

CARIÓTIPO EM LEUCEMIA MIELÓIDE AGUDA: IMPORTÂNCIA E TIPO DE ALTERAÇÃO EM 30 PACIENTES AO DIAGNÓSTICO

LUÍS ARTHUR FLORES PELLOSO, MARIA DE LOURDES LOPES FERRARI CHAUFFAILLE*, FÁBIANA SINNOT GHANAME, MIHOKO YAMAMOTO, DANIELLA MÁRCIA MARANHÃO BAHIA E JOSÉ KERBAUY

Trabalho realizado na Disciplina de Hematologia e Hemoterapia da Universidade Federal de São Paulo – UNIFESP – EPM, São Paulo, SP

RESUMO – OBJETIVO. Análise sob o ponto de vista citogenético e clínico de pacientes com LMA.

MÉTODOS. Foram estudados 30 pacientes, sendo 16 homens e 14 mulheres. A idade variou de 19 a 84 anos. O diagnóstico baseou-se na classificação OMS, imunofenotipagem e citogenética clássica por banda G. Foram tratados com o protocolo daunorrubicina e citarabina (3+7), com adição de ATRA na Leucemia Promielocítica Aguda.

RESULTADOS. A taxa de sucesso de cariótipo foi 84%. De acordo com o cariótipo, os pacientes foram divididos em quatro grupos: prognóstico favorável (PF) (6) (t(8;21), t(15;17)); intermediário (PI) (7) (quatro casos com cariótipo normal, + 8, t(1;2)

e del(18q)); desfavorável (PD) (10) e três casos eram LMA secundária (dois evoluídos de síndrome mielodisplásica e uma apresentação de LMC em crise blástica. No grupo de PF, a idade mediana foi 23 e no PD 60 anos ($p < 0,003$). No grupo PF, 5/6 pacientes (83%) entraram em remissão completa (RC), no PI 1/7 (20%) e no PD 1/8 (12,5%). Houve tendência à leucometria mais elevada no grupo de PD.

CONCLUSÕES. A porcentagem de cariótipo alterado em LMA (80%) está dentro dos valores relatados pela literatura (65%-95%). Ficou nítida a diferença entre a taxa de RC do grupo PF versus PD, confirmando a importância do cariótipo na diferenciação dos grupos de risco.

INTRODUÇÃO

A Leucemia Mielóide Aguda (LMA) se caracteriza pela proliferação clonal de células blásticas derivadas da célula tronco hematopoética com conseqüente substituição do tecido normal. Não se conhece sua etiologia, porém algumas lesões genéticas estão implicadas no seu desenvolvimento¹.

A imunofenotipagem permite reconhecer o clone anormal, definir a linhagem, o estágio de diferenciação, características prognósticas e fenótipos aberrantes para monitorar a doença residual mínima^{2,3}.

A citogenética, no diagnóstico da LMA, é um marcador prognóstico bem definido^{4,5}. Anormalidades cromossômicas caracterizadas por translocações balanceadas, perda e ganho de cromossomos são peculiares às leucemias e encontradas em mais de 65% dos casos¹. É considerado pelo grupo SWOG como cariótipo favorável: inv(16)/t(16;16)/del(16q), t(15;17) com ou sem alterações secundárias,

t(8;21) sem del(9q) ou cariótipo complexo; como intermediário: cariótipo normal, +8, +6, -Y, del(12p) enquanto como cariótipo desfavorável alterações envolvendo os cromossomos 3, 9, 11, 20, 21, del(5q), -5, del(7q), -7 e cariótipos complexos⁵.

O objetivo do presente trabalho é analisar pacientes com LMA consecutivamente admitidos na UNIFESP-EPM, sob o ponto citogenético e através de dados clínico-laboratoriais, como sexo, idade, nível de hemoglobina, leucometria e taxa de remissão completa.

MÉTODOS

Foram avaliados 30 pacientes com diagnóstico de LMA consecutivamente admitidos no Hospital São Paulo, UNIFESP- EPM entre janeiro de 2000 e maio de 2001. Havia 16 homens e 14 mulheres com mediana de idade de 50,5 anos (variando de 19 a 84 anos).

