

Leukemia: genetics and prognostic factors

Leucemia: fatores prognósticos e genética

Nelson Hamerschlak*

Resumo

Objetivo: Apresentar as implicações da genética, particularmente das técnicas de citogenética, no diagnóstico e prognóstico das leucemias.

Fontes dos dados: Levantamento de artigos selecionados no MEDLINE, através dos programas educacionais da American Society of Hematology, Portal de Periódicos da CAPES, National Comprehensive Cancer Network e capítulos de livros.

Síntese dos dados: Desde a descoberta por Peter C. Nowell e David Hungerford da translocação 9:22 (cromossomo Philadelphia) em 1960, a genética passou a ter importante papel na hematologia, possibilitando, neste caso, o diagnóstico da leucemia mielóide crônica e abrindo portas para a pesquisa nesta área para toda a oncologia. Um ponto de altíssimo interesse é a implicação destes achados no prognóstico de diversos tipos de leucemia. Na leucemia mielóide aguda, o cariótipo é fundamental na decisão da terapêutica pós-remissão, e fatores moleculares definem o tratamento em indivíduos de cariótipo normal. Na leucemia mielóide crônica, a evolução clonal está associada à evolução para a fase blástica. Pacientes em uso de imatinibe com perda de resposta podem apresentar mutações do gene ABL. Finalmente, na leucemia linfóide aguda, fatores como hiperdiploidia, t 12:21, estão associados a bom prognóstico, ao passo que portadores da t 4:11 e t 9:22 são considerados de alto risco.

Conclusão: A genética veio para ficar na hematologia e, em particular, no manuseio da leucemia e seus fatores prognósticos. Para a melhor evolução do paciente, estes estudos devem ser sempre realizados, e a conduta terapêutica adequada deve ser tomada.

J Pediatr (Rio J). 2008;84(4 Supl):S52-57: Leucemia, citogenética, genética, fatores prognósticos.

Introdução

Peter C. Nowell, da University of Pennsylvania School of Medicine, e David Hungerford, da Fox Chase Cancer Center's Institute for Cancer Research, descreveram, em 1960, a translocação entre o cromossomo 9 e 22 (cromossomo Philadelphia, ou Ph). Este foi o primeiro gene descrito causando câncer e, recentemente, foi importante no desenvolvimento da droga imatinibe, primeira medicação com alvo genético¹⁻³.

Abstract

Objective: To present the implications of genetics, particularly of cytogenetic techniques, for the diagnosis and prognosis of leukemia.

Sources: A survey of articles selected from MEDLINE, American Society of Hematology educational programs, the CAPES web portal, the National Comprehensive Cancer Network and textbook chapters.

Summary of the findings: Since the discovery in 1960 by Peter C. Nowell and David Hungerford of the 9:22 translocation (the Philadelphia chromosome), genetics has come to play an important role in hematology, in this case making it possible to diagnose chronic myeloid leukemia and opening doors to research avenues for the whole field of oncology. One point of great interest refers to the implications of these findings for the prognosis of a range of types of leukemia. In acute myeloid leukemia, the karyotype is of fundamental importance to postremission treatment decisions, and molecular factors determine the treatment of individuals with normal karyotypes. In chronic myeloid leukemia, clonal evolution is associated with progression to the blast crisis. Patients on imatinib who cease responding may have mutations on their ABL gene. Finally, in acute lymphoblastic leukemia, factors such as hyperdiploidy and t 12:21 are associated with good prognosis, whereas carriers of t 4:11 and t 9:22 are considered high risk patients.

Conclusions: Genetics has come to stay as far as hematology and, in particular, the management of leukemia and its prognostic factors are concerned. These tests should always be carried out and the appropriate treatment adopted in the light of their results, so that optimal patient outcomes can be achieved.

J Pediatr (Rio J). 2008;84(4 Supl):S52-57: Leukemia, cytogenetics, genetics, prognostic factors.

Desde então, a genética passou a ter importância crescente no diagnóstico, prognóstico e tratamento das leucemias.

