

Artigo / Article

Leucemia mielóide aguda: o olhar dos anos 2000 no Serviço de Hematologia do Hospital de Clínicas de Porto Alegre-RS

Acute myeloid leukemia from the year 2000 point of view Hematology Service – Hospital de Clínicas de Porto Alegre-RS

Rosane I. Bittencourt¹

Flavo B. Fernandes²

Alessandra A. Paz²

Laura Fogliatto²

Cláudia C. Astigarraga²

João R. Friederich²

Denise S. Leugheur²

Lucia M. R. Silla³

A leucemia mielóide aguda (LMA) representa uma preocupação para os especialistas, porque perfaz um percentual alto das leucemias no adulto e o sucesso terapêutico ainda é insatisfatório. A partir do ano 2000, o Serviço de Hematologia do Hospital de Clínicas de Porto Alegre definiu estratégias para diagnóstico, tratamento e seguimento das LMAs, de acordo com o subtipo FAB, idade, citogenética e performance status (ECOG). Todos os casos de LMA "de novo" não promielocítica, em adultos (15 a 65 anos) foram acompanhados prospectivamente, desde outubro de 2001, data da implantação do protocolo c, compreendendo três fases de tratamento: indução com o tradicional "7+3", citarabina 100 mg/m²/dia em infusão contínua em 7d, e daunorrubicina 60 mg/m²/dia em 3d e citarabina intratecal no D1 nas LMA M4 e M5. Após a recuperação medular, segue a consolidação idêntica à indução e posteriormente a intensificação com dois ou três ciclos de altas doses de citarabina 6 g/m²/dia por três dias. Foram diagnosticados, entre outubro/01 e dezembro/05, 69 pacientes portadores de LMA e destes, 39 com LMA "de novo" e idade entre 15 e 65 anos. Neste grupo foram analisadas a taxa de remissão, a taxa de recaída, a refratariedade e o tempo de sobrevida global. No final da observação foram encontrados: a taxa de indução de remissão 75%; aconteceram 12 (40%) recaídas, 7 (19%) foram refratários ao tratamento. A sobrevida global foi 37% em 56 meses, representando um incremento aos resultados obtidos no Serviço na década passada. *Rev. bras. hematol. hemoter.* 2008;30(3):202-207.

Palavras-chave: Leucemia Mielóide aguda (LMA); taxa de remissão; quimioterapia; sobrevida global.

Introdução

A Leucemia Mielóide Aguda (LMA) caracteriza-se pelo acúmulo de células imaturas devido aos distúrbios de diferenciação e proliferação da linhagem mielóide, comprometida por alterações genéticas que afetam os fatores de transcrição e os receptores da tirosinoquinase.¹ Corresponde a 90% das leucemias na vida adulta, acometendo aproximadamente 3,4/100.000 pessoas/ano nos Estados Unidos. No Brasil, os

dados do Inca registraram 9,9 casos novos/100.000 habitantes/ano em adultos nos últimos anos; a estimativa de casos novos por 100.000 habitantes em 2006, de acordo com a região geográfica, foi de 8,94 na Região Sul, 8,5 para o Sudeste, 7,8 para o Centro-Oeste, 7,4 para a Região Norte e de 6,2 para o Nordeste.² No Serviço de Hematologia do Hospital de Clínicas de Porto Alegre são diagnosticados, em média, vinte casos novos de leucemia mielóide aguda cada ano.

A incidência da LMA aumenta com a idade, passando

¹Médica do Serviço de Hematologia e Transplante de Medula Óssea do HCPA – Porto Alegre-RS; Responsável pelo Programa de LMA Adultos.

²Médico do Serviço de Hematologia e Transplante Medula Óssea do HCPA – Porto Alegre-RS.

³Professora Adjunta do Departamento de Medicina Interna da UFRGS. Chefe do Serviço de Hematologia e Transplante de Medula Óssea do HCPA – Porto Alegre-RS.

