

# Leucemia mieloide aguda: atualidade brasileira de diagnóstico e tratamento

Acute myeloid leukemia: update in diagnosis and treatment in Brazil

Ricardo Helman<sup>1</sup>, Fabio Pires de Souza Santos<sup>1</sup>, Belinda Simões<sup>2</sup>, Elias Hallack Atta<sup>3</sup>, Fernando Callera<sup>4</sup>, Jane de Almeida Dobbin<sup>5</sup>, Éderson Roberto Mattos<sup>6</sup>, Angelo Atalla<sup>7</sup>, Angelo Maiolino<sup>8</sup>, Maria Aparecida Zanichelli<sup>9</sup>, Cristiane Fração Diefenbach<sup>10</sup>, Marcia Torresan Delamain<sup>11</sup>, Nelson Hamerschlag<sup>1</sup>

## RESUMO

**Objetivo:** Identificar como centros de hematologia brasileiros trataram e diagnosticaram os casos de leucemia mieloide aguda no ano de 2009. **Métodos:** Estudo epidemiológico, observacional, multicêntrico de 11 centros brasileiros cadastrados para tratamento de leucemia mieloide aguda e transplante de medula óssea. Os dados foram coletados a partir de prontuários de pacientes com leucemia mieloide aguda tratados nos centros citados entre os anos de 2005 e 2009. Foi avaliada a disponibilidade para realização de exames de imunofenotipagem e citogenética nos centros estudados. **Resultados:** Foram diagnosticados 345 casos novos de leucemia mieloide aguda no ano de 2009. Observaram-se diferenças na realização de exames entre pacientes que iniciaram o tratamento no centro em relação àqueles referenciados para tratamento. Dos centros participantes, 72% realizaram algum tipo de pesquisa molecular em leucemia mieloide aguda ao diagnóstico. **Conclusão:** O tratamento da leucemia mieloide aguda no Brasil apresenta resultados muito inferiores quando comparado a outros centros mundiais.

**Descritores:** Leucemia mieloide aguda; Análise citogenética; Técnicas de diagnóstico molecular; Terapêutica; Brasil

## ABSTRACT

**Objective:** To identify how the Brazilian hematology centers treated and diagnosed cases of acute myeloid leukemia in 2009. **Methods:** An epidemiological observational multicenter study of 11 listed Brazilian centers that treat acute myeloid leukemia and perform bone marrow transplantation. Data were collected from clinical charts of patients with acute myeloid leukemia treated at the said centers between 2005 and 2009. The availability for immunophenotyping and cytogenetic tests was assessed. **Results:** During 2009, a total of 345 new cases of acute myeloid leukemia were diagnosed. Differences were noted in the tests performed between patients who initiated treatment at the center and those referred for treatment. Of the participating centers, 72% conducted some type of molecular study in acute myeloid leukemia upon diagnosis. **Conclusion:** Treatment for acute myeloid leukemia in Brazil shows significantly inferior results when compared to other centers worldwide.

**Keywords:** Acute myeloid leukemia; Cytogenetic analysis; Molecular diagnostic techniques; Therapeutics; Brazil

Trabalho realizado no Hospital Israelita Albert Einstein - HIAE, São Paulo (SP), Hospital de Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo – USP, Ribeirão Preto (SP), Instituto Estadual de Hematologia Arthur de Siqueira Cavalcanti – HEMORIO, Rio de Janeiro (RJ), Hospital Pio XII de São José dos Campos - São Jose dos Campos (SP), Instituto Nacional de Câncer – INCA, Rio de Janeiro (RJ), Hemocentro da Universidade Estadual de Campinas – UNICAMP - Campinas (SP), Hospital Amaral Carvalho - Jaú (SP), Universidade Federal Juiz de Fora - UFJF, Juiz de Fora (MG), Universidade Federal Rio de Janeiro – UFRJ, Rio de Janeiro (RJ), Hospital de Transplantes do Estado de São Paulo Dr. Euryclides de Jesus Zerbini - São Paulo (SP) e Hospital Universitário de Santa Maria – HUSM, Santa Maria (RS), Brasil.

<sup>1</sup> Hematologia e Transplante de Medula Óssea, Hospital Israelita Albert Einstein - HIAE - São Paulo (SP), Brasil.

<sup>2</sup> Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo - USP - Ribeirão Preto (SP), Brasil.