Praticamente todas as leucemias possuem fatores prognósticos determinados por fatores citogenéticos, mais propriamente mutações adquiridas que, uma vez detectadas, possibilitam a abordagem adequada do paciente.

Este artigo não pretende esgotar o assunto, mas sim apontar as principais alterações citogenéticas mutacionais que

* Coordenador, Programa de Hematologia e Unidade de Transplantes de Medula Óssea, Hospital Israelita Albert Einstein, São Paulo, SP. Médico, Clínica de Especialidades Pediátricas, Hospital Israelita Albert Einstein, São Paulo, SP.

Não foram declarados conflitos de interesse associados à publicação deste artigo.

Como citar este artigo: Hamerschlak N. Leukemia: genetics and prognostic factors. *J Pediatr (Rio J)*. 2008;84(4 Supl):S52-57.

doi:10.2223/JPED.1785

Tabela 1 - Tabela de risco por citogenética em leucemia mielóide aguda

Prognóstico das leucemias mielóides agudas baseado na citogenética	Citogenética
Prognóstico favorável	
Rearranjos estruturais balanceados	t (15;17) (q22;q 12-21) t (8 ; 21) (q22; q22) inv (16)(p13q22)/t (16;16)(p13 ;q22)
Prognóstico intermediário	Cariótipo normal
Rearranjos estruturais balanceados	t (9 ;11)(p22 ;q23)
Rearranjos estruturais não balanceados	del (7q) del (9q) del (11q) del (20q)
Aberrações numéricas	-Y, +8, +11, +13, +21
Mal prognóstico	
Rearranjos estruturais balanceados	Inv (3)(q21q26)/t (3 ;3)(q21 ;26) t (6 ;9)(p23 ;q34) t (6 ;11)(q23 ;p13.1)
Rearranjos estruturais não balanceados	del (5q)
Aberrações numéricas	-5, -7

ocorrem nos diversos tipos de leucemias. Para fins didáticos, as leucemias serão classificadas em leucemia mielóide aguda (LMA), leucemia linfóide aguda (LLA), leucemia mielóide crônica (LMC) e leucemia linfóide crônica.

Leucemia mielóide aguda

Caracteriza-se pelo crescimento descontrolado e exagerado das células indiferenciadas, chamadas "blastos", de característica mielóide. Na maioria dos casos desta doença, não existe causa evidente. No entanto, em alguns pacientes, consegue-se relacioná-la à exposição a benzeno, a irradiações ionizantes, como a que ocorreu em Hiroshima, e à exposição à quimioterapia. A anemia de Fanconi e a síndrome de Down podem estar associadas ao aparecimento de LMA. Sua incidência é de 1/150.000 na infância e adolescência. A LMA apresenta-se com uma variedade de tipos de células que podem ser observados no sangue e medula óssea. Esta observação possibilitou a subclassificação em oito subtipos: M0 e M1, mieloblásticas imaturas; M2, mieloblástica madura; M3, promielocítica; M4, mielomonocítica; M5, monocítica; M6, eritroleucemia; e M7, megacariocítica.

A classificação morfológica e imunofenotípica tem implicações prognósticas, assim como a idade, condições clínicas e, principalmente, a citogenética. A maioria dos pacientes refere cansaço e dispnéia às atividades físicas, palidez, sinais de sangramento como manchas na pele, sangramento nas mucosas, nariz e outros locais. Além disso, febre e infecções são achados frequentes, assim como dores ósseas. O diagnóstico da LMA é feito através da análise do aspecto das células em microscópio e a identificação dos blastos. O material obtido