Correspondência: Rosane Bittencourt
Rua Jaime Telles, 133/501 – Petrópolis
90460-030 – Porto Alegre-RS – Brasil
Tel.: (51) 2101-8317

E-mail: rosaneib@sms.prefpoa.com.br; rbittencourt@hcpa.ufrgs.com.br

de 5/100.000 casos aos 40 anos para 15/100.000 casos após os 70 anos, e 2/3 dos casos ocorrem em indivíduos acima dos 60 anos.³ A LMA tem distribuição universal, sendo mais freqüente nas áreas urbanas e industrializadas.⁴

Essa entidade continua representando um desafio para os hematologistas, e, mesmo com o melhor entendimento da fisiopatogenia da doença, a sobrevida livre de evento e a global ainda são insatisfatórias. O seguimento da LMA *de novo* nos adultos vem mudando progressivamente nos últimos dez anos. Os estudos citogenéticos e moleculares estão mostrando que a LMA é uma doença heterogênea, com vários subgrupos de comportamentos biológicos distintos, não podendo mais ser considerada uma entidade única, o que, possivelmente, explica tantas falhas nos tratamentos.

Em torno de 55% dos pacientes apresentam alguma alteração cromossômica ao diagnóstico,⁵ sendo que mais de 200 alterações já foram reconhecidas. Essas alterações, sejam estruturais e/ou numéricas, dividem as leucemias mielóides em categorias de risco: favorável, intermediário ou adverso.⁶ Alguns estudos consideram a presença das alterações t(8;21), inv(16)/t(16;16) e a t(15;17) como LMAs de risco baixo ou prognóstico favorável, cuja probabilidade de recaída fica em 30%. Alterações como a inv(3)/t(3;3), -5, del(5q) add 11, del 11, t(11;19) ou -7 são associadas ao prognóstico desfavorável, com 70% de chances de recaída e a probabilidade de sobrevida de 20% em quatro anos.^{2,7} A trissomia do 8, a trissomia do 22 e o cariótipo normal entram no risco intermediário, onde não se conhece bem a evolução e, portanto, as recomendações de tratamento, após a terapia de indução, são variáveis para este grupo. As técnicas de biologia molecular tornam possível a detecção de defeitos moleculares em muitos cariótipos considerados normais⁸ e possivelmente, em curto espaço de tempo, será o principal determinante de prognóstico e de alvos para terapias específicas em casos individualizados de LMA. Recentemente, marcadores moleculares foram reconhecidos como tradutores de mutações ativas, muitas associadas ao maior risco de recaída. Entre estas estão as alterações que desregulam o gene *FTL3*, que podem ser de dois tipos: mutações pontuais ou, mais freqüente, a Duplicação Interna em Tandem (*internal tandem duplication*= ITD), resultando em proliferação celular desenfreada e bloqueio da diferenciação celular. A duplicação interna em tandem do *Flt3* ocorre em 30%-40% das LMAs, e está comumente associada a contagens altas de leucócitos, cariótipos normais e a probabilidade de 50% de recaídas.⁹

Apesar das condutas terapêuticas atuais, usadas com mais segurança e imediatismo, possibilitando sobrevida mais longa no grupo de pacientes com menos de 65 anos, as recaídas tardias ainda representam um percentual alto na morbimortalidade, mostrando que os esquemas antilblásticos vigentes são efetivos para a indução, porém não suficientes para a resposta sustentada.¹⁰ É necessário procurar outras modalidades terapêuticas que interfiram não só com os

blastos, mas também com o estroma medular e/ou atuem nas mutações genéticas.

Enquanto os agentes pró-apoptóticos, a imunoterapia, os moduladores da resistência celular, os inibidores da farnesyl transferase e os agentes capazes de inibir a mutação do gene *Flt3* ainda estiverem em fases de ensaios clínicos, a intensificação com altas doses de citarabina e as modalidades de transplante de células-tronco hematopoéticas continuam como as estratégias viáveis para melhorar as sobrevidas livre de doença e global.¹¹

Persiste o desafio de encontrar novas modalidades terapêuticas que possam evitar ou enfrentar as recaídas e/ou atingir os alvos genéticos e moleculares pouco responsivos aos esquemas de quimioterapia atualmente usados. Na busca de estratégias para enfrentar esse desafio, o presente trabalho apresenta e discute os resultados do tratamento da LMA atendidas no Serviço de Hematologia do HCPA - RS a partir do início desta década.

Casuística e Método

Foi estudada uma coorte prospectiva incluindo pacientes com idade igual ou superior a 15 anos, com diagnóstico de LMA *de novo*, atendidos no Serviço de Hematologia do Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA), no período de outubro 2001 a dezembro 2005.

Foram considerados dados de interesse: sexo, idade, profissão, *performance status* (ECOG), procedência (urbana ou rural), classificação FAB, o número de leucócitos ao diagnóstico, resultados da citogenética e a resposta ao tratamento de indução (remissão completa ou refratariedade).

