

SARCOMA GRANULOCÍTICO DE MAMA POSTERIOR A TRASPLANTE DE MÉDULA ÓSEA. REPORTE DE UN CASO

RICARDO LÓPEZ, MARCOS HERNÁNDEZ, ALDO REIGOSA, JOSÉ PRINCE

CENTRO MÉDICO DR. RAFAEL GUERRA MÉNDEZ, UNIVERSIDAD DE CARABOBO, CHET, HOSPITAL METROPOLITANO DEL NORTE, INSTITUTO VENEZOLANO DE MASTOLOGÍA, VALENCIA, VENEZUELA

TRABAJO GANADOR PREMIO “DR. ELPIDIO SERRA GONZÁLEZ 2020”

RESUMEN

OBJETIVO: El sarcoma granulocítico es un tumor sólido poco frecuente, de ubicación extra-medular que se presenta en el contexto de enfermedades neoplásicas hematológicas. Fue descrito por primera vez en 1811 por Burns. En 1853, King lo llamó cloroma por la coloración verde distintiva, dada la alta concentración de mieloperoxidasa en las células inmaduras. Sin embargo, en 1966 se establece el nombre de sarcoma granulocítico. La localización en la glándula mamaria es una rareza, siendo pocos los casos descritos en la literatura. **CASO CLÍNICO:** Se presenta el caso de paciente femenina de 32 años, con diagnóstico de leucemia mieloide aguda y antecedente de trasplante de médula ósea; quien consulta por presentar nódulos en mama derecha, imagenológicamente sólidos. Se realizó biopsia por aguja gruesa cuyo estudio histológico reportó compatible con tumor de células pequeñas, molecularmente triple negativo. En vista del antecedente mencionado se solicitó perfil inmunohistoquímico para descartar neoplasia hematológica (mieloperoxidasa, CD15, CD68, CD34), concluyéndose el diagnóstico de infiltración de tejido mamario por leucemia mieloide aguda. **CONCLUSIÓN:** Toda lesión tumoral luego de un trasplante alogénico por leucemia mieloide aguda debe ser considerado clínicamente un sarcoma granulocítico, sobre todo si ocurre en los primeros años posteriores al trasplante.

PALABRAS CLAVE: Sarcoma granulocítico, mama, cloroma, trasplante, médula ósea.

SUMMARY

OBJECTIVE: Granulocytic sarcoma is an infrequent solid tumor, with an extramedullary location, that occurs in the context of hematological neoplastic diseases. It was first described in 1811 by Burns. Chloroma was detected by King in 1853 due to its distinctive green coloration, given the high concentration of myeloperoxidase in immature cells. However, in 1966 the name granulocytic sarcoma was established. The location in the mammary gland is a rarity, with few cases found in the literature. **CLINICAL CASE:** The case of a 32-year-old female patient with a diagnosis of acute myeloid leukemia and a history of bone marrow transplantation is presented; who consults for presenting nodules in the right breast, imaging solid. A thick needle biopsy was performed, the histological study of which was compatible with a small cell tumor, molecularly triple negative. In view of the aforementioned background, an immunohistochemically profile was requested to rule out hematological neoplasia (myeloperoxidase, CD15, CD68, CD34), concluding the diagnosis of infiltration of breast tissue by acute myeloid leukemia. **CONCLUSION:** All tumor mass after an allogeneic transplant for acute myeloid leukemia should be considered a granulocytic sarcoma clinically, especially if it occurs in the first years after the transplant.

KEY WORDS: Granulocytic sarcoma, breast, chloroma, transplant, bone marrow.