no sangue e/ou medula óssea deve também ser submetido a técnica de imunofenotipagem e análise do número e aspecto dos cromossomos (citogenética). A análise cromossômica é particularmente útil na indicação do tipo de tratamento e na análise do prognóstico de cada caso. Hoje, mutações identificadas por técnicas de hibridação *in situ* por fluorescência (FISH) e reação em cadeia da polimerase (PCR) também são importantes neste sentido. Tão logo o diagnóstico seja possível, os pacientes devem ser submetidos ao tratamento quimioterápico inicial, a indução. O principal objetivo é a obtenção da chamada remissão, desaparecimento das células blásticas na medula óssea. Quando a remissão é atingida, a produção normal dos glóbulos vermelhos, brancos e plaquetas é restabelecida. As drogas utilizadas nesta fase são a citarabina ou Aracytin por 7 a 10 dias e a idarrubicina ou daunorrubicina. Geralmente, dois cursos de tratamento nesta fase são utilizados. Nos casos de leucemia promielocítica ou M3, uma droga chamada ácido transretinóico por via oral é acrescentada ao tratamento. Ela ajuda na maturação das células leucêmicas deste subtipo de LMA. O tratamento pós-remissão depende da idade do paciente, condições clínicas e, principalmente, dos resultados da citogenética, podendo variar desde a intensificação das doses de quimioterapia em um ou mais ciclos até o uso das diversas modalidades de transplantes de medula óssea (autólogo ou alogênico)⁴.

Recentemente, um sistema de classificação de risco citogenético foi definido, classificando os pacientes em grupos prognósticos favorável, intermediário e adverso em função dos achados citogenéticos ao diagnóstico (Tabela 1)⁵.

Pacientes com a t (15;17) possuem excelente prognóstico com esquemas utilizando ácido transretinóico ou trióxido

de arsênico com quimioterapia^{6,7}. Os demais casos de bom prognóstico também não são eletivos para transplante de medula óssea. No entanto, casos de prognóstico desfavorável devem ser submetidos a transplante^{8,9}.

Pacientes com o cariótipo normal constituem a maioria dos pacientes, classificados de prognóstico intermediário. Entre eles, não há uma uniformidade de resposta ao tratamento quimioterápico, mesmo quando mais intensivos. A provável razão da diversidade de resposta é a heterogeneidade molecular entre esses pacientes com LMA e citogenética normal. Durante a última década, vários estudos demonstraram que a presença ou ausência de mutações genéticas específicas ou mudanças na expressão gênica tem efeito direto no prognóstico dos pacientes^{10,11}. Apesar de a maioria dos estudos neste sentido ter sido desenvolvida em adultos jovens, algumas das características descritas também foram demonstradas em crianças¹²⁻¹⁴.

No presente momento, o fator prognóstico mais importante encontrado em pacientes com citogenética normal é a duplicação interna em *tandem* do gene FLT3. A presença da mutação confere pior prognóstico em relação à sua ausência. Outros marcadores moleculares também influenciam a evolução da LMA com citogenética normal. São favoráveis as seguintes alterações genéticas: mutações do NPM1 e CEBPA; e as desfavoráveis, além do FLT3, são a MLL-PTD e a superexpressão do BAALC e ERG^{11,13,14}.

Outro importante fato a se considerar, particularmente frente aos casos com t(8:21) e inversão do cromossomo 16, é que outras anormalidades cromossômicas freqüentemente encontradas em conjunto com estas alterações não parecem modificar o prognóstico. Por outro lado, esses pacientes podem expressar com freqüência mutações no gene KIT. Estudos atuais buscam estabelecer o real papel dessas alterações no prognóstico. Estes estudos demonstraram, sobretudo em adultos, que a presença de mutações no *c-kit* está associada à probabilidade maior de recidiva. Em crianças, estes resultados ainda carecem de maior validação.

Leucemia mielóide crônica

Conforme mencionado na introdução deste artigo, a LMC caracteriza-se pela presença de uma anormalidade genética adquirida, a qual foi chamada de cromossomo Ph. O cromossomo Ph é uma anormalidade que envolve os cromossomos de números 9 e 22. Esta fusão de pedaços de cromossomos é chamada, em nível de gene, de BCR-ABL^{1,2}.

As causas que levam a essa alteração são geralmente desconhecidas. Uma pequena proporção de pacientes pode ter a sua doença relacionada à irradiação. Isso ficou relativamente claro em estudos no Japão com sobreviventes da bomba atômica. Verificou-se, nessa população, um maior risco de leucemia, assim como de outros tipos de câncer¹⁵.