Todos os pacientes foram diagnosticados obedecendo aos critérios do protocolo utilizado no Serviço, incluindo a morfologia: mielograma com blastos >20% (WHO), classificação FAB e imunofenotipagem expressando um ou mais dos seguintes clusters (CDs) CD45, CD13, CD14, CD15, CD33, CD34, CD61, CD65w e/ou mieloperoxidase.

Após a estratificação de risco pela citogenética, os pacientes com *performance status* 0, 1 ou 2 receberam o mesmo esquema de tratamento, consistindo no Protocolo de LMA padronizado pelo Serviço de Hematologia, que prevê um ou dois ciclos de indução com citarabina 100 mg/m²/dia em infusão venosa contínua por sete dias, associado a daunorrubicina 60 mg/m²/dia por três dias e punção lombar profilática com administração intratecal de citarabina no D1 de cada ciclo para as leucemias com componente monocítico (M4 e M5). A remissão é considerada quando, na recuperação hematopoética, o paciente atingir 1,5 x 10⁹/l de leucócitos, 1,0 x 10⁹/l de granulócitos e plaquetas 100,0 x 10⁹/l, e o mielograma com contagem de blastos inferior a 5%. Após a remissão, os pacientes recebem uma consolidação com novo ciclo de quimioterapia idêntico à indução e, posteriormente, a intensificação com dois ou três ciclos de citarabina 6 g/m²/dia durante três dias. Ao completar o protocolo, os

pacientes com risco favorável, refletido pelos cariótipos t(8;21) ou inv(16)/t(16;16) seguem em acompanhamento clínico sem novas terapias antiláblicas, enquanto aqueles com cariótipo normal ou com alterações citogenéticas desfavoráveis são de imediato preparados para uma das modalidades de transplante de células-tronco hematopoéticas: alogênico, se houver um doador familiar, ou na impossibilidade do doador, será submetido ao transplante autólogo. Os pacientes que apresentarem recidiva serão submetidos ao esquema de salvamento, através do protocolo IDA-FLAG: idarrubicina – 12 mg/m²/dia do D2 ao D4, fludarabina – 30 mg/m²/dia do D1 ao D4, citarabina – 2 000 mg/m²/dia do D1 ao D4, G-CSF (filgrastima): 10 µg/kg/dia do D0 até o número de granulócitos atingir contagem > 1,0 x 10⁹/l.¹²

Os dados obtidos foram submetidos à avaliação estatística através do teste exato de Fisher. A curva de sobrevida foi calculada pelo método de Kaplan-Meier, considerando o marco inicial a data do diagnóstico e final o último evento: óbito ou a última consulta clínica. As curvas de sobrevida são comparadas com as obtidas na análise de pacientes tratados na década passada.

Resultados

No período de outubro de 2001 a dezembro de 2005, foram atendidos no Serviço de Hematologia do HCPA 69 novos casos de LMA e, destes, 39 pacientes com LMA *de novo*, sujeitos desta análise. A idade variou de 17 a 65 anos (mediana em 43 anos), sendo 22 homens e 17 mulheres. Em relação à procedência 29 (74 %) residiam em área urbana, enquanto 10 (26%) eram de regiões rurais; 11 (28%) pacientes exerciam ocupações com exposição de risco: seis agricultores, um pintor, um mecânico e três trabalhadores em indústrias de calçado. Pela *performance status*, conforme o ECOG, os pacientes ficaram distribuídos em 28 = ECOG 0; 8 = ECOG 1 e 3 = ECOG 2.

Quanto à classificação FAB foi encontrado: M0 – 1 (2,5%) caso; M1 – 11 (28,2%) casos; M2 – 15 (38,5%); M4 – 10 (25,7%) e M5 – 2 (5,12%). A LMA M3, diagnosticada em 14 pacientes novos, não foi avaliada neste estudo por terem sido submetidos a outro protocolo de tratamento. Na Tabela 1 estão expressas as contagens de leucócitos ao diagnóstico: em 51% dos pacientes os leucócitos estavam

abaixo de 10,0 x 10⁹/l, 33,5% apresentaram contagens elevadas entre 30,0 x 10⁹/l e 100,0 x 10⁹/l e em 15,5% os leucócitos ultrapassaram os 100,0 x 10⁹/l, exigindo citorredução prévia ao tratamento convencional. Houve uma correlação significativa (p<0,03) entre as contagens de leucócitos acima de 30,0 x 10⁹/l e a frequência de recaídas, mostrando que o número inicial de leucócitos é um fator adverso na LMA.

