
LEUCEMIA MIELÓIDE AGUDA: CARACTERÍSTICAS LABORATORIAIS

ACUTE MYELOID LEUKAEMIA: LABORATORY FEATURES

RODRIGUES, R. S. A.¹; LOPATA, V. J.¹; WIEDMER, G. P.¹; KAVISKI, R.^{1,2}

1. Alunos de Especialização em Análises Clínicas, Universidade Federal do Paraná, Curitiba, Brasil.

2. Mestre em Genética, Universidade Federal do Paraná, Curitiba, Brasil.

Autor para contato: r_kaviski@yahoo.com.br

RESUMO:

A leucemia mielóide aguda (LMA) é um grupo heterogêneo de doenças clonais do tecido hematopoiético, que é caracterizada pela proliferação anormal de células progenitoras da linhagem mielóide, resultando na produção insuficiente de células sanguíneas maduras normais, com a consequente substituição do tecido normal. O diagnóstico de LMA inicia-se a partir de uma suspeita clínica e se baseia na avaliação do sangue periférico e da medula óssea. O objetivo desta revisão é informar aos profissionais da saúde, que embora a morfologia continue sendo o fundamento para o diagnóstico, técnicas adicionais, incluindo imunofenotipagem, avaliação citogenética e estudos de genética molecular, tornaram-se essenciais e, em alguns casos específicos, são ferramentas complementares obrigatórias no auxílio ao diagnóstico.

Palavras – Chave: Leucemia mielóide aguda; mielograma; imunofenotipagem; citogenética; biologia molecular.

ABSTRACT:

Acute myeloid leukemia (AML) is a heterogeneous group of clonal hematopoietic tissue disease, which is characterized by abnormal proliferation of myeloid lineage progenitor cells, resulting in an insufficient production of normal mature blood cells, with the consequent normal tissue replacement. The diagnosis of AML begins from a clinical suspicion and based on the assessment of peripheral blood and bone marrow. The objective of this review is to inform health professionals, although the morphology remains the principal for diagnosis, additional techniques, including immunophenotyping, cytogenetic evaluation and molecular genetic studies have become essential and specific in some cases and are complementary tools at diagnosis.

Keywords: Acute myeloid leukemia; myelogram; immunophenotyping; cytogenetics; molecular biology.

1. INTRODUÇÃO

A leucemia mielóide aguda (LMA) é um grupo heterogêneo de doenças clonais do tecido hematopoiético, que se caracteriza pela proliferação anormal de células progenitoras da linhagem mielóide, ocasionando produção insuficiente de células sanguíneas maduras normais, com consequente substituição do tecido hematopoético, levando ao quadro hematológico deneutropenia, anemia e trombocitopenia (MARTINS e FALCÃO, 2000; LÖWENBERG, 2001; FALCÃO, 2002).

O processo neoplásico que dá origem ao clone leucêmico pode surgir em qualquer estágio do desenvolvimento celular, ou seja, em qualquer fase da hematopoiese (LUSIS, 2000).

As leucemias são proliferações neoplásicas generalizadas ou acúmulos de células hematopoiéticas transformadas, com ou sem envolvimento do sangue periférico. Na maioria dos casos, as células leucêmicas invadem a corrente sanguínea, onde podem ser observadas em grande número. Essas células também podem infiltrar o fígado, baço, linfonodos e outros tecidos (ROBBINS, 1996).

A classificação das leucemias agudas é de acordo com o grau de maturação e o tipo celular. As leucemias agudas (LA) caracterizam-se pela proliferação clonal com bloqueio maturativo (anaplasia) variável, o que possibilita a existência de diferentes subtipos de leucemias (ANJOS *et al.*, 2000; CÂNCER., 2011).

A LMA é uma doença predominante em adultos, representa 80% das LA em adultos e aproximadamente 15-20% das LA na infância (MARTINS, FALCÃO, 2000; LÖWENBERG, 2001; IOVINO, CAMACHO, 2003), sendo mais comum no sexo masculino do que no feminino (DOUER, 2003) e apresenta um mau prognóstico em pacientes idosos (BENE, AL, 1999).

2. CARACTERÍSTICAS LABORATORIAS DA LMA

2.1 Hemograma

A tabela 1 mostra os sintomas clínicos e as alterações do hemograma na LMA (LIESNER, GOLDSTONE, 1997; BAIN, AL., 2002).