As células alteradas na LMC, ao contrário do que descrevemos nos casos de LMA, geralmente funcionam adequadamente, permitindo um curso inicial da doença mais brando do que nos casos agudos.

A maioria dos casos de LMC ocorre em adultos. A freqüência deste tipo de leucemia é de 1 em 1 milhão de crianças até os 10 anos. Em adultos, a freqüência fica em torno de 1 em 100.000 indivíduos¹⁵.

O aparecimento de sinais e sintomas na LMC é geralmente insidioso. Muitos pacientes são diagnosticados por acaso em exames clínicos ou de sangue realizados por motivos diversos ou até para *check-up*.

Os pacientes podem referir cansaço, palidez, sudorese, perda de peso e desconforto do lado esquerdo do abdome devido ao aumento do baço.

A LMC evolui, na maioria dos pacientes, para uma fase mais turbulenta e com maior dificuldade de controle, chamada fase acelerada. Nesta fase, há um aumento ainda maior do baço e aumento das células imaturas, ou seja, dos blastos.

Finalmente, a doença evolui para a chamada fase blástica ou aguda, na qual predominam as células blásticas na medula óssea e no sangue. Em aproximadamente 25% dos pacientes, esta etapa manifesta-se como uma LLA, ao passo que, em 75%, a manifestação é de LMA¹⁶.

O diagnóstico desta doença pode ser feito no exame de sangue e pode ser confirmado pelo estudo da medula óssea. O aspecto das células mostra uma grande proporção de glóbulos brancos maduros em comparação com os imaturos (blastos).

Além disso, geralmente podem-se determinar as anormalidades dos cromossomos no material obtido na medula óssea. Técnicas como o teste de FISH ou PCR são mais sensíveis, sendo importantes não só para o diagnóstico e avaliação da resposta ao tratamento, como para diferenciação com outras doenças mieloproliferativas de apresentação semelhante¹⁶.

Nos últimos anos, houve uma revolução no tratamento da LMC. Surgiram os chamados inibidores de tirosino-quinase. O imatinibe foi o primeiro deles a ser aprovado pelo Food and Drug Administration (FDA), nos EUA, e pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA), no Brasil. Apresentou respostas hematológicas e citogenéticas surpreendentes, somente demonstradas anteriormente com o transplante de medula óssea. Esta medicação tornou-se hoje o padrão de tratamento. Funciona melhor nas fases mais precoces da doença, diminuindo sua eficiência à medida que a leucemia progride para as fases acelerada e blástica^{17,18}.

Hoje, particularmente em crianças, o processo de decisão sobre tratamento com imatinibe ou transplante de medula óssea neste tipo de leucemia deve ser compartilhado entre o médico e a família do paciente e realizado após instrução adequada do paciente, disponibilidade e compatibilidade do doador e análise de fatores de risco.

Descrevem-se mecanismos de resistência primária e secundária ao uso do imatinibe, como superexpressão do BCR/ABL, evolução clonal e mutações do ABL.

Novos medicamentos, como o dasatinibe e o nilotinibe, aprovados pelo FDA, são usados para superar a refratariedade ou a intolerância de pacientes ao imatinibe, porém sua utilização em crianças é ainda incipiente e está sendo testada em estudos clínicos. A utilização deles em primeira linha também está reservada, pelo menos no momento, a estudos clínicos em desenvolvimento^{19,20}.

Os aspectos genéticos relevantes no prognóstico da LMC baseiam-se a evolução clonal, isto é, possibilidade de aparecimento de novos clones, o que geralmente determina a evolução para fase blástica e às mutações determinantes da resistência ao imatinibe. Destas, a T315I destaca-se por não possibilitar resposta dos pacientes aos novos medicamentos disponíveis^{21,22}.

