Leucemia mieloide aguda: avaliação citogenética e implicação prognóstica – revisão de casos atendidos em Hospital Geral do Rio Grande do Sul

Acute myeloid leukemia: cytogenetic evaluation and prognostic implication – a review of the cases seen at a General Hospital of Rio Grande do Sul

Diniz Brum Lamaison[1], Denise Ramos de Almeida[2], Robinson José Kaczmarck[1]

RESUMO

Introdução: Análise do perfil citogenético de pacientes com Leucemia mieloide aguda (LMA) e correlação com dados clínico-epidemiológicos e seus respectivos prognósticos. **Métodos:** Busca de registros nos prontuários de pacientes com diagnóstico de LMA no período de janeiro de 2009 a dezembro de 2014. Mensurou-se o perfil citogenético da amostra, estratificando-a por faixa etária e classificação conforme FAB e OMS para posterior correlação dos dados de prognóstico e distribuição epidemiológica obtidos com os dados disponíveis na literatura médica atual. **Resultados:** Foram selecionados 38 pacientes para análise, com idades entre 1 e 84 anos. Todos os pacientes possuíam cariotipagem e 76,3% apresentavam alterações citogenéticas; 13 pacientes apresentavam cariótipo favorável (CF), 14, cariótipo intermediário (CI), 10, cariótipo desfavorável (CD) e 1 apresentava LMA secundária. No grupo com CF, a média de idade foi de 25 anos (p=0,0151); no grupo com CD, foi de 39,8%. No grupo com CF, 69,2% obtiveram remissão completa com protocolo de tratamento; no grupo com CI, 18,18% obtiveram a remissão completa, e por fim, no grupo com CD nenhum caso obteve remissão completa. Houve tendência à plaquetopenia mais significativa no grupo com CI. **Conclusão:** Ficou nítida a correlação das alterações citogenéticas observadas com sua respectiva importância prognóstica, corroborando a necessidade da determinação do cariótipo para o adequado manejo dos pacientes com LMA.

UNITERMOS: Leucemia Mieloide Aguda, Citogenética, Prognóstico.

ABSTRACT

Introduction: *An analysis of the cytogenetic profile of patients with acute myeloid leukemia (AML) and correlation with clinical and epidemiological data and their respective prognoses.* ***Methods:*** *Search of records in the medical charts of patients diagnosed with AML from January 2009 to December 2014. The cytogenetic profile of the sample was measured by stratifying it by age group and classification according to FAB and WHO for subsequent correlation of prognostic and epidemiological distribution data obtained from the available data of the medical literature.* ***Results:*** *Thirty-eight patients were selected for analysis, ranging from 1 to 84 years of age. All patients had karyotyping and 76.3% presented cytogenetic alterations; 13 patients had favorable karyotype (FK), 14 intermediate karyotype (IK), 10 unfavorable karyotype (UK), and 1 had secondary AML. In the FK group, the mean age was 25 years (p = 0.0151); in the UK group, 39.8%. In the FK group, 69.2% achieved complete remission with treatment protocol; in the IK group, 18.18% had complete remission, and finally, in the UK group, no case achieved complete remission. There was a trend towards more significant thrombocytopenia in the IK group.* ***Conclusion:*** *The correlation of the observed cytogenetic changes with their respective prognostic importance was clear, corroborating the need to determine the karyotype for an adequate management of patients with AML.*

KEYWORDS: *Acute Myeloid Leukemia, Cytogenetics, Prognosis.*

[1] Acadêmico de Medicina da Universidade de Passo Fundo (UPF), Passo Fundo, RS.
[2] Médica hematologista do Hospital São Vicente de Paulo (HSVP) e professora titular de Hematologia/Hemoterapia da UPF.