TABELA 1 – Sintomas clínicos e alterações do hemograma na LMA

| | |
|------------------------------|--|
| Sinais Clínicos | <ul style="list-style-type: none"> - Palidez; - Hepatomegalia; - Esplenomegalia; - Linfadenopatia; - Febre; - Faringite; - Petéquias e outras manifestações hemorrágicas; - Infiltrações cutâneas. |
| Hemograma | <ul style="list-style-type: none"> - Contagem de plaquetas e hemoglobina baixas; - Anemia normocítica e normocrômica; - Contagem diferencial de células brancas anormais com neutropenia e presença de blastos; geralmente detectados pelos <i>flags</i> em aparelhos; - A trombocitopenia geralmente está presente ao diagnóstico, com contagem abaixo de 50.000 plaquetas por microlitro; - Contagem global de leucócitos acima de 25.000μL, porém abaixo de 100.000μL; - Presença de blastos é variável, acima de 20% na contagem diferencial, podendo chegar em 90%. |
| Achados Hematológicos | <ul style="list-style-type: none"> Presença de bastonetes de Auer em blastos e pró-mielócitos. |

Fonte: Adaptado de BAIN, 2003.

Embora a morfologia continue sendo fundamental para o diagnóstico, atualmente, se utilizam técnicas complementares para a classificação definitiva e prognóstica do quadro leucêmico, o que inclui a imunofenotipagem, a citogenética convencional e molecular e a biologia molecular (SWIRSKY, RICHARDS, 2001; TALLMAN, 2004). (Com qual aspecto cada uma destas técnicas contribui para o diagnóstico?) A identificação do tipo celular envolvido na leucemogênese é fundamental para o tratamento da doença (HAFERLACH, 2004.).

2.2 Mielograma

A medula óssea (MO) de um paciente com LMA, geralmente é hiperclular, podendo ser hipocelular. No mielograma a contagem de blastos, no aspirado de MO, acima de 20% (segundo a Organização Mundial da Saúde - OMS) ou 30% (segundo a classificação FAB) é diagnóstica de leucemia aguda. As características morfológicas dos blastos com a presença de granulações e bastonetes de Auer são indicativas de acometimento da linhagem mielóide (BENNET *et al.*, 1976; JAFFE *et al.*, 2001). No mielograma, o número de células brancas contadas deve ser de pelo menos 500 células, a fim de minimizar os erros inerentes à leitura de poucas células.

As leucemias são classificadas com base no tipo celular envolvido e no estágio de maturidade das células leucêmicas. Assim, as LA caracterizam-se pela presença de células imaturas e de evolução fatal em pacientes não tratados (LIESNER, GOLDSTONE, 1997). Os primeiros sistemas de classificação das LA eram baseados somente em características citomorfológicas e citoquímicas. A morfologia ainda representa um modelo central, mas as técnicas complementares são decisivas para um delineamento mais preciso da linhagem hematopoiética e para caracterizar o estágio de diferenciação das leucemias (DOUER, 2003; SZCZEPANSKI, VAN VELDEN, *et al.*, 2003). Na tabela 2 são abordadas às principais classificações das LA (BENE e AL., 1995; BAIN, 1998; BENE e AL., 1999; HARRIS e AL., 1999; LUSIS, 2000; BRUNNING, 2003; SZCZEPANSKI, VAN VELDEN, *et al.*, 2003)

TABELA 2 – Sistemas de classificação das leucemias agudas

| Classificação | Características |
|---|--|
| <i>French American British (FAB)</i> | - Primeira classificação mundialmente aceita; - Critérios morfológicos e citoquímicos; - Blastos > 30% na medula óssea. |
| <i>Morphological ImmunologicalCytogenetic(MIC)</i> | - Critérios morfológicos, imunológicos e citogenéticos. |
| <i>European Group for the Immunological Characterization of Leukemias(EGIL)</i> | - Critérios imunológicos (expressão de antígenos na superfície celular a partir de painéis de anticorpos monoclonais); - Definição de leucemias bifenóticas agudas (BAL). |
| <i>World Health Organization (WHO)</i> | - Blastos na LA >20% na medula óssea; - LMA passa a ser valorizada através de seus dados de recorrência citogenética e da história clínica e/ou aspectos displásicos na medula óssea. |

Fonte: Adaptado de SZCZEPANSKI ET.AL., 2003.

De acordo com o sistema de classificação *French-American-British (FAB)*, as LMA são ainda morfológicamente sub-classificadas em sete tipos (Lusis, 2000):

- **M0 – LMA sem diferenciação morfológica:** Os blastos podem ser pequenos, com cromatina frouxa e nucléolo evidente, apresentando citoplasma agranular, sem bastonete de Auer. Morfológicamente assemelham-se aos blastos linfóides L2 (FAB).