Os pacientes com LMC devem ser seguidos com realização do cariótipo até desaparecimento do cromossomo Ph, e então por testes quantitativos moleculares para BCR-ABL por PCR. Recomenda-se a realização do cariótipo, mesmo após sua negatificação, pelo menos uma vez ao ano, no sentido de detectar precocemente evoluções clonais que podem representar a iminência de uma crise blástica. Estes pacientes devem ser encaminhados ao transplante de medula óssea, apesar de não ser clara a evolução obrigatória para a crise blástica.

A presença do isocromossomo i (17q) é a ocorrência mais comum (20% das crises blásticas), causando perda do p53 (gene supressor de tumores). Acredita-se que outros genes possam estar envolvidos neste mecanismo ainda pouco conhecido. A trissomia do cromossomo 8 também é descrita, relacionando-se à superexpressão do gene Myc. Translocações são raras, mas descrevem-se t (3:21) e t (7:11). Ainda observam-se anormalidades do cromossomo Ph. Duplicidade do Ph ocorre em mais de 30% das crises blásticas, e perda do cromossomo 9 (der 9) ocorre em 5 a 10% dos casos. Não está claro se a anormalidade do der 9 afeta o prognóstico em pacientes tratados com imatinibe ou que foram submetidos a transplante de medula óssea²¹⁻²³.

Frente ao seguimento por PCR quantitativo e/ou cariótipo, demonstrando perda de resposta citogenética em paciente em uso de imatinibe, é necessária a utilização do seqüenciamento do gene ABL com a finalidade de determinar mutações. Entre elas, a mutação T315I não responde aos novos inibidores de tirosino-quinase. Neste caso, este fator prognóstico torna-se importante na indicação precoce do transplante de medula óssea, uma vez que medicamentos específicos ainda são objeto de estudos clínicos^{24,25}.

Leucemia linfóide aguda

A LLA resulta na produção descontrolada de blastos de características linfóides e no bloqueio da produção normal de glóbulos vermelhos, brancos e plaquetas. Na maioria das vezes, a causa da LLA não é evidente. Também nestes casos, acredita-se que haja alguma relação com radiação devido ao aumento de casos no Japão pós-guerra.

A LLA desenvolve-se a partir dos linfócitos primitivos, que podem se encontrar em diferentes estágios de desenvolvimento. O principal método de classificação é a imunofenotipagem. Também aqui a citogenética é uma metodologia importante^{26,27}.

O tratamento completo da LLA deve considerar a imunofenotipagem, a citogenética, a contagem inicial de glóbulos, as condições clínicas e o envolvimento ou não do sistema nervoso, testículos e gânglios.

Os sinais e sintomas da LLA são muito parecidos aos da LMA, como cansaço, falta de ar, sinais de sangramento, infecções e febre. Além disso, podem ocorrer aumento de gânglios, inflamação dos testículos, vômitos e dor de cabeça sugestivos de envolvimento do sistema nervoso.

Também neste tipo de leucemia, o diagnóstico é feito através da análise microscópica do sangue e medula óssea, imunofenotipagem e citogenética. O envolvimento do sistema nervoso deve ser avaliado através do estudo do líquido cefalorraquidiano (liquor)^{26,27}.

O tratamento é realizado com quimioterapia. Os pacientes necessitam ser tratados assim que o diagnóstico é confirmado, e o objetivo inicial também é a remissão com restauração da produção normal de glóbulos vermelhos, brancos e plaquetas.

No tratamento da LLA, a combinação de várias drogas é utilizada para controle da doença. É importante a escolha adequada do melhor esquema de tratamento e sua seqüência para garantirmos as melhores chances de cura aos pacientes. Hoje, mais de 70% das crianças com este tipo de doença são curáveis, assim como cerca de 50% dos adultos jovens. No entanto, para melhores resultados, deve-se escolher adequadamente o esquema quimioterápico com base na idade, quadro clínico, resultados laboratoriais e resposta ao tratamento inicial^{26,27}.

A presença de fatores prognósticos desfavoráveis ou recidiva da doença deve dirigir a abordagem do paciente para tratamentos mais agressivos, considerando-se aqui o transplante de medula óssea nas suas diversas modalidades²⁸.

