



Universidade Federal de Pernambuco
Centro de Biociências

PAULO FERNANDO LINS DE BARROS

**FATORES PROGNÓSTICOS E NOVAS ABORDAGENS
TERAPÊUTICAS PARA LEUCEMIA MIELÓIDE AGUDA**

Recife
2023

PAULO FERNANDO LINS DE BARROS

**FATORES PROGNÓSTICOS E NOVAS ABORDAGENS
TERAPÊUTICAS PARA LEUCEMIA MIELÓIDE AGUDA**

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado ao Curso de Graduação em Biomedicina da Universidade Federal de Pernambuco, como pré-requisito à obtenção do título de Bacharel em Biomedicina.

Orientador: Prof. Dr. Antônio Roberto Lucena De Araújo

Recife
2023

Ficha de identificação da obra elaborada pelo autor,
através do programa de geração automática do SIB/UFPE

Barros, Paulo Fernando Lins de.

Fatores prognósticos e novas abordagens terapêuticas para leucemia mieloide aguda / Paulo Fernando Lins de Barros. - Recife, 2023.
53 : il., tab.

Orientador(a): Antônio Roberto Lucena de Araújo

Cooorientador(a): Marcos André Cavalcanti Bezerra

Trabalho de Conclusão de Curso (Graduação) - Universidade Federal de Pernambuco, Centro de Biociências, Biomedicina, 2023.
9,15.

1. LMA.. 2. Prognóstico.. 3. Inovação terapêutica.. 4. Desfecho clínico.. I. Araújo, Antônio Roberto Lucena de. (Orientação). II. Bezerra, Marcos André Cavalcanti. (Cooorientação). IV. Título.

570 CDD (22.ed.)

PAULO FERNANDO LINS DE BARROS

FATORES PROGNÓSTICOS E NOVAS ABORDAGENS TERAPÊUTICAS PARA LEUCEMIA MIELÓIDE AGUDA

Trabalho de Conclusão de Curso
apresentado ao Curso de Graduação
em Biomedicina da Universidade
Federal de Pernambuco, como pré-
requisito à obtenção do título de
Bacharel em Biomedicina.

Aprovada em: 04/05/2023

BANCA EXAMINADORA

Documento assinado digitalmente
 ANTONIO ROBERTO LUCENA DE ARAUJO
Data: 18/10/2023 08:20:48-0300
Verifique em <https://validar.iti.gov.br>

Orientador: Prof. Dr. Antônio Roberto Lucena de Araújo
UFPE / Departamento de Biofísica e Radiobiologia

Documento assinado digitalmente
 PEDRO LUIZ DE FRANCA NETO
Data: 18/10/2023 20:38:40-0300
Verifique em <https://validar.iti.gov.br>

Me. Pedro Luiz de França Neto
UFPE/ Departamento de Biofísica e Radiobiologia

Documento assinado digitalmente
 AMANDA MOREIRA GONCALVES DE AGUIAR
Data: 17/10/2023 19:50:42-0300
Verifique em <https://validar.iti.gov.br>

Bela. Amanda Moreira Gonçalves
UFPE / Departamento de Biofísica e Radiobiologia

AGRADECIMENTOS

Agradeço primeiramente ao Prof. Dr. Antônio Roberto Lucena De Araújo do Departamento de Biofísica e Radiobiologia por me integrar como seu aluno e aceitar minha proposta de uma revisão bibliográfica sobre sua especialidade, a realização deste trabalho de conclusão de curso não seria possível sem seus conhecimentos e sua orientação. Agradeço também ao Prof. Dr, Marcos André Cavalcanti Bezerra por fornecer co-orientação e, junto ao Prof. Antônio Roberto, aprimorar meu desenvolvimento acadêmico na área da hematologia e senso crítico para maior eficiência em análises clínicas de modo geral, a excelência dos dois professores é inigualável. Por fim, gostaria de agradecer aos meus familiares e amigos, principalmente minha mãe, Sandra Valéria, e meu pai, Maurício Menezes, por seu esforço diário desde o princípio, sempre me incentivando e fornecendo as melhores condições possíveis, muitas vezes em detrimento da própria saúde e bem-estar, para que eu pudesse chegar onde estou hoje. Durante toda a jornada universitária sempre tive todo o suporte necessário para lutar por meus objetivos e por isso sou muito grato. Aos amigos que compartilharam a experiência da universidade comigo, me acompanhando desde o início e criando uma rede de suporte entre nós, eu digo: Muito obrigado por fazer mais tranquila e me ajudar a suportar essa época tão difícil. Um agradecimento especial para Ryan Cordeiro, que é pra mim muito mais do que um simples colega de universidade. Além de tudo que já citei sobre as amizades da faculdade, Ryan foi minha rocha durante os períodos mais difíceis, principalmente enquanto eu estava na rotina debilitante de estágio, iniciação científica, monitoria e escrita do TCC simultaneamente. A realização desta monografia não seria possível sem seu suporte, e por isso nenhum simples obrigado é suficiente.

***Shadows will scream that I'm alone... But I
know we've made it this far, kid.***

LINS DE BARROS, Paulo Fernando. **Fatores prognósticos e novas abordagens terapêuticas para leucemia mieloide aguda**. 2023. 53. Trabalho de Conclusão de Curso (Graduação em Biomedicina) – Universidade Federal de Pernambuco, Recife, 2023.

RESUMO

Leucemia mieloide aguda (LMA) denomina um grupo heterogêneo de doenças de caráter clonal que afetam as células hematopoéticas da linhagem mieloide e seus progenitores, que perdem a capacidade normal de resposta a estímulos reguladores de diferenciação celular, proliferação e apoptose. É o tipo de leucemia aguda de maior ocorrência em adultos, tendo idade média do diagnóstico os 60 anos. Os primeiros sinais e sintomas são geralmente inespecíficos e costumam progredir rapidamente para complicações graves relacionadas à falência medular, devido à substituição de um tecido hematopoético saudável por um tecido leucêmico. O protocolo padrão de tratamento é baseado em citarabina combinada com um antracíclico, que é utilizado desde a década de 70 e carece de inovação, com taxas de remissão completa e sobrevida livre de doença que continuam baixas, evidenciando a necessidade de aprimorar o diagnóstico em tempo hábil, classificação prognóstica e precisão terapêutica. Para isso, o presente trabalho propõe uma revisão narrativa de literatura acerca da LMA. Foram revisados os conceitos gerais e o cenário atual da doença, a fim de evidenciar os avanços mais relevantes no que diz respeito à classificação prognóstica e protocolos terapêuticos que trouxeram melhoria significativa nas taxas de remissão hematológica completa e sobrevida global dos pacientes, destacando também as perspectivas mais promissoras. Para obtenção dos resultados, os dados mais recentes e relevantes foram coletados utilizando ferramentas de pesquisa e bancos de dados, sendo eles Google Scholar, ScienceDirect, SCOPUS, PubMed e Springer. Para inclusão na monografia, as referências foram filtradas da seguinte maneira: datadas dentro dos últimos quinze anos (2008-2023), redigidas na língua portuguesa ou inglesa e relacionadas às principais questões do tema proposto. A fim de melhorar a identificação específica de cada caso e a consequente conduta clínica, uma equipe internacional de especialistas denominada *European Leukemia-Net* (ELN) trouxe um sistema de classificação prognóstica e critério de resposta amplamente utilizado na clínica e na pesquisa científica. Estratificando a categorização de risco de acordo principalmente com o perfil mutacional apresentado em cada caso, o grupo ELN separou os casos em prognóstico favorável, intermediário e adverso, fornecendo uma base para previsão de resposta ao tratamento e direcionamento terapêutico mais preciso e eficiente. Essa classificação, advinda da elucidação dos mecanismos envolvidos na etiologia e fisiopatologia da LMA, vem permitindo a investigação de possíveis abordagens terapêuticas inovadoras para os pacientes que não podem utilizar ou não respondem à quimioterapia padrão com citarabina e antraciclina. As principais linhas de pesquisa que trouxeram progresso mais relevante na eficácia do tratamento incluem a terapia imunológica, que associa quimioterápicos a anticorpos para maior especificidade do tratamento, as terapias-alvo com fármacos inibidores de mutações específicas (FLT3, DNMT, BCL2, IDH...), o monitoramento de doença residual mínima, que permite avaliação de resposta ao tratamento utilizado e intervenção precoce em caso de recaída, além dos aprimoramentos recentes no protocolo de transplante alogênico de células tronco hematopoéticas para minimizar rejeição e outras complicações.

Palavras-chave: LMA. Prognóstico. Inovação terapêutica. Desfecho clínico.

LINS DE BARROS, Paulo Fernando. **Prognostic factors and novel therapeutic approaches for acute myeloid leukemia**. 2023. 53. Trabalho de Conclusão de Curso (Graduação em Biomedicina) – Universidade Federal de Pernambuco, Recife, 2023.

ABSTRACT

Acute myeloid leukemia (AML) refers to a heterogeneous group of clonal diseases that affect hematopoietic stem cells of the myeloid lineage and their progenitors, which lose their normal capacity to respond to stimuli regulating differentiation, cell proliferation and apoptosis. It is the most common type of acute leukemia in adults, with an average age of diagnosis being 60 years old. The first signs and symptoms are generally nonspecific and usually progress quickly to serious complications related to bone marrow failure, due to the replacement of healthy hematopoietic tissue by leukemic tissue. The standard treatment protocol is based on cytarabine combined with an anthracycline, which is used since the 1970s and lacks innovation, with complete remission and disease-free survival rates that remain low, highlighting the need to improve timely diagnosis, prognostic classification and therapeutic precision. To this end, the present work proposes a narrative review of the literature about AML. The general concepts and current scenario of the disease were reviewed in order to highlight the most relevant advances with regard to prognostic classification and therapeutic protocols that brought significant improvement in the rates of complete hematological remission and overall survival of patients, also highlighting the most promising perspectives. To obtain the results, the most recent and relevant data were collected using research tools and databases, including Google Scholar, ScienceDirect, SCOPUS, PubMed and Springer. For inclusion in the monograph, references were filtered as follows: dated within the last fifteen years (2008-2023), written in Portuguese or English and related to the main issues of the proposed topic. In order to improve the specific identification of each case and the consequent clinical management, an international team of experts called European Leukemia-Net (ELN) brought a prognostic classification system and response criteria widely used in the clinic and in scientific research. Stratifying the risk categorization according mainly to the mutational profile presented in each case, the ELN group separated the cases into favorable, intermediate and adverse prognoses, providing a basis for predicting response to treatment and more accurate and efficient therapeutic targeting. This classification, resulting from the elucidation of the mechanisms involved in the etiology and pathophysiology of AML, has allowed the investigation of possible innovative therapeutic approaches for patients who cannot use or do not respond to standard chemotherapy with cytarabine and anthracycline. The main lines of research that have brought the most relevant progress in treatment efficacy include immunological therapy, which combines chemotherapy drugs with antibodies for greater treatment specificity, target therapies with drugs that inhibit specific mutations (FLT3, DNMT, BCL2, IDH.. .), monitoring of minimal residual disease, which allows assessment of response to the treatment used and early intervention in case of relapse, in addition to recent improvements in the allogeneic hematopoietic stem cell transplant protocol to minimize rejection and other complications.

Key words: AML. Prognosis. Therapeutic innovation. Clinical outcome.

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO	12
2	REVISÃO BIBLIOGRÁFICA	13
2.1	CARACTERÍSTICAS GERAIS DA LMA	13
2.2	EPIDEMIOLOGIA	14
2.3	ETIOLOGIA E PATOGÊNESE	16
2.4	FISIOPATOLOGIA E PROGRESSÃO	21
2.5	DIAGNÓSTICO E CLASSIFICAÇÃO	25
3	OBJETIVOS	29
3.1	OBJETIVO GERAL	29
3.2	OBJETIVOS ESPECÍFICOS	29
4	METODOLOGIA	30
4.1	CARACTERIZAÇÃO DO TRABALHO	30
4.2	FERRAMENTAS	30
4.3	CRITÉRIOS DE INCLUSÃO E EXCLUSÃO	30
5	RESULTADOS E DISCUSSÃO	31
5.1	FATORES PROGNÓSTICOS	32
5.2	NOVAS ABORDAGENS TERAPÊUTICAS	36
5.2.1	Terapêutica convencional	37
5.2.2	Terapias imunológicas	38
5.2.3	Terapias direcionadas à mutações específicas	39
5.2.4	Protocolos terapêuticos experimentais	43
5.2.5	Monitoramento de doença residual mínima	44
5.2.6	Transplante de células tronco hematopoéticas	45
6	CONCLUSÃO	46
	REFERÊNCIAS	47

1 INTRODUÇÃO

As leucemias agudas são um grupo heterogêneo de doenças, caracterizadas por expansão clonal de progenitores do sistema hematopoiético que perdem a capacidade normal de diferenciação e proliferação celular. Como em todo processo neoplásico, essa população celular se multiplica de maneira exacerbada e exerce dominância clonal sobre o tecido de origem, que nesse caso é responsável pela produção de células sanguíneas (hematopoese). Por ser uma patologia medular diretamente relacionada ao sangue, se dissemina com grande facilidade e se manifesta de maneira sistêmica (PELCOVITS; NIROULA, 2020).

Leucemia mieloide aguda (LMA) é uma ramificação desse distúrbio medular, quando as células neoplásicas pertencem ao segmento mieloide da maturação hematopoiética. A LMA é o tipo de leucemia aguda de maior ocorrência em adultos, tendo idade média do diagnóstico aos 60 anos. Assim, à medida que a população mundial envelhece, a incidência de LMA pode estar aumentando. Apesar da melhora significativa nas taxas remissão completa nas últimas décadas, para pacientes com idade superior aos 60, essas taxas ainda tendem a ser baixas (DÖHNER et al., 2010). É evidente que apesar de um acúmulo de conhecimento nesta área de estudo nos últimos anos, ainda permanecem grandes incógnitas e desafios quanto ao diagnóstico em tempo hábil, classificação prognóstica e direcionamento terapêutico para otimizar o cuidado e aumentar a sobrevida com qualidade de pacientes (DE KOUCHKOVSKY; ABDUL-HAY, 2016).