- **M1 – LMA com mínima diferenciação morfológica:** Mais de 90% das células mielóides da MO são de células blásticas. O componente granulocítico/monocítico em maturação não excede a 10%. Os blastos têm tamanho médio ou grande, com um ou mais nucléolos. Bastonetes de Auer são encontrados em 50% dos casos. Os blastos podem ser agranulares ou granulares.

- **M2 – LMA com diferenciação (componente monocítico < 20%):** Células monocíticas têm contagem inferior a 20%, apresenta maturação granulocítica, podendo demonstrar variados graus de displasia, segmentação nuclear anormal. Os bastonetes de Auer são mais numerosos (podendo aparecer em 70% dos casos). Cerca de 30 a 89% das células mielóides da MO são blastos. Os blastos são grandes com abundante citoplasma basofílico, frequentemente contendo numerosos grânulos azurrófilos. Em alguns casos os blastos podem apresentar grânulos grandes. A contagem de eosinófilos pode chegar a 15%.

- **M4 – LMA mielomonocítica (células monocíticas ≥ 20%); M4 variante:** A contagem de células monocíticas sem maturação é maior do que 20% das células mielóides da MO. O componente monocítico, desde monoblastos a monócitos,

se situa entre 20% e 80% na MO. Alguns blastos podem ocasionalmente conter bastonete de Auer.

- **M5 – LMA monocítica (com células monocíticas \geq 20% das células leucêmicas)**

- **M5a – LMA monoblástica (sem diferenciação, blastos \geq 80%)**

- **M5b – LMA monocítica (com diferenciação, blastos $<$ 80%):** O componente monocítico da MO corresponde a pelo menos 80% das células não eritróides. Os monoblastos têm citoplasma volumoso e basofílico, com um ou mais nucléolos proeminentes e cromatina delicada. Geralmente o núcleo é redondo. A presença de bastonetes de Auer é incomum, pode apresentar grânulos azurrófilos e vacúolos. Na M5a a contagem de monoblastos é superior a 80% e na M5b a contagem de monoblastos é inferior a 80%.

- **M6 – eritroleucemia e variante:** Os blastos eritróides representam mais de 50% das células nucleadas da MO. Pelo menos 30% das células não eritróides são blásticas. Podem existir eritroblastos multinucleados, fragmentação nuclear e vacuolização citoplasmática. Em alguns casos pode-se observar presença de bastonetes de Auer.

O eritroblasto da LMA M6 é anormal com características morfológicas bizarras, podem ser gigantes, com forma multilobulares ou multinucleadas. Outras características são: fragmentação nuclear, corpúsculo de Howell-Jolly, sideroblasto em anel e células megaloblásticas.

- **M7 – LMA megacarioblástica:** Ocorre presença de 20%, ou mais, de blastos do total de células nucleadas da MO, excluindo linfócitos e plasmócitos, sendo mais de 50% dos blastos da linhagem megacariocítica. Os blastos são de tamanhos variáveis, com citoplasma geralmente agranular, podendo apresentar projeções citoplasmáticas. A MO frequentemente apresenta aumento das fibras de reticulina, e comumente o aspirado de MO é de difícil obtenção (MARTINS, FALCÃO, 2000; FARIAS, BIERMANN, 2007).

Com base apenas em critérios morfológicos e citoquímicos, a LMA-M7 pode ser confundida com a leucemia linfóide aguda subtipo L2 (LLA-L2) ou, raramente, L1 e, até mesmo, com a leucemia mielóide aguda minimamente diferenciada (LMA-M0) e com a leucemia mielóide aguda sem maturação (LMA-M1) (Farias e Biermann, 2007).

Contudo, a classificação FAB está em desuso e está sendo substituída pela classificação da OMS (última revisão em 2008). A classificação da OMS apresenta recomendações atualizadas e modificadas dos critérios diagnósticos utilizados pela FAB, valorizando critérios citogenéticos, o imunofenótipo e a biologia molecular (HARRIS *et al.*, 1999; JAFFE *et al.*, 2001; BRUCE, 2003):

- **LMA com anormalidades citogenéticas recorrentes**, que inclui LMA com translocação entre o cromossomo 8 e 21, com inversão no cromossomo 16, ou

translocações entre os cromossomos 15 e 17. Pacientes com LMA, nesta categoria, geralmente, têm uma alta taxa de remissão e um melhor prognóstico, em comparação com outros tipos.