Uma das causas de prognóstico desfavorável e que ocorre em 5% das LLA da infância e 25% das LLA do adulto é a presença do cromossomo Ph. Nestes casos, o uso de inibidores da tirosino-quinase junto com a quimioterapia e transplantes pode ser útil, uma vez que seu uso isolado mostrou resultados pobres.

A fase inicial de tratamento é chamada de indução e deve incluir o tratamento ou prevenção da doença no sistema nervoso central que inclui a quimioterapia no intratecal.

Uma vez obtida a remissão, os pacientes são submetidos a ciclos de quimioterapia pós-remissão e posteriormente passam a usar medicamentos quimioterápicos, geralmente via oral, como manutenção por 2 a 3 anos.

Para se ter uma idéia da complexidade do tratamento da LLA, citamos exemplos de drogas e tratamentos utilizados na indução e pós-indução: doxorubicina endovenosa, asparaginase intramuscular, vincristina endovenosa, prednisona via oral, hidrocortisona intratecal, metotrexato via oral, no canal espinhal e endovenoso ou intramuscular, citarabina endovenosa e no canal espinhal, 6 mercaptopurina via oral, irradiação de sistema nervoso e inibidores de tirosino-quinase nos casos com presença do cromossomo Ph.

A diversidade na evolução de crianças portadoras de LLA pode ser atribuída primariamente à resistência às drogas utilizadas ou resistência de determinadas células blásticas que possuem anormalidades genéticas específicas²⁸.

Anormalidades genéticas favoráveis associadas com precursores B envolvem a hiperdiploidia (mais de 50 cromossomos) e a fusão TEL-AML1 ou t(12:21). A hiperdiploidia provoca maior sensibilidade dos blastos à quimioterapia. Acredita-se que este fato esteja relacionado a achados *in vitro* de apoptose espontânea destas células e à sua sensibilidade em acumular altas doses de metotrexato. Pacientes hiperdiploides possuem três a quatro cópias do cromossomo 21, o qual carrega um gene que codifica a redução do transporte de folato. Pacientes com a fusão TEL-AML1 são altamente sensíveis à asparaginase por razões que ainda não são claras. Estudos do *US Children's Oncology Group* mostraram que as trissomias dos cromossomos 4, 10 e 17 podem ser associadas também a um bom prognóstico. O grupo *UK Medical Research Council*, por outro lado, encontrou esta associação com bom prognóstico com as trissomias dos cromossomos 4 e 18. Outro fato interessante diz respeito à t(1;19)/ fusão E2A-PBX1, que está associada a prognóstico ruim com dose convencional de quimioterapia, porém com excelentes resultados quando utilizados esquemas agressivos (sobrevida livre de eventos > 90%).

Pacientes com cromossomo Ph ou t(4:11) / fusão MLL-AF4 possuem doença de altíssimo risco. Existe, no entanto, uma marcante influência da idade. No caso do cromossomo Ph, o prognóstico é péssimo em adolescentes e adultos jovens não tratados com associação de quimioterapia e inibidores de tirosino-quinase, mas relativamente mais brando em crianças entre 1 e 9 anos de idade com baixas contagens de leucócitos ao diagnóstico. A fusão MLL-AF4 é indicativo de muito pior diagnóstico em crianças abaixo de 1 ano, comparando com as acima de 1 ano de idade.

Recentemente, estudos de perfil de expressão gênica mostraram que quase todos os casos de LLA do tipo T podem ser agrupados com base no envolvimento de um ou mais oncogenes: LYL1 com LMO2, HOX11, TAL1 com LMO1 ou LMO2, HOX11L2 e MLL-ENL. O prognóstico favorável está associado aos subtipos HOX11 ou MLL-ENL. O subtipo HOX11L2 tem implicações prognósticas dependendo do esquema quimioterápico escolhido^{29,30}.

A superexpressão do oncogene HDM2, mutações e alterações do p53 são associadas a péssimo prognóstico, tanto nas LLA B como T^{29,30}.