O diagnóstico de LMA baseou-se na contagem de células blásticas dos esfregaços de medula óssea com número igual ou superior a 20%, juntamente com a imunofenotipagem⁶⁻⁷.

A análise citomorfológica foi feita em esfregaços de medula óssea corados com May-Grünwald e Giemsa e classificados de acordo com os critérios propostos pelo grupo

OMS com o uso de reações citoquímicas (peroxidase, Sudan-Black B, alfa esterase e inibição com fluoreto de sódio)⁶⁻¹².

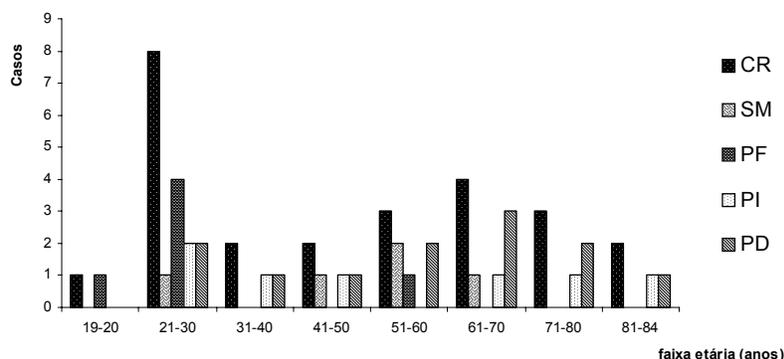
A análise imunofenotípica foi feita tanto em blastos de medula óssea (MO) como de sangue periférico. Foi usado o seguinte painel de anticorpos monoclonais (marcação direta em tripla coloração, ficoeritrina(PE)/ isotiocianato de fluorescína (FITC)/ peridina clorofila (PerCP): CD10; CD11c; CD13; CD14; CD19; CD33; CD34; HLA-DR; CD2; CD4; CD15; CD65; CD117; CD7; CD38; CD41; CD56 (Becton Dickson, Immunotech, DAKO). A aquisição e análise dos dados foram realizadas em citômetro de fluxo (FACScalibur Becton Dickinson Immunocytometry Systems San Jose California, CA) e a positividade para determinado antígeno foi definida quando sua expressão estava presente em 20% ou mais das células leucêmicas³.

O material destinado à citogenética clássica foi colocado em cultura de curta duração da forma habitual¹³. Foram realizadas duas culturas com RPMI, 7mL, soro fetal bovino, 3mL e 100 mL de L-glutamina. Este material foi mantido em estufa a 37° C durante 24 horas e acres-

*Correspondência:

Rua Botucatu 740 – 3º andar – 04023-900
São Paulo – Capital
Telefone: (11) 5576-4240 – FAX: 5571-8806
e-mail: chauffaill@hemato.epm.br

Gráfico 1 – Distribuição dos pacientes com LMA por idade e cariótipo



CR: cariótipo com resultado, SM: cariótipo sem resultado, PF: cariótipo de prognóstico favorável: t(8;21), t(15;17), PI: cariótipo de prognóstico intermediário: cariótipo normal, +8, t(1;2) e del(18p), e PD: cariótipo de prognóstico desfavorável del(5q)/-5, del(7q)/-7, abn(3q), +11, t(9;22) e cariótipos complexos

centados 50 mL de colchicina por 30 minutos. Em seguida, o material foi exposto à solução hipotônica (KCL 0,075 mol/L) seguida de fixação com solução de ácido acético e metanol (3:1) por três vezes. Foram feitas lâminas destinadas à análise cromossômica pela banda G pela técnica de tripsina-Giemsa (GTG), sendo posteriormente analisadas 20 metáfases e capturadas as imagens em sistema computadorizado com *software Cytovision*¹³. As anormalidades cromossômicas foram descritas de acordo com a ISCN¹⁴.

Os pacientes foram tratados com a quimioterapia de indução: daunorrubicina 45mg/m²/d por três dias e citarabina 100mg/m²/d por sete dias em infusão contínua. Os casos de leucemia promielocítica aguda receberam adicionalmente ácido trans-retinóico (ATRA) na dose de 45mg/m²/dia até a remissão completa.