- **LMA com displasia multilinear:** Esta categoria inclui os pacientes que tiveram uma síndrome mielodisplásica (MDS) prévia ou doença mieloproliferativa, que evoluiu para a LMA. Esta categoria é mais frequente em pacientes idosos e muitas vezes têm um pior prognóstico.

- **Relacionado à terapia da LMA e MDS:** Esta categoria inclui os pacientes que realizaram quimioterapia e/ou radioterapia e posteriormente desenvolveram a LMA ou MDS. Esta leucemia pode ser caracterizada por anormalidades cromossômicas específicas e, muitas vezes, apresenta um pior prognóstico.

- **LMA não categorizadas:** Inclui subtipos da LMA que não se inserem nas categorias acima. Neste caso utiliza-se a classificação FAB.

- **Leucemias agudas de origem ambígua:** Leucemias agudas de origem ambígua (também conhecida como fenótipo misto ou leucemia aguda bifenotípica) ocorrem quando as células leucêmicas apresentam marcadores tanto de células mielóides como linfóides, ou se ambos os tipos de células estão presentes.

2.3 Imunofenotipagem

A imunofenotipagem, por citometria de fluxo, é a melhor opção para o diagnóstico hematopatológico. Atualmente é realizada por meio de anticorpos monoclonais marcados, que reconhecem epítomos específicos de antígenos celulares. O método que define as características imunofenotípicas tem sido rotineiramente usado pelos especialistas devido à agilidade e é indispensável pela capacidade de elucidar o caso conjuntamente com dados clínicos, morfológicos, citoquímicos, citogenéticos e molecular (MARTINS, FALCÃO, 2000; BAIN, 2003).

A importância da imunofenotipagem reside, principalmente, no diagnóstico das LMA M0 e M7, mas também em alguns casos de M5a, além de auxiliar no diagnóstico das LMA M2 e LMA M1/M2, bem como ser essencial para a identificação da BAL (MARTINS, FALCÃO, 2000; BAIN *et al.*, 2002). A citometria de fluxo é realizada com maior frequência para distinção entre as leucemias mielóide e linfóide, o que é de crucial importância para a classificação do subtipo leucêmico, e na monitorização e pós-tratamento da LMA para detecção de doença residual mínima (SWIRSKY, RICHARDS, 2001; SAN-MIGUEL *et al.*, 2002; WANG *et al.*, 2005; YAMAMOTO *et al.*, 2005).

Também é útil na correta identificação dos subtipos de LMA, como a LMA M0, e na diferenciação da leucemia pró-mielocítica aguda da LMA M1/M2 (BROWN, WITTEWER, 2000; KALEEM, 2003). A imunofenotipagem é realizada a partir de

suspensões de células do sangue periférico e da MO, mas, quando necessário, pode ser feita em cortes histológicos (Bain, 2003). A tabela 3 resume os principais marcadores imunofenotípicos relacionados aos subtipos de LMA (LEFTEROVA, SHIMIDT-WOLF, 1996; SWIRSKY, RICHARDS, 2001; SZCZEPANSKI, VAN DER VELDEN, *et al.*, 2003).

TABELA 3 – Imunofenótipos relacionados aos subtipos de LMA

| Marcadores | LMA-M0/M1/M2 | LMA-M4/M5a/M5b | LMA-M6 | LMA-M7 |
|------------|--------------|----------------|--------|--------|
| CD13/CD33 | ++ | ++ | + | ++ |
| CD65 | + / + / ++ | ++ | + | + |
| MPO | - / + / ++ | ++ | + | - |
| CD11c | - ou + | ++ | - | - |
| CD14 | - | + / + / ++ | - | - |
| CD15 | + / + / ++ | - | - | - |
| CD36 | - | + | ++ | + |
| H-Antígeno | - | + | ++ | + |
| CD235a | - | - | + | - |
| CD41/CD61 | - | - | - | ++ |
| CD42 | - | - | - | + |
| CD34 | ++ / ++ / + | + / + / + | + | ++ |
| CD117 | ++ | + | + | + |
| HLA-DR | ++ / ++ / + | ++ | + | ++ |
| TdT | + | + | + | + |

Fonte: Adaptado de SZCZEPANSKI *et al.*, 2003.

Recentemente com os métodos imunológicos e moleculares, as leucemias estão sendo redefinidas através do maior reconhecimento dos anticorpos monoclonais específicos chamados de CD (*clusters of differentiation*) e aperfeiçoamento dos fluorocromos. De acordo com a origem celular, linfóide e mielóide, e também o tipo de anormalidade genética se pode definir novos programas de análise.

