así como ivosidenib y olutasidenib para aquellos con mutaciones en IDH1 (29,30).

En el presente estudio observamos que el 41 % (13/32) de los pacientes presentan un perfil mutacional de co-ocurrencia entre los genes NPM1 e IDH1/2. Los perfiles de co-ocurrencia y su frecuencia corresponden a lo descrito en la literatura, siendo el grupo más frecuente el NPM1mut/IDHno mut, seguido por NPM1mut/IDH2 mut y NPM1mut/IDH1 mut (31,32). El pronóstico de los pacientes que presentan co-ocurrencia de mutaciones en los genes NPM1 e IDH1 e IDH2 es controversial y variable. Estudios demuestran que el perfil de co-ocurrencia entre estas mutaciones es de mal pronóstico, mientras que otros presentan resultados favorables (32–34).

En Paraguay, existen pocos datos publicados en relación al perfil mutacional de los pacientes con LMA. Sin embargo, el estudio de mutaciones en los pacientes con sospecha de esta enfermedad, se encuentra en el algoritmo diagnóstico utilizado actualmente en nuestro medio. Así, esperamos que el presente estudio contribuya al conocimiento de marcadores moleculares en pacientes paraguayos.

#### CONTRIBUCIÓN DE LOS AUTORES

Conceptualización y Diseño: Ana Ayala-Lugo, Lady Franco-Benegas. Reclutamiento de pacientes: Víctor Salinas, José Zarza, Diana González, Laura Morel, Juan José Bogado, Mónica Labrano, Samadi Leiva, José Manuel Ovando, Rodrigo Santacruz, Miguel Brítez. Análisis y obtención de los resultados: Ana Ayala-Lugo, Lady Franco-Benegas, María Paz Mujica, Valerie Jolly. Análisis e interpretación de los datos: Ana Ayala-Lugo, Lady Franco-Benegas, María Paz Mujica, Valerie Jolly, Denisse Di Tore. Redacción del manuscrito, revisión crítica y aprobación final del manuscrito: todos los autores

#### NOTA EDITORIAL

Las opiniones expresadas en este artículo, así como el enfoque

metodológico y los resultados presentados, son responsabilidad exclusiva de los autores. Este trabajo fue revisado y aprobado por revisores externos en el marco del proceso editorial, pero no refleja necesariamente la postura oficial de la revista, de su comité editorial ni de su editor jefe.

#### DISPONIBILIDAD DE DATOS

Los datos están disponibles previa solicitud al autor de correspondencia. Ana Ayala. Correo: [anaayalalugo@gmail.com](mailto:anaayalalugo@gmail.com)

#### COMENTARIOS DE REVISORES

El nombre de los revisores externos, así como su dictamen se encuentran disponibles en el siguiente enlace: [Dictamen 591.pdf](#)