INTRODUÇÃO

A leucemia mieloide aguda (LMA) se manifesta como um grupo de processos neoplásicos heterogêneos, caracterizado por proliferação e acúmulo de células hematopoiéticas imaturas dos precursores mieloides na medula óssea. Essas células neoplásicas gradualmente substituem e inibem o crescimento e a maturação dos precursores eritroides, mieloides e magacariocíticos, interferindo, de tal forma, na hematopoiese (1,2).

Acredita-se que a etiologia das leucemias se constitui por um processo de múltiplos passos, a partir de lesão genética, a qual requer a suscetibilidade de uma célula progenitora hematopoiética (3).

A análise citogenética é a componente-chave para avaliação de todos os pacientes com diagnóstico ou suspeita de LMA, sendo um marcador prognóstico bem definido (3). Usando técnicas de bandeamento, 50 a 60% dos pacientes com LMA têm anormalidades no cariótipo. Segundo estudos do grupo *Medical Research Council* (MRC), pode-se estratificar o prognóstico da seguinte forma: como de prognóstico favorável, consideram-se as anormalidades simples ou conjuntas, tais como t(8;21), inv(12)(p13;q22), t(16;16)(p13;q22), t(15;17)(q24.1;q21.1); como prognóstico desfavorável as alterações envolvendo os cromossomos 3, 9, 11, 20, 21, del (5q), -5, del(7q), -7 e cariótipos complexos, e, por fim, como prognóstico intermediário, as anormalidades que não se enquadram em favorável e desfavorável (4).

Objetiva-se neste estudo elucidar-se o perfil citogenético dos pacientes portadores de LMA admitidos no Hospital São Vicente de Paulo, Passo Fundo, RS, do ano de 2009 a 2014, além de outras variáveis clínico-laboratoriais como idade, sexo, profissão, procedência, nível de hemoglobina e leucometria, para que se observem suas correlações com o prognóstico e o desfecho dos casos.

MÉTODOS

Através de um estudo Observacional Analítico do tipo Transversal, realizou-se busca, nos arquivos do Serviço de Arquivo Médico e Estatística (SAME) do Hospital São Vicente de Paulo, de pacientes com diagnóstico de LMA admitidos neste mesmo hospital, de janeiro de 2009 a dezembro de 2014. Dentre os critérios de inclusão, levou-se em consideração a consistência do prontuário no que diz respeito aos dados de identificação do paciente, ao diagnóstico laboratorial periférico (hemograma) e plaquetas, ao exame morfológico medular (medulograma) e à imunofenotipagem, identificando-se clonalidade dos precursores mieloides com marcação específica e citogénetica com bandas G.

O diagnóstico estabeleceu-se a partir do estudo do sangue periférico, aspirado medular e biópsia de medula óssea, com contagem hipercelular às custas de células blásticas em uma proporção superior a 20%, juntamente à imunofenotipagem e citogenética (5).

Posteriormente, as informações foram agrupadas em planilha do Excel para análise de dados multivariada (Anova), tentando-se atingir os objetivos do estudo. Dentre estes, estão a mensuração do perfil citogenético dos pacientes com LMA no período descrito, a estratificação dos pacientes conforme classificação FAB e classificação da OMS, a caracterização dos casos de LMA (quanto ao sexo, à idade, à profissão e à procedência), e ainda a comparação do perfil laboratorial no diagnóstico (eritrograma, leucograma e plaquetas), bem como evolução e resposta ao tratamento.

RESULTADOS

Foram contabilizados 53 pacientes diagnosticados com LMA no período de 6 anos; destes, 15 não preencheram os critérios de inclusão devido à escassez de dados nos prontuários, estimando-se uma perda de 28,3%. Foram analisados, portanto, 38 pacientes.