A imunofenotipagem determina a linhagem celular e caracteriza os subgrupos específicos da LMA. Como a LMA possui um alto grau de proliferação celular, é de grande relevância a imunofenotipagem para ressaltar tanto o prognóstico quanto orientar a terapêutica durante o tratamento, além de ser de suma importância, após o término do tratamento, para a pesquisa da doença residual mínima (DRM) (CASASNOVAS *et al.*, 2003). A tabela 4 apresenta a correlação entre subtipo FAB e achados imunofenotípicos.

TABELA 4 – Correlação entre subtipo FAB e achados imunofenotípicos

| S u b t i p o F A B | I m u n o f e n ó t i p o |
|--------------------------------|---|
| M 2 v | (CD 13+ e CD 33+); (CD 34+ e HLA-DR+) (CD 19+ e CD 56+) |
| M 4 E o | (CD 13+ e CD 33+); (CD 34+ e HLA-DR+) (CD 14+, CD 15+ e CD 2+) |
| M 5 | (CD 33+ e CD 13-); (CD 34- e HLA-DR+) (CD 4+) |

Fonte: Adaptado de Yamamoto *et al.*, 2000.

2.4 Citogenética e Biologia Molecular

As anormalidades genéticas que ocorrem nas leucemias, podem ser divididas em duas principais categorias, aquelas que incluem alterações cromossômicas estruturais, principalmente translocações e inversões, e aquelas associadas as alterações de expressão gênica (BAIN, 1998).

Na maioria das leucemias, as categorias genotípicas podem ser presumidas com base na detecção de marcadores moleculares por meio da imunofenotipagem. Contudo, a confirmação citogenética e molecular das leucemias permite tanto a definição do diagnóstico, como a melhor classificação das desordens leucemicas, possibilitando inferências sobre o prognóstico destas enfermidades, a caracterização dos diferentes estágios e a possibilidade de remissão (FETT-CONTE *et al.*, 2000).

As análises citogenéticas das neoplasias hematológicas podem fornecer várias informações, tais como: clonalidade celular na neoplasia hematopoiética; evidencia da linhagem celular do clone neoplásico; indicação dos mecanismos de leucemogênese; demonstração de fatores etiológicos implicados no processo neoplásico; confirmação do diagnóstico; informação sobre a classificação e estadiamento da neoplasia; indicação de prognóstico; evidencia da regressão da doença; acompanhamento de transplantes de medula óssea (HALL, 2001; SWIRSKY, RICHARDS, 2001). As alterações citogenéticas adquiridas são detectadas em 55% a 75% dos pacientes diagnosticados com LMA (GRIMWADE, 2001; LOWENBERG, 2001; WEIR, BOROWITZ, 2001; LINDVALL *et al.*, 2004). A análise citogenética convencional é feita pela análise microscópica dos cromossomos das células da MO durante a metáfase (SWIRSKY, RICHARDS, 2001; HAFERLACH *et al.*, 2004). Pode ser complementada por técnicas de hibridização *in situ*, técnica de FISH, sendo importante para confirmar a presença de rearranjos recorrentes (KEARNEY, 2001; KANG *et al.*, 2005).

Atualmente, a análise citogenética tem sido considerada um instrumento diagnóstico de grande importância para a determinação do fator prognóstico da LMA (LOWENBERG, 2001; SCHOCH, HAFERLACH, 2002; HAFERLACH *et al.*, 2004; YANADA *et al.*, 2005).

A biologia molecular se fundamenta na análise do ácido desoxirribonucléico (DNA) por meio de técnicas, como análise de *Southern blot* ou reação em cadeia da polimerase (PCR), ou na análise do ácido ribonucléico (RNA) por PCR da transcriptase reversa (RT-PCR) e também por PCR em tempo real (RQ-PCR). Por biologia molecular pode se estabelecer a clonalidade da célula leucêmica e detectar mutações características de um determinado tipo de LMA. Também monitora a doença residual mínima após a remissão induzida pela terapia (MROZEK *et al.*, 2001; YIN, GRIMWADE, 2002; LEROY *et al.*, 2005).

As alterações mais comuns observadas na LMA, e suas frequências, estão listadas na tabela 5 (DASH, GILLILAND, 2001; GRIMWADE, 2001; LANGMUIR *et al.*, 2001; SCHOCH, HAFERLACH, 2002; CHAUFFAILLE, 2004; BENCH, 2005).