Recibido: 02/09/2020 Revisado:12/01/2021

Acceptado para publicación:14/02/2021

Correspondencia: Dr. Ricardo López P. Centro Médico Rafael Guerra Méndez. Valencia, Venezuela. Tel:0414-3478969. E-mail: dr.ricardolopez@gmail.com

Esta obra está bajo una Licencia Creative Commons Attribution-NonCommercial-ShareAlike 4.0 International Licens

INTRODUCCIÓN

El sarcoma granulocítico (SG) es un tumor sólido poco frecuente, de ubicación extra-medular que se presenta en el contexto de enfermedades neoplásicas hematológicas, compuesto por precursores de glóbulos blancos de la serie granulocítica que incluye mieloblastos, promielocitos y mielocitos ⁽¹⁻³⁾. Fue descrito por primera vez en 1811 por Burns. En 1853 King lo llamó cloroma por la coloración verde distintiva, dada la alta concentración de mieloperoxidasa en las células inmaduras. Sin embargo, en 1966 se establece el nombre de sarcoma granulocítico, pues no todas las células presentan color verde y dependiendo del estado de oxidación de la enzima pigmentada, hasta un 30 % de las células pueden observarse blancas, grises o color café ⁽²⁾. Se le conoce también a través de diferentes denominaciones como: sarcoma mielóide, mieloblastoma, mielocitoma, leucosarcoma granulocítico ⁽³⁾.

Se ha propuesto que esta lesión afecta clínicamente entre el 2,5 %-9,1 % de los enfermos con leucemia aguda no linfoblástica (LANL) y al 6,8 % de estos en las series de autopsias ^(2,4). Han sido descritos en el contexto de tres situaciones clínicas diferentes: a. Precediendo a una leucemia aguda mieloblástica (LAM) en enfermos no leucémicos; b. En asociación con desórdenes mielodisplásicos con transformación leucémica o como signo inminente de crisis blásticas en leucemias crónicas mielógenas; y c. Como una manifestación tisular en enfermos con leucemia mielóide aguda (LMA) establecida. También está descrito en leucemia mielóide crónica, mielofibrosis con metaplasia mielóide, síndromes hiper-eosinofílicos y policitemia vera ^(1,2).

El SG afecta fundamentalmente a niños y adultos jóvenes, siendo raro por encima de los 50 años. Meis y col., encontraron una edad media de 33 años ⁽⁵⁾.

Alrededor del 50 % de estos tumores son asintomáticos, suelen debutar como una o dos lesiones de localización más frecuente en periostio, ganglios linfáticos y piel; aunque pueden aparecer en cualquier parte del cuerpo, siendo otros sitios frecuentemente comprometidos las órbitas, partes blandas, cavidades paranasales, sistema nervioso central, médula espinal, serosas, tiroides, tracto ginecológico e intestino. La localización en la glándula mamaria es una rareza, siendo pocos los casos descritos en la literatura ^(1-3,6).

Existe una presentación primaria muy infrecuente llamada SG primario, que se caracteriza por proliferaciones extra-medulares de células mieloides, en ausencia de un desorden mieloproliferativo previo demostrado; por lo que también han sido llamados tumores mieloides extra-medulares primarios (TMEP). Estos pueden preceder en el 35 % de los casos a la neoplasia hematológica en meses o años. Esta presentación inusual es aún más infrecuente como SG primario de la mama y solo unos pocos casos han sido descritos hasta ahora en la literatura médica ⁽⁷⁾.

Aunque el compromiso de la mama por SG no es frecuente según algunas series este representa alrededor del 8 % de los casos de LMA. Clínicamente se presenta con signos que no son patognomónicos de la enfermedad, por lo que el diagnóstico es todo un reto, sobre todo cuando se presenta como una enfermedad primaria, sin antecedentes de compromiso medular previo. La mayoría de los casos se presentan como aumento de volumen de la mama, nódulos que pueden o no ser dolorosos, eventuales cambios de coloración de la piel, sin otros signos o síntomas locales. La retracción del pezón o la telorrea no han sido descritas y eventualmente se puede encontrar compromiso de los linfáticos axilares ⁽⁴⁾.