Na Tabela 1, encontra-se o perfil epidemiológico, bem como a citogenética e os níveis de hemoglobina, leucócitos totais e plaquetas no momento do diagnóstico de cada caso. A média de idade foi de 38,3 anos (variando de 1 a 84 anos). Em relação ao sexo, totalizavam 21 homens (55,3%) e 17 mulheres (44,7%). No que tange à ocupação, constavam entre os pacientes do estudo 11 estudantes (28,9%), 7 agricultores (18,3%), 5 serviços gerais (13,2%), 5 não se aplicam (13,2%), 3 professores (7,9%), 3 do lar (7,9%), 2 domésticas (5,3%) e 2 comerciantes (5,3%). Cabe esclarecer que os classificados como "não se aplicam" são aqueles pacientes com faixa etária muito jovem ou devido a outras incapacidades.

Dos 38 pacientes, 100% obtiveram cariótipo; em 6 casos, não foram obtidas metáfases, tendo sido, portanto, excluídos da análise. Destes 38, 29 apresentavam alterações de cariótipo, totalizando 76,3%. Nesse contexto, os pacientes foram subdivididos em 4 grupos: Cariótipo favorável (CF) – t(8;21), inv(12)(p13;q22), t(16;16)(p13;q22), t(15;17)(q24.1;q21.1); Cariótipo desfavorável (CD) – alterações envolvendo os cromossomos 3, 9, 11, 20, 21, del (5q), -5, del(7q), -7 e cariótipos complexos; Cariótipo intermediário (CI) – anormalidades que não se enquadram em favorável e desfavorável – e, por fim, o grupo de LMA secundária (LS).

Conforme o Gráfico 1, pode-se observar que, no intervalo da faixa etária entre 0 e 30 anos, 56,25% dos casos se enquadravam em cariótipo favorável, 12,5% em cariótipo intermediário, 25% em cariótipo desfavorável e 6,25% como LMA secundária. Já no intervalo entre 31 e 60 anos, 25% apresentavam cariótipo favorável, 50% cariótipo intermediário e 25% cariótipo desfavorável. Finalmente, em relação ao intervalo de 61 a 90 anos, 10% apresentavam cariótipo favorável, 60% cariótipo intermediário e 30% desfavorável.