Conclusões e recomendações

A citogenética é uma ferramenta fundamental no diagnóstico e no estabelecimento de fatores prognósticos nas leucemias agudas e na LMC. Hoje, no manuseio destes pacientes, é inaceitável que estas determinações não sejam realizadas rotineiramente. Pacientes pós-tratamento perdem as características iniciais de sua doença, tornando impossível a revisão de seus achados iniciais.

Referências

1. Nowell P, Hungerford D. A minute chromosome in human chronic granulocytic leukemia [abstract]. *Science*. 1960;132:1497.
2. Nowell PC, Hungerford DA. [Chromosome studies in human leukemia. II. Chronic granulocytic leukemia](#). *J Natl Cancer Inst*. 1961;27:1013-35.
3. Thiesing JT, Ohno-Jones S, Kolibaba AS, Druker BJ. [Efficacy of STI571, an abl tyrosine kinase inhibitor, in conjunction with other antileukemic agents against bcr-abl-positive cells](#). *Blood*. 2000; 96:3195-9.
4. Mrozek K, Heerema NA, Bloomfield CD. [Cytogenetics in acute leukemia](#). *Blood Rev*. 2004;18:115-36.
5. Tallman MS, Gilliland DG, Rowe JM. [Drug therapy for acute myeloid leukemia](#). *Blood*. 2005;106:1154-63.
6. Sanz MA, Martín G, González M, León A, Rayón C, Rivas C, et al; Programa de Estudio y Tratamiento de las Hemopatías Malignas. [Risk adapted treatment of acute promyelocytic leukemia with all trans-retinoic acid and anthracycline monotherapy: a multicenter study by PTHEMA group](#). *Blood*. 2004; 103:1237-43.
7. Beaumont M, Sanz M, Carli PM, Maloisel F, Thomas X, Detournignies L, et al. [Therapy-related acute promyelocytic leukemia](#). *J Clin Oncol*. 2003;21:2123-37.
8. Cheson BD, Bennett JM, Kopecky KJ, Büchner T, Willman CL, Estey EH, et al; [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; 21:4642-9.
9. Farag SS, Ruppert AS, Mrózek K, Mayer RJ, Stone RM, Carroll AJ, et al. [Outcome of induction and postremission therapy in younger adults with acute myeloid leukemia with normal karyotype: a cancer and leukemia group B study](#). *Blood*. 2005;23:482-93.
10. Mrozek K, Marcucci G, Paschka P, Whitman SP, Bloomfield CD. [Clinical relevance of mutations and gene-expression changes in acute myeloid leukemia with normal cytogenetics: are we ready for a prognostically prioritized molecular classification?](#) *Blood*. 2007;109:431-48.
11. Mrozek K, Bloomfield C. [Chromosome aberrations, gene mutations and expression changes, and prognosis in adult acute myeloid leukemia](#). *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*. 2006:169-77.