Desde el punto de vista mamográfico, el SG se presenta como lesiones no calcificadas, de tamaño variable, con bordes imprecisos que

pueden ser confundidas con cualquier otro tumor mamario. Ecográficamente la mayoría de reportes describen masas hipoeoicas, con lobulaciones y eventuales espículas, con sombra acústica posterior y realce vascular al Doppler color. Otros reportes son tendientes a la ambigüedad describiendo lesiones homogéneas, como el trabajo de Thachil y col.⁽⁸⁾; mientras que Guermazi y col.⁽⁹⁾ reportan masas heterogéneas, por lo que pueden confundirse con lesiones benignas tipo fibroadenomas tumores filodes o mastitis granulomatosas, hamartomas, etc.⁽¹⁰⁾. La resonancia magnética muestra variables grados de contraste, pero siendo generalmente iso o hipo intensa en T1 e hiperintensa en T2^(3,4,6).

El SG en la mama puede simular una gran variedad de entidades clínicas, tanto benignas como malignas, especialmente cuando se presenta como un tumor primario sin compromiso medular previo demostrado; de allí la importancia de la sospecha clínica y la utilización adecuada de los diferentes métodos de muestreo mínimamente invasivos, como la citología aspirativa y la biopsia con aguja de corte para llegar al diagnóstico adecuado de manera oportuna⁽¹¹⁾.

La inmunohistoquímica representa la piedra angular para el diagnóstico certero de la enfermedad. Marcadores específicos como la mieloperoxidasa (MPO) sugieren un origen hematológico. Generalmente existe expresión de CD117, CD68 y CD43. El marcador CD45 se expresa positivamente en cerca del 75 % de los casos. Otras técnicas como la citometría de flujo y la hibridación *in situ* pueden también aumentar la precisión diagnóstica⁽¹¹⁾.

CASO CLÍNICO

Paciente femenina, de 32 años, natural de Venezuela, referida desde un centro de salud de la República de Paraguay para trasplante de médula ósea (TMO) alogénico, por diagnóstico de LMA, cariotipo normal, M1 por morfología,

mutaciones FLT3-ITD (FMS-like tyrosine kinase 3-duplicación en tándem interna) y AML-ETO positivas; en primera remisión completa.

Antecedentes: diagnóstico de LMA en agosto 2017, tratado con esquema citarabina-idarubicina (interrumpido por lenta recuperación hematológica y procesos infecciosos). Niega otros antecedentes patológicos personales o familiares de importancia.

Se practica TMO alogénico procedente de su hermana HLA compatible en enero de 2018, adicionándose esquema busulfan-ciclofosfamida. Se realizó profilaxis de enfermedad injerto vs., huésped (EICH) con administración de ciclosporina y metotrexate.

En febrero 2019, consulta por tumores palpables en mama derecha. Es evaluada por cirugía oncológica, solicitándose estudios de imágenes:

Ecografía mamaria: imagen heterogénea, hipoeoica, con ecogenicidad periférica y reforzamiento posterior, de 2 cm x 1,3 cm; ubicada en la unión de cuadrantes externos de mama derecha. Imagen nodular hipoeoica, de bordes difusos, con reforzamiento posterior, de 1,4 cm x 0,9 cm, ubicada en el cuadrante supero externo de la misma mama. Bi-Rads IVc (Figura 1).

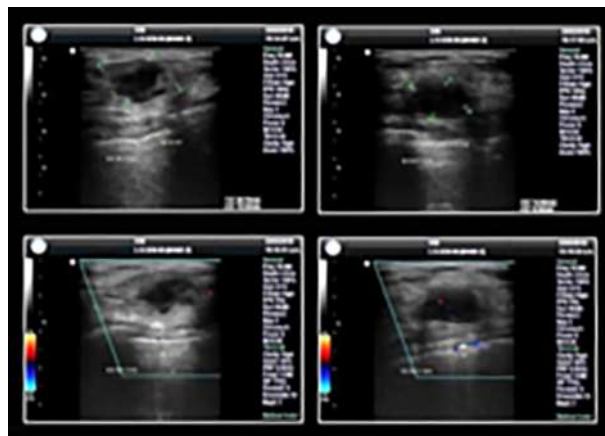


Figura 1. Ecografía mamaria.