## REFERENCIAS

- Dohner H, Weisdorf DJ, Bloomfield CD. Acute Myeloid Leukemia. *N Engl J Med*. 2015;373(12):1136-52. <https://doi.org/10.1056/NEJMra1406184>
- Kishtagari A, Levine RL, Viny AD. Driver mutations in acute myeloid leukemia. *Curr Opin Hematol*. 2020;27(2):49-57. <https://doi.org/10.1097/MOH.0000000000000567>
- Society AC. Cancer Facts & Figures: American Cancer Society; 2024. [URL](https://doi.org/10.1097/MOH.0000000000000567)
- Kayser S, Levis MJ. The clinical impact of the molecular landscape of acute myeloid leukemia. *Haematologica*. 2023;108(2):308-20. <https://doi.org/10.3324/haematol.2022.280801>
- Fenwarth L, Duployez N. Genomics has more to reveal. *Oncotarget*. 2024; 15:400-1. <https://doi.org/10.18632/oncotarget.28596>
- Snaith O, Poveda-Rogers C, Laczko D, Yang G, Morrisette JD. Cytogenetics and genomics of acute myeloid leukemia. *Best Pract Res Clin Haematol*. 2024;37(1):101533. <https://doi.org/10.1016/j.beha.2023.101533>
- 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. <https://doi.org/10.1182/blood.2022015850>
- Li JF, Cheng WY, Lin XJ, Wen LJ, Wang K, Zhu YM, et al. Aging and comprehensive molecular profiling in acute myeloid leukemia. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2024;121(10):e2319366121. <https://doi.org/10.1073/pnas.2319366121>
- Mo Q, Yun S, Sallman DA, Vincelette ND, Peng G, Zhang L, et al. Integrative molecular subtypes of acute myeloid leukemia. *Blood Cancer J*. 2023;13(1):71. <https://doi.org/10.1038/s41408-023-00836-4>
- Falini B, Mecucci C, Tiacci E, Alcalay M, Rosati R, Pasqualucci L, et al. Cytoplasmic nucleophosmin in acute myelogenous leukemia with a normal karyotype. *N Engl J Med*. 2005;352(3):254-66. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa041974>
- Heath EM, Chan SM, Minden MD, Murphy T, Shlush LI, Schimmer AD. Biological and clinical consequences of NPM1 mutations in AML. *Leukemia*. 2017;31(4):798-807. <https://doi.org/10.1038/leu.2017.30>
- Dohner 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. <https://doi.org/10.1182/blood.2022016867>
- Falini B, Brunetti L, Sportoletti P, Martelli MP. NPM1-mutated acute myeloid leukemia: from bench to bedside. *Blood*. 2020;136(15):1707-21. <https://doi.org/10.1182/blood.2019004226>
- Montalban-Bravo G, DiNardo CD. The role of IDH mutations in acute myeloid leukemia. *Future Oncol*. 2018;14(10):979-93. <https://doi.org/10.2217/fon-2017-0523>
- Cerchione C, Romano A, Daver N, DiNardo C, Jabbour EJ, Konopleva M, et al. IDH1/IDH2 Inhibition in Acute Myeloid Leukemia. *Front Oncol*. 2021; 11:639387. <https://doi.org/10.3389/fonc.2021.639387>
- Gorello P, Cazzaniga G, Alberti F, Dell'Oro MG, Gottardi E, Specchia G, et al. Quantitative assessment of minimal residual disease in acute myeloid leukemia carrying nucleophosmin (NPM1) gene mutations. *Leukemia*. 2006;20(6):1103-8. <https://doi.org/10.1038/sj.leu.2404149>
- Rakheja D, Mitui M, Boriack RL, DeBerardinis RJ. Isocitrate dehydrogenase 1/2 mutational analyses and 2-hydroxyglutarate measurements in Wilms tumors. *Pediatr Blood Cancer*. 2011;56(3):379-83. <https://doi.org/10.1002/pbc.22697>
- Sharma N, Liesveld JL. NPM 1 Mutations in AML-The Landscape in 2023. *Cancers (Basel)*. 2023;15(4). <https://doi.org/10.3390/cancers15041177>
- Genovese G, Kahler AK, Handsaker RE, Lindberg J, Rose SA, Bakhoum SF, et al. Clonal hematopoiesis and blood-cancer risk inferred from blood DNA sequence. *N Engl J Med*. 2014;371(26):2477-87. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1409405>
- Falini B, Dillon R. Criteria for Diagnosis and Molecular Monitoring of NPM1-Mutated AML. *Blood Cancer Discov*. 2024;5(1):8-20. <https://doi.org/10.1158/2643-3230.bcd-23-0144>
- Khoury JD, Solary E, Abal 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. <https://doi.org/10.1038/s41375-022-01613-1>
- Thiede C, Koch S, Creutzig E, Steudel C, Illmer T, Schaich M, et al. Prevalence and prognostic impact of NPM1 mutations in 1485 adult patients with acute myeloid leukemia (AML). *Blood*. 2006;107(10):4011-20. <https://doi.org/10.1182/blood-2005-08-3167>
- 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. <https://doi.org/10.1182/blood.2021013626>
- Pratz KW, Jonas BA, Pullarkat V, Recher C, Schuh AC, Thirman MJ, et al. Measurable Residual Disease Response and Prognosis in Treatment-Naive Acute Myeloid Leukemia with Venetoclax and Azacitidine. *J Clin Oncol*. 2022;40(8):855-65. <https://doi.org/10.1200/jco.21.01546>
- Venditti A, Piciocchi A, Candoni A, Melillo L, Calafiore V, Cairoli R, et al. GIMEMA AML1310 trial of risk-adapted, MRD-directed therapy for young adults with newly diagnosed acute myeloid leukemia. *Blood*. 2019;134(12):935-45. <https://doi.org/10.1182/blood.2018886960>
- Meggendorfer M, Cappelli LV, Walter W, Haferlach C, Kern W, Falini B, et al. IDH1R132, IDH2R140 and IDH2R172 in AML: different genetic landscapes correlate with outcome and may influence targeted treatment strategies. *Leukemia*. 2018;32(5):1249-53. <https://doi.org/10.1038/s41375-018-0026-z>
- 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. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1516192>

28. Yen K, Travins J, Wang F, David MD, Artin E, Straley K, et al. AG-221, a First-in-Class Therapy Targeting Acute Myeloid Leukemia Harboring Oncogenic IDH2 Mutations. *Cancer Discov.* 2017;7(5):478-93. <https://doi.org/10.1158/2159-8290.CD-16-1034>
29. Merchant SL, Culos K, Wyatt H. Ivosidenib: IDH1 Inhibitor for the Treatment of Acute Myeloid Leukemia. *J Adv Pract Oncol.* 2019;10(5):494-500. <https://doi.org/10.6004/jadpro.2019.10.5.7>
30. Fruchtman H, Avigan ZM, Waksal JA, Brennan N, Mascarenhas JO. Management of isocitrate dehydrogenase 1/2 mutated acute myeloid leukemia. *Leukemia.* 2024;38(5):927-35. <https://doi.org/10.1038/s41375-024-02246-2>
31. Lachowiec CA, Reville PK, Kantarjian H, Jabbour E, Borthakur G, Daver N, et al. Contemporary outcomes in IDH-mutated acute myeloid leukemia: The impact of co-occurring NPM1 mutations and venetoclax-based treatment. *Am J Hematol.* 2022;97(11):1443-52. <https://doi.org/10.1002/ajh.26694>
32. Dunlap JB, Leonard J, Rosenberg M, Cook R, Press R, Fan G, et al. The combination of NPM1, DNMT3A, and IDH1/2 mutations leads to inferior overall survival in AML. *Am J Hematol.* 2019;94(8):913-20. <https://doi.org/10.1002/ajh.25517>
33. Patel JP, Gonen M, Figueroa ME, Fernandez H, Sun Z, Racevskis J, et al. Prognostic relevance of integrated genetic profiling in acute myeloid leukemia. *N Engl J Med.* 2012;366(12):1079-89. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1112304>
34. Paschka P, Schlenk RF, Gaidzik VI, Habdank M, Kronke J, Bullinger L, et al. IDH1 and IDH2 mutations are frequent genetic alterations in acute myeloid leukemia and confer adverse prognosis in cytogenetically normal acute myeloid leukemia with NPM1 mutation without FLT3 internal tandem duplication. *J Clin Oncol.* 2010;28(22):3636-43. <https://doi.org/10.1200/JCO.2010.28.3762>