Tabela 1 – Descrição das características biológicas dos pacientes

Nº	Sexo	Idade (anos)	Profissão	Citogenética	Hemoglobina (4,7 – 14,4g/dL)	Leucócitos totais (719 – 193.000/mm³)	Plaquetas (3.190 – 383.000/mm³)
1	F	83	Agricultor	46, XX [27]	7,3	23.000	63.000
2	F	77*	Do lar	46, XX [22]	5,2	10.610	18.000
3	M	29	Estudante	T(15;17), hipodiploidias, hiperdiploidias	6,7	59.000	72.900
4	M	46	Professor	47, XY, t(12;17)(q14;q12)[29]/46, XY, t(1;21)(q41;q22), t(6;18)p22;p13); t(12;17)(q14;q12)	9,3	193.000	388.000
5	M	77	Agricultor	44-50; XY; -4; -6; +7; -8; -9; -10; +10; +11; 12p-; -14; +16; +17; +19; 20q-[12cp]/46,XY[05]	4,7	4.207	23.000
6	F	37	Agricultor	46; XX; inv(9)(p12q12)[05]/46; XX[19]	9,3	13.800	128.000
7	M	45	Serviços Gerais	46, XY; inv(16)(p13q22)[06]/47, t(1;21)(p36;q22), +8, in(16)(p13;q22)[22]	10,9	18.300	42.000
8	F	31	Professor	46, XX, t(15;17)	11,4	1.200	137.000
9	F	47	Do lar	47; XX; +8; t(15;17) [25]	14,2	6.700	96.000
10	M	14	Estudante	46, XY, t(15;17) [05]/46, XY [20]	5,6	4.500	20.000
11	F	11	Estudante	47, XX, t(6;9)(p23;q34), +8[20]	8	1.769	46.000
12	F	23	Estudante	46, XX, i(9)(q10)[09]/46, XX[23]	9,6	2.900	270.000
13	M	16	Estudante	46, XY, t(15;17)(q22;q11) [04]/46, XY [27]	7,3	16.700	56.000
14	M	11	Estudante	46, XY, t(15;17)(q22;q11)	5,6	12.400	32.000
15	F	2*	Não se aplica	46, XX, t(10;11)	5,9	5.750	115.000
16	M	35*	Agricultor	46, XY, inv(16)	9,8	193.000	50.000
17	M	1	Não se aplica	46, XY, del(7)(q32)[10]/46, XY[15]	7,4	47.280	102.000
18	M	84*	Comerciante	46, XY, add(6q), i(17q), del(18)(q12), del(20q)[24]	13,1	8.300	180.000
19	M	61	Não se aplica	46, XY, t(8;21)(q24;q22)[25]	13	9.700	28.500
20	M	60	Serviços gerais	46, XY [30]	6.9	61.700	23.000
21	M	22	Estudante	46, XY, t(8;21)(q22;q22)[22], del(9) (q22q34)[22]	5,2	45.300	45.000
22	M	65	Agricultor	47, XY, +8[16]/46, XY[10]	6,6	32.200	85.000
23	F	34	Do lar	46, XX, t(17;18)(p13;q12)[26]	8	719	20.000
24	M	57	Não se aplica	46, XY[20]	9,9	8.300	86.300
25	M	13*	Estudante	46, XY, t(15;17)(q22;q11)[16]	5,2	1.690	3.190
26	M	63*	Agricultor	46, XY[30]	5,9	2.300	51.000
27	M	18	Estudante	46, XY, t(15;17)(q22;q11)[16]	10	8.960	383.000
28	M	72*	Serviços gerais	45, XY, del(5)(q12q33), -21[16]	14,3	3.000	92.000
29	F	9	Não se aplica	46, XX, t(15;17) (q22;q11)[20]	9,8	5.171	14.000
30	F	30*	Doméstica	47, XX, +8[24]	8,9	26.300	47.000
31	F	16*	Doméstica	46, XX, t(15;17)(q22;q11)[24]	7	87.070	223.000
32	F	31	Comerciante	46, XX [23]	10,7	39.400	46.000
33	M	16	Estudante	46, XY [24]	8,3	66.710	63.000
34	M	78*	Serviços gerais	46, XY [30]	9,1	3.100	8.000
35	F	33*	Agricultor	46, XX[27]	7,1	159.090	97.000
36	F	64*	Serviços gerais	46, XX[20]	5,7	32.290	28.000
37	F	9*	Estudante	46, XX, t(15;17)(q22;q11-21)[18]	10,3	68.800	43.000
38	F	38	Professor	46, XX, t(15;17)(q22;q11)[20]	10,2	28.200	8.930

M – Masculino; F – Feminino; Óbito em decorrência da patologia de base

Além disso, os casos foram classificados conforme proposta do *French-American-British cooperative group* (FAB), o qual envolve, primeiramente, morfologia, citoquímica e imunofenotipagem (6). Dessa maneira, são definidas categorias morfológicas homogêneas e correlacionadas, em vários estágios, com a citogenética, etiologia e prognóstico. No Gráfico 2, pode-se observar que a classificação FAB se estende do M1 ao M7. O perfil de casos do presente

trabalho aponta que na faixa etária entre 0 e 30 anos houve predomínio do subtipo M3, representando 9 entre 17 casos, o equivalente a 52,9%. Já no intervalo de 31 a 60 anos, ocorreu mais equilíbrio na proporção de subtipos, como, por exemplo, 27,2% como M3, 18,2% como M2, M4 e M5, e a porcentagem restante correspondendo aos demais subtipos. Por fim, no intervalo 61 a 90 anos, observa-se semelhante equilíbrio do intervalo anterior, com 20% sendo M2 e M5, 30% M6, nenhum caso do subtipo M3, e a porcentagem restante, também, correspondendo aos demais subtipos.