<sup>3</sup> Instituto Estadual de Hematologia Arthur de Siqueira Cavalcanti - HEMORIO - Rio de Janeiro (RJ), Brasil.

<sup>4</sup> Hospital Pio XII - São José dos Campos (SP), Brasil.

<sup>5</sup> Instituto Nacional do Câncer - INCA, Rio de Janeiro (RJ), Brasil.

<sup>6</sup> Unidade de Transplante de Medula Óssea do Hospital Amaral Carvalho - Jaú (SP), Brasil.

<sup>7</sup> Universidade Federal de Juiz Fora - UFJF - Juiz de Fora (MG), Brasil.

<sup>8</sup> Universidade Federal do Rio de Janeiro - UFRJ, Rio de Janeiro (RJ), Brasil.

<sup>9</sup> Hospital de Transplantes do Estado de São Paulo Dr. Euryclides de Jesus Zerbini - São Paulo (SP), Brasil.

<sup>10</sup> Hospital Universitário de Santa Maria - Santa Maria (RS), Brasil.

<sup>11</sup> Centro de Hematologia e Hemoterapia da Universidade Estadual de Campinas - UNICAMP, Campinas (SP), Brasil.

Autor correspondente: Nelson Hamerschlag - Centro de Pesquisa Clínica, Instituto Israelita de Ensino e Pesquisa Albert Einstein - Av. Albert Einstein, 627/701, Piso Chinuch - CEP 05651-901 - São Paulo (SP), Brasil - Tel.: (11) 2151-3203 - e-mail: hamer@einstein.br

Data de submissão: 17/8/2010 - Data de aceite: 19/4/2011

Conflitos de interesse: Não há conflitos de interesses.

## INTRODUÇÃO

A leucemia mieloide aguda (LMA) é uma neoplasia maligna de células hematopoiéticas progenitoras e apresenta grande heterogeneidade clínica, morfológica e molecular<sup>(1)</sup>. A classificação da LMA foi bastante modificada ao longo das últimas décadas, sendo que, atualmente, a mais utilizada segue as alterações citogenéticas e moleculares descritas recentemente (Tabela 1)<sup>(2)</sup>.

**Tabela 1.** Frequência de mutações moleculares pesquisadas no diagnóstico de leucemia mieloide aguda

Mutações	%
FLT3	45,45
NPM1	18,18
MLL	36,36
PML/RARa	81,82

O tratamento de um paciente com LMA inicia com a chamada quimioterapia de indução, cujo objetivo é controlar a doença e levar o doente ao estado de remissão completa (RC), no qual a doença não é detectada por métodos morfológicos convencionais<sup>(3-6)</sup>. É de comum conhecimento, no entanto, que atingir o estado de RC não equivale à cura e, desde as décadas de 1960 e 1970, diversos estudos mostraram a necessidade de se administrar a chamada terapia pós-remissão ou consolidação<sup>(7-9)</sup>. Existem três modalidades terapêuticas que podem ser administradas no paciente de LMA em pós-remissão: quimioterapia em doses convencionais, quimioterapia em altas doses seguida de resgate com células-tronco hematopoiéticas autólogas e transplante alogênico de células-tronco hematopoiéticas<sup>(7-9)</sup>. A decisão sobre qual modalidade terapêutica deve ser usada é fruto de muitos estudos e depende, essencialmente, da definição de fatores prognósticos<sup>(4)</sup>.

A determinação dos fatores prognósticos é de suma importância na LMA, pois permite a estratificação do tratamento, por meio de grupos de risco (baixo, médio e alto risco).

Classicamente, a estratificação de grupos de risco de pacientes com LMA é guiada principalmente por alterações citogenéticas<sup>(10-14)</sup>, podendo ser divididas em: (i) prognóstico favorável; (ii) prognóstico intermediário; (iii) mau prognóstico. Os pacientes de prognóstico favorável (10 a 15%) incluem aqueles com t(15;17) e com translocações que envolvem o fator de transcrição CBF (*core binding factor*), incluindo-se, nesse grupo, os pacientes com t(8;21) e com Inv(16). O prognóstico ruim é caracterizado por pacientes que apresentam alterações citogenéticas específicas, como deleção e monossomia dos cromossomos 5 e 7, além de cariótipo complexo (3 ou mais alterações). Por fim, o grupo intermediário, que corresponde à maioria dos pacientes, inclui aqueles

com cariótipo normal (aproximadamente metade deles) e os que apresentam outras anormalidades citogenéticas que não se enquadram no grupo de bom ou mau prognóstico (Tabela 2).