TABELA 5 – Alterações citogenéticas e mutações mais comuns observadas na LMA e suas frequências

| Anormalidades | Fusão de Genes | Subtipo | Frequência | |
|--|------------------------|---------|--------------|-------------|
| | | | Crianças (%) | Adultos (%) |
| t(8;21)(q22;q22) | <i>AML1 – ETO</i> | M2/M1 | 10-15 | 8-12 |
| inv (16)(p13 1;q22) ou t(16;6)(p13.1;q22) | <i>CBFB – MYH11</i> | M4 | 6-12 | 8-12 |
| t(15;17)(q22;q21) | <i>PML – RARA</i> | - | 8-15 | 8-10 |
| t(9;11)(p22;q23) | <i>MLL – AF9</i> | M5a | 8-10 | 1-2 |
| t(3;21)(q26;q22) | <i>AML1-EAP / EVII</i> | - | 1 | < 1 |
| t(6;9)(p23;q34) | <i>DEK – CAN</i> | M1 / M2 | 1-2 | Rara |
| inv(3)(q21;q26.2) ou t(3;3)(q21;q26.2) | <i>EVII</i> | - | < 1 | 1-2 |
| t(1;22)(p13;q13) | <i>OTT – MAL</i> | M7 | 2 | < 1 |
| Trissomia do 8 | | - | 1-4 | 3-5 |
| Trissomia do 11 | | M1 / M2 | - | < 1 |

Fonte: Adaptado de Schoch e Haferlach, 2002.

3. CONCLUSÃO

Até bem pouco tempo, o diagnóstico da LMA era baseado exclusivamente na morfologia e na citoquímica. Entretanto, foi a partir dos sistemas de classificação,

juntamente com os avanços ocorridos em imunofenotipagem, e devido a crescente importância em eventos genéticos, que hoje há o reconhecimento da importância de um diagnóstico mais preciso, indicando fatores prognósticos e uma terapia mais adequada a cada sub-tipo de LMA (Swirsky, D.M. e Richards, S. J., 2001; Brunning, 2003; Szczepanski, Van Velden, *et al.*, 2003).

A identificação de fatores prognósticos permite a estratificação dos pacientes em grupo de risco, não generalizando os sub-tipos de LMA, o que possibilita uma abordagem terapêutica diferenciada. Experiências clínicas têm demonstrado a importância vital de anormalidades citogenéticas na determinação da sobrevida em pacientes com LMA. Aprimoramentos em tecnologias moleculares também estão em foco na detecção de translocações clinicamente relevantes, bem como providências de métodos sensíveis para rastrear doença residual mínima e para descrever a caracterização da LMA no diagnóstico e/ou durante o tratamento (LANGMUIR, *et al.*, 2001; SWIRSKY, RICHARDS, 2001; DOUER, 2003).

Sabe-se que o grau de evolução da LMA está significativamente relacionado ao aumento da proliferação celular clonal. Assim, a partir da análise genética, a expressão dos genes identificados na doença fornece razões para estudos futuramente preditivos para diagnóstico e intervenção terapêutica (STABER, 2004). A interpretação dos resultados deve compreender a história clínica do paciente e os outros testes realizados, pois a partir de um diagnóstico correto e preciso influenciará na escolha do tratamento adequado e o prognóstico da doença.

4. REFERÊNCIAS

ANJOS, A. R.; SILVA, M. A.; BORELLI, P. Matriz Extracelular e Leucemia. **Rev Bras Hematol Hemoter**, v. 22, n. 3, p. 404-12, 2000.

BAIN, B. J. Classification of Acute Leukaemia: The Need to Incorporate Cytogenetic and Molecular Genetic Information. **J Clin Pathol**, v. 51, n. 6, p. 420-3, 1998.

BAIN, B. J. et al. Revised Guideline on Immunophenotyping in Acute Leukaemias and Chronic Lymphoproliferative Disorders. **Clin Lab Haematol**, v. 24, n. 1, p. 1-13, Feb 2002.

BAIN, J. B. Diagnóstico em Leucemias. **Revinter**, v. 2 Edição, 2003.

BENCH, A. J. E., W.N.; SCOTT, M.A. Molecular genetic analysis of haematological malignancies: I. Acute leukaemias and myeloproliferative disorders. **Clin Lab Haematol**, v. 27, p. 148-71, 2005.

BENE, M. C.; AL., E. Proposals for the Immunological Classification of Acute Leukemias: European Group for the Immunological Characterization of Leukemias (EGIL). **Leukemia**, v. 9, p. 1783-6, 1995.

BENE, M. C.; AL., E. Impact of Immunophenotyping on Management of Acute Leukemias. **Haematologica**, v. 84, n. n. 11, p. 1024-34, 1999.