No mesmo Gráfico 2, há também a estratificação dos casos de acordo com a classificação da OMS, a qual incorpora a clínica na definição. Percebe-se, então, nítida sobreposição do subtipo LMA com alterações citogenéticas recorrentes, principalmente na faixa etária entre 0 e 30 anos, equivalendo a 11 dos 17 casos (64,7%). Há, também, um único caso de LMA secundária à transformação mielodisplásica nesta mesma faixa etária, e que correspondeu a 5,9%.

Em relação aos desfechos dos pacientes observados, na Tabela 2 pode-se constatar que nos de cariótipo favorável, todos receberam quimioterapia de indução (n=13); destes, 69,2% (n=9) receberam tratamento adequado atingindo remissão, 7,7% (n=1) mostraram-se como LMA refratária ao tratamento e 23,1% (n=3) evoluíram para óbito devido a intercorrências durante o tratamento. No grupo de prognóstico intermediário, 78,6% (n=11) receberam quimioterapia de indução; destes, 18,18% (n=2) evoluíram com remissão completa, 45,45% (n=5) distribuídos em

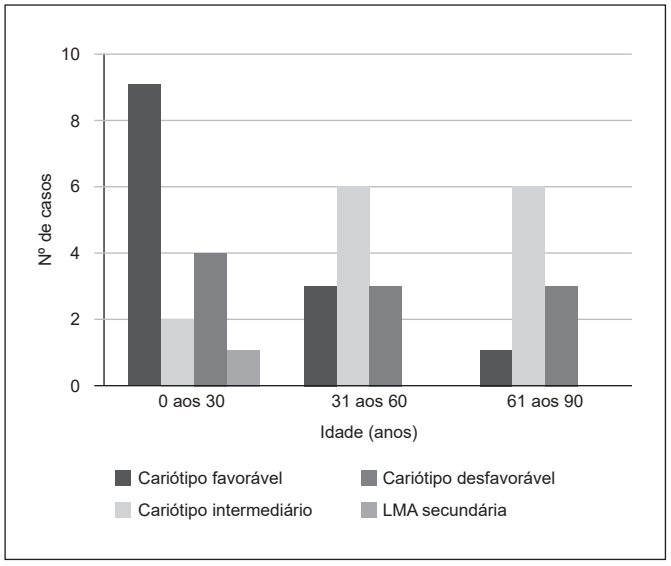


Gráfico 1 – Distribuição dos pacientes por idade e cariótipo

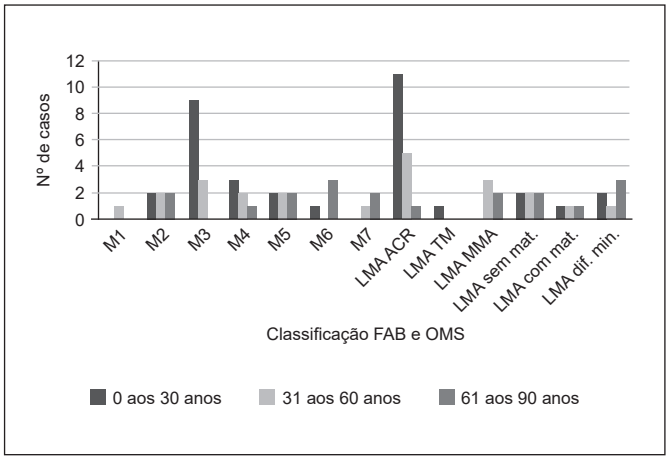


Gráfico 2 – Estratificação dos pacientes conforme classificação FAB e OMS x idade

LMA ACR – LMA com Alterações Citogenéticas Recorrentes; *LMA TM* – LMA secundária à Transformação Mielodisplásica; *LMA MMA* – LMA Mielomonocítica; *LMA sem mat.* – LMA sem maturação; *LMA com mat.* – LMA com maturação; *LMA dif. min.* – LMA com diferenciação mínima.