Mamografía 2D y tomosíntesis: imágenes nodulares de doble densidad, de bordes difusos, con tendencia a la lobularidad; ubicadas en unión de cuadrantes superiores (2,9 cm) y cuadrante supero externo (2,8 cm x 2,1 cm.) de mama derecha. Bi-Rads IVc. (Figura 2 y 3).

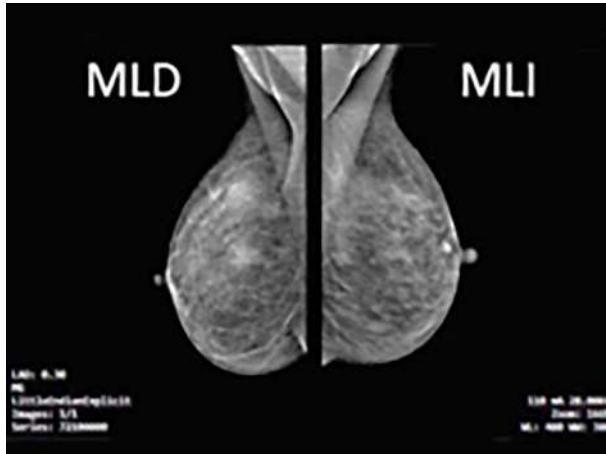


Figura 2. Mamografía.

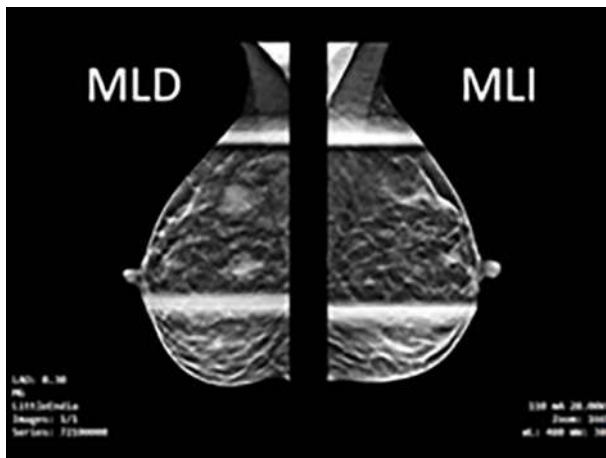


Figura 3. Tomosíntesis.

Se realiza toma de muestra para biopsia percutánea con aguja gruesa ecoguiada, cuyo estudio histopatológico concluye: tumor de

células pequeñas en probable relación con adenocarcinoma lobulillar de mama derecha (Figura 4).

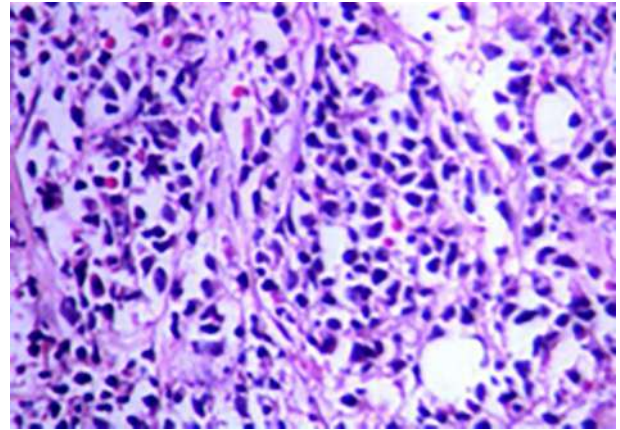


Figura 4. Hematoxilina-Eosina.

La paciente es referida a nuestra consulta en búsqueda de una segunda opinión. Se solicita estudio inmunohistoquímico obteniéndose el siguiente perfil molecular: Receptor de estrógeno negativo (ER-), receptor de progesterona negativo (PR-), Cerb-2 negativo (Cerb2 -), Ki-67: 39,28 % (Figura 5).