BENNET, J. et al. Proposals for the Classification of the Acute Leukaemias: French-American-British Cooperative Study Group. **Br J Haematol**, p. 451-458, 1976.

BROWN, M.; WITTEWER, C. Flow Cytometry: Principles and Clinical Applications in Hematology. **Clin Chem**, v. 46, p. 1221-9, 2000.

BRUCE, D. C. Revised Recommendations of the International Working Group for Diagnosis, Standardization of Response Criteria, Treatment Outcomes, and Reporting Standards for Therapeutic Trials in Acute Myeloid Leukemia. **J Clin Oncol**, v. 21, n. n. 24, p. 4642-9, 2003.

BRUNNING, R. D. Classification of Acute Leukemias. **Semin Diagn Pathol**, v. 20, n. n. 3, p. 142-53, 2003.

CÂNCER., B. M. D. S. S. D. A. À. S. I. N. D. Estimativas 2012/2013: Incidência de Câncer no Brasil. **INCA**, v. Coordenação de Prevenção e Vigilância de Câncer, 2011.

CASASNOVAS, R. O. et al. Immunological classification of acute myeloblastic leukemias: relevance to patient outcome. **Leukemia**, v. 17, n. 3, p. 515-27, Mar 2003.

CHAUFFAILLE, M. L. L. F. B., D. MARTINS, S.L.R. Leucemia mielóide aguda t(8;21): frequência em pacientes brasileiros. **Rev Bras Hematol Hemoter**, v. 26, p. 99-103, 2004.

DASH, A.; GILLILAND, D. G. Molecular genetics of acute myeloid leukaemia. **Best Pract Res Clin Haematol**, v. 14, n. 1, p. 49-64, Mar 2001.

DOUER, D. The Epidemiology of Acute Promyelocytic Leukaemia. **Best Pract Res Clin Haematol**, v. 16, n. n. 3, p. 357-67, 2003.

FALCÃO, R. P. E. A. Leucemia Linfóide Aguda em Adultos e Crianças: Características Morfológicas e Imunofenotípicas. **Ser Monogr Esc Bras Hemat**, v. 9, p. 25-35, 2002.

FARIAS, M. G.; BIERMANN, M. B. Análise Morfológica, Imunofenotípica e Molecular na Identificação da Leucemia Megacariocítica Aguda (LMA-M7). **Rev Bras Hematol Hemoter**, v. 29, n. n. 4, p. 387-393, 2007.

FETT-CONTE;, A. C. et al. Estudo cromossômico no sangue periférico de pacientes com diferentes tipos de leucemia do Hospital de Base, São José do Rio Preto-SP. **Rev.Bras.Hematol.**, p. 374-386, 2000.

GRIMWADE, D. The clinical significance of cytogenetic abnormalities in acute myeloid leukaemia. **Best Pract Res Clin Haematol**, v. 14, n. 3, p. 497-529, Sep 2001.

HAFERLACH, T. et al. Genetic classification of acute myeloid leukemia (AML). **Ann Hematol**, v. 83 Suppl 1, p. S97-100, 2004.

HALL, G. W. Childhood myeloid leukaemias. **Best Pract Res Clin Haematol**, v. 14, n. 3, p. 573-91, Sep 2001.

HARRIS, N. L.; AL., E. World Health Organization Classification of Neoplastic Diseases of the Hematopoietic and Lymphoid Tissues: Report of the Clinical Advisory Committee Meeting. **J Clin Pathol**, v. 17, p. 3835-49, 1999.

IOVINO, C. S.; CAMACHO, L. H. Acute Myeloid Leukemia: A Classification and Treatment Update. **Clin J Oncol Nurs**, v. 7, n. n. 5, p. 535-40, 2003.

JAFFE, E. et al. World Health Organization Classification of Tumors. **Pathology and Genetics of Tumors of Haematopoietic and Lymphoid Tissues**, v. Cap. 4 IARC press, 2001.

KALEEM, Z. Flow cytometry analysis of acute leukemias: diagnostic utility and critical analysis of data. **Arch Pathol Lab Med**, v. 127, p. 42-8, 2003.

KANG, L. C. et al. Two cases of acute myeloid leukemia with t(11;17) associated with varying morphology and immunophenotype: rearrangement of the MLL gene and a region proximal to the RARalpha gene. **Cancer Genet Cytogenet**, v. 159, n. 2, p. 168-73, Jun 2005.

KEARNEY, L. Molecular cytogenetics. **Best Pract Res Clin Haematol**, v. 14, n. 3, p. 645-69, Sep 2001.