A remissão completa (RC) foi considerada quando a medula era normocelular ou hiperclular, mas com menos que 5% de blastos, sem bastão de Auer e na presença dos seguintes parâmetros hematológicos: granulócitos em número igual ou superior a $1,5 \times 10^9/L$; plaquetas igual ou superior a $100 \times 10^9/L$ e Hb > 10g/dL¹⁵. Os pacientes que apresentaram entre 5% e 25% de blastos foram considerados em remissão parcial (RP) e aqueles com mais de 25% de blastos como ausência de remissão (NR)¹⁵.

RESULTADOS

A Tabela 1 mostra as características analisadas: idade, sexo, subtipo OMS, cariótipo, valores de hemoglobina, leucemia ao diagnóstico e a aquisição de remissão completa. O Gráfico 1 mostra a distribuição dos pacientes conforme idade e resultado do cariótipo.

Os pacientes foram separados em quatro grupos conforme os resultados do cariótipo em: a) favorável (PF): t(8;21), t(15;17); b) intermediário (PI): cariótipo normal, +8, t(1;2), del(18q); c) desfavorável (PD): del(5q)/-5, del(7q)/-7, abn(3q), +11q, t(9;22) e cariótipos complexos e d) LMA secundária (LS) (Gráfico 1).

Dos 30 pacientes, obteve-se resultado de cariótipo em 25 (84%). Em cinco casos não se obtiveram metáfases. Com relação à idade, 63,6% dos pacientes com mais de 50 anos pertenciam ao grupo de cariótipo desfavorável e 83,4% dos pacientes do grupo de cariótipo favorável tinham idade até 50 anos.

No grupo de cariótipo favorável todos os seis pacientes receberam tratamento adequado, dos quais cinco alcançaram RC (83%). Houve uma morte na indução devido à Síndrome do ácido trans-retinóico.

Oito de dez pacientes do grupo de cariótipo desfavorável (80%) receberam terapia de indução, tendo um atingido a RC (12,5%), dois foram a óbito na fase de indução e 37,5% (n=3) ficaram com LMA refratária.

No grupo de prognóstico intermediário e

com cariótipo normal, cinco dentre sete pacientes (71,4%) receberam indução. Os demais não apresentavam condições clínicas para tratamento e um caso (25%) foi a óbito na fase de indução. Dos cinco pacientes, um caso entrou em remissão completa (20%).

Três casos não eram LMA primária (casos 15, 25 e 28 – Tabela 1). O primeiro (caso 15) tratava-se de uma rara apresentação inicial de crise blástica mielóide de Leucemia Mielóide Crônica. Os casos 25 e 28 tinham diagnóstico prévio de síndrome mielodisplásica em outro serviço e a LMA era evolução da doença (Tabela 2). Nesse grupo de LMA secundária, a idade mediana foi a mais alta, 70 anos, e somente um paciente recebeu indução, mas não entrou em remissão completa. Os outros apresentavam condições clínicas precárias e idade elevada e por isso receberam tratamento de suporte.

Não houve diferença na taxa de hemoglobina entre os grupos e a leucemia apresentou tendência a ser mais alta no grupo de cariótipo desfavorável. Houve diferença estatisticamente significativa ($p=0.003$) na idade entre os grupos, sendo a mediana da idade do grupo desfavorável maior que a do grupo favorável (Tabela 2).

DISCUSSÃO

De acordo com os estudos do SWOG (Southwest Oncology Group) e MRC (Medical Research Council), os pacientes são estratificados conforme a alteração citogenética específica em três grupos: favorável, intermediário e mau prognóstico, com nítidas diferenças na sobrevida^{4,5,16}. No grupo SWOG, a sobrevida projetada para oito anos para o grupo de cariótipo favorável é de 55%, para o grupo intermediário 38% e para o grupo de prognóstico desfavorável, 11% com $p < .0001$ ¹⁶. No presente trabalho, 83% dos pacientes do grupo de cariótipo favorável alcançou RC versus 12,5% do grupo de cariótipo desfavorável.