A estratificação de risco segundo critérios citogenéticos causou forte impacto no prognóstico, com sobre-

**Tabela 2.** Protocolo de indução de leucemia mieloide aguda

Protocolo	%
3+7 com Idarrubicina	36,36
3+7 com Daunorrubicina	63,64

vida global e sobrevida livre de eventos bem inferiores no grupo de alto risco<sup>(10,11,13-14)</sup>. Possibilitou também a adaptação do tratamento conforme o risco do paciente. Classicamente, para os pacientes de alto risco, procura-se realizar transplante alogênico de células-tronco hematopoiéticas. Com relação aos pacientes de baixo risco, a consolidação com quimioterapia Ara-C em doses altas por repetidos ciclos é suficiente para levar à cura de 50 a 60% deles. Para os pacientes com risco intermediário, no entanto, que correspondem à maior parte dos doentes com LMA, ainda não está bem definida qual a melhor conduta terapêutica, especialmente para doentes idosos (> 60 anos)<sup>(4,7,10)</sup>.

Hoje em dia, a classificação de risco ficou bem mais complexa, uma vez que diversas alterações moleculares foram descritas e determinadas alterações moleculares (mutações do gene FLT3 e NPM1, por exemplo) subdividem os pacientes com prognóstico intermediário entre aqueles com bom e mau prognóstico<sup>(15,16)</sup>. Outras mutações, como mutações em ponto no gene do C-KIT, conferem pior prognóstico em pacientes com LMA anormalidades do gene CBF<sup>(17)</sup>.

Esse novo modelo de leucemogênese, combinando a atividade de uma alteração genética que resulta em alteração de tirosina-quinase, como o FLT3, a eventos que causam bloqueio da diferenciação celular, é muito interessante não apenas do ponto de vista de entendimento do processo patogênico, mas também tem forte influência na clínica e na terapêutica. De fato, é proposto que mutações do gene NPM1 definem um subtipo específico de LMA, com características clínicas, moleculares e prognósticas específicas<sup>(2)</sup>. Recentemente, Schlenk et al.<sup>16</sup> demonstraram, em análise retrospectiva, que pacientes com LMA com mutação do NPM1 e ausência de mutação do FLT3, ou que apresentassem mutação do CEBPA, tinham a mesma sobrevida se tivessem realizado ou não transplante alogênico de células-tronco hematopoiéticas como terapia pós-remissão. Por outro lado, pacientes com mutação do FLT3, ou que fossem negativos para todas as mutações (CEBPA, NPM1 e FLT3), apresentavam sobrevida inferior se não

recebessem transplante alogênico de células-tronco hematopoiéticas<sup>(18,19)</sup>. Em vista desses avanços, recentemente, um grupo de *experts* em LMA propôs uma classificação de risco integrando anormalidades citogenéticas e moleculares<sup>(4)</sup>.

## OBJETIVO

Com base nesse cenário, foi proposto o presente estudo para avaliar como se apresenta a realidade brasileira em relação aos exames disponíveis para diagnóstico e aos protocolos de tratamento utilizados nos principais centros de tratamento de LMA no Brasil.

## MÉTODOS

Foi realizado um estudo epidemiológico, observacional, multicêntrico de 11 centros brasileiros cadastrados para tratamento de LMA e transplante de medula óssea. Os centros participantes foram: Hospital Israelita Albert Einstein (HIAE), Hospital de Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo (HCFMRP/USP), Instituto Estadual de Hematologia Arthur de Siqueira Cavalcanti (HEMORIO), Hospital Pio XII de São José dos Campos, Instituto Nacional de Câncer (INCA), Hemocentro da Universidade Estadual de Campinas (UNICAMP), Hospital Amaral Carvalho, Universidade Federal Juiz de Fora (UFJF), Universidade Federal Rio de Janeiro (UFRJ), Hospital de Transplantes do Estado de São Paulo Dr. Euryclides de Jesus Zerbini, Hospital Universitário de Santa Maria (HUSM).

O estudo foi retrospectivo, com levantamento de dados de prontuários de pacientes com LMA tratados no centros citados entre os anos de 2005 e 2009. Foram avaliados os seguintes dados: disponibilidade para realização de exames de imunofenotipagem, citogenética por cariótipo simples ou FISH para os genes *PML-RARA*, *AML1-ETO*, *CBFB-MYH11*, e pesquisa de mutações moleculares (*FLT3*, *NPM1*, *KIT*).