Grande parte da dificuldade no enfrentamento dessa classe de distúrbios leucêmicos se deve a sua enorme heterogeneidade, visto que a LMA pode se apresentar de diversas maneiras, provocando sintomas e complicações distintos. Esse termo geral denota um grupo diversificado de doenças que podem ser classificados em diversos subtipos de acordo com seu processo de patogênese, suas manifestações clínicas e moleculares. Essa heterogeneidade biológica da LMA tem importância prognóstica conhecida e bem aceita, porém, ainda em processo de expansão investigativa e a tradução do novo conhecimento em uma melhora terapêutica está apenas começando (O'DONNELL et al., 2012). Com isso, a proposta deste trabalho consiste em reunir informações disponíveis na literatura científica para definir e conceituar a doença, evidenciando os avanços mais atuais e relevantes no que se refere a classificação prognóstica e inovação terapêutica.

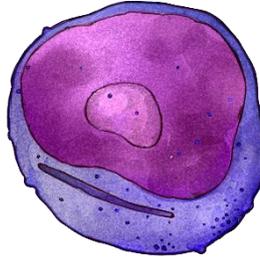
2 REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

2.1 CARACTERÍSTICAS GERAIS DA LMA

O termo leucemia mieloide aguda engloba um grupo heterogêneo de processos neoplásicos caracterizados por interrupção da diferenciação celular e expansão clonal de células precursoras e imaturas da linhagem mieloide. O tecido medular saudável, que é gradativamente substituído por um tecido neoplásico, se torna incapaz de produzir células sanguíneas funcionais. Por esse motivo, anemia, neutropenia e plaquetopenia são achados frequentes no hemograma desses pacientes, que por vezes progride para falência medular (DÖHNER; WEISDORF; BLOOMFIELD, 2015). Diversas hipóteses, como alterações genéticas e moleculares no organismo, fatores ambientais e exposição a agentes agressores são relacionados ao surgimento dessa patologia (O'DONNELL et al., 2012).

Os primeiros sinais da doença costumam ser inespecíficos, geralmente secundários à diminuição da quantidade de células normais e terminalmente diferenciadas. As principais complicações graves provêm da multiplicação da população de células leucêmicas e seu domínio sobre as outras linhagens na medula óssea. A figura 1 representa uma célula característica na LMA, um blasto leucêmico apresentando cromatina frouxa, nucléolo evidente e citoplasma basofílico com bastonete de Auer presente, achado patognomônico desse tipo de leucemia (SEHGAL; SHARMA, 2023). A partir do momento do diagnóstico, uma intervenção imediata é necessária e o protocolo mais amplamente utilizado é a indução quimioterápica agressiva e consolidação para atingir remissão hematológica, monitorando a doença residual mínima (DRM). Quando o processo de quimioterapia não é aplicável, exceto em casos específicos, a alternativa mais promissora para os pacientes normalmente é o transplante halogênico de células tronco da medula óssea (HEINICKE et al., 2021).

Figura 1: Representação de um mieloblasto leucêmico, apresentando inclusão citoplasmática composta por agregados enzimáticos, denominada bastonete de Auer.



Fonte: O autor (2023).

2.2 EPIDEMIOLOGIA

A leucemia é um dos tipos de câncer mais diagnosticados no mundo. Apenas no ano de 2018, foram notificados 437.033 casos e 309.006 mortes mundialmente devido a essa neoplasia hematológica. Dentre os casos de leucemia aguda, a LMA é a forma mais comum. O perfil epidemiológico dos casos tende a se concentrar em países mais desenvolvidos como EUA, Austrália e países da Europa Ocidental (JEMAL et al., 2002). A LMA é de 3 a 4 vezes mais comum em adultos do que sua contraparte, a leucemia linfóide aguda (LLA) (KHWAJA et al., 2016). A doença é considerada uma patologia da idade adulta tardia, tendo em vista a idade média ao diagnóstico de aproximadamente 65 anos. Essa patologia acomete principalmente indivíduos do sexo masculino, se mostra mais frequente em pacientes caucasianos e raramente surge na faixa etária de abaixo de 40 anos, com sua incidência aumentando progressivamente de acordo com a idade (DESCHLER; LÜBBERT, 2006).

Órgãos de vigilância epidemiológica como o *Surveillance, Epidemiology and End Results (SEER) program* dos Estados Unidos da América coletam e relatam dados de incidência e mortalidade por câncer no território de seus respectivos países. De acordo com relatórios do *SEER program*, em 2016, estimou-se que a incidência de Leucemia Mieloide Aguda nos EUA por ano é de 4,3 a cada 100.000 pessoas. Para o ano de 2022, o programa estimou que aproximadamente 20.050 adultos seriam diagnosticados com LMA e que ocorreriam 11.540 mortes por essa leucemia nos Estados Unidos, totalizando 1% dos casos de câncer e 1,9% das mortes por câncer no país (SIEGEL; MILLER; JEMAL, 2019). Outros países possuem sistemas e programas próprios de vigilância epidemiológica do câncer e relatam padrões

similares, como o Reino Unido, Canadá e Austrália (GANGATHARAN et al., 2013). Existem também países com maiores índices como a Dinamarca ou menores índices como Argélia, que registraram incidências aproximadas de 5,4 e 0,91 pacientes diagnosticados por ano a cada 100.000 habitantes, respectivamente (GRANFELDT ØSTGÅRD et al., 2013; OCIAS et al., 2016; JULIUSSON et al., 2009; JULIUSSON et al., 2012; BEKADJA et al., 2011).

No Brasil, de acordo com uma coleta de dados secundária feita por Salvaro e colaboradores, por meio da integração dos registros hospitalares de câncer no banco de dados do Instituto Nacional do Câncer (INCA), no período de 2009 a 2019, a LMA foi o tipo de leucemia mais prevalente, com 10.554 casos por ano, o que corresponde a 10,54% dos casos diagnosticados de leucemia no país. As estatísticas do banco de dados do INCA mostram um discreto predomínio de casos de LMA no sexo masculino, sendo aproximadamente 51,8% do total de casos. Em relação à etnia, a maior parte dos pacientes eram de raça branca com 32,03% dos casos (n = 3.380) e parda com 29,24% (n = 3.086). Também foi observada a tendência da LMA de se desenvolver em indivíduos de maior idade, tendo 1.558 casos (14,76%) na faixa etária de 60 a 69 anos, seguido da faixa dos 50 aos 59 anos com 14,18% (n= 1.497) (SALVARO et al., 2021).

Do total de mortes causadas por leucemia, a LMA é a classe que representa a maior parte, sendo aproximadamente 62% (HOWLADER et al., 2021). Nos dias atuais, a sobrevida de adultos diagnosticados com idade inferior a 60 anos melhorou consideravelmente, apresentando uma taxa de remissão de 35 a 40%. Porém, avanços semelhantes não foram feitos nas faixas etárias superiores a 60 anos, que continuam com dados de aproximadamente 5 a 15% de casos que atingem remissão. Além disso, a situação permanece sombria para pacientes inelegíveis para receber quimioterapia intensiva padrão devido ao risco de efeitos colaterais inaceitáveis, tendo uma sobrevida média de apenas 5 a 10 meses (DÖHNER et al., 2010; DEROLF et al., 2009; SANT et al., 2014). A taxa de mortalidade varia de acordo com diversos fatores. Condições como índice de desenvolvimento do país, situação socioeconômica, perfil genotípico e idade influenciam no desfecho clínico de cada paciente. Apesar do número de casos ser maior em países desenvolvidos, a infraestrutura do sistema de saúde desses países costuma elevar a frequência de tratamentos bem sucedidos, com taxas de remissão hematológica completa e sobrevida livre de doença em média 13,45% e 43% maior que em países em desenvolvimento, respectivamente. Em uma

grande análise retrospectiva de pacientes com menos de 55 anos, a taxa de sobrevida global em 5 anos foi de 44%, porém quando separados por perfil de prognóstico as taxas de sobrevida global foram de 64%, 41% e 11% para risco favorável, intermediário e adverso, respectivamente (PELCOVITS; NIROULA, 2020).

2.3 ETIOLOGIA E PATOGÊNESE

No que diz respeito à etiopatogênese da LMA, inúmeras variáveis incluindo exposição à radiação, a agentes infecciosos e a produtos químicos, terapias citotóxicas prévias, distúrbios genéticos tanto pré-existentes como adquiridos tiveram seu envolvimento investigado (TEBBI, 2021). Acredita-se que indivíduos que passaram por procedimentos quimioterápicos durante a vida têm um risco aumentado de desenvolver leucemia. A adição de radioterapia à quimioterapia aumenta o risco envolvido. Certos fármacos, como agentes alquilantes, derivados de platina e inibidores da topoisomerase II, estão associados a um risco ainda maior. Terapias imunossupressoras também podem aumentar a propensão de desenvolver leucemias agudas (TEBBI et al., 2007). É importante destacar que embora existam hipóteses bem estabelecidas e com envolvimento comprovado, nenhuma teoria acerca da etiopatogenia da LMA é universalmente aplicável a todos os casos. A natureza exata, tempo, sequência dos eventos e mecanismos que resultam na ocorrência de leucemia continuam necessitando de mais investigações (TEBBI, 2021).

Apesar de não haver fatores predisponentes óbvios para a maioria dos casos de leucemia, a LMA pode surgir como consequência de tal exposição a algum agente farmacológico ou tóxico que pode ser fator predisponente ou como agudização de um distúrbio hematológico prévio em alguns pacientes. (SILL et al., 2011). Entretanto, essa neoplasia aparece principalmente como uma malignidade “*de novo*” em indivíduos previamente saudáveis. Sem dúvida, a genética desempenha um papel importante na etiologia da leucemia. Algumas mutações germinativas hereditárias e somáticas, além de anormalidades cromossômicas estão associadas ao aumento da incidência de LMA nas populações que as carregam. Os principais distúrbios hereditários e genéticos que não induzem independentemente o processo de leucemogênese, mas resultam em predisposição à LMA incluem trissomia do cromossomo 21 (Síndrome de Down), Síndrome de Shwachman Diamond, Síndrome

de MonoMAC, Neutropenia Congênita Severa, Anemia de Fanconi e alterações relacionadas aos genes CEBPA, RUNX1 e GATA2 (STIEGLITZ; LOH, 2013). Indivíduos que possuem distúrbios nos mecanismos de reparo do DNA também podem estar predispostos ao desenvolvimento de LMA (SCHULZ et al., 2012).

Todas essas alterações genéticas e epigenéticas nos blastos leucêmicos da LMA modificam a interação dessas células com o microambiente medular, prejudicando sua capacidade de resposta a estímulos reguladores de proliferação, sobrevivência e diferenciação. São muito comuns as mutações em nível de cariótipo, que alteram a estrutura dos cromossomos e podem ser visualizadas através de técnicas citogenéticas tradicionais, como translocações, adições e deleções cromossômicas (MROŹEK et al., 2012) (GRIMWADE et al., 2010). As aberrações citogenéticas tornaram-se marcadores diagnósticos e prognósticos bem estabelecidos. Anomalias adquiridas no cariótipo são encontradas em grande parte dos pacientes com LMA, especialmente em caso de leucemia derivada de outra patologia e em pacientes com idade mais avançada (SMITH; HILLS; GRIMWADE, 2011).

As mutações mais comuns incluem translocações cromossômicas, t(8;21)(q22;q22), t(15;17)(q22;q11), inversões nos cromossomos 3, 9, 11 e 16, perda ou deleção dos cromossomos 5, 7, 9 e Y, além de outras anormalidades como trissomia do cromossomo 8 (síndrome de Warkany) e do 21 (síndrome de Down) (TEBBI, 2021). Existem mutações bem caracterizadas com envolvimento na etiologia, como fusões de fatores de transcrição causadas por inv(16)(p13.1q22) e t(8;21)(q22q22) na LMA *core-binding factor* (LMA-CBF) ou t(15;17) na leucemia promielocítica aguda (LPA) que resultam na formação de proteínas quiméricas e alteram o processo normal de maturação das células mieloide (RACEVSKIS et al., 2012). A leucemia promielocítica aguda (LPA), um dos subtipos mais comuns de LMA, tem como critério diagnóstico translocações envolvendo o braço longo do cromossomo 17, principalmente t(15;17)(q22;q12). Essa aberração cromossômica resulta na fusão do gene codificante para o Receptor de Ácido Retinóico Alfa (RAR α), um fator de transcrição relacionado à diferenciação mieloide, com um gene supressor de tumor, denominado PML (*ProMyelocytic Leukemia*) devido a sua associação com a LPA, que está envolvido na supressão de crescimento celular e regulação da apoptose. A proteína transcrita a partir do gene híbrido PML-RAR α não mantém as funções de nenhuma das proteínas originais, resultando em aumento da proliferação de células que também apresentam

defeitos na maturação (GRIMWADE; MRÓZEK, 2011) (BACHER; SCHNITTGER; HAFERLACH, 2010) (RANGEL et al., 2017).

Além dos grandes rearranjos cromossômicos conhecidos, alterações moleculares pontuais no código genético também foram relacionadas ao desenvolvimento da LMA, frequentemente com cariótipo normal (DELEHAUNTY et al., 2011). Nos últimos anos, com o advento de técnicas mais sofisticadas de mapeamento genético como *microarray* e as tecnologias "ômicas" baseadas em sequenciamento de nova geração (NGS), foi possível analisar mais detalhadamente a complexidade molecular e heterogeneidade da LMA, aumentando drasticamente o conhecimento tanto da diversidade de genes mutantes quanto do número de mutações por paciente, mas apenas recentemente essas percepções vêm sendo atualizadas mais frequentemente e traduzidas em aprimoramento na classificação da doença, cuidados clínicos e novas abordagens terapêuticas (DÖHNER; WEISDORF; BLOOMFIELD, 2015).