Embora a frequência global de anormalidades cromossômicas não pareça estar associada diretamente à idade, algumas alterações citogenéticas são mais frequentes em determinadas faixas etárias¹⁷. Aneuploidia parece ser um evento muito mais frequente em idosos e anormalidades como monossomia ou deleção envolvendo os cromossomos 5 e 7 representam 26% das alterações encontradas em

Tabela I – Descrição das características biológicas dos pacientes

N	Idade (anos)	Sexo	Classificação OMS	Cariótipo por banda G	Hemoglobina (5,0-13,9 g/dL)	Leucometria (600-390.000/mm ³)	RC1	RC2
1	59	F	LMANCMo	47,XX,+11[5]/46,XX[10]	6,1	43.000	Não	
2	61	F	LMANCMo	46,XX,t(9;22)(q34.1;q11.1)[15]	5,0	22.000	Sim	
3	50	M	LMA Disp S/SMD	45,XY,t(3;3)(q21;q27);t(5;12)(q31;q24.1),-7,add[11](p15)[20]	9,8	1.200	Não	
4	46	F	LAB	46,XX,t(9;22)(q34.1;q11)[15]	11,5	42.600	Não	
5	23	F	LMANCS/Mat	46,XX,del(18)(q21)[15]	5,2	4.000	Sim	
6	72	F	LMANCMo	46,XX,t(3;3)(q21;q26)[20]	8,6	97.160	Não	
7	29	M	LMA t(8;21)	46,XY,t(8;21)(q22;q22)[20]	5,9	42.000	Sim	
8	28	M	LMANCMielomono	S/mitose	13,9	88.000	Sim	
9	58	M	LMANCMD	S/mitose	8,7	255.000	Não	
10	51	F	LMA t(15;17)	46,XX,t(15;17)(q22;q11)[15]	10	117.000	Não	
11	44	M	LMANCMo	46,XY,t(1;2)(p31;q34)[20]	6,5	306.000	Não	
12	22	M	LMANCS/Mat	47,XY,+8[15]/46,XY[4]	9,7	263.000	Não	Sim
13	31	M	LMANCC/Mat	46,XY [20]	6,0	600	Não	não
14	23	M	LMA t(8;21)	46,XY,t(8;21)(q22;q22)[15]	8,1	6.000	Sim	
15	25	F	LMANCMega*	46,XX,t(9;22)(q34.1;q11.2)[20]	10,3	10.300	Não	
16	23	M	LMA t(8;21)	46,XY,t(8;21)(q22;q22)[15]	6,5	7.200	Sim	
17	19	F	LMA t(15;17)	46,XX,t(15;17)(q22;q11)[20]	8,1	1.700	Sim	
18	33	M	LMANCMega	46,XY,t(4;12)(q11;p13)[20]	10,3	60.600	não	
19	67	F	LMANCC/Mat	46,XX [20]	6,6	2.300	não	
20	84	M	LMA Disp C/SMD	46,XY [20]	8,5	4.200	Não	
21	54	F	LMANCC/Mat	47,XY,+11[10]/46,XX[10]	9,2	390.000	Não	
22	21	M	LMA t(15;17)	46,XY,t(15;17)(q22;q11)[20]	12,9	10.200	Sim	
23	49	M	LMANCMD	S/mitose	7,5	1.000	Sim	
24	78	M	LMA Disp S/SMD	45,XY,-7[16]/46,XY[4]	6,4	15.000	Não	
25	70	M	LMA Disp C/SMD	S/mitose	9,3	900	Não	
26	68	F	LMA Disp S/SMD	47,XX,+8[1]/47,XX,del(5)(q),(q34),del(7)(q32),+8[2]/49,XX,del(7)(q32),+8,+11,+18[1]	11,5	1.700	Não	
27	55	M	LMA Disp S/SMD	S/mitose	9,6	4.080	Sim	
28	81	F	LMA Disp C/SMD	46,XX[20]	8,7	71.000	Não	
29	65	F	LMA Disp S/SMD	47,XX,del(7)(q31),+8[3]/46,XX[17]	6,0	90.000	Não	
30	75	F	LMA NCC/Mat	46,XX,[20]	6,5	2.100	não	