O estudo citogenético foi realizado em 32 pacientes, sendo que 18 (56,2%) apresentaram cariótipos normais ao diagnóstico. Foram detectadas 14 alterações citogenéticas, sendo seis consideradas como de prognóstico favorável. A avaliação da resposta à indução mostrou: Remissão Completa – 29 (74,5%), Refratários – 7 (18,0%) e Não avaliáveis – 3 (7,6%), estes por óbito ocorrido durante a fase de pancitopenia pós-indução (Tabela 2). A pancitopenia persistiu em média 16 dias, com uma mortalidade relacionada de 7,5%, atribuída a sepse bacteriana durante a neutropenia febril. Não foi rotina o uso de fator de crescimento durante a neutropenia. Os sete pacientes refratários à quimioterapia de indução receberam terapias de salvamento com esquemas de altas doses, mas todos evoluíram para óbito dentro do primeiro ano de diagnóstico.

Aconteceram nove recaídas tardias e três precoces, sendo duas em pacientes com cariótipos de bom prognóstico: t(8;21) e inv(16). O paciente com t(8;21) recaiu em sistema nervoso central antes da recaída medular. Não foram encontradas associações significativas entre as alterações citogenéticas, recaídas e refratariedade.

Os pacientes que apresentaram recidiva foram submetidos ao esquema de salvamento, através do protocolo IDA-FLAG e 80% (10/12) atingiram uma segunda remissão, porém não sustentada. Os pacientes que não foram transplantados no tempo mínimo de 6 meses apresentaram reincidência da LMA, sem uma nova remissão.

Ao final da observação, 17 (43,5%) pacientes estão vivos; destes, cinco transplantados (dpos alogênicos e três autólogos); três aguardando em lista para TMO alogênico; quatro não tiveram indicação de transplante pela citogenética favorável e os outros cinco com cariótipos normais estão em fase de definição da modalidade de intensificação.

A sobrevida global (Figura 1) estimada da coorte em estudo está em 37% nos 56 meses.

Discussão

O avanço no conhecimento da biologia celular tumoral, a introdução de novas técnicas de imunofenotipagem, citogenética e biologia molecular, bem como a melhora nos tratamentos de suporte têm mostrado resultados mais animadores de resposta à terapia, proporcionando maiores taxas de remissão e alargamento nos tempos de sobrevida livre de eventos e na sobrevida global da LMA.¹² Possivelmente, as intensificações com altas doses de citarabina e/ou o reforço com as modalidades de transplantes de células-tronco, em

Tabela 1. Contagem de Leucócitos ao Diagnóstico

Contagens de Leucócitos x10 ⁹ /l	Nº Pacientes
Até 10,0	20 = 51%
10,0 - 30,0	05 = 13%
30,0 - 100,0	08 = 20,5%
Acima 100,0	06 = 15,5%
Total	39 = 100%

Tabela 2. Correlação entre a classificação FAB, cariótipos e resposta à indução

FAB	Cariótipo	Resposta à Indução
MO	N/R	Refratário
M1	N/R	Remissão Completa
M1	t(10;11), Del 5	Refratário
M1	Normal	Remissão Completa
M1	N/R	Remissão Completa
M1	t(1;2)	Remissão Completa
M1	N/R	Remissão Completa
M1	N/R	Remissão Completa
M1	N/R	Remissão Completa
M2	t(8;21)	Remissão Completa
M2	t(8;21)	Remissão Completa
M2	t(8;21)	Remissão Completa
M2	Normal	N/A*
M2	Normal	Remissão Completa
M2	Normal	Remissão Completa
M2	Alterações não clonais	Remissão Completa
M2	Normal	Remissão Completa
M2	t(8;21)	Remissão Completa
M2	Del X	Remissão Completa
M2	t(8;21)	Remissão Completa
M2	Normal	Remissão Completa
M4	Del 5, Del 16	Refratário
M4	Normal	Refratário
M4	Add 11	Refratário
M4	Normal	Refratário
M4	Normal	Remissão Completa
M4	Del 11	Remissão Completa
M4	Normal	Remissão Completa
M4	Normal	Remissão Completa
M4	Inv 16	Remissão Completa
M4	N/R	N/A
M5	Normal	Refratário
M5	Hiperdiplóide>50	N/A

N/A: óbito durante a pancitopenia após quimioterapia de indução
 N/R: não realizado

primeira remissão, estão