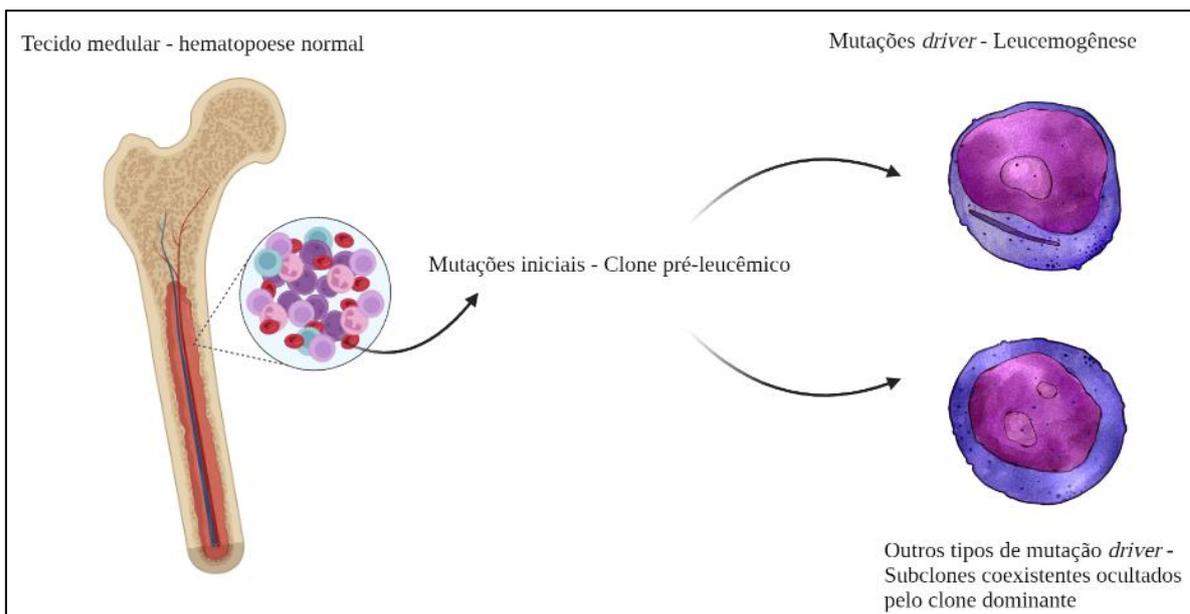
As mutações pontuais podem envolver modificadores epigenéticos que regulam a expressão de vários genes ou a própria sequência do DNA, alterando seus transcritos. Essas modificações na expressão gênica perturbam a função de fatores de transcrição e vias de sinalização que regulam proliferação e autorrenovação, sobrevivência celular e diferenciação, entre outras categorias funcionais das células mieloides ("Genomic and Epigenomic Landscapes of Adult De Novo Acute Myeloid Leukemia", 2013). Dados experimentais de leucemogênese mostram que a coexistência desses grupos funcionalmente distintos de alterações genéticas, num processo fisiopatológico de várias etapas, causa o surgimento da população de blastos leucêmicos no tecido medular e seu crescimento exponencial. Em conjunto, as mutações promovem a multiplicação e conferem resistência aos blastos frente a estímulos de apoptose que, por fim, levam a uma malignidade totalmente transformada, com características e prognóstico dependente do perfil mutacional presente (VALK et al., 2004).

Estudos de genômica realizaram uma comparação entre o número de mutações codificantes presentes em diversos tipos de neoplasias, evidenciando um menor número de mutações para o desenvolvimento da LMA em relação a maior parte das neoplasias estudadas (KHWAJA et al., 2016). Além disso, há uma vasta diversidade de combinações do genótipo, que impulsiona a complexidade na manifestação clínica e progressão da LMA. Essa diversidade combinatória de condições vai além de

mutações codificantes. Nos campos da transcriptômica e da epigenômica, descreve-se uma heterogeneidade nas variações de expressão gênica e em mecanismos epigenéticos. Enquanto cada caso apresenta particularidades no perfil mutacional, com grande quantidade de genes distintos mutados por paciente, existem mutações pontuais recorrentes e frequentemente encontradas na LMA (REDAVID et al., 2022).

Com a possibilidade de analisar a expressão gênica em todo o genoma, pesquisando número de cópias e genótipo de polimorfismos de nucleotídeo único (SNPs), o papel da genética na etiologia da LMA vem se tornando cada vez mais claro. Uma hipótese de dois “*hits*” havia sido proposta, exemplificada na Figura 2, onde uma mutação inicial numa célula precursora estabelece uma população celular em situação “pré-leucêmica” e um segundo “*hit*” (uma mutação adicional), desencadearia a leucemogênese efetiva. De acordo com essa hipótese, as mutações são categorizadas de acordo com as vias de sinalização celular as quais afetam. Mutações de classe I seriam alterações relacionadas à proliferação celular, conferindo vantagem proliferativa às células progenitoras nas quais surgem. Por outro lado, mutações envolvidas com fatores de transcrição e diferenciação são designadas como classe II, sendo envolvidas com o processo de parada na maturação hematopoiética (LI; MASON; MELNICK, 2016).

Figura 2: Hipótese "two-hits" do processo de leucemogênese. Está representada também a possibilidade do surgimento de outras populações de células leucêmicas ocultas na medula, relacionadas com relapso e resistência terapêutica.



Fonte: O autor (2023).

Algumas mutações de classe I frequentemente associadas à LMA incluem genes

que codificam proteínas quinases como FLT3 e proteínas do grupo RAS (K-RAS e N-RAS). Essas mutações conferem vantagem proliferativa às células portadoras através das vias JAK/STAT, AKT/PI3K e RAS/RAF. Já na classe II, há relação com genes de fusão como PML-RAR α , RUNX1-RUNX1T1, CBF-SMMHC e MLL. Isso contribuiria para o surgimento de populações genotipicamente distintas de células em condição pré-maligna e até mais de um subtipo de células efetivamente neoplásicas coexistentes. Isso faz com que precursores hematopoiéticos pré-leucêmicos possam perdurar em certo estado latente induzido pelo clone leucêmico dominante e sofrer nova expansão clonal após o tratamento, funcionando como um reservatório de células pré-leucêmicas que atua na manutenção e recaída da doença (REILLY, 2005; JAISWAL; EBERT, 2019)

Uma capacidade reduzida de reconhecer e restaurar alterações na sequência da fita de ácido nucleico durante a replicação proliferativa faz com que danos à molécula de DNA causem mutações que podem levar a uma transformação maligna mais facilmente (“Genomic and Epigenomic Landscapes of Adult De Novo Acute Myeloid Leukemia”, 2013). Existe descrita na literatura uma condição que predispõe ao desenvolvimento de malignidades hematológicas pela expansão clonal normal de células carreadoras de mutações pré-leucêmicas não corrigidas, chamada de hematopoese clonal de potencial indeterminado (CHIP). Essas alterações genéticas nas células-tronco hematopoéticas podem redirecionar seu desenvolvimento, resultando em condições como a CHIP e em transformação leucêmica. Os progressos recentes no estudo da genômica do câncer tornaram possível investigar detalhes da sequência genética das células neoplásicas e entender melhor o papel da evolução clonal na leucemia mieloide como principal fator na iniciação, progressão e resistência da doença (STEENSMA et al., 2015).

Dentre as mutações pontuais mais relatadas na literatura, estão as encontradas em genes como o que codifica o receptor de tirosina quinase 3 relacionado à FMS (FLT3), o gene da nucleofosmina (NPM1), isocitrato desidrogenase (IDH1 e IDH2), *Wilms tumour 1* (WT1) e DNA metiltransferase 3A (DNMT3A) (LINDSLEY et al., 2015). Em geral, a coexistência de mutações é altamente variável, mas algumas combinações são específicas, podendo ser funcionalmente cooperativas ou excludentes. Por exemplo, mutações adquiridas na proteína de ligação GATA 2 (GATA2) são sempre encontrados em combinação com mutações na proteína CEBP α (CCAAT/*enhancer-binding protein- α*), sugerindo que são funcionalmente cooperativas

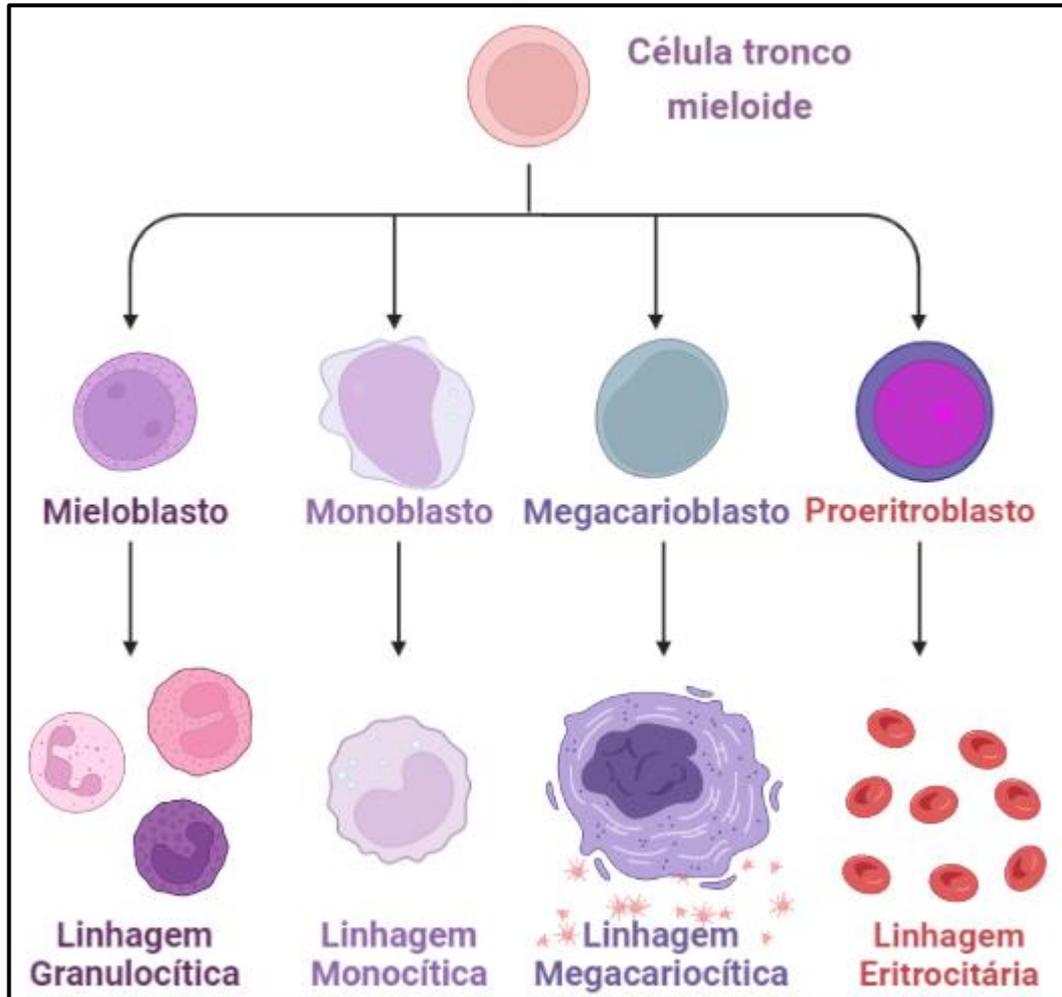
(GREIF et al., 2012). Por outro lado, a coincidência de mutações em FLT3 e RAS ou IDH, assim como em tet metilcitosina dioxigenase 2 (TET2) e *Wilms tumour 1* (WT1) é incomum (“Genomic and Epigenomic Landscapes of Adult De Novo Acute Myeloid Leukemia”, 2013).

Por fim, existem diversos mecanismos fisiopatológicos envolvidos na etiologia da LMA e no surgimento da malignidade hematológica propriamente dita a partir de alterações iniciais e promotoras. Desde fatores ambientais e particularidades de exposição a elementos mutagênicos, além de mutações somáticas aleatórias e distúrbios genéticos hereditários, demonstram a complexidade no desenvolvimento da LMA, bem como na sua progressão e desfecho clínico

2.4 FISIOPATOLOGIA E PROGRESSÃO

Por envolver o braço mieloide da maturação hematopoiética, como mostra a Figura 3, o comprometimento dessa linhagem em pacientes com LMA leva a sérias consequências sistêmicas, visto que dela derivam os eritrócitos, as plaquetas e a parte dos leucócitos que age como primeira linha de defesa do organismo e como apresentadores de antígeno dentro do sistema imunológico. Por esse motivo, na avaliação clínica, a maioria dos pacientes procura os serviços de saúde devido à fraqueza e cansaço excessivo, susceptibilidade a hematomas e sangramentos ou sintomas como febre e outros sinais de infecção. Queixas também muito comuns são dores no corpo, desconforto abdominal, anorexia e perda de peso. Além da baixa especificidade dos sintomas, a heterogeneidade de aspectos clínicos e moleculares que a LMA manifesta pode ser causa de atraso significativo no descobrimento da doença, aumentando ainda mais a complexidade para atingir o diagnóstico definitivo (KULSOOM et al., 2017).

Figura 3: Segmento mieloide da maturação hematopoiética.



Fonte: O autor (2023).

Precursos mielóides imaturos (mieloblastos), ao adquirirem características anormais de proliferação e diferenciação celular, acumulam-se na MO e no sangue periférico (SP). A expansão da população imatura ocorre à custa da produção normal de suas contrapartes terminalmente diferenciadas (leucócitos, eritrócitos e trombócitos) (BAKHTIYARI et al., 2023). Essa “colonização” da medula óssea pela população de blastos leucêmicos e a falência da hematopoese normal causam as principais complicações, atingindo outras linhagens e processos imunohematológicos. Portanto, os sintomas inespecíficos costumam progredir para características típicas da citopenia de uma ou mais linhagens causada por insuficiência da medula óssea, como fadiga severa e falta de ar, recorrência de infecções persistentes e hemorragias, geralmente sem linfadenopatia ou organomegalia. Se não tratada, a morte geralmente ocorre secundária a infecção ou sangramento, em alguns meses após o diagnóstico. Quando tratada, os grupos prognósticos predizem a resposta à terapia padrão, as

chances de sucesso e o tempo de sobrevida (PELCOVITS; NIROULA, 2020).