N: pacientes admitidos consecutivamente, idade em anos, sexo F:feminino, M: masculino, Classificação OMS: Organização Mundial da Saúde (Harris et al 1999). Cariótipo, Hemoglobina em g/dL, leucometria em mm³, RC1: primeira remissão completa e RC2: remissão completa após reindução. LMANCMo: LMA não categorizada Monocítica, LMA Disp S/SMD LMA com displasia multilineagem sem SMD prévia, LAB: Leucemia Aguda Bifenotípica, LMANCS/Mat: LMA não categorizada sem maturação, LMA t(8;21): LMA com alteração citogenética recorrente t(8;21), LMANCMielomono: LMA não categorizada mielo monocítica, LMANCMD: LMA não categorizada minimamente diferenciada LMA t(15;17): LMA com alteração citogenética recorrente t(15;17),

LMANCC/Mat: LMA não categorizada com maturação, LMANCMega: LMA não categorizada megacariocítica, LMA Disp C/SMD: LMA com displasia multilineagem sem SMD prévia

*O caso 15 tratava-se inicialmente de LMA Megacariocítica, porém a citogenética demonstrou t(9;22) e o RT-PCR p210, concluindo que se tratava de apresentação inicial de crise blástica de LMC¹⁹.

idosos¹⁸. Neste estudo, os pacientes com cariótipo favorável apresentaram mediana da idade menor em relação ao grupo de cariótipo desfavorável (23 versus 60 anos). As trans-

locações consideradas de bom prognóstico como t(8;21), t(15;17) e inv(16) são muito mais frequentes em indivíduos jovens, ainda que possam ocorrer em grupos etários mais

avanzados e, quando o fazem, são em baixa porcentagem (7%), conforme demonstrado por Grimwade et al¹⁸. Já os pacientes com cariótipos desfavoráveis apresentaram verda-

Tabela 2 – Comparação entre taxas de remissão entre os grupos de cariótipo

Tipo de LMA Cariótipo	LMA Primária			LMA Secundária	
	Favorável	Intermediário	Desfavorável	Sem mitoses	Sem mitoses
Casos (n)	6	7	10	3	4
Relação H:M	2:1	1,33:1	0,42:1	0,5:1	4:0
Idade (anos)	23	44	60	70	52
Hemoglobina g/dL	8,1	6,5	8,9	9,3	9,15
Leucometria mm ³	8.700	4.000	42.800	10.300	46.040
Quimioterapia indução	6(100%)	5(71,4%)	8(80%)	1(33,3%)	4(100%)
Remissão completa	5(83%)	1(20%)	1(12,5%)	0	1(25%)
Remissão parcial	0	2(40%)	1(12,5%)	1(100%)	1(25%)
Morte indução	1(16,6%)	1(20%)	2(25%)	0	1(25%)
LMA refratária	0	1(20%)	5(62,5%)	0	1(25%)

Casos sem mitoses (8, 9, 23 e 27), cariótipo favorável (t(8;21) e t(15;17) (casos 7, 10, 14, 16, 17 e 22), intermediário (normal, +8 e t(1;2)) (casos 5, 12, 13, 18, 19, 20 e 30), cariótipo desfavorável (alteração do 3, 5, 7 11, Ph, del(18q) e complexo) (casos 1, 2, 3, 4, 5, 6, 18, 21, 24, 26, e 29), Hb Hemoglobina em g/dL, Leucometria média em mm³. Relação M:F masculino:feminino. A idade, taxa de hemoglobina e a leucometria foram calculadas pela mediana. Variação da idade nos grupos: sem mitose (28-58 anos), favorável (19-51 anos), intermediário (22-84 anos) e desfavorável (23-78 anos). Houve diferença estatisticamente significativa entre a idade do grupo de cariótipo favorável e desfavorável (p=0,003). Variação da hemoglobina nos diferentes grupos: sem mitose (7,5-13,9g/dL), favorável (5,9-12,9g/dL), intermediário (5,2-10,3g/dl), e desfavorável (5-11,5g/dL). Variação da leucometria nos grupos: sem mitose (1.000-255.000/mm³), favorável (1.700-117.000/mm³), intermediário (600-360.000/mm³) e desfavorável (1.200-390.000/mm³).