Tabela 2 – Comparação entre taxa de remissão e cariótipo

Dados	Cariótipo favorável	Cariótipo intermediário	Cariótipo desfavorável	LMA secundária
Caso (n)	13	14	10	1
Relação H:M	1,6:1,0	1,0:1,0	1,5:1,0	0,0:1,0
Idade (anos)	25	51,85	39,8	9
Hemoglobina (g/dL)	8,51 ± 3,095	7,81 ± 1,642	9,25±2,892	9,8
Leucometria (mm³)	26.940 ± 27.574,26	47.051,4 ± 56.613,69	29.830,6 ± 55.902,84	5.171
Plaquetas (mm³)	88.347,7 ± 102.875,8	48.950 ± 26.727,8	138.600 ± 107.995,6	14.000
Quimioterapia indução	13 (100%)	11 (78,6%)	8 (80%)	1 (100%)
Remissão completa	9 (69,2%)	2 (18,18%)	0 (0%)	0
Remissão parcial/LMA refratária	1 (7,7%)	5 (45,45%)	7 (87,5%)	1 (100%)
Morte	3 (23,1%)	4 (36,36%) + 3	1 (12,5%) + 2	0

Cariótipo favorável- t(8;21), inv(12)(p13;q22), t(16;16)(p13;q22), t(15;17)(q24.1;q21.1); *Cariótipo desfavorável*- alterações envolvendo os cromossomos 3, 9, 11, 20, 21, del (5q), -5, del(7q), -7 e cariótipos complexos; *Cariótipo intermediário* - anormalidades que não se enquadram em favorável; *LMA secundária* (LS). Relação H:M – Relação Homem: Mulher. Índices hematimétricos (Hemoglobina, Leucócitos e Plaquetas): Média aritmética seguida de desvio padrão. Morte: primeiro algoritmo referente à terapia de indução e segundo algoritmo referente a óbito por condições clínicas que impediam terapêutica.

remissão parcial ou LMA refratária, 36,36% (n=4) evoluíram para óbito após indução e, ainda, 3 pacientes pertencentes a esse grupo foram impossibilitados de receber indução pelas condições clínicas. Por fim, no grupo de cariótipo desfavorável, 80% (n=8) receberam indução; destes, nenhum caso evoluiu para remissão completa, 87,5% (n=7) evoluíram como LMA em remissão parcial ou LMA refratária, 12,5% (n=1) para óbito pós-indução e 2 pacientes foram impossibilitados de receber terapêutica devido às condições clínicas.

Através da análise multivariada (Anova), concluiu-se que os valores hematimétricos não se mostraram com diferença estatisticamente significativa entre os grupos. Comparando os valores de hemoglobina entre os grupos, encontrou-se *p=0,418*. No que diz respeito aos leucócitos totais, obteve-se *p=0,543*, com leve tendência a maior leucocitose no grupo de prognóstico intermediário. Já na contagem de plaquetas, obteve-se *p=0,065*, com plaquetopenia mais significativa também no grupo de prognóstico intermediário. Finalmente, em relação à idade no momento do diagnóstico, houve diferença significativamente estatística, com *p=0,0151*, sendo a média da idade menor no grupo de prognóstico favorável em relação aos demais.

DISCUSSÃO

Estima-se que haja 10.500 novos casos de LMA por ano nos EUA, e sua incidência tem permanecido estável nas últimas décadas. A LMA corresponde a 90% de todas as leucemias agudas nos adultos, mas a apenas 13% dos casos de leucemia em jovens com até 10 anos, sendo ligeiramente mais comum no sexo masculino (7). Em concordância com isso, o presente estudo concluiu que a média de idade dos pacientes analisados foi de 38,3 anos, sendo a LMA realmente mais incidente em adultos. Além disso, constatou-se na população estudada, também, incidência de 55,3% no sexo masculino, confirmando as estatísticas globais.

Trazendo à discussão a questão ocupacional, a exposição crônica a agentes químicos também está associada com o desenvolvimento de LMA. Nesse contexto, o benzeno é o agente químico mais estudado (8). Em nosso estudo, a ocupação na área da agricultura teve destaque, o que sugere a necessidade de estudos que comprovem nexo causal entre essa atividade e fatores de exposição no respectivo ambiente de trabalho em nossa região.