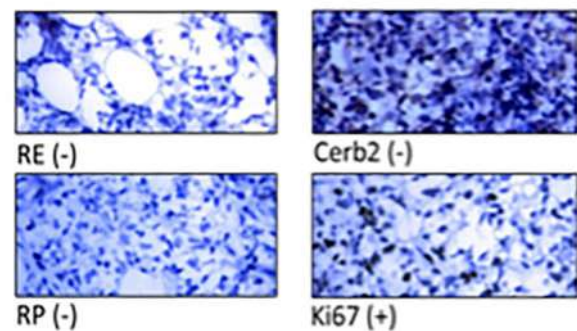


Figura 5. Inmunohistoquímica.

En vista de la infrecuencia de un perfil molecular triple negativo en los carcinomas lobulillares de mama y tomando en cuenta el antecedente hematológico en la historia de la paciente se solicitó un segundo análisis inmunohistoquímico, obteniéndose los siguientes resultados: mieloperoxidasa (+), CD15 (+), CD68 (+), Ki 67: 50 %, CD34 (-), citoqueratina AE1/AE3 (-) (Figura 6).

Tomando en cuenta los hallazgos histológicos e inmunohistoquímicos se concluye: lesión compatible con infiltración del tejido mamario por LMA.

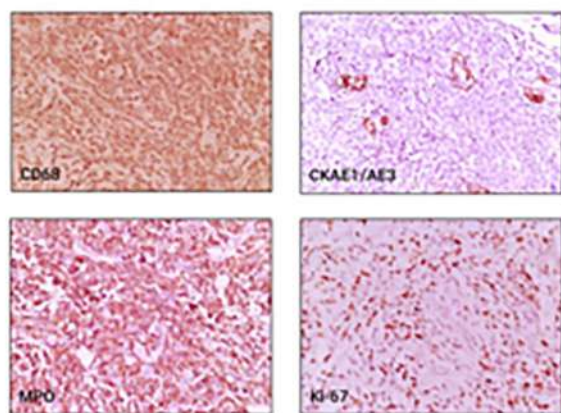


Figura 6. Inmunofenotipo.

DISCUSIÓN

El sarcoma granulocítico es una expresión extra-medular de un tumor localizado, compuesto de células granulocíticas inmaduras que se ha considerado como parte de la historia natural de tumores mieloides, síndromes mielodisplásicos, otros trastornos mieloproliferativos; así como antecediendo a un cuadro de LMA o una crisis blástica. Dock y col., reportaron su relación con la leucemia aguda en 1902 ^(10,12)

La recurrencia extra-medular es rara en pacientes con LMA, quienes han recibido un trasplante de médula ósea. Békássy y col. ⁽¹³⁾ reportaron solo 20 casos (0,65 %) con recurrencia extra-medular entre 3 071 pacientes con LMA que habían recibido trasplante de médula ósea ⁽¹⁴⁾.

La presentación del SG en la glándula mamaria es infrecuente. Su prevalencia se ha estimado alrededor del 8 % de todas las leucemias agudas. Viadana y col. ⁽¹⁵⁾ examinaron lesiones metastásicas de 503 autopsias de pacientes con leucemia y reportaron solo 4 casos (1,7 %) con invasión de la mama; mientras que Liu y col., reportaron 237 autopsias de pacientes con LMA donde solo encontraron 2 casos de SG (0,8 %) como tumor mamario ⁽¹⁴⁾.

El rango de edad al momento del diagnóstico va desde los 12 a los 79 años, con una media de 37,3 años ⁽¹⁶⁾, cercana a la edad del paciente motivo de este trabajo.

Clínicamente se manifiestan como mamas uni o bilaterales, usualmente indoloras, sin alteraciones del complejo areola pezón ^(16,17). El compromiso de la piel de la mama y el aumento de volumen de ganglios linfáticos han sido eventualmente descritos ⁽¹⁸⁾. Dicha presentación clínica coincide con el presente caso.