deira miscelânea de alterações, a saber: dois com +11 (1 e 21), três envolvendo deleção ou monossomia do cromossomo 7 (24, 29 e 3 sendo este último complexo), dois casos envolvendo o cromossomo 3 (3 e 6), dois com cromossomo Philadelphia (2 e 4), um envolvendo os cromossomos 5 e 7 (caso 26 com cariótipo complexo e alteração do 5 e 7q) (Tabela 1). Indivíduos idosos representam um grupo significativo e importante de pacientes com LMA (17-18), e embora 55% das LMAs ocorram em idosos, apenas 10% desses pacientes participam de ensaios clínicos¹⁷ e a sobrevida global em cinco anos é de 20%¹⁸. Uma série de fatores está implicada no padrão de resposta e sobrevida neste grupo, a saber: perfil de alterações citogenéticas desfavoráveis, superexpressão de fenótipo de multirresistência a drogas (*MDR-1*, *LRP* e *MRP*), maior frequência de LMA secundária à síndrome mielodisplásica, mieloproliferativa ou a tratamento prévio, menor tolerância dos sistemas cardiovascular e renal-metabólico, presença de co-morbidades severas e menor nível de desempenho¹⁷⁻¹⁸. Neste trabalho, 23,3% dos pacientes apresentavam mais de 61 anos, e quando se diminui o nível de corte para 51 anos, 33,3% encontram-se acima desta faixa etária. Dos pacientes idosos analisados no presente estudo, 45% apresentavam alterações

citogenéticas desfavoráveis e nenhum apresentou cariótipo de bom prognóstico.

As alterações numéricas são frequentemente encontradas em LMA sendo a +8 relatada em 9% dos casos, -7 em 9% dos casos e +11 em 0,7% dos casos (16, 19). A monossomia 7, de acordo com Dastugue et al²⁰ e Joventino et al²¹, tem cerca de 82% de RC com sobrevida global de 17% em três anos e 0% em cinco anos. A +8 apresenta taxa de RC de 66% com sobrevida de cinco anos de 27%²⁰. Nosso trabalho encontrou +8 em três casos (10%) (12, 26 e 29), sendo nos dois últimos como alteração adicional as outras alterações. A -7 foi encontrada em um paciente (0,33%)²⁴ e a +11 foi encontrada em três casos (10%).

A presença de cariótipos infreqüentes, tanto anormalidades estruturais como numéricas, é uma peculiaridade citogenética vista em torno de 36% a 37% dos casos de LMA^{1,5}. Estas alterações são geralmente consideradas de prognóstico desconhecido, mesmo porque são raras e é difícil projetar resposta e sobrevida. Nesta análise foram encontradas três alterações cromossômicas bastante infreqüentes: dois casos (5 e 11) ficaram alocados no grupo intermediário e um caso (paciente 18) no grupo de mau prognóstico. Esse último tem história já documentada com o caso da

t(4;12), que se apresentou com comportamento clínico bastante agressivo sugerindo que a origem da célula leucêmica fosse imatura²²⁻²⁴. O caso 5 apresentava del(18q) e alcançou RC após indução convencional, porém evoluiu a óbito por fungemia e o caso 11 com t(1;2) apresentou remissão completa com normalização citogenética (46,XY[20]) e recaída medular com infiltração de pele 18 meses após e com o mesmo cariótipo do diagnóstico.

Outro achado relativamente raro é a presença de cromossomo *Philadelphia*¹⁹. Encontramos dois pacientes (18,1% do grupo de cariótipo desfavorável), mas nenhum deles apresentava esplenomegalia, leucocitose com desvio à esquerda, eosinofilia, basofilia ou fibrose medular para inferir que pudessem ser crise blástica de Leucemia Mielóide Crônica (LMC) e, diferentemente do caso 15, que apresentava leucocitose e desvio à esquerda, fibrose medular grau III e rearranjo gênico *BCR/ABL*p210 e, portanto considerado como crise blástica de LMC. A presença do *Philadelphia* confere prognóstico reservado com taxa da RC média de 55%, duração média de RC de 17 meses e sobrevida projetada em cinco anos de 0%⁴.

Observamos cinco pacientes com cariótipo normal, dois foram submetidos à terapia de indução (casos 13 e 19). O paciente 13

não atingiu RC mesmo após três tentativas de indução, e o outro (caso 19) foi a óbito na fase de indução. Os outros três pacientes eram idosos (75, 81 e 84 anos) e devido a co-morbidades foi optado por terapia de suporte. O fato de nessa amostragem os pacientes com cariótipo normal terem tido esse comportamento sem história prévia de doença hematológica levanta questões acerca de outros fenômenos biológicos envolvidos na doença. Pacientes com cariótipo normal ficam estratificados numa escala intermediária apresentando uma taxa de RC de 63% segundo o estudo MRC11, e desses, 17% dos casos têm doença refratária e 20% vão a óbito na indução¹⁸.