O perfil clínico no momento do diagnóstico varia de um achado acidental em exames de rotina, que geralmente apresenta uma rápida progressão dos sintomas em apenas algumas semanas, até um diagnóstico crítico com risco de vida e que requer intervenção imediata. O diagnóstico diferencial inclui síndrome mielodisplásica (SMD) e leucemia linfóide aguda (LLA), que podem se apresentar de maneira semelhante (KHWAJA et al., 2016). Em 1982, o termo “mielodisplasia” foi usado pelo grupo Franco-Americano-Britânico (FAB) para descrever anormalidades morfológicas na linhagem mielóide da hematopoiese em condições pré-leucêmicas (BENNETT et al., 1982).

Posteriormente denominadas síndromes mielodisplásicas (SMDs), são distúrbios medulares caracterizados por citopenia persistente e morfologia anormal (displasia) em uma ou mais séries hematológicas (séries vermelha, branca ou plaquetária) e da medula óssea. Com diferenças no grau de displasia na maturação hematopoiética, porcentagem de blastos na medula óssea e sangue periférico e tipo de anormalidade citogenética, a SMD apresenta um risco variável de progressão para LMA (NYBAKKEN; BAGG, 2012). Em contraste, a leucemia mielóide crônica geralmente se apresenta com níveis sanguíneos elevados de células mielóides diferenciadas, esplenomegalia e sem características de insuficiência da medula óssea (KHWAJA et al., 2016).

Na LMA, com o avanço da doença e a expansão clonal dos blastos leucêmicos que extravasam o tecido medular, os níveis de leucócitos por mm^3 de sangue dos pacientes costuma se elevar progressivamente, estabelecendo um quadro de leucocitose global que contrasta com as citopenias de células maduras. A leucocitose é estudada como fator indicativo de prognóstico adverso para LMA, mas não há um limiar prognóstico da contagem global de leucócitos tão bem definido, como existe para LLA (GANZEL et al., 2012). Em maior magnitude, a hiperleucocitose se caracteriza por uma contagem de leucócitos totais acima de 10^{11} (cem bilhões) de células por litro de sangue (ou 100.000 por microlitro) e é confirmada como fator de mau prognóstico (CHEN et al., 2005; GUPTA et al., 2005). A quantidade massiva dessas células causa uma condição de hiperviscosidade do sangue, obstrução e ruptura de microcapilares, chamada de leucostase, que provoca isquemia tecidual e pode acarretar complicações como hemorragia intracerebral e falência pulmonar. Além disso, a lise de uma grande quantidade de células neoplásicas simultaneamente,

resultante do tratamento quimioterápico, pode emitir uma sinalização pró-inflamatória muito forte que culmina em uma resposta imunológica exacerbada e implica diversas complicações e risco de vida ao paciente (GREENWOOD et al., 2006).

Muitos dos estudos recentes que exploram a patogênese e fisiopatologia da LMA, o fazem analisando comparativamente com o processo de desenvolvimento hierárquico observado na hematopoese normal. Assim como as células tronco hematopoéticas (CTHs) normais dão origem aos progenitores das linhagens específicas e células progressivamente maduras, parece provável que uma equivalente neoplásica das CTHs possa existir de forma semelhante (KHWAJA et al., 2016). Evidências experimentais sugerem que essas mutações iniciais que acometem as CTHs podem gerar o que seria uma “célula tronco leucêmica”, que se mantém num estado pré-leucêmico e pode servir como forma de manutenção e reincidência da doença, após eliminação do clone leucêmico predominante no organismo (TAUSSIG et al., 2008; SARRY et al., 2011; SHLUSH et al., 2014; UGALE et al., 2014). Além dos mecanismos que atuam no interior das células leucêmicas, há uma investigação crescente sobre o envolvimento do microambiente celular da medula óssea na promoção dessas células-tronco anormais que podem agir como célula de manutenção da leucemia, conferindo resistência terapêutica à neoplasia (AGARWAL; BHATIA, 2015).

Em relação às alterações genéticas, a literatura descreve algumas vias de sinalização celular frequentemente envolvidas no processo fisiopatológico. Dentre elas estão a via da proteína chaperona nucleofosmina (NPM1), que auxilia no processo de enovelamento e de desdobraimento de grandes complexos proteicos, a via da tirosina quinase FLT3, um transdutor de sinal que regula uma variedade de funções celulares, a via do fator de transcrição granulocítica C/EBPa e vias relacionadas a outros genes conhecidos como IDH1, IDH2 e DNMT3A (STIEGLITZ; LOH, 2013). Durante os processos fisiopatológicos da LMA, são encontrados em muitos pacientes mais de uma população subclone, além do clone leucêmico “fundador” (aquele com maior valor de frequência alélica) (“Genomic and Epigenomic Landscapes of Adult De Novo Acute Myeloid Leukemia”, 2013). Dados mostram que mutações envolvendo moduladores epigenéticos como DNMT3A, TET2 e ASXL1 costumam ocorrer no começo do processo de patogênese, nas células em situação pré-leucêmica, anteriormente a eventos leucemogênicos como mutações em NPM1 (BULLINGER; DÖHNER; DOHNER, 2017).

Embora a interpretação dos vários modelos experimentais que investigam as propriedades das células envolvidas na leucemogênese e na progressão da doença seja complexa, está claro que múltiplas características das células-tronco da LMA podem variar substancialmente de acordo com as especificidades do perfil mutacional e individualidades de cada paciente (DERISI JOSEPH, PENLAND LOLITA et al., 1996; BARABÉ et al., 2007). No entanto, a distinção entre as células-tronco das CTHs normais e leucêmicas está cada vez mais evidente e fornece embasamento para diversas intervenções terapêuticas que podem resultar em um direcionamento mais preciso e seletivo do tratamento. Tais estratégias incluem a elucidação de moléculas antigênicas específicas, a inibição das principais vias de autorrenovação, a modulação da epigenética e o direcionamento de propriedades metabólicas (MAJETI et al., 2009; JIN et al., 2009; LAGADINO et al., 2013; BERNT et al., 2011).

2.5 DIAGNÓSTICO E CLASSIFICAÇÃO

O propósito da classificação de qualquer patologia se dá por especificar suas manifestações clínicas e moleculares para obter maior precisão no direcionamento terapêutico com mais eficiência. Como a LMA é um grupo heterogêneo de neoplasias com diferenças na progressão e desfecho clínico, sua classificação deve ser precisa, para que o tratamento seja o mais eficaz possível para cada subtipo (ARBER et al., 2022). À medida que o conhecimento acerca dos mecanismos envolvidos no surgimento e evolução da LMA se aprimora ao longo do tempo, diversas diretrizes e critérios para classificar seus subtipos foram e ainda vêm sendo propostos, estratificando-os de acordo com características específicas. Assim, em 1976, o Grupo Cooperativo Franco-Americano-Britânico (FAB) desenvolveu um sistema de classificação baseado em características morfológicas e citoquímicas, como mostra a Tabela 1. Para o diagnóstico de leucemia aguda, o primeiro sistema de classificação FAB havia estabelecido um limite de contagem de blastos de 30% ou mais, percentual posteriormente atualizado para 20%. Por muitos anos, os casos de LMA têm sido categorizados de acordo com a classificação FAB, que os separa em 8 subtipos principais, de M0 a M7. Essa categorização baseou-se na morfologia dos blastos e na detecção de enzimas específicas para determinação das linhagens envolvidas (BENNETT, 1985^a; BENNETT, 1985^b; BENNETT et al., 1991).

Tabela 1: Classificação FAB da leucemia mieloide aguda.

Classificação FAB – LMA	
M0	LMA minimamente diferenciada
M1	LMA sem maturação
M2	LMA com maturação
M3	Leucemia promielocítica aguda (LPA)
M4	Leucemia mielomonocítica aguda
M5	Leucemia monocítica aguda
M6	Eritroleucemia
M7	Leucemia megacarioblástica

Fonte: Adaptado de BENNETT, et al.

No entanto, com o tempo, os dados da classificação FAB (M0-M7) ficaram obsoletos por não validarem informações prognósticas além do disponível na citogenética (como t(15;17) para M3 ou inv(16) para M4Eo) (WALTER et al., 2013).

Com isso, a Organização Mundial de Saúde (OMS) introduziu e vem atualizando uma nova classificação que combina morfologia e imunofenotipagem dos blastos leucêmicos com achados clínicos, citogenéticos e moleculares para estabelecer um diagnóstico com fatores prognósticos associados (ARBER, 2018). Na atualização de suas diretrizes em 2016, como mostra a Tabela 2, a OMS distingue seis grupos de LMA: (1) LMA com anormalidades genéticas recorrentes; (2) LMA com alterações relacionadas à síndrome mielodisplásica; (3) neoplasias mieloides relacionadas à terapia; (4) LMA sem outra especificação; (5) sarcoma mieloide; (6) proliferações mieloides relacionadas à síndrome de Down (A. ARBER; ORAZI, 2016). Seguindo o caminho da OMS, outras instituições e grupos de pesquisa entraram no esforço para sistematizar o entendimento do diagnóstico e prognóstico de pacientes com LMA.

Classificação OMS – LMA					
LMA com alterações genéticas recorrentes	LMA com displasia de diferentes linhagens	LMA/SMD relacionada a terapia	LMA sem outra especificação	Sarcomas	Proliferações mieloides relacionadas à Síndrome de Down
t(8;21)(q22;q22), (AML1/ETO)	Com síndrome mielodisplásica prévia	Relacionada a agentes alquilantes	LMA minimamente diferenciada (FAB-M0)	Sarcoma mieloide	Mielopoesse anormal transitória (TAM)
inv(16)(p13q22); (CBFβ/MYH11)			LMA sem maturação (FAB-M1)		
LPA com PML/RARα (FAB-M3)			LMA com maturação (FAB-M2)		
t(9;11)(p21.3;q23.3); (MLLT3-KMT2A)			Leucemia mielomonocítica aguda (FAB-M4)		
t(6;9)(p23;q34.1); (DEK-NUP214)			Leucemia monoblástica/monocítica aguda (FAB-M5)		
inv(3)(q21.3q26.2); (GATA2, MECOM)			Leucemia puramente eritróide (FAB-M6)		
LMA megacarioblástica com t(1;22)(p13.3;q13.3); (RBM15-MKL1)	Sem síndrome mielodisplásica prévia	Relacionada a inibidores da topoisomerase II	Leucemia megacarioblástica aguda (FAB-M7)	Leucemia mieloide associada à Síndrome de Down	
Entidade provisória: LMA com BCR-ABL1			Leucemia basofílica aguda		
NPM1 mutado			Panmielose aguda com mielofibrose		
LMA com mutações bialélicas em CEBPA					
Entidade provisória: LMA com RUNX1 mutado					

Tabela 2: Classificação da Organização Mundial da Saúde para leucemia mieloide aguda.

Fonte: Adaptado de ARBER, et al. (2016).

Atualmente, uma equipe de especialistas evidenciou a necessidade de atualização da classificação geral de leucemias da OMS-2016 e introduziu a

International Consensus Classification (ICC) de leucemias agudas e neoplasias mieloides, incluindo a LMA. Utilizando uma abordagem multiparâmetro, a ICC foi criada para facilitar o diagnóstico dos pacientes, atualizando os perfis mutacionais de maior impacto para diagnóstico definitivo. A partir da suspeita de um caso de LMA, alguns testes devem ser feitos no tecido sanguíneo e no tecido hematopoiético. O diagnóstico é estabelecido primordialmente através do percentual $\geq 20\%$ de blastos na contagem diferencial de células nucleadas em amostras de sangue periférico e medula óssea. Além da contagem das células, deve ser feita uma avaliação do perfil mutacional presente na patologia juntamente a técnicas para definição das linhagens hematológicas envolvidas no processo leucêmico, como imunofenotipagem para detecção de marcadores moleculares conhecidos e colorações cito/histoquímicas que identificam enzimas presentes no citoplasma de algumas células (ARBER et al., 2022).

Na presença de anomalias genéticas recorrentes que definem subtipos específicos de LMA, o diagnóstico é estabelecido com uma contagem de blastos a partir de 10% na MO ou SP (com exceção da $t(9:22)(q34.1;q11.2)/BCR::ABL1$, para que não haja sobreposição de diagnóstico com a fase acelerada da leucemia mieloide crônica) Existem alterações genéticas recorrentes em síndromes mielodisplásicas, que quando presentes sem outras alterações que definem subtipos específicos de LMA, caracterizam uma categoria híbrida SMD/LMA quando a contagem de células blásticas se encontra entre 10% e 19% (ARBER et al., 2022). A Tabela 3 resume a classificação ICC da LMA, mostrando percentual de blastos considerado para diagnóstico.

Tabela 3: *International Consensus Classification* da leucemia mieloide aguda.

Classificação ICC – LMA
Leucemia promielocítica aguda (LPA) com $t(15;17)(q24.1;q21.2) / PML::RARA$; $\geq 10\%$
LPA com outras alterações do gene <i>RARA</i>; $\geq 10\%$
LMA com $t(8;21)(q22;q22.1) / RUNX1::RUNX1T1$; $\geq 10\%$
LMA com $inv(16)(p13.1q22) / CBF\beta::MYH1$; $\geq 10\%$
LMA com $t(9;11)(p21.3;q23.3) / MLLT3::KMT2A$; $\geq 10\%$
LMA com outras alterações do gene <i>KMT2A</i>; $\geq 10\%$
LMA com $t(6;9)(p22.3;q34.1) / DEK::NUP214$; $\geq 10\%$

LMA com inv(3)(q21.3q26.2) / <i>GATA2</i>; <i>MECOM</i>(<i>EVI1</i>); ≥ 10%
LMA com outras alterações do gene <i>MECOM</i>; ≥ 10%
LMA com translocações cromossômicas raras; ≥ 10%
LMA com t(9;22)(q34.1;q11.2) / <i>BCR</i>::<i>ABL1</i>; ≥ 20% (evita sobreposição diagnóstica com fase acelerada da LMC cromossomo Ph+)
LMA com mutação em <i>NPM1</i>; ≥ 10%
LMA com mutações <i>in-frame</i> na região bZIP do gene <i>CEBPA</i>; ≥ 10%
LMA e SMD/LMA com mutação em <i>TP53</i>; 10-19% (SMD/LMA) e ≥ 20% (LMA)
LMA e SMD/LMA com mutações genéticas relacionadas à mielodisplasia; 10-19% (SMD/LMA) e ≥ 20% (LMA)
LMA com alterações citogenéticas relacionadas à mielodisplasia; 10-19% (SMD/LMA) e ≥ 20% (LMA)
AML não especificada de outra forma (<i>not otherwise specified - NOS</i>); 10-19% (SMD/LMA) e ≥ 20% (LMA)
Sarcoma mieloide

Fonte: Adaptado de (ARBER et al., 2022).