Ecográficamente evidenciamos masas hipoecoicas, con algunos bordes definidos y otros no, con sombra acústica posterior y aumento de la vascularidad al Doppler color; de la misma manera como se describen en la literatura ⁽¹⁸⁾.

El aspecto mamográfico de estas lesiones es bastante variable; presentándose con bordes definidos o irregulares, ocasionalmente hiperdensas y sin microcalcificaciones ⁽¹⁹⁾. Se han descrito tres patrones mamográficos: a. Masas hiperdensas de forma redondeada o lobulada, b. Distorsiones arquitecturales y c. Sin alteraciones mamográficas ⁽¹⁸⁾. En nuestro caso, la mamografía mostró lesiones nodulares de alta densidad, de bordes irregulares, con tendencia a la lobulación, catalogadas dentro de la categoría

Bi Rads IVc.

Otros métodos de imágenes empleados en el diagnóstico de SG de la glándula mamaria, como la resonancia magnética nuclear, no fueron utilizados en nuestra paciente.

Una de las principales dificultades para el diagnóstico inicial de SG de la mama, es la ausencia de signos patognomónicos clínicos e imagenológicos; de tal manera que es de vital importancia la sospecha clínica en pacientes con antecedentes hematológicos previos conocidos y en segunda instancia el análisis histológico e inmunohistoquímico de las muestras de biopsia ⁽¹⁸⁾.

El diagnóstico de SG de la glándula mamaria, se basa fundamentalmente en la demostración de células mieloides en la lesión. Para lograr este objetivo, existen marcadores inmunohistoquímicos de gran utilidad, siendo el más importante de ellos la mieloperoxidasa, la cual se expresa en el 100 % de los casos. La lisozima por su parte, se expresa de manera positiva en aproximadamente un 80 % de los casos. En casos donde es necesario una extensión del panel de marcadores, pueden utilizarse: CD117, CD68, CD43 y CD45 ⁽¹⁷⁾.

Debe realizarse el diagnóstico diferencial con entidades como: linfoma no Hodgkin de células grandes, melanomas, carcinomas pobremente diferenciados, tumores neuroendocrinos, carcinoma lobulillar de la mama y procesos infecciosos ^(17,19-21).

Cabe destacar, que el diagnóstico histológico inicial de nuestra paciente fue el de un tumor de células pequeñas, concluyéndose como un adenocarcinoma lobulillar de la mama. No obstante, en vista de presentar un perfil molecular triple negativo y tomando en cuenta el historial hematológico, se planteó la sospecha clínica de infiltración mamaria por células mieloides, procediéndose a solicitar el panel inmunohistoquímico diagnóstico para esta entidad.

El manejo del SG de la mama sigue siendo controversial ⁽¹⁹⁾. En la literatura se han reportado resecciones quirúrgicas que van desde mastectomías parciales, hasta mastectomías totales, bien sea antes o después de la quimioterapia. La radioterapia ha alcanzado cierta relevancia en el manejo de la enfermedad, porque han sido reportados casos de remisión completa con radioterapia exclusiva a dosis de 24 Gy ⁽²²⁾.

La mutación en FLT3 afecta alrededor de 30 % de los casos de LMA mientras la mutación FLT3-IDT aproximadamente el 25 % ^(23,24). El FLT3 es un receptor tirosina kinasa transmembrana tipo activado por ligando, que normalmente se encuentra en células madres, así como en progenitores linfoides y mieloides hematopoyéticos ⁽²⁴⁾. Este ligando extracelular promueve proliferación, supervivencia y diferenciación celular. La mutación FLT3 promueve la proliferación y supervivencia de los blastos mieloides ⁽²⁴⁾. Particularmente la asociada a la FLT3-IDT, está considerada una LMA de riesgo intermedio ⁽²³⁾, con pronóstico adverso, la cual amerita tratamiento complementario con inhibidores de FLT3, aparte de la quimioterapia y además tiene indicación precisa de TMO alogénico ^(25,26).