Este trabalho permitiu evidenciar a importância do cariótipo na definição dos grupos de risco e a necessidade desse exame para o tratamento de LMA.

CONCLUSÕES

A taxa de cariótipo alterados em LMA (80%) está dentro dos valores relatados pela literatura (65%-95%). Ficou nítida a diferença entre a taxa de RC do grupo favorável x desfavorável, confirmando a importância do cariótipo.

SUMMARY

KARYOTYPE IN ACUTE MYELOID LEUKEMIA: IMPORTANCE AND TYPE OF ABERRATIONS IN 30 PATIENTS AT DIAGNOSIS.

INTRODUCTION. *Cytogenetics in AML at diagnosis is a well defined prognostic tool. Objective: The authors analyzed karyotype (KT) and clinical data of newly diagnosed AML patients.*

METHODS. *Thirty patients were studied, 16 male and 14 female. Age ranged from 19 to 84 years. Diagnostic criteria were based on WHO classification, immunophenotyping and G banding cytogenetics. They were treated according to standard protocol (daunorubicin and cytarabine - 3+7) and those who had Acute Promyelocytic Leukemia additionally received ATRA.*

RESULTS. *KT success rate was 84%. According to KT patients were divided into 4*

groups: favourable prognosis (FP) (6) (t(8;21), t(15;17)); intermediary prognosis (IP) (7) (four normal karyotypes, + 8, t(1;2) and del 18(q)); unfavourable prognosis (UP); and 3 secondary AML; two evolving from prior Myelodysplastic Syndrome and one presenting as an initial blast crisis of chronic myeloid leukemia. The median age of FP was 23 years while UP was 60 years (p<0.003). In the FP, 5/6 (83%) achieved complete remission (CR) while only 1/7 (20%) in the IP and 1/8 (12,5%) in the UP. There was a tendency of higher leukocyte count in the unfavourable group.

CONCLUSIONS. *The rate of karyotype aberrations in AML was 80% and in accordance to literature data (65-95%). There was a clear difference in CR rates between favourable and unfavourable prognosis group. [Rev Assoc Bras 2003; 49(2): 150-5]*

KEY WORDS: Acute Myeloid Leukemia. Karyotype.