A partir da contextualização da doença chamada de leucemia mieloide aguda, evidencia-se a necessidade de reunir as informações mais importantes e atuais disponíveis para contribuir com o avanço na pesquisa e a ampliação dos benefícios aos pacientes e melhores taxas de remissão e sobrevida livre de doença.

3 OBJETIVOS

3.1 OBJETIVO GERAL

Conciliar informações atuais relevantes acerca da leucemia mieloide aguda, evidenciando novos dados prognósticos e de inovação terapêutica.

3.1 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Pontuar e correlacionar as linhas de pesquisa mais recentes e relevantes no campo da LMA.
- Traçar a determinação prognóstica, levando em consideração os fatores influentes.
- Avaliar protocolos mais amplamente utilizados para tratamento da LMA.
- Evidenciar o progresso atual e perspectivas quanto a abordagens terapêuticas inovadoras.

4 METODOLOGIA

4.1 CARACTERIZAÇÃO DO TRABALHO

O presente projeto de monografia propôs uma revisão narrativa de literatura acerca da Leucemia Mieloide Aguda, abrangendo fisiopatologia, status epidemiológico, fatores prognósticos e tratamento padrão. A partir da contextualização geral da patologia, foram reunidos e integralizados dentro dos critérios dessa revisão as inovações de maior impacto na classificação prognóstica e precisão terapêutica, evidenciando abordagens que trouxeram melhora significativa na sobrevida com qualidade dos pacientes acometidos com essa grave neoplasia hematológica.

4.2 FERRAMENTAS

Para realização deste trabalho foram utilizados artigos, monografias, dissertações de mestrado e teses de doutorado relacionados à LMA. Através da ferramenta de pesquisa *Google Scholar*, os bancos de dados utilizados para a busca foram *ScienceDirect*, *SCOPUS*, *PubMed* e *Springer*. Para obtenção dos resultados do trabalho, os descritores “leucemia mieloide aguda” “estratificação prognóstica” e “inovação terapêutica”, bem como seus correspondentes em inglês, foram utilizados.

4.3 CRITÉRIOS DE INCLUSÃO E EXCLUSÃO

Como critérios de inclusão, entendem-se relevantes para a revisão as referências que sejam atuais, redigidas na língua portuguesa ou inglesa, datadas dentro dos últimos quinze anos (2008-2023) e relacionadas às principais questões do tema proposto. Foram excluídos da monografia textos que não estavam disponíveis por inteiro nos bancos de dados utilizados, além de artigos do tipo reflexão, carta ao editor e estudos piloto, e artigos que não tratem das principais questões dessa monografia.

5 RESULTADOS E DISCUSSÃO

Mesmo com numerosos desafios e do progresso lento no tratamento de LMA, avanços significativos vêm sendo conquistados, apesar de não tão recentes, e essa área de conhecimento tem sido consistentemente enriquecida com novos dados da pesquisa clínica e laboratorial. As inovações nas técnicas e equipamentos utilizados para examinar pacientes e analisar amostras biológicas, tornaram possível uma melhor compreensão dos mecanismos genéticos e moleculares envolvidos nos diferentes graus de manifestação da doença, do mais leve ao mais severo (“Genomic and Epigenomic Landscapes of Adult De Novo Acute Myeloid Leukemia”, 2013). Com isso, no decorrer dos anos, grupos de pesquisadores, principalmente o grupo denominado *European Leukemia-Net*, se comprometeram em reunir informações relevantes disponíveis na clínica e na literatura científica, propondo uma maneira de classificar os casos de LMA de acordo com características específicas como fatores ambientais e perfil mutacional presente. Essa especificação e definição do prognóstico de cada paciente são feitas a fim de viabilizar uma maior precisão terapêutica, por proporcionar certa previsão das chances de resposta aos diferentes protocolos de tratamento possíveis, definindo o curso mais eficiente a ser tomado para cada caso específico.

Tabela 4: Publicações determinantes para revisão da categorização de risco e prognóstico da leucemia mieloide aguda.

AUTORES	TÍTULO ORIGINAL DA OBRA	DESCRIÇÃO DO ESTUDO
DÖHNER et al., 2010	Diagnosis and management of acute myeloid leukemia in adults: recommendations from an international	Equipe internacional de especialistas reúne dados clínicos, laboratoriais e científicos para traçar estratificação

	expert panel, on behalf of the European LeukemiaNet	prognóstica, fundamentando recomendações para tratamento e gerenciamento de caso.
DÖHNER et al., 2017	Diagnosis and management of AML in adults: 2017 ELN recommendations from an international expert panel	Novas tecnologias proporcionaram descobertas de grande impacto e relevância clínica para pacientes com LMA, o que impulsionou uma atualização da classificação e das recomendações para cada caso de LMA.
DÖHNER et al., 2022	Diagnosis and management of AML in adults: 2022 recommendations from an international expert panel on behalf of the ELN	Amplamente aceitas e utilizadas na clínica e pesquisa, as publicações da equipe ELN definem as diretrizes mais estabelecidas e confiáveis para classificação prognóstica e recomendações terapêuticas. A versão de 2022 representa a atualização mais recente disponível feita pelo grupo.

Fonte: O autor (2023).

5.1 FATORES PROGNÓSTICOS

Na Tabela 4 encontram-se listados os artigos publicados que representam as diretrizes e recomendações mais amplamente utilizadas na clínica para gerenciamento de caso dos pacientes com LMA e aplicadas como embasamento para estudos científicos atuais e futuros, buscando amplificar a gama de entidades genéticas conhecidas com envolvimento na LMA e novos alvos terapêuticos possíveis. Os estudos do grupo *European Leukemia-Net* começaram com a primeira publicação no ano de 2010, relacionando anomalias genéticas com o cenário de desfechos clínicos, com o objetivo de melhor esclarecer o valor prognóstico dos fatores envolvidos, principalmente das alterações genéticas e, a partir disso, promover recomendações para escolha da terapia e acompanhamento dos casos (DÖHNER et al., 2010). Quanto aos fatores prognósticos, diversos aspectos são levados em consideração, desde fatores intrínsecos a cada paciente até as manifestações e especificidades da doença, tanto anteriormente como após o tratamento. Protocolos que abrangem todos esses fatores visando construir um modelo de previsão da remissão hematológica e sobrevida geral acertam em cerca de 75-80% das previsões. (DÖHNER et al., 2017)

Dentre os fatores relacionados aos pacientes, a idade ao diagnóstico representa o fator de maior impacto. A idade como fator de mau prognóstico representa um

agravante em especial para leucemias agudas de origem mieloide, visto que a idade ao diagnóstico para esse tipo de malignidade hematológica é, em média, mais avançada. Quanto mais avançada, maior a probabilidade de um prognóstico negativo, pois pacientes mais velhos tendem a apresentar um pior desfecho clínico do que pacientes mais jovens (DÖHNER et al., 2017). Apesar de a idade não ser o único fator determinante para a escolha do tratamento, esse cenário possivelmente se deve a um quadro pobre de saúde geral e escala de desempenho, com comorbidades que são mais presentes em pacientes idosos, modulando a tolerância do organismo à quimioterapia. Além disso, casos de leucemia secundária e de presença de algumas mutações que conferem resistência terapêutica ao clone celular leucêmico costumam se manifestar em pacientes mais velhos (JULIUSSON et al., 2009b).

Dos fatores relacionados às especificidades da LMA, existem eventos que podem influenciar negativamente o cenário de prognóstico do paciente como a terapia citotóxica feita anteriormente para outras patologias e a agudização de distúrbios hematológicos prévios como SMDs ou neoplasias mieloproliferativas crônicas (NMPCs). Esses eventos eram previamente considerados como entidades específicas de LMA, mas foram reclassificados como qualificadores anexados ao diagnóstico e prognóstico primários feitos a partir do perfil mutacional presente. Outro fator com impacto prognóstico negativo é a contagem global de leucócitos no sangue periférico (WBC), que quando se encontra muito elevada, pode culminar em comorbidades potencialmente graves e fatais, como leucostase e síndrome da lise tumoral. Mesmo com a existência de todos os fatores associados ao paciente e à patologia, a prioridade para classificação da doença e estratificação prognóstica é dada às alterações genéticas, por serem o principal fator determinante, com impacto sobreponente aos outros fatores. (DÖHNER et al., 2017; DÖHNER et al., 2022)

Dentre as mutações associadas à LMA, as aberrações no cariótipo representam o maior impacto no prognóstico atualmente, muitas delas sendo determinantes de entidades específicas da patologia, com particularidades fenotípicas significativamente distintas e marcantes. Na publicação de 2010, a equipe ELN listou algumas translocações e mudanças cromossômicas estruturais, evidenciando que a presença dessas alterações é suficiente para caracterizar um prognóstico. As alterações de maior magnitude como os casos de LMA com cariótipo complexo (3 ou mais aberrações cromossômicas não-relacionadas, que não determinem algum subtipo específico, em conjunto) e com cariótipo monossomal (definido pela presença

de uma monossomia autossômica juntamente a outra aberração cromossômica estrutural que não determinem algum subtipo específico) (DÖHNER et al., 2010), além de aneuploidias nos cromossomos. 5, 7 e 17, foram enquadradas como prognóstico adverso e estão associadas com um péssimo desfecho clínico. (DÖHNER et al., 2017)

Agregando informações à citogenética, a genética molecular também possui grande implicação no prognóstico dos pacientes. Desde a publicação no ano de 2010 até os dias atuais, mutações mais pontuais e alterações na expressão gênica, com ou sem anomalias estruturais nos cromossomos, são incluídas como significativas para a estratificação de casos. A análise molecular permite não apenas uma melhor compreensão dos mecanismos envolvidos em cada caso, como também melhora a avaliação da resposta terapêutica e da probabilidade de recaída para os pacientes, após tratamento (SCHUURHUIS et al., 2018). Embora a investigação dessas mutações tenha auxiliado a decifrar a diversidade clínica geral entre grupos de pacientes que apresentam manifestações citomorfológicas similares, a maior importância desses marcadores se dá em casos que apresentam cariótipo normal (LMA-CN). As alterações mais amplamente estudadas e conhecidas se encontram nos genes NPM1, FLT3 e CEBPA, que podem se manifestar isoladamente ou em combinação. (DÖHNER et al., 2010)

No caso do gene FLT3, envolvido na regulação da hematopoese, sua ativação induz proliferação celular nos precursores desse tecido. Quando as mutações acometem o *locus* desse gene, podem causar sua ativação constante, associando-se a propriedade das células leucêmicas de expansão clonal e caracterizando um mau prognóstico (PERL et al., 2019). A presença de mutações no gene NPM1, que codifica a nucleofosmina, geralmente é relatada como favorável para os pacientes, desde que não esteja em associação com outras alterações genéticas conhecidas por piorar o prognóstico. Outro *locus* comumente mutado, com registros de sobrevivência e remissão similares ao cenário favorável da mutação em NPM1, é onde se encontra o gene CEBPA, gene codificante de um fator de transcrição crucial para a diferenciação granulocítica. Os mecanismos envolvidos ainda não estão completamente elucidados, mas os estudos apontam que LMA-CN com essa alteração é sensível ao tratamento quimioterápico e representa um prognóstico favorável, a depender do tipo de mutação. (DÖHNER et al., 2010) (DÖHNER et al., 2017)

As LMAs *Core-binding factor*, que se manifestam a partir das translocações cromossômicas favoráveis t(8:21)(q22;q22.1 / t(16:16)(p13.1q22), frequentemente se

apresentam em associação com alterações em genes de vias sinalizadoras como (KIT, NRAS, KRAS, NF1, FLT3) e algumas dessas associações podem representar uma piora no quadro prognóstico do paciente, exceto nos casos específicos de boa resposta ao tratamento de indução, sem doença residual mínima detectável (DRM). Investigações apontam que essa relação pode estar fundamentada no nível relativo de mutação desses genes (KHWAJA et al., 2016). As publicações da equipe ELN evidenciam o grande avanço na compreensão da genética molecular envolvida na LMA, e muitos novos marcadores têm seu valor prognóstico em investigação (DÖHNER et al., 2022a).

Pesquisas apontam que alterações em RUNX1, ASXL1 e TP53 predizem um desfecho clínico particularmente ruim. Além disso, outros genes envolvidos no *splicing* de RNA (SRSF2, SF3B1, U2AF1, ZRSR2), na conformação da cromatina (STAG2, BCOR, KMT2APTD, EZH2), ou na transcrição gênica estão sendo avaliados e indicam que algumas assinaturas genéticas podem cruzar os limites do diagnóstico convencional, sendo encontradas tanto em casos de LMA secundária como em casos de SMD ou NMPC de alto risco. (DÖHNER et al., 2017) (DÖHNER et al., 2022a)

Como principal atualização da edição de 2022 das recomendações ELN, uma importante avaliação a ser feita é a detecção de doença residual mínima frente ao tratamento, cuja presença ou ausência tem o potencial de alterar a categoria prognóstica de casos com mutações já classificadas. Essa avaliação pode ser feita em marcos importantes do curso terapêutico como após a indução e consolidação para analisar o critério de resposta ao tratamento, incluindo grau de eliminação do clone leucêmico e de remissão hematológica. O padrão para detecção de DRM é principalmente através das técnicas de citometria de fluxo multiparâmetro (CFM) para avaliação de DRM celular e PCR em tempo real (qPCR) para DRM molecular, cada uma com suas aplicabilidades e sua sensibilidade. Finalmente, levando toda a gama de informação disponível em consideração, ao longo dos anos a equipe ELN separou os casos de LMA em três categorias de risco: favorável, intermediário e adverso, de acordo primordialmente com o perfil mutacional apresentado. (DÖHNER et al., 2022a)

Na tabela 5, encontra-se representada a mais recente estratificação prognóstica dos casos de leucemia mieloide aguda.

Tabela 5: Estratificação das categorias de risco para LMA.