La paciente presentada en este caso no logró recibir inhibidores del FLT3. A pesar de ello, logró remisión hematológica con enfermedad mínima residual negativa antes del TMO. Sin embargo, la presencia de la mutación FLT3-IDT y la falta del tratamiento específico, aumentó su posibilidad de recaída a pesar de tener remisión molecular posterior a trasplante. Brunner y col. ⁽²⁷⁾ evidenciaron un 37,7 % de recaídas en pacientes con mutación FLT3-IDT que no recibieron sorafenib.

Las recaídas de LMA posterior a trasplante, son causa frecuente de mortalidad con una sobrevida menor al 20 % a los 2 años. Aunque las recaídas posteriores a trasplante tienen un

pronóstico sombrío son las extra-medulares aisladas y tardías las de mejor pronóstico ⁽²⁸⁾. Ruiz Argüelles y col., en una serie de 149 con TMO alogénico por LMA reportaron 49 recaídas, de las cuales 8 fueron extra-medulares y una en la glándula mamaria ⁽²⁹⁾.

En conclusión, toda lesión tumoral luego de un trasplante alogénico por leucemia mieloide aguda debe ser considerado clínicamente un sarcoma granulocítico, sobre todo si ocurre en los primeros años posteriores al trasplante.

REFERENCIAS

1. Alfonsín N, Cameselle J, Fernández R, Camaselle J. Sarcoma granulocítico de mama. *Rev Senol Patol Mamar*. 1990;3(1):37-40.
2. Araya R, Kunstmann J, Sanhueza A, Díaz J, Miranda G, Gallegos I. Presentación caso radiológico 2. *Rev Chil Radiol*. 2016;22(1):9-2.
3. Vela T, Arrecillas M, Quintero L, Fend F. Granulocytic sarcoma of the breast without development of bone marrow involvement: A case report. *Diagn Pathol*. 2009;(6):4:2. doi: 10.1186/1746-1596-4-2.
4. Lombardi V, Pedrini F, Casas G, Riveros D, Stengel F. Sarcoma mieloide: presentación cutánea de novo. Comunicación de un caso y revisión de la literatura. *Arch. Argent. Dermatol*. 2013;63:13-23.
5. Fernandes V, Duy Q, Bouquet J, Khomsi F, Feki A, Hoogewoud H. Granulocytic sarcoma presenting as a palpable breast lump. *Front Surg*. 2017;23(3):67.
6. Meis J, Butler J, Osborne B, Manning J. Granulocytic sarcoma in non-leukemic patients. *Cancer*. 1986;58(12):2697-2709.
7. Zhai J, Kong X, Yang X, Gao J, Xuan L, Wang X, et al. An uncommon granulocytic sarcoma of the breast: A case report and literature review. *Onco Targets Ther*. 2018;(11):3685-3690.
8. Martínez Y, Cermeño J, Cabrera K, Nouel A. Sarcoma granulocítico primario de las mamas en una adolescente. *Med Interna (Caracas)*. 2007;23(4):65-67.
9. Thachil J, Richards R, Copeland G. Granulocytic sarcoma - a rare presentation of a breast lump. *Ann R Coll Surg Engl*. 2007;89(7):W7-9.
10. Guermazi A, Feger C, Rousselot P, Merad M, Benchaib N, Bourrier P, et al. Granulocytic sarcoma (chloroma): Imaging findings in adults and children. *AJR Am J Roentgenol*. 2002;178(2):319-325.
11. Ozsoy A, Dolek B, Barca N, Aktas H, Araz L, Kulacoglu S. Ultrasound findings in a case of myeloid sarcoma of the breast. *J Belg Soc Radiol*. 2016;100(1):15.
12. Wu H, Liu L, Gu L, Luo Y. Clinical characteristics and management of primary granulocytic sarcoma of the breast. A case report. *Medicine (Baltimore)*. 2019;98(35):e16648.
13. Dock G, Warthin, A. New case of chloroma with leukemia. *Trans Assoc Am Phys*. 1904;(19):64-115.
14. Békássy A, Hermans J, Gorin N, Gratwohl A. Granulocytic sarcoma after allogeneic bone marrow transplantation: A retrospective European multicenter survey. Acute and chronic leukemia working parties of the European group for blood and marrow transplantation. *Bone Marrow Transplant*. 1996;(17):801-808.
15. Kim SJ, Hong WS, Jun SH, Jeong SH, Kang SY, Kim TH, et al. Granulocytic sarcoma in breast after bone marrow transplantation. *J Breast Cancer*. 2013;16(1):112-116.
16. Viadana E, Bross I, Pickren J. An autopsy study of the metastatic patterns of human leukemias. *Oncology*. 1978;35(2):87-96.
17. Fu J, Luo J. Granulocytic sarcoma of the breast in acute myeloid leukemia: Two case reports. *Oncol Lett*. 2014;7(1):145-147.
18. Valbuena J, Admirand J, Gualco G, Medeiros J. Myeloid sarcoma involving the breast. *Arch Pathol Lab Med*. 2005;129(1):32-38.
19. Kim S, Kim W. Sonographic features of a myeloid sarcoma of the breast as a relapse of acute myeloid leukemia after stem-cell transplantation: A case report. *Am J Case Rep*. 2019 28;(20):612-619.
20. Huang X, Jie L, Zhou X. Granulocytic sarcoma of the breast: A case report. *Oncol Lett*. 2015;10(4):2447-2449.
21. Ngu I, Sinclair E, Greenaway S, Greenberg M. Unusual presentation of granulocytic sarcoma in the breast: A case report and review of the literature. *Diagn Cytopathol*. 2001;24(1):53-57.
22. Nieman R, Barcos M, Costan B, Bonner H, Mann R, Rydell R, et al. Granulocytic sarcoma: A clinic-