REFERÊNCIAS

1. Look T. Oncogenic transcript factors in the human acute leukemias. *Science* 1997; 278: 1059-64.
2. Campana D, Behm FG. Immunophenotyping of leukemia. *J Immunol Methods* 2000; 243: 59-75.
3. Bahia DMM, Yamamoto M., Chauffaille Mde L, Kimura EY, Bordin JO, Filgueiras MA et al. Aberrant phenotypes in acute myeloid leukemia: a high frequency and clinical significance. *Haematologica* 2001; 86:801-6.
4. Mrózek K, Heinonen K, De la Chapelle A, Bloomfield C. Clinical significance of cytogenetics on acute myeloid leukemia. *Semin Oncol* 1997; 24:17-31.
5. 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 1612 patients entered into the MRC AML10 trial. *Blood* 1998; 92:2322-33.
6. Harris NL, Jaffe ES, Diebold J, Flandrin G, Muller-Hermelink HK, Vardiman J et al. World Health Organization classification of neoplastic diseases of the hematopoietic and lymphoid tissues: Report of the Clinical Advisory Committee Meeting- Airlie House, Virginia, 1997. *J Clin Oncol* 1999; 17:3835-49.
7. Jaffe ES, Harris NL, Stein H, Vardiman JW, editors. *World Health Organization Classifications of Tumours. Pathology and genetics of tumours of haematopoietic and lymphoid tissues.* Lyon: IARC Press; 2001.
8. Bennett J, Catovsky D, Daniel MT, Flandrin G, Galton DA, Gralnick HR et al. Proposals for the classification of the acute leukemias. *Br J Haematol* 1976; 33:451-8.
9. Bennett J, Catovsky D, Daniel MT, Flandrin G, Galton DA, Gralnick HR et al. The morphological classification of acute lymphoblastic leukemia: concordance among observers and clinical correlations. *Br J Haematol* 1981; 47: 553-61.
10. Bennett J, Catovsky D, Daniel MT, Flandrin G, Galton DA, Gralnick HR et al. Proposed revised criteria for the classification of acute myeloid leukemia: a report of the French-American-British Cooperative Group. *Ann Intern Med* 1985; 103:620-5.
11. Bennett J, Catovsky D, Daniel MT, Flandrin G, Galton DA, Gralnick HR et al. Proposal for the classification of minimally differentiated acute myeloid leukemia (AML-MO). *Br J Haematol* 1991; 78:325-9.
12. Rothe G, Schimirtz G. For the working group on flow cytometry and image analysis. Members of the editorial committee Adorf D, Berlage S, Gramatzki. Consensus protocol for the flow cytometric immunophenotyping of haematopoietic malignancies. *Leukemia* 1996; 10:877-95.
13. Chauffaille MLLF, Figueiredo MS, Beltrani R, Antunes SV, Yamamoto M, Kerbauy J. Acute promyelocytic leukemia: the study of t(15;17) translocation by fluorescent in situ hybridization, reverse transcriptase-polymerase chain reaction and cytogenetic techniques. *Braz J Med Biol Res* 2001; 34:735-43.
14. ISCN: Ann International System for Human Cytogenetics Nomenclature. *Mitelman F. Basel: Karger; 1995.*
15. Cheson BD, Cassileth PA, Head DR, Schiffer CA, Bennett JM, Gale RP et al. Report of the National Cancer Institute- sponsored workshop on definitions of diagnosis and response in acute myeloid leukemia. *J Clin Oncol* 1990; 8:813-9.
16. Slovak ML, Kopecky KJ, Cassileth D, Harrington DH, Thiel KS, Mohamed A et al. Karyotypic analysis predicts outcome of preremission and postremission therapy in adult acute myeloid leukemia: a Southwest Oncology Group/ Eastern Cooperative Oncology group study. *Blood* 2000; 96:4075-83.
17. Lancet JE, Willman CL, Bennett J.M. Acute myelogenous Leukemia and aging: clinical

- interactions. *Hematol Oncol Clin North Am* 2000; 14:251-67.
18. Grimwade D, Walker H, Harrison G, Oliver F, Chatters S, Harrison CJ. The predictive value of hierarchical classification in older adults with acute myeloid leukemia: analysis of 1065 patients entered into the United Kingdom Research Council AML 11 trial. *Blood* 2001; 98:1312-20.
19. Pelloso LAF, Baiocchi OCG, Chauffaille MLLF, Yamamoto M, Hungria VTM, Bordin JO. Magakaryocytic blastic crisis as a first presentation of chronic myeloid leukemia. *Eur J Haematol* 69:58-61,2002.
20. Dastugue N, Payen C, Lafage-Pochitalof M, Bernard P, Leroux D, Stoppa AM. Prognostic significance of karyotype in de novo adult acute myeloid leukemia. *Leukemia* 1995; 9:1491-8.
21. Joventino LP, Stock W, Lane NJ, Daly KM, Mick R, Le Beau MM et al. Certain HLA antigens are associated with specific morphologic and cytogenetic subsets of acute myeloid leukemia. *Leukemia* 1995; 9:433-39.
22. Harada H, Harada Y, Eguchi M, Dohy H, Kamada N. Characterization of acute leukemia with t(4;12). *Leuk Lymphoma* 1997; 25:47-53.
23. Sainty D, Arnoulet C, Mozziconacci MJ, De Pina JJ, Garnotel E, Lafage-Pochitaloff M. t(4;12)(q11;p13) in a CD7 negative acute myeloid leukaemia. *Br J Haematol* 1997; 96:210-3.
24. Chauffaille MLLF, Fermino FA, Pelloso LAF, Silva MRR, Bordin JO, Yamamoto M. t(4;12)(q11; p13): a rare chromosomal translocation in acute myeloid leukemia. *Leuk Res* 27: 363-366,2003.

Artigo recebido: 30/04/02
Aceito para publicação: 29/07/02