12. Shih LY, Liang DC, Huang CF, Chang YT, Lai CL, Lin TH, et al. [Cooperating mutations of receptor tyrosine kinases and Ras genes in childhood core-binding factor acute myeloid leukemia and a comparative analysis on paired diagnosis and relapse samples](#). *Leukemia*. 2008;22:303-7.
 13. Andersson A, Paulsson K, Lilljebjörn H, Lassen C, Strömbeck B, Heldrup J, et al. [FLT3 mutations in a 10 year consecutive series of 177 childhood acute leukemias and their impact on global gene expression patterns](#). *Genes Chromosomes Cancer*. 2008; 47:64-70.
 14. Shimada A, Taki T, Tabuchi K, Taketani T, Hanada R, Tawa A, et al. [Tandem duplications of MLL and FLT3 are correlated with poor prognoses in pediatric acute myeloid leukemia: a study of the Japanese childhood AML Cooperative Study Group](#). *Pediatr Blood Cancer*. 2008;50:264-9.
 15. O'Brien S, Berman E, Bhalla K, Copelan EA, Devetten MP, Emanuel PD; National Comprehensive Cancer Network, et al. [Chronic myelogenous leukemia](#). *J Natl Compr Canc Netw*. 2007; 5:474-96.
 16. National Comprehensive Cancer Network. [Chronic myelogenous leukemia clinical practice guidelines in oncology \(version 1.2008\)](#). <http://www.nccn.org>.
 17. Druker BJ, Guilhot F, O'Brien SG, Gathmann I, Kantarjian H, Gattermann N, et al; IRIS Investigators. [Five-year follow-up of patients receiving imatinib for chronic myeloid leukemia](#). *N Engl J Med*. 2006;355:2408-17.
 18. Baccarani M, Saglio G, Goldman J, Hochhaus A, Simonsson B, Appelbaum F, et al; [European LeukemiaNet](#). [Evolving concepts in the management of chronic myeloid leukemia: recommendations from an expert panel on behalf of the European LeukemiaNet](#). *Blood*. 2006;108:1809-20.
 19. Kantarjian H, Pasquini R, Hamerschlak N, Rousselot P, Holowiecki J, Jootar S, et al. [Dasatinib or high-dose imatinib for chronic-phase chronic myeloid leukemia after failure of first-line imatinib: a randomized phase 2 trial](#). *Blood*. 2007;109:5143-50.
 20. Cortes J, Rousselot P, Kim DW, Ritchie E, Hamerschlak N, Coutre S, et al. [Dasatinib induces complete hematologic and cytogenetic responses in patients with imatinib-resistant or -intolerant chronic myeloid leukemia in blast crisis](#). *Blood*. 2007; 109:3207-13.
 21. Calabretta B, Perrotti D. [The biology of CML blast crisis](#). *Blood*. 2004;103:4010-22.
 22. Shet AS, Jahagirdar BN, Verfaillie CM. [Chronic myelogenous leukemia: mechanisms underlying disease progression](#). *Leukemia*. 2002;16:1402-11.
 23. Radich JP. [The biology of CML blast crisis](#). *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*. 2007;2007:384-91.
 24. Branford S, Rudzki Z, Parkinson I, Grigg A, Taylor K, Seymour JF, et al. [Real-time quantitative PCR analysis can be used as a primary screen to identify patients with CML treated with imatinib who have BCR-ABL kinase domain mutations](#). *Blood*. 2004;104:2926-32.
 25. Skaggs BJ, Gorre ME, Ryvkin A, Burgess MR, Xie Y, Han Y, et al. [Phosphorylation of the ATP-binding loop directs oncogenicity of drug-resistant BCR-ABL mutants](#). *Proc Natl Acad Sci USA*. 2006; 103:19466-71.
 26. Hamerschlak N. [Leucemias](#). In: Coates V, Beznos GW, Françoise LA. *Medicina do adolescente*. 2ª ed. São Paulo: Sarvier; 2003. p. 274-9.
 27. Pui CH, Evans WE. [Acute lymphoblastic leukemia](#). *N Engl J Med*. 1998;339:605-15.
 28. Pullen J, Shuster JJ, Link M, Borowitz M, Amylon M, Carroll AJ, et al. [Significance of commonly used prognostic factors differs for children with T cell acute lymphocytic leukemia \(ALL\), as compared to those with B-precursor ALL](#). *A Pediatric Oncology Group (POG) study*. *Leukemia*. 1999;13:1696-707.
 29. Ramakers-van Woerden NL, Pieters R, Loonen AH, Hubeek I, van Drunen E, Beverloo HB, et al. [TEL/AML1 gene fusion is related to in vitro drug sensitivity for L-asparaginase in childhood acute lymphoblastic leukemia](#). *Blood*. 2000;96:1094-6.
 30. Pui CH, Schrappe M, Ribeiro RC, Niemeyer CM. [Childhood and adolescent lymphoid and myeloid leukemias](#). *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*. 2004:118-45.
- Correspondência:
Nelson Hamerschlak
Hospital Israelita Albert Einstein
Av. Albert Einstein, 627
CEP 05652-900 - São Paulo, SP
E-mail: hamer@einstein.br