- pathologic study of 61 biopsied cases. *Cancer*. 1981;(48):1426-1437.
23. Gonçalves J, Louro L, Ribeiro I, Oliveira A, Castro C. Radiotherapy for granulocytic sarcoma of the breast-case report and review of the literature. *Rep Pract Oncol Radiother*. 2014;19(5):343-346.
 24. 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):424-447.
 25. Daver N, Schlenk RF, Russell NH, Levis MJ. Targeting FLT3 mutations in AML: Review of current knowledge and evidence. *Leukemia*. 2019;33(2):299-312.
 26. Tallman MS, Wang ES, Altman JK, Appelbaum FR, Bhatt VR, Bixby D, et al. Acute myeloid leukemia, version 3.2019, NCCN clinical practice guidelines in oncology. *J Natl Compr Canc Netw*. 2019;17(6):721-749.
 27. Vyas P, Appelbaum FR, Craddock C. Allogeneic hematopoietic cell transplantation for acute myeloid leukemia. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2015;21(1):8-15.
 28. Brunner AM, Li S, Fathi AT, Wadleigh M, Ho VT, Collier K, et al. Haematopoietic cell transplantation with and without sorafenib maintenance for patients with FLT3-ITD acute myeloid leukaemia in first complete remission. *Br J Haematol*. 2016;175(3):496-504.
 29. Tsirigotis P, Byrne M, Schmid C, Baron F, Ciceri F, Esteve J, et al. Relapse of AML after hematopoietic stem cell transplantation: Methods of monitoring and preventive strategies. A review from the ALWP of the EBMT. *Bone Marrow Transplant*. 2016;(51)1431-1438.
 30. Ruiz-Argüelles GJ, Gómez-Almaguer D, Vela-Ojeda J, Morales-Toquero A, Gómez-Rangel JD, García-Ruiz-Esparza MA, et al. Extramedullary leukemic relapses following hematopoietic stem cell transplantation with non myeloablative conditioning. *Int J Hematol*. 2005;82(3):262-265.