Em relação ao tratamento de leucemia promielocítica, foram incluídos pacientes que foram tratados segundo protocolo brasileiro ou outro esquema de indução.

Os pacientes foram avaliados em relação aos protocolos de indução a que foram submetidos e quanto ao esquema de consolidação utilizado de acordo com seu risco.

## RESULTADOS

Somados todos os pacientes dos centros participantes, foram diagnosticados 345 casos novos de LMA no ano de 2009. Em relação aos exames diagnósticos

realizados nos centros de tratamento, observou-se que 90,9% dos centros transplantadores realizaram exames de imunofenotipagem e cariótipo por bandas quando os pacientes foram tratados desde o início no centro; no entanto, quando os pacientes foram referenciados para tratamento de consolidação com transplante de medula óssea, apenas 51,2% deles realizaram imunofenotipagem e 42,73% fizeram cariótipo ao diagnóstico. Dos centros participantes, 72% realizaram algum tipo de pesquisa molecular em LMA ao diagnóstico.

As frequências das mutações moleculares que mais frequentemente correlacionam-se com o prognóstico em LMA estão descritas na tabela 1. Na avaliação dos esquemas de indução usados para tratamento da LMA, todos os centros utilizaram o esquema clássico, com antraciclina e citarabina em baixas doses e infusão contínua por 7 dias (Tabela 2). Diversos esquemas de consolidação foram usados (tabela 3). A maioria dos centros de tratamento utilizou dois ciclos de altas doses de citarabina para consolidação de LMA (45,4%), sendo que 27,3% dos centros utilizaram três ciclos, enquanto 9,0% dos centros empregaram mais do que quatro ciclos de quimioterapia.

**Tabela 3.** Esquema de consolidação utilizado nos centros tratamento

Risco/ tratamento	Altas doses citarabina %	TMO autólogo %	TMO alogênico %
Baixo	72,73	27,27	Zero
Intermediário	Zero	9,09	81,82*
Alto	Zero	Zero	100*

\*Se doador compatível.  
TMO: transplante de medula óssea.

O tratamento da leucemia promielocítica nos centros participantes foi realizado com esquema de ATRA (ácido transretinoico) e antraciclina (90,75%), sendo que a maioria foi incluída no Protocolo Brasileiro de Tratamento de Leucemia Promielocítica (54,5%).

## DISCUSSÃO

As informações sobre a fisiopatologia da LMA tem evoluído muito nos últimos anos, principalmente devido aos novos conhecimentos da genética das células doentes e suas implicações moleculares. Esses novos conhecimentos levaram inclusive à nova classificação da LMA pela Organização Mundial da Saúde (OMS), com a criação do grupo de LMA com alteração citogenética recorrente<sup>(20)</sup>. Com essa nova classificação, é obrigatória a realização de exame de citogenética simples no diagnóstico de casos novos de LMA, para o direcionamento da conduta terapêutica. No Brasil, observa-se que, nos centros de transplante

de medula óssea que são referência para tratamento de LMA, apenas 42% dos pacientes realizam o exame de citogenética – número muito abaixo se comparado aos de centros de países desenvolvidos. A ausência do cariótipo ao diagnóstico leva principalmente à impossibilidade de se estratificar corretamente o risco do paciente, portanto a decisões terapêuticas que podem não ser as mais adequadas<sup>(21)</sup>.

Sobre os exames relativos às mutações moleculares dos genes FLT3, NPM1 e KIT, embora seu papel na estratificação de risco das LMA seja bem estabelecido na literatura, sua realização ainda não é obrigatória pela OMS e pelos principais protocolos de tratamento de LMA – apenas dentro de ensaios clínicos. A baixa incidência de realização desses exames no Brasil, porém, é preocupante, pois essas mutações, em breve, entrarão no rol de exames fundamentais para decisões terapêuticas, como na indicação de transplante alogênico de medula óssea em primeira linha<sup>(22)</sup>. O alto custo para implantação de laboratório de biologia molecular, assim como a falta de pessoal treinado para realização desses exames, que envolvem metodologia de extração de RNA e PCR em tempo real, são os principais limitantes para sua realização na rotina diagnóstica. Apesar do número surpreendente de centros que realizam algum tipo de pesquisa molecular em LMA (no caso 72%), a maioria realiza apenas a pesquisa de mutação do gene PML-RARA da leucemia promielocítica. Esse fato deve-se principalmente à importância dessa mutação para o diagnóstico dessa entidade, que apresenta um curso clínico mais favorável e com esquema diferenciado de indução<sup>(23)</sup>.