Categoria de risco	Anomalia genética
--------------------	-------------------

Favorável	<ul style="list-style-type: none"> • t(8;21)(q22;q22.1)/RUNX1::RUNX1T1 • inv(16)(p13.1q22)/CBFB::MYH11 • Mutação em NPM1 sem FLT3-ITD • Mutação <i>in-frame</i> bZIP no gene CEBPA
Intermediário	<ul style="list-style-type: none"> • Mutação em NPM1 com FLT3-ITD • FLT3-ITD (ausência de lesões genéticas de risco adverso) • t(9;11)(p21.3;q23.3)/MLLT3::KMT2A • Anomalias citogenéticas ou moleculares não definidas como favoráveis ou adversas
Adverso	<ul style="list-style-type: none"> • t(6;9)(p23.3;q34.1)/DEK::NUP214 • t(v;11q23.3)/KMT2A-rearranjado • t(9;22)(q34.1;q11.2)/BCR::ABL1 (Cromossomo Ph+) • t(8;16)(p11.2;p13.3)/KAT6A::CREBBP • inv(3)(q21.3q26.2)/GATA2, MECOM(EVI1) • t(3q26.2;v)/MECOM(EVI1)-rearranjado • -5 ou del(5q); -7; -17/abn(17p) • Cariótipo complexo; cariótipo monossomal • Mutação em ASXL1, BCOR, EZH2, RUNX1, SF3B1, SRSF2, STAG2, U2AF1, e/ou ZRSR2 • Mutação em TP53a

Fonte: Adaptado de (DÖHNER et al., 2022).

5.2 NOVAS ABORDAGENS TERAPÊUTICAS

Tabela 5: Publicações selecionadas para revisão do tratamento para leucemia mieloide aguda.

AUTORES	TÍTULO ORIGINAL DA OBRA	DESCRIÇÃO DO ESTUDO
(SHORT et al., 2020)	Advances in the Treatment of Acute Myeloid Leukemia: New Drugs and New Challenges	Revisão bibliográfica sobre o cenário terapêutico atual para LMA. Esse estudo também evidencia novas classes de drogas e mecanismos de resistência, colocando em perspectiva as abordagens terapêuticas emergentes.
(HILLS et al.,	Addition of gemtuzumab ozogamicin to	Meta-análise que reúne 5 ensaios

2014)	induction chemotherapy in adult patients with acute myeloid leukaemia: A meta-analysis of individual patient data from randomised controlled trials	clínicos <i>open-label</i> e centralmente randomizados. Totalizando mais de 3000 pacientes, o estudo avalia os dados de eficácia da quimioterapia direcionada através do fármaco combinado gemtuzumab ozogamicina.
(STONE et al., 2017)	Midostaurin plus Chemotherapy for Acute Myeloid Leukemia with a FLT3 Mutation	Ensaio clínico de fase 3 que avalia a associação de um inibidor de FLT3 à quimioterapia. Um estudo randomizado e supervisionado por placebo, feito com 717 pacientes.
(DINARDO et al., 2020)	Azacitidine and Venetoclax in Previously Untreated Acute Myeloid Leukemia	Estudo multicêntrico randomizado e duplo-cego feito com 431 pacientes que não foram previamente tratados para LMA e que não estavam elegíveis à indução quimioterápica agressiva por diversos fatores. Foi investigada nesses pacientes a eficácia da associação do Venetoclax, inibidor das proteínas BCL2, ao uso de agentes hipometilantes já estabelecidos.
(JONGEN-LAVRENCIC et al., 2018)	Molecular Minimal Residual Disease in Acute Myeloid Leukemia	Aplicação do sequenciamento de nova geração (NGS) direcionado para detecção de doença residual mínima em 482 pacientes de LMA que atingiram remissão hematológica, avaliando o impacto da DRM na previsão de reincidência da doença e sobrevida geral.
(KANTARJIAN et al., 2021)	Acute myeloid leukemia: Treatment and research outlook for 2021 and the MD Anderson approach	Revisão da literatura a partir dos anos 2000, detalhando o progresso na pesquisa científica e na aprovação de novos agentes terapêuticos para LMA.

Fonte: O autor (2023).

5.2.1 Terapêutica convencional

Após diagnóstico e avaliação prognóstica, o tratamento para LMA é feito com o objetivo de controlar e, quando possível, erradicar a doença. Atualmente a terapia ainda é dividida em 3 segmentos: indução, consolidação e manutenção; avaliando o critério de resposta e DRM de cada caso e conduzindo alterações no tratamento, se necessário. Apesar das peculiaridades dos subtipos de LMA e dos avanços recentes, o protocolo “3+7” de quimioterapia, desenvolvido na década de 70, permanece sendo

o padrão terapêutico aceito na clínica. Esse protocolo quimioterápico intensivo costuma obter certo sucesso, com taxas de sobrevida geral a depender da idade. Porém, os tratamentos quimioterápicos usuais são inespecíficos e não garantem eliminação completa de todos os clones leucêmicos presentes. (SHORT et al., 2020)

Os grandes pilares desse regime costumam ser 7 dias de infusão de Citarabina, um inibidor da síntese de ácidos nucleicos e da polimerização do DNA, em seguimento a 3 dias com um fármaco da classe das antraciclinas, como a Daunorrubicina. Já existem casos em que um tratamento específico ou complementar pode ser implementado, como na utilização de ácido *all-trans* retinóico (ATRA) na leucemia promielocítica aguda (LPA ou FAB-M3), que transformou esse subtipo leucêmico, que já vêm sendo tratado como uma entidade separada dos outros tipos de LMA, de um dos mais mortais para um dos mais curáveis. A terapia combinada apresenta maior eficácia, pois o uso do ATRA em doses farmacológicas é capaz de forçar a indução da diferenciação granulocítica em células anormalmente imaturas enquanto auxilia a terapia citotóxica na eliminação das células neoplásicas (KANTARJIAN et al., 2021a).

No advento de intolerância à quimioterapia intensiva ou ausência de reposta, em casos que o perfil mutacional não possibilita terapias alternativas, os pacientes normalmente dependem de mudança nos agentes citotóxicos, tempo e doses de administração, recorrendo ao transplante de células tronco hematopoéticas, quando possível. Portanto, existe grande necessidade de ampliar e aprimorar as abordagens terapêuticas frente a casos de LMA, principalmente em pacientes de prognóstico adverso e refratários, que não respondem à terapia convencional. (SHORT et al., 2020)

5.2.2 Terapias imunológicas

Nos últimos anos, informações valiosas vêm sendo introduzidas ao cenário científico por diversos estudos, novas formas de veiculação mais precisas de quimioterápicos vem sendo implementadas, tendo como principal representante o fármaco Gemtuzumab Ozogamicina (GO), como evidenciado em HILLS et al..

Nesse estudo, foi realizada uma meta-análise de ensaios clínicos com o uso de GO na indução quimioterápica de pacientes com LMA. Esse fármaco consiste em um agente citotóxico combinado a um anticorpo específico para o CD33, um marcador de superfície celular mieloide que é frequentemente expresso em mieloblastos

leucêmicos enquanto ausente em CTHs normais. Ao total, cinco ensaios clínicos (3325 pacientes) foram incluídos, todos centralmente randomizados e *open-label*, tipo de ensaio clínico onde tanto o médico quanto o paciente sabem qual medicamento está sendo ministrado. Para inclusão na análise, os ensaios clínicos deveriam incluir a comparação entre a indução quimioterápica aplicada individualmente e associada ao uso de GO. Foram excluídos ensaios que aplicaram o fármaco como substituto de parte do regime quimioterápico, em combinação com regimes de quimioterapia menos intensivos, bem como aplicação antes ou depois da terapia de indução. Os pacientes deveriam ter idade superior a 15 anos (média de idade de 58 anos entre todos os estudos) e terem sido diagnosticados recentemente com LMA ou SMD de alto risco. (HILLS et al., 2014)

Houveram algumas diferenças nos parâmetros de dosagem e procedimento de aplicação, mas como resultados gerais da meta-análise dos ensaios, aproximadamente 78% dos pacientes atingiram remissão hematológica, com tempo médio de sobrevida geral de 23 meses e percentual de 34% em 5 anos. Foi observado que o uso da quimioterapia direcionada não exerceu influência significativa no cenário de remissão hematológica dos pacientes. Porém, a maior precisão dessa abordagem quimioterápica trouxe um aumento de aproximadamente 3,7% da sobrevida geral a partir de seis anos em diante, caracterizada por diminuição no risco de relapso da doença. Esses benefícios se mostraram mais significativos nos pacientes das categorias de risco favorável e intermediário, se mostrando relativamente segura, sem grande quantidade de efeitos adversos proeminentes, apesar da possibilidade de aumentar o risco de doença veno-oclusiva hepática em pacientes que realizam TCTHs (HILLS et al., 2014) Em outro estudo randomizado, foi demonstrada uma redução da probabilidade de recaída em pacientes que apresentavam LMA com NPM1 mutante, apesar de não obter diferença na sobrevida livre de eventos (REILLY, 2005). Doses de 3 mg/m² de GO (limitado a 5 mg) nos dias 1, 4, e 7 de indução e no dia 1 de consolidação foram aprovadas em combinação com daunorrubicina e citarabina para pacientes com LMA não tratada previamente e que expressam o antígeno CD33 (HILLS et al., 2014).

5.2.3 Terapias direcionadas a mutações específicas

Estudos como o de STONE et al., trazem à luz novas terapias-alvo que surgiram

após o esclarecimento de mecanismos de ação envolvidos na fisiopatologia da LMA. Os inibidores de tirosina quinase representaram grande avanço para pacientes de LMA com FLT3 mutado. Sendo um receptor de tirosina quinase constitutivamente ativado nesses pacientes, sua inibição representa bom efeito e diminui a proliferação das células leucêmicas. O estudo de STONE et al. acompanhou a administração de Midostaurina em conjunto ao protocolo padrão de quimioterapia. O estudo foi feito com 717 pacientes de 18-59 anos com diagnóstico recente de LMA (excluindo LPA) não relacionada à terapia e positivos para mutação no gene FLT3 (razão alélica de 0.05 para alelo mutado/alelo selvagem). Para serem elegíveis, certificou-se que os pacientes não apresentassem patologias graves coexistentes e estivessem com níveis de bilirrubina sérica abaixo de 2.5x o limite máximo do valor de referência. A maioria dos pacientes com dados citogenéticos disponíveis (68.6%) tinha cariótipo normal. (STONE et al., 2017)

Os pacientes receberam o protocolo 3+7 de indução quimioterápica padrão e foram randomizados entre placebo e tratamento com Midostaurina na razão de 1:1. Os grupos foram balanceados em questão de idade, raça, WBC e categoria de risco ELN, porém, o grupo placebo apresentava uma proporção um pouco maior de mulheres. Os pacientes tratados com Midostaurina receberam oralmente duas doses por dia de 50mg de fármaco por metro quadrado de superfície corporal, a partir do 8º e até o 21º dia de tratamento. Ao final do tratamento, foi realizado um mielograma dos pacientes para investigar evidências de células leucêmicas residuais, fazendo aplicação de um segundo ciclo de indução exatamente igual ao primeiro, quando necessário. Os pacientes que atingiram remissão hematológica completa após indução prosseguiram com quatro ciclos de 28 dias para consolidação com Citarabina de alta dose (3000mg/m²), juntamente a Midostaurina (50mg/m² duas vezes ao dia) ou placebo do dia 8 ao dia 21 de tratamento. Aqueles que continuaram em remissão após a consolidação foram submetidos à fase de manutenção com administração de Midostaurina ou placebo em doze ciclos de 28 dias. Remissão completa foi definida como 0% de blastos no SP e <5% dentre as células nucleadas da MO, ausência de leucemia extramedular, valor absoluto de neutrófilos de mais de 1.000 por microlitro e contagem de plaquetas superior a 100.000 por microlitro. (STONE et al., 2017)

Como resultados, STONE et al. traz médias de sobrevida geral de aproximadamente 75 (sobrevida geral em 4 anos de 51,4%) para o grupo tratado com o Midostaurina e 26 meses (sobrevida geral em 4 anos de 44,3%) para o grupo que

recebeu placebo, evidenciando uma melhora na eficácia terapêutica quando a terapia alvo é combinada aos fármacos citotóxicos. Além disso, a necessidade de um segundo ciclo de indução para atingir remissão completa foi mais frequente no grupo placebo do que no grupo tratado. Como efeitos adversos, a adição do inibidor do FLT3 não trouxe nenhum efeito adverso inesperado, apesar da presença de toxicidade relacionada à quimioterapia padrão, o perfil e frequência foram similares aos pacientes do grupo placebo, tendo como principal diferença negativa uma maior presença de anemia e *rash* cutâneo, enquanto manteve frequências equivalentes ou menores de todos os outros efeitos adversos avaliados. (STONE et al., 2017)

Outros estudos demonstram até que a midostaurina pode apresentar benefício até para pacientes com idade mais avançada, que costumam ter uma classificação prognóstica mais adversa na faixa acima dos 60 anos. A midostaurina foi testada em combinação com a quimioterapia intensiva e com posterior transplante de células tronco hematopoiéticas que foi então seguido por mais um ano de tratamento de manutenção com midostaurina. A adição desse fármaco ao protocolo padrão se mostrou seguro e apresentou aumento nas taxas de sobrevida geral e sobrevida livre de eventos tanto em pacientes mais jovens como mais velhos (DÖHNER et al., 2022b). Inibidores de FLT3 novos e possivelmente mais potentes como gilteritinib e quizartinib estão atualmente sendo avaliados como alternativas terapêuticas à midostaurina (PERL et al., 2019; CORTES et al., 2019)

Novos protocolos de tratamento vêm sendo desvendados para os pacientes impossibilitados de receber indução quimioterápica intensiva, que costumavam receber baixas doses dos mesmos medicamentos e cuidados paliativos para as complicações da doença durante a espera por um doador compatível para transplante de CTHs. Abordagens alternativas à quimioterapia, como intervenções direcionadas às vias de sinalização apoptótica têm sido propostas. No contexto da LMA, é frequente o envolvimento fisiopatológico da hipermetilação do DNA, que diminui a expressão de proteínas codificadas. Alguns dos genes afetados por esses mecanismos são genes supressores de tumor, cuja expressão diminuída facilita a expansão clonal dos blastos leucêmicos e pode categorizar mau prognóstico, principalmente em pacientes inelegíveis à quimioterapia intensiva. (DINARDO et al., 2020)

Com isso, agentes hipometilantes como a Azacitidina têm sido utilizados como alternativa. Esse fármaco em específico é um inibidor da DNA metiltransferase

DNMT1, comumente mutada na LMA, reativando a via de resposta a danos no DNA, que acarreta parada do ciclo celular e apoptose. Além dos agentes hipometilantes, uma nova abordagem terapêutica sendo implementada é a aplicação em conjunto de fármacos que tem como alvo família de proteínas BCL2, envolvidas na resposta mitocondrial à apoptose. Esse tipo de proteína encontra-se expressa em níveis aberrantes em células tronco leucêmicas e em blastos da LMA. Uma maior expressão dessa proteína também está associada com resistência à quimioterapia e desfecho clínico desfavorável. Venetoclax, um inibidor seletivo de BCL2, tem mostrado capacidade de induzir apoptose em células neoplásicas (DINARDO et al., 2020).