A análise citogenética das células em metáfase é componente-chave para a avaliação de todos os pacientes com diagnóstico ou suspeita de LMA. Utilizando-se técnicas de bandeamento, 50 a 60% dos pacientes com LMA têm anormalidades no cariótipo (4). No estudo em questão, obtiveram-se alterações citogenéticas em 76,3% dos casos – vale ressaltar que todos os pacientes da pesquisa obtiveram citogenética conclusiva.

Por mais que ainda não se tenha definição extremamente clara da relação entre prognóstico e idade de diagnóstico, grande parte dos estudos sugere que os adultos mais velhos tem menores chances de alcançar remissão completa e sobrevida livre de doença (9). Em nossa realidade, a presença de alterações citogenéticas sugestivas de bom prognóstico, tais como t(8;21), inv(12)(p13;q22), t(16;16)(p13;q22) e t(15;17)(q24.1;q21.1) (6), foi significativamente mais encontrada na faixa etária mais jovem, cuja média de idade foi de 25 anos, equivalendo a 56,26% do total das alterações de cariótipo. Não obstante, não se exclui a possibilidade dessas alterações em faixas etárias maiores, mas ocorrem em menor frequência, por exemplo, em 10% dos pacientes com idade entre 60 e 90 anos. Além disso, por fim, encontrou-se correlação estatística significativa entre menor idade e melhor prognóstico, valor *p=0,0151*.

A presença de alterações envolvendo os cromossomos 3, 9, 11, 20, 21, del (5q), -5, del(7q), -7 e cariótipos complexos implica em prognóstico desfavorável (10). Na realidade estudada, essa afirmação confirmou-se, visto que, dos pacientes que apresentavam essas alterações, 80% receberam indução quimioterápica, mas nenhum obteve remissão completa; destes, 87,5% evoluíram para remissão parcial e LMA refratária.

Achados deste estudo reforçam que a incidência da categoria M3 (FAB) aumenta durante a segunda década de vida e tem seu platô na faixa etária dos adultos jovens (11). Em nossa análise, verificou-se que 52,9% dos casos M3 se encontravam na faixa etária de 0 a 30 anos e outros 27,2% na faixa etária de 31 a 60 anos.

Em relação à classificação da OMS, encontramos o subtipo LMA com alterações citogenéticas recorrentes em 44,7% da nossa amostra total. Esses achados vão de encontro ao proposto pela literatura, que afirma que a presença de LMA com alterações citogenéticas recorrentes ocorre em aproximadamente 11% do total de casos de LMA (12).

CONCLUSÃO

O presente estudo concedeu-nos melhor entendimento da realidade epidemiológica dos casos de LMA em nossa região, especialmente no Serviço de Hematologia do Hospital São Vicente de Paulo, através da observação da conformidade dos dados obtidos com os dados presentes na literatura médica atual.

Além disso, permitiu-nos constatar a correlação entre as alterações citogenéticas encontradas em pacientes com diagnóstico de LMA e seus respectivos prognósticos, ressaltando a importância da avaliação do cariótipo durante o manejo desses casos.

REFERÊNCIAS

1. MEYERS, C. A.; ALBITAR, M.; ESTEY, E. Cognitive impairment, fatigue, and cytokine levels in patients with acute myelogenous leukemia or myelodysplastic syndrome. **Cancer,** v. 104, n. 4, p. 788-93, Aug 15 2005. ISSN 0008-543X (Print) 0008-543X (Linking). Disponível em: < http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=15973668 >.