No presente estudo, foi possível perceber que o tratamento da LMA no Brasil segue os principais protocolos utilizados ao redor do mundo, sendo a feita a escolha de todos os centros participantes pela indução com o protocolo clássico com sete dias de infusão contínua de citarabina e três dias de antraciclina, seja a daunorrubicina ou idarrubicina. Ao se analisarem os protocolos de indução utilizados no Brasil, percebe-se a falta destes e de estudos multicêntricos nacionais, pois apenas o Protocolo Brasileiro de Tratamento de Leucemia Promielocítica foi citado para inclusão de pacientes. Num país de dimensões continentais como o Brasil, com condições de tornar-se uma referência no tratamento de LMA, é imperativa a implantação de novos estudos multicêntricos de tratamento de LMA, com ênfase nos novos métodos de diagnóstico.

Quando analisados os esquemas de consolidação de LMA utilizados no Brasil, percebe-se que o transplante de medula óssea alogênico é a principal escolha para os pacientes que apresentam doador compatível na família. Essa indicação é baseada, principalmente, na presença de alterações citogenéticas.

## CONCLUSÃO

O tratamento da LMA no Brasil apresenta resultados muito inferiores quando comparado aos de outros centros mundiais. A falta de informações para adequada estratificação de risco dos pacientes, como citogenética por bandas e pesquisa de mutações moleculares, é a principal causa da falência no tratamento de LMA no Brasil.

O investimento na área de diagnóstico é primordial para a melhora no tratamento de LMA no Brasil.

## REFERÊNCIAS

- Gilliland DG, Jordan CT, Felix CA. The molecular basis of leukemia. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*. 2004;80-97.
- Swerdlow SH, Campo E, Harris NL, Jaffe ES, Pileri SA, Stein H, et al. *World Health Organization Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues*. 4th ed. Lyon: IARC Press; 2008.
- Hann IM, Stevens RF, Goldstone AH, Rees JK, Wheatley K, Gray RG, et al. Randomized comparison of DAT versus ADE as induction chemotherapy in children and younger adults with acute myeloid leukemia. Results of the Medical Research Councils 10th AML trial (MRC AML10). *Adult and Childhood Leukaemia Working Parties of the Medical Research Council*. *Blood*. 1997;89(7):2311-8.
- Döhner H, Estey EH, Amadori S, Appelbaum FR, Büchner T, Burnett AK, Dombret H, Fenaux P, Grimwade D, Larson RA, Lo-Coco F, Naoe T, Niederwieser D, Ossenkoppele GJ, Sanz MA, Sierra J, Tallman MS, Löwenberg B, Bloomfield CD; European LeukemiaNet. Diagnosis and management of acute myeloid leukemia in adults: recommendations from an international expert panel, on behalf of the European Leukemia Net. *Blood*. 115(3):453-74.
- Cheson BD, Bennett JM, Kopecky KJ, Büchner T, Willman CL, Estey EH, Schiffer CA, Doehner H, Tallman MS, Lister TA, Lo-Coco F, Willemze R, Biondi A, Hiddemann W, Larson RA, Löwenberg B, Sanz MA, Head DR, Ohno R, Bloomfield CD; International Working Group for Diagnosis, Standardization of Response Criteria, Treatment Outcomes, and Reporting Standards for Therapeutic Trials in Acute Myeloid Leukemia. 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*. 2003;21(24):4642-9.
- Estey E. Response in acute myeloid leukemia. *Clin Adv Hematol Oncol*. 2008;6(2):113-7.
- Koreth J, Schlenk R, Kopecky KJ, Honda S, Sierra J, Djulbegovic BJ, et al. Allogeneic stem cell transplantation for acute myeloid leukemia in first complete remission: systematic review and meta-analysis of prospective clinical trials. *JAMA*. 2009;301(22):2349-61.
- Breems DA, Löwenberg B. Acute myeloid leukemia and the position of autologous stem cell transplantation. *Semin Hematol*. 2007;44(4):259-266.
- Mayer RJ, Davis RB, Schiffer CA, Berg DT, Powell BL, Schulman P, et al. Intensive post-remission chemotherapy in adults with acute myeloid leukemia. *Cancer and Leukemia Group B*. *N Engl J Med*. 1994;331(14):896-903.
- Grimwade D, Walker H, Oliver F, Wheatley K, Harrison C, Harrison G, et al. The importance of diagnostic cytogenetics on outcome in AML: analysis of 1,612 patients entered into the MRC AML 10 trial. *The Medical Research Council Adult and Childrens Leukaemia Working Parties*. *Blood*. 1998;92(7):2322-33.
- Schoch C, Kern W, Schnittger S, Büchner T, Hiddemann W, Haferlach T. The influence of age on prognosis of de novo acute myeloid leukemia differs according to cytogenetic subgroups. *Haematologica*. 2004;89(9):1082-90.
- Schoch C, Kern W, Schnittger S, Hiddemann W, Haferlach T. Karyotype is an independent prognostic parameter in therapy-related acute myeloid leukemia (t-AML): an analysis of 93 patients with t-AML in comparison to 1091 patients with de novo AML. *Leukemia*. 2004;18(1):120-5.