DINARDO et al. conduziu um ensaio clínico multicêntrico, randomizado (2:1) e duplo-cego com pacientes de LMA não tratada previamente que foram considerados inelegíveis para indução quimioterápica intensiva por possuírem comorbidades coexistentes e/ou idade superior a 75 anos. Os pacientes desse estudo tinham em média 76 anos de idade e foram excluídos aqueles que já haviam recebido qualquer tipo de tratamento para LMA ou SMD e aqueles que foram categorizados como prognóstico favorável. Esse estudo feito com 431 pacientes comparou a associação de Azacitidina com Venetoclax em comparação com Azacitidina individualmente (em conjunto a um placebo). Todos os pacientes receberam a dose padrão de Azacitidina ($75\text{mg}/\text{m}^2$) por infusão intravenosa ou subcutânea nos dias de 1 a 7 de cada ciclo de 28 dias e Venetoclax em doses únicas diárias de 400mg ou um placebo equivalente (grupo controle), durante os 28 dias de ciclo (DINARDO et al., 2020).

No seguimento pós-tratamento, a sobrevida geral média foi de aproximadamente 15 meses para o grupo de terapia combinada e 10 meses para o grupo controle. Tanto as taxas de remissão hematológica completa como de remissão leucêmica sem recuperação hematológica total foram melhoradas significativamente pela terapia combinada (36,7% vs. 17,9% e 66,4% vs. 28,3%, respectivamente). Além de melhorar a taxa resposta à terapia e sobrevida geral, a terapia combinada também acelerou a resposta, com média de tempo para primeira resposta ao tratamento de 1,0 mês para os pacientes tratados contra 2,6 meses para os pacientes do grupo controle. Os pacientes tratados também foram capazes de obter maior independência de transfusão sanguínea. Porém, quanto aos efeitos adversos, o grupo que recebeu a terapia combinada apresentou uma maior gama de adversidades severas como neutropenia febril, apesar do perfil de segurança ser esperado e consistente com o perfil de efeitos colaterais conhecidos para cada um dos agentes combinados. Os

autores declaram que não foi observada diferença na qualidade de vida entre os dois grupos (DINARDO et al., 2020). Segundo outros artigos presentes na literatura, para os pacientes que falham na resposta à terapia baseada em venetoclax, o prognóstico se mostra bastante adverso (MAITI et al., 2021). Para os pacientes que não podem fazer uso de um agente hipometilante (HMA), a citarabina em baixas doses em combinação com venetoclax representa uma alternativa de tratamento (WEI et al., 2020).

5.2.4 Protocolos terapêuticos experimentais

Além das novas abordagens terapêuticas estabelecidas, também existem alternativas em fase experimental com implicação ainda não totalmente definida, como manipulação do microambiente molecular leucêmico ou do metabolismo celular. Como exemplo temos as enzimas isocitrato desidrogenase 1 e 2 (IDH1 e IDH2) que estão envolvidas no ciclo do ácido cítrico, tendo função relacionada ao metabolismo energético das células. Mutações nessas enzimas levam ao acúmulo do oncometabólito 2-hidroxi-glutarato, que interfere na diferenciação hematopoiética. Os dados experimentais com inibidores de IDH1/IDH2 mostram uma capacidade de induzir diferenciação celular em clones leucêmicos, com taxas promissoras de critério de resposta e remissão completa. Porém, assim como na terapia com ATRA para LPA, existe a possibilidade do acometimento por síndrome da diferenciação, em que um número maciço de células se diferencia simultaneamente, podendo ocasionar uma intensa liberação de citocinas e desencadear uma reação inflamatória exacerbada que impõe risco de vida ao paciente. (SHORT et al., 2020)

Similarmente, o TP53 é um gene supressor de tumor que codifica uma proteína envolvida na regulação do ciclo celular, no reparo do DNA e indução da apoptose. Essa proteína encontra-se frequentemente alterada na LMA, principalmente em indivíduos de idade mais avançada e em pacientes com LMA secundária (RÜCKER et al., 2012). Por muito tempo, acreditava-se que essa alteração não fosse tratável, mas dados recentes indicam possibilidade de intervenção terapêutica tanto para casos de mutação primordial no gene codificante, como para casos de interferência direta na atividade da proteína. Além de terapias relacionadas ao TP53 e às IDHs, diversos outros protocolos experimentais estão em desenvolvimento, como os inibidores de tirosina quinase direcionados a mutações no gene KIT. Também estão

emergindo novas terapias imunológicas semelhantes ao gemtuzumab ozogamicina, para melhorar a precisão da terapia citotóxica. Intervenção em mecanismos de resistência terapêutica também se encontra em investigação, como o uso de inibidores da via de sinalização do gene RAS. Embora promissoras, o real valor e eficácia dessas novas abordagens ainda se encontram indefinidos na pesquisa laboratorial, necessitando de expansão dos ensaios clínicos para que possam ser propriamente estabelecidos na clínica. (SHORT et al., 2020)

5.2.5 Monitoramento de Doença Residual Mensurável

Por fim, apesar do sucesso ao atingir remissão hematológica com alguns protocolos de tratamento, principalmente protocolos intensivos de indução, a maioria dos pacientes está sujeito a um alto risco de recaída e reaparecimento da leucemia. Portanto, durante o curso do tratamento, é importante aplicar a averiguação mais sensível e precisa possível para detectar doença residual mensurável (DRM). Essa detecção de DRM é atualmente indispensável entre cada etapa do tratamento e como acompanhamento pós-terapêutico para intervenção imediata em caso de pacientes refratários ou apresentando recaída, por meio de mudanças no protocolo de tratamento ou novos ciclos de indução intensiva. Como exemplificado em JONGEN-LAVRENCIC et al., que conduziu uma investigação com 482 pacientes, a detecção de DRM molecular durante remissão completa demonstrou um valor prognóstico independentemente importante no que diz respeito a taxas de recaída e sobrevida (JONGEN-LAVRENCIC et al., 2018)

A própria equipe ELN já publicou artigos específicos sobre DRM, a fim de padronizar e consolidar diretrizes para avaliação de DRM e sua aplicação na conduta clínica com os pacientes. Na sua publicação mais recente, os autores denotam sobre como a avaliação de DRM na LMA pode ser usada como um biomarcador prognóstico/preditivo para refinar a avaliação de risco e direcionar a tomada de decisão de tratamento e também pode ser uma ferramenta de monitoramento para identificar uma possível recaída iminente. Além disso, essa técnica representa um potencial desfecho de caso substituto para a sobrevida global em ensaios clínicos para acelerar o desenvolvimento de novas estratégias de tratamento (HEUSER et al., 2021).

5.2.6 Transplante de células tronco hematopoéticas

O transplante de CTHs é um procedimento considerado padrão após primeira abordagem de indução bem-sucedida, pois fornece células capazes de reconstituir a hematopoese normal ao paciente, competindo com o clone leucêmico, estabelecendo as funções fisiológicas das células sanguíneas depletadas devido à doença e à terapia citotóxica, enquanto diminui também as chances de recaída nos pacientes. O transplante pode ser feito de maneira alogênica, quando as CTHs são extraídas e transplantadas a partir de um doador compatível. Esse tipo de transplante também costuma ser aplicado em pacientes refratários ou que sofreram recaída. Apesar do risco de rejeição do transplante e doença do enxerto contra hospedeiro, modificações pré- e pós- transplante estão em desenvolvimento e apresentam melhora na eficácia e segurança do procedimento (MCDONALD et al., 2020). O transplante autólogo também é possível, que consiste na estimulação de CTHs normais do próprio paciente para que sejam postas em circulação no SP e possam ser extraídas anteriormente à terapia citotóxica e reinfundidas no paciente pós-terapia, zerando as chances de rejeição. Porém, o benefício real desse tipo de transplante ainda não é totalmente aceito e ele está em desuso de maneira geral, sendo aplicável ainda em casos específicos de LPA e LMA-CBF (KANTARJIAN et al., 2021b).

6 CONCLUSÃO

É possível concluir que apesar dos grandes desafios no enfrentamento de malignidades hematológicas no geral, um enriquecimento recente na pesquisa científica sobre leucemia mieloide aguda e sua integração com os dados clínicos mundialmente tem culminado em avanços significativos. Após um período relativamente latente em relação à tradução dos novos dados e informações em melhoria real nas taxas de remissão e sobrevida com qualidade para os pacientes acometidos com essa patologia tão severa, as novas abordagens terapêuticas emergentes representam apenas o começo do que pode ser uma época muito promissora para essa área de conhecimento. Com um painel de classificação de risco e critério de resposta bem estabelecido, periodicamente atualizado e amplamente disponível, sua aplicação continua possibilitando investigação de novos alvos moleculares para desenvolvimento de protocolos terapêuticos ainda mais inovadores.

REFERÊNCIAS

- A. ARBER, D.; ORAZI, A. The Updated WHO Classification Of Hematological Malignancies: The 2016 revision to the WHO classification of myeloid neoplasms and acute leukemia. **The Blood Journal**, v. 2, n. 20, p. 58–71, 2016.
- AGARWAL, P.; BHATIA, R. **Influence of Bone Marrow Microenvironment on Leukemic Stem Cells: Breaking Up an Intimate Relationship**. 1. ed. [s.l.] Elsevier Inc., 2015. v. 127
- ARBER, D. A. **Acute Myeloid Leukemia**. Third Edit ed. [s.l.] Elsevier Inc., 2018.
- ARBER, D. A. et al. International Consensus Classification of Myeloid Neoplasms and Acute Leukemias: integrating morphologic, clinical, and genomic data. **Blood**, v. 140, n. 11, p. 1200–1228, 2022.
- BACHER, U.; SCHNITTGER, S.; HAFERLACH, T. Molecular genetics in acute myeloid leukemia. **Current Opinion in Oncology**, v. 22, n. 6, p. 646–655, 2010.
- BAKHTIYARI, M. et al. **The role of bone marrow microenvironment (BMM) cells in acute myeloid leukemia (AML) progression: immune checkpoints, metabolic checkpoints, and signaling pathways**. [s.l.] BioMed Central, 2023. v. 21
- BARABÉ, F. et al. Modeling the initiation and progression of human acute leukemia in mice. **Science**, v. 316, n. 5824, p. 600–604, 2007.
- BEKADJA, M. A. et al. **A population-based study of the epidemiology and clinical features of adults with acute myeloid leukemia in algeria: Report on behalf of the Algerian acute leukemia study group** **Hematology/ Oncology and Stem Cell Therapy**, 2011.
- BENNETT, J. M. et al. Proposals for the classification of the myelodysplastic syndromes. **British Journal of Haematology**, v. 51, n. 2, p. 189–199, 1982.
- BENNETT, J. M. Proposed Revised Criteria for the Classification of Acute Myeloid Leukemia. **Annals of Internal Medicine**, v. 103, n. 4, p. 620, 1985a.
- BENNETT, J. M. Criteria for the Diagnosis of Acute Leukemia of Megakaryocyte Lineage (M7). **Annals of Internal Medicine**, v. 103, n. 3, p. 460, 1985b.
- BENNETT, J. M. et al. Proposal for the recognition of minimally differentiated acute myeloid leukaemia (AML-MO). **British Journal of Haematology**, v. 78, n. 3, p. 325–329, 1991.
- BERNT, K. M. et al. MLL-Rearranged Leukemia Is Dependent on Aberrant H3K79 Methylation by DOT1L. **Cancer Cell**, v. 20, n. 1, p. 66–78, 2011.
- BULLINGER, L.; DÖHNER, K.; DOHNER, H. Genomics of acute myeloid leukemia

diagnosis and pathways. **Journal of Clinical Oncology**, v. 35, n. 9, p. 934–946, 2017.

CHEN, C. C. et al. Pretreatment prognostic factors and treatment outcome in elderly patients with de novo acute myeloid leukemia. **Annals of Oncology**, v. 16, n. 8, p. 1366–1373, 2005.

CORTES, J. E. et al. Quizartinib versus salvage chemotherapy in relapsed or refractory FLT3-ITD acute myeloid leukaemia (QuANTUM-R): a multicentre, randomised, controlled, open-label, phase 3 trial. **The Lancet Oncology**, v. 20, n. 7, p. 984–997, 2019.

DE KOUCHKOVSKY, I.; ABDUL-HAY, M. 'Acute myeloid leukemia: A comprehensive review and 2016 update'. **Blood Cancer Journal**, v. 6, n. 7, 2016.

DELEHAUNTY, K. D. et al. NIH Public Access. v. 361, n. 11, p. 1058–1066, 2011.

DERISI JOSEPH, PENLAND LOLITA, B. P. O. et al. Human acute myeloid leukemia is organized as a hierarchy that originates from a primitive hematopoietic cell. **Group**, v. 4, p. 303–308, 1996.

DEROLF, Å. R. et al. Improved patient survival for acute myeloid leukemia: A population-based study of 9729 patients diagnosed in Sweden between 1973 and 2005. **Blood**, v. 113, n. 16, p. 3666–3672, 2009.