2. DEKKER, A. W. et al. Meningeal involvement in patients with acute nonlymphocytic leukemia. Incidence, management, and predictive factors. **Cancer,** v. 56, n. 8, p. 2078-82, Oct 15 1985. ISSN 0008-543X (Print) 0008-543X (Linking). Disponível em: < http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=4027935 >.
3. GAO, Q. et al. Susceptibility gene for familial acute myeloid leukemia associated with loss of 5q and/or 7q is not localized on the commonly deleted portion of 5q. **Genes Chromosomes Cancer,** v. 28, n. 2, p. 164-72, Jun 2000. ISSN 1045-2257 (Print) 1045-2257 (Linking). Disponível em: < http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=10825001 >.
4. HAFERLACH, T. et al. Global approach to the diagnosis of leukemia using gene expression profiling. **Blood,** v. 106, n. 4, p. 1189-98, Aug 15 2005. ISSN 0006-4971 (Print) 0006-4971 (Linking). Disponível em: < http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=15878973 >.
5. CRANE, M. M. et al. Correlation between selected environmental exposures and karyotype in acute myelocytic leukemia. **Cancer Epidemiol Biomarkers Prev,** v. 5, n. 8, p. 639-44, Aug 1996. ISSN 1055-9965 (Print) 1055-9965 (Linking). Disponível em: < http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=8824367 >.
6. ROSENBAUER, F.; TENEN, D. G. Transcription factors in myeloid development: balancing differentiation with transformation. **Nat Rev Immunol,** v. 7, n. 2, p. 105-17, Feb 2007. ISSN 1474-1733 (Print) 1474-1733 (Linking). Disponível em: < http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=17259967 >.
7. GRIMWADE, D. et al. Refinement of cytogenetic classification in acute myeloid leukemia: determination of prognostic significance of rare recurring chromosomal abnormalities among 5876 younger adult patients treated in the United Kingdom Medical Research Council trials. **Blood,** v. 116, n. 3, p. 354-65, Jul 22 2010. ISSN 1528-0020 (Electronic) 0006-4971 (Linking). Disponível em: < http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=20385793 >.
8. YAMAMOTO, J. F.; GOODMAN, M. T. Patterns of leukemia incidence in the United States by subtype and demographic characteristics, 1997-2002. **Cancer Causes Control,** v. 19, n. 4, p. 379-90, May 2008. ISSN 0957-5243 (Print) 0957-5243 (Linking). Disponível em: < http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=18064533 >.
9. CHELGHOUM, Y. et al. Influence of cigarette smoking on the presentation and course of acute myeloid leukemia. **Ann Oncol,** v. 13, n. 10, p. 1621-7, Oct 2002. ISSN 0923-7534 (Print)0923-7534 (Linking). Disponível em: < http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=12377652 >.
10. FIALKOW, P. J. et al. Clonal development, stem-cell differentiation, and clinical remissions in acute nonlymphocytic leukemia. **N Engl J Med,** v. 317, n. 8, p. 468-73, Aug 20 1987. ISSN 0028-4793 (Print) 0028-4793 (Linking). Disponível em: < http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=3614291 >.
11. LEITH, C. P. et al. Acute myeloid leukemia in the elderly: assessment of multidrug resistance (MDR1) and cytogenetics distinguishes biologic subgroups with remarkably distinct responses to standard chemotherapy. A Southwest Oncology Group study. **Blood,** v. 89, n. 9, p. 3323-9, May 1 1997. ISSN 0006-4971 (Print) 0006-4971 (Linking). Disponível em: < http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=9129038 >.
12. DORES, G. M. et al. Acute leukemia incidence and patient survival among children and adults in the United States, 2001-2007. **Blood,** v. 119, n. 1, p. 34-43, Jan 5 2012. ISSN 1528-0020 (Electronic) 0006-4971 (Linking). Disponível em: < http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=22086414 >.

✉ Endereço para correspondência
Diniz Brum Lamaison
Rua Uruguai, 1920/902
99.010-111 – Passo Fundo, RS – Brasil
☎ (54) 99133-3182
💻 diniz_lamaison@hotmail.com

Recebido: 22/6/2016 – Aprovado: 28/7/2016