LANGMUIR, P. B.; APLENC, R.; LANGE, B. J. Acute myeloid leukaemia in children. **Best Pract Res Clin Haematol**, v. 14, n. 1, p. 77-93, Mar 2001.

LEFTEROVA, P.; SHIMIDT-WOLF, I. G. H. Coexpression of lymphoid and myeloid markers on cell surfaces. **Leuk Lymphoma**, v. 26, p. 27-33, 1996.

LEROY, H. et al. Prognostic value of real-time quantitative PCR (RQ-PCR) in AML with t(8;21). **Leukemia**, v. 19, n. 3, p. 367-72, Mar 2005.

LIESNER, R. J.; GOLDSTONE, A. H. ABC of Clinical Haematology: The Acute Leukemias. **Br J Haematol**, n. n. 314, p. 733, 1997.

LINDVALL, C. et al. Combined genetic and transcriptional profiling of acute myeloid leukemia with normal and complex karyotypes. **Haematologica**, v. 89, n. 9, p. 1072-81, Sep 2004.

LOWENBERG, B. Prognostic Factors in Acute Myeloid Leukaemia. **Best Pract Res Clin Haematol**, v. 14, n. 1, p. 65-75, Mar 2001.

LUSIS, M. K. P. Classificação FAB das Leucemias Mielóides Agudas. **Rev Bras Hematol Hemoter**, v. 22, n. n. 2, p. 1175-8, 2000.

MARTINS, S. L. R.; FALCÃO, R. T. A Importância da Imunofenotipagem na Leucemia Mielóide Aguda. **Revista da Associação Médica Brasileira**, v. 46, p. 57-62, 2000.

MROZEK, K.; HEINONEN, K.; BLOOMFIELD, C. D. Clinical importance of cytogenetics in acute myeloid leukaemia. **Best Pract Res Clin Haematol**, v. 14, n. 1, p. 19-47, Mar 2001.

ROBBINS, S. L. E. A. Patologia Estrutural e Funcional. v. 5 Edição Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 1996.

SAN-MIGUEL, J. F.; VIDRIALES, M. B.; ORFÃO, A. Immunological evaluation of minimal residual disease (MRD) in acute myeloid leukemia (AML). **Best Pract Res Clin Haematol**, v. 15, n. 1, p. 105-18, 2002.

SCHOCH, C.; HAFERLACH, T. Cytogenetics in acute myeloid leukemia. **Curr Oncol Rep**, v. 4, n. 5, p. 390-7, Sep 2002.

STABER, P. B. Common Alterations in Gene Expression and Increased Proliferation in Recurrent Acute Myeloid Leukemia. **Oncogene**, v. 23, n. n. 4, p. 894-904, 2004.

SWIRSKY, D. M.; RICHARDS, S. J. Laboratory Diagnosis of Acute Myeloid Leukaemia. **Best Pract Res Clin Haematol**, v. 14, n. 1, p. 1-17, 2001.

SZCZEPANSKI, T.; VAN DER VELDEN, V. H. J.; VAN DONGEN, J. J. M. Classification Systems for Acute and Chronic Leukemias. **Best Pract Res Clin Haematol**, v. 16, n. 4, p. 561-82, DeC 2003.

TALLMAN, M. S. Relevance of Pathologic Classifications and Diagnosis of Acute Myeloid Leukemia to Clinical Trials and Clinical Practice. **Cancer Treat Res**, n. n. 121, p. 45-67, 2004.

WANG, X. B. et al. [Correlation of immunophenotype to cytogenetics and clinical features of adult acute myeloid leukemia]. **Ai Zheng**, v. 24, n. 6, p. 667-71, Jun 2005.

WEIR, E. G.; BOROWITZ, M. J. Flow cytometry in the diagnosis of acute leukemia. **Semin Hematol**, v. 38, n. 2, p. 124-38, Apr 2001.

YAMAMOTO, A.; MIZUKAMI, Y.; SAKURAI, H. Identification of a novel class of target genes and a novel type of binding sequence of heat shock transcription factor in *Saccharomyces cerevisiae*. **J Biol Chem**, v. 280, n. 12, p. 11911-9, Mar 25 2005.

YANADA, M. et al. Efficacy of allogeneic hematopoietic stem cell transplantation depends on cytogenetic risk for acute myeloid leukemia in first disease remission: a metaanalysis. **Cancer**, v. 103, n. 8, p. 1652-8, Apr 15 2005.

YIN, J. A.; GRIMWADE, D. Minimal residual disease evaluation in acute myeloid leukaemia. **Lancet**, v. 360, n. 9327, p. 160-2, Jul 13 2002.