DESCHLER, B.; LÜBBERT, M. Acute myeloid leukemia: Epidemiology and etiology. **Cancer**, v. 107, n. 9, p. 2099–2107, 2006.

DINARDO, C. D. et al. Azacitidine and Venetoclax in Previously Untreated Acute Myeloid Leukemia. **New England Journal of Medicine**, v. 383, n. 7, p. 617–629, 2020.

DÖHNER, H. et al. Diagnosis and management of acute myeloid leukemia in adults: Recommendations from an international expert panel, on behalf of the European LeukemiaNet. **Blood**, v. 115, n. 3, p. 453–474, 2010.

DÖHNER, H. et al. **Diagnosis and management of AML in adults: 2017 ELN recommendations from an international expert panel.** [s.l: s.n.]. v. 129

DÖHNER, H. et al. Diagnosis and management of AML in adults: 2022 recommendations from an international expert panel on behalf of the ELN. **Blood**, v. 140, n. 12, p. 1345–1377, 2022a.

DÖHNER, H. et al. Midostaurin plus intensive chemotherapy for younger and older patients with AML and FLT3 internal tandem duplications. **Blood Advances**, v. 6, n. 18, p. 5345–5355, 2022b.

- DÖHNER, H.; WEISDORF, D. J.; BLOOMFIELD, C. D. Acute myeloid leukemia. **The new england journal of medicine**, v. 373, n. 12, p. 1136–1152, 2015.
- GANGATHARAN, S. et al. Acute myeloid leukaemia in Western Australia 1991-2005: A retrospective population-based study of 898 patients regarding epidemiology, cytogenetics, treatment and outcome. **Internal Medicine Journal**, v. 43, n. 8, p. 903–911, 2013.
- GANZEL, C. et al. Hyperleukocytosis, leukostasis and leukapheresis: Practice management. **Blood Reviews**, v. 26, n. 3, p. 117–122, 2012.
- Genomic and Epigenomic Landscapes of Adult De Novo Acute Myeloid Leukemia. **New England Journal of Medicine**, v. 368, n. 22, p. 2059–2074, 2013.
- GRANFELDT ØSTGÅRD, L. S. et al. Data quality in the Danish National acute Leukemia Registry: A hematological data resource. **Clinical Epidemiology**, v. 5, n. 1, p. 335–344, 2013.
- GREENWOOD, M. J. et al. Leukocyte count as a predictor of death during remission induction in acute myeloid leukemia. **Leukemia and Lymphoma**, v. 47, n. 7, p. 1245–1252, 2006.
- GREIF, P. A. et al. GATA2 zinc finger 1 mutations associated with biallelic CEBPA mutations define a unique genetic entity of acute myeloid leukemia. **Blood**, v. 120, n. 2, p. 395–403, 2012.
- 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. 354–365, 2010.
- GRIMWADE, D.; MRÓZEK, K. Diagnostic and Prognostic Value of Cytogenetics in Acute Myeloid Leukemia. **Hematology/Oncology Clinics of North America**, v. 25, n. 6, p. 1135–1161, 2011.
- GUPTA, V. et al. Disease biology rather than age is the most important determinant of survival of patients ≥ 60 years with acute myeloid leukemia treated with uniform intensive therapy. **Cancer**, v. 103, n. 10, p. 2082–2090, 2005.
- HEINICKE, T. et al. Allogeneic hematopoietic stem cell transplantation improves long-term outcome for relapsed AML patients across all ages: results from two East German Study Group Hematology and Oncology (OSHO) trials. **Annals of Hematology**, v. 100, n. 9, p. 2387–2398, 2021.
- HEUSER, M. et al. 2021 Update on MRD in acute myeloid leukemia: a consensus

- document from the European LeukemiaNet MRD Working Party. **Blood**, v. 138, n. 26, p. 2753–2767, 2021.
- HILLS, R. K. et al. Addition of gemtuzumab ozogamicin to induction chemotherapy in adult patients with acute myeloid leukaemia: A meta-analysis of individual patient data from randomised controlled trials. **The Lancet Oncology**, v. 15, n. 9, p. 986–996, 2014.
- HOWLADER, N. et al. SEER Cancer Statistics Review (CSR) 1975-2018 Contents in PDF t d Cit ti. p. 2018–2020, 2021.
- JAISWAL, S.; EBERT, B. L. Clonal hematopoiesis in human aging and disease. **Science**, v. 366, n. 6465, 2019.
- JEMAL, A. et al. Cancer Statistics , 2002. v. 52, n. 1, p. 23–47, 2002.
- JIN, L. et al. Monoclonal Antibody-Mediated Targeting of CD123, IL-3 Receptor α Chain, Eliminates Human Acute Myeloid Leukemic Stem Cells. **Cell Stem Cell**, v. 5, n. 1, p. 31–42, 2009.
- JONGEN-LAVRENCIC, M. et al. Molecular Minimal Residual Disease in Acute Myeloid Leukemia. **New England Journal of Medicine**, v. 378, n. 13, p. 1189–1199, 2018.
- JULIUSSON, G. et al. **Age and acute myeloid leukemia: Real world data on decision to treat and outcomes from the Swedish Acute Leukemia Registry****Blood**, 2009a.
- JULIUSSON, G. et al. Age and acute myeloid leukemia: Real world data on decision to treat and outcomes from the Swedish Acute Leukemia Registry. **Blood**, v. 113, n. 18, p. 4179–4187, 2009b.
- JULIUSSON, G. et al. **Acute myeloid leukemia in the real world: Why population-based registries are needed****Blood**, 2012.
- KANTARJIAN, H. M. et al. Acute Myeloid Leukemia: Historical Perspective and Progress in Research and Therapy Over 5 Decades. **Clinical Lymphoma, Myeloma and Leukemia**, v. 21, n. 9, p. 580–597, 2021a.
- KANTARJIAN, H. M. et al. Acute myeloid leukemia: Treatment and research outlook for 2021 and the MD Anderson approach. **Cancer**, v. 127, n. 8, p. 1186–1207, 15 abr. 2021b.
- KHWAJA, A. et al. Acute myeloid leukaemia. **Nature Reviews Disease Primers**, v. 2, n. March, 2016.
- KULSOOM, B. et al. Clinical presentation of acute myeloid leukaemia — A decade-

- long institutional follow-up. **Journal of the Pakistan Medical Association**, v. 67, n. 12, p. 1837–1842, 2017.
- LAGADINOU, E. D. et al. BCL-2 inhibition targets oxidative phosphorylation and selectively eradicates quiescent human leukemia stem cells. **Cell Stem Cell**, v. 12, n. 3, p. 329–341, 2013.
- LI, S.; MASON, C.; MELNICK, A. Genetic and epigenetic heterogeneity in acute myeloid leukemia. **Current Opinion in Genetics and Development**, v. 36, p. 100–106, 2016.
- LINDSLEY, R. C. et al. Acute myeloid leukemia ontogeny is defined by distinct somatic mutations. **Blood**, v. 125, n. 9, p. 1367–1376, 2015.
- MAITI, A. et al. Outcomes of relapsed or refractory acute myeloid leukemia after front-line hypomethylating agent and venetoclax regimens. **Haematologica**, v. 106, n. 3, p. 894–898, 2021.
- MAJETI, R. et al. CD47 Is an Adverse Prognostic Factor and Therapeutic Antibody Target on Human Acute Myeloid Leukemia Stem Cells. **Cell**, v. 138, n. 2, p. 286–299, 2009.
- MCDONALD, G. B. et al. Survival, nonrelapse mortality, and relapse-related mortality after allogeneic hematopoietic cell transplantation: Comparing 2003–2007 versus 2013–2017 cohorts. **Annals of Internal Medicine**, v. 172, n. 4, p. 229–239, 2020.
- MROŹEK, K. et al. Prognostic significance of the European LeukemiaNet standardized system for reporting cytogenetic and molecular alterations in adults with acute myeloid leukemia. **Journal of Clinical Oncology**, v. 30, n. 36, p. 4515–4523, 2012.
- NYBAKKEN, G. E.; BAGG, A. Myelodysplastic syndromes. **Hematologic Cancers: From Molecular Pathobiology to Targeted Therapeutics**, p. 203–240, 2012.
- O'DONNELL, M. R. et al. NCCN Clinical Practice Guidelines Acute myeloid leukemia. **Journal of the National Comprehensive Cancer Network : JNCCN**, v. 10, n. 8, p. 984–1021, 2012.
- OCIAS, L. F. et al. **Trends in hematological cancer in the elderly in Denmark, 1980-2012** *Acta Oncologica*, 2016.
- PELCOVITS, A.; NIROULA, R. Acute Myeloid Leukemia: A Review. **Rhode Island medical journal (2013)**, v. 103, n. 3, p. 38–40, 2020.
- PERL, A. E. et al. Gilteritinib or Chemotherapy for Relapsed or Refractory FLT3 - Mutated AML . **New England Journal of Medicine**, v. 381, n. 18, p. 1728–1740,

2019.

RACEVSKIS, J. et al. Prognostic Relevance of Integrated Genetic Profiling in Acute Myeloid Leukemia. p. 1079–1089, 2012.

RANGEL, F. A. L. et al. Acute Myeloid Leukemia — Genetic Alterations and Their Clinical Prognosis. **International Journal of Hematology-Oncology and Stem Cell Research**, v. 11, n. 4, p. 328–339, 2017.

REDAVID, I. et al. Single-Cell Sequencing: Ariadne's Thread in the Maze of Acute Myeloid Leukemia. **Diagnostics**, v. 12, n. 4, p. 1–11, 2022.

REILLY, J. T. Pathogenesis of acute myeloid leukaemia and inv(16)(p13;q22): A paradigm for understanding leukaemogenesis? **British Journal of Haematology**, v. 128, n. 1, p. 18–34, 2005.

RÜCKER, F. G. et al. TP53 alterations in acute myeloid leukemia with complex karyotype correlate with specific copy number alterations, monosomal karyotype, and dismal outcome. **Blood**, v. 119, n. 9, p. 2114–2121, 2012.

SALVARO, M. et al. Leucemia Mieloide Aguda: Perfil Clínico-Epidemiológico No Brasil Entre 2009 E 2019. **Hematology, Transfusion and Cell Therapy**, v. 43, p. S505–S506, 2021.

SANT, M. et al. Survival for haematological malignancies in Europe between 1997 and 2008 by region and age: Results of EURO CARE-5, a population-based study. **The Lancet Oncology**, v. 15, n. 9, p. 931–942, 2014.

SARRY, J. E. et al. Human acute myelogenous leukemia stem cells are rare and heterogeneous when assayed in NOD/SCID/IL2R γ c-deficient mice. **Journal of Clinical Investigation**, v. 121, n. 1, p. 384–395, 2011.

SCHULZ, E. et al. Germline mutations in the DNA damage response genes BRCA1, BRCA2, BARD1 and TP53 in patients with therapy related myeloid neoplasms. **Journal of Medical Genetics**, v. 49, n. 7, p. 422–428, 2012.

SCHUURHUIS, G. J. et al. Minimal/measurable residual disease in AML: a consensus document from the European LeukemiaNet MRD Working Party. **Blood**, v. 131, n. 12, p. 1275–1291, 2018.

SEHGAL, T.; SHARMA, P. Auer rods and faggot cells: A review of the history, significance and mimics of two morphological curiosities of enduring relevance. **European Journal of Haematology**, v. 110, n. 1, p. 14–23, 2023.

SHLUSH, L. I. et al. Identification of pre-leukaemic haematopoietic stem cells in acute leukaemia. **Nature**, v. 506, n. 7488, p. 328–333, 2014.

- SHORT, N. J. et al. Advances in the treatment of acute myeloid leukemia: New drugs and new challenges. **Cancer Discovery**, v. 10, n. 4, p. 506–525, 2020.
- SIEGEL, R. L.; MILLER, K. D.; JEMAL, A. Cancer statistics, 2019. **CA: A Cancer Journal for Clinicians**, v. 69, n. 1, p. 7–34, 2019.
- SILL, H. et al. Therapy-related myeloid neoplasms: Pathobiology and clinical characteristics. **British Journal of Pharmacology**, v. 162, n. 4, p. 792–805, 2011.
- SMITH, M. L.; HILLS, R. K.; GRIMWADE, D. Independent prognostic variables in acute myeloid leukaemia. **Blood Reviews**, v. 25, n. 1, p. 39–51, 2011.
- STEENSMA, D. P. et al. Clonal hematopoiesis of indeterminate potential and its distinction from myelodysplastic syndromes. **Blood**, v. 126, n. 1, p. 9–16, 2015.
- STIEGLITZ, E.; LOH, M. L. Genetic predispositions to childhood leukemia. **Therapeutic Advances in Hematology**, v. 4, n. 4, p. 270–290, 2013.
- STONE, R. M. et al. Midostaurin plus Chemotherapy for Acute Myeloid Leukemia with a FLT3 Mutation . **New England Journal of Medicine**, v. 377, n. 5, p. 454–464, 2017.
- TAUSSIG, D. C. et al. Anti-CD38 antibody - Mediated clearance of human repopulating cells masks the heterogeneity of leukemia-initiating cells. **Blood**, v. 112, n. 3, p. 568–575, 2008.
- TEBBI, C. K. et al. Dexrazoxane-associated risk for acute myeloid leukemia/myelodysplastic syndrome and other secondary malignancies in pediatric Hodgkin's disease. **Journal of Clinical Oncology**, v. 25, n. 5, p. 493–500, 2007.
- TEBBI, C. K. Etiology of acute leukemia: A review. **Cancers**, v. 13, n. 9, p. 1–19, 2021.
- UGALE, A. et al. Hematopoietic Stem Cells Are Intrinsically Protected against MLL-ENL-Mediated Transformation. **Cell Reports**, v. 9, n. 4, p. 1246–1255, 2014.
- VALK, P. J. M. et al. Prognostically Useful Gene-Expression Profiles in Acute Myeloid Leukemia. **New England Journal of Medicine**, v. 350, n. 16, p. 1617–1628, 2004.
- WEI, A. et al. Venetoclax plus LDAC for newly diagnosed AML ineligible for intensive chemotherapy: a phase 3 randomized placebo-controlled trial. **Blood**, v. 135, n. 24, p. 2137–2145, 2020.