13. Slovak ML, Kopecky KJ, Cassileth PA, Harrington DH, Theil KS, Mohamed A, et al. Karyotypic analysis predicts outcome of pre-remission and post-remission therapy in adult acute myeloid leukemia: a Southwest Oncology Group/Eastern Cooperative Oncology Group Study. *Blood*. 2000;96(13):4075-83.
14. Byrd JC, Mrózek K, Dodge RK, Carroll AJ, Edwards CG, Arthur DC, Pettenati MJ, Patil SR, Rao KW, Watson MS, Koduru PR, Moore JO, Stone RM, Mayer RJ, Feldman EJ, Davey FR, Schiffer CA, Larson RA, Bloomfield CD; Cancer and Leukemia Group B (CALGB 8461). Pretreatment cytogenetic abnormalities are predictive of induction success, cumulative incidence of relapse, and overall survival in adult patients with de novo acute myeloid leukemia: results from Cancer and Leukemia Group B (CALGB 8461). *Blood*. 2002;100(13):4325-36.
15. Schlenk RF, Döhner K. Impact of new prognostic markers in treatment decisions in acute myeloid leukemia. *Curr Opin Hematol*. 2009;16(2):98-104.
16. Schlenk RF, Döhner K, Krauter J, Fröhling S, Corbacioglu A, Bullinger L, Habdank M, Späth D, Morgan M, Benner A, Schlegelberger B, Heil G, Ganser A, Döhner H; German-Austrian Acute Myeloid Leukemia Study Group. Mutations and treatment outcome in cytogenetically normal acute myeloid leukemia. *N Engl J Med*. 2008;358(18):1909-18.
17. Paschka P, Marcucci G, Ruppert AS, Mrózek K, Chen H, Kittles RA, Vukosavljevic T, Perrotti D, Vardiman JW, Carroll AJ, Kolitz JE, Larson RA, Bloomfield CD; Cancer and Leukemia Group B. Adverse prognostic significance of KIT mutations in adult acute myeloid leukemia with inv(16) and t(8;21): a Cancer and Leukemia Group B Study. *J Clin Oncol*. 2006;24(24):3904-11.
18. Chan WI, Huntly BJ. Leukemia stem cells in acute myeloid leukemia. *Semin Oncol*. 2008;35(4):326-35.
19. Huntly BJ, Shigematsu H, Deguchi K, Lee BH, Mizuno S, Duclos N, et al. MOZ-TIF2, but not BCR-ABL, confers properties of leukemic stem cells to committed murine hematopoietic progenitors. *Cancer Cell*. 2004;6(6):587-5.
20. Vardiman JW, Harris NL, Brunning RD. The World Health Organization (WHO) classification of the myeloid neoplasms. *Blood*. 2002;100(7):2292-302.
21. Pelloso LAF, Chauffaille MLF, Ghaname FS, Yamamoto M, Bahia DMM, Kerbauy J. Cariótipo em leucemia mieloide aguda: importância e tipo de alteração em 30 pacientes ao diagnóstico. *Rev Assoc Med Bras*. 2003;49(2):150-5.
22. Stone RM. Prognostic factors in AML in relation to (ab)normal karyotype. *Best Pract Res Clin Haematol*. 2009;22(4):523-8.
23. Ravandi F. Therapy-related acute promyelocytic leukemia. *Haematologica*. 2011;96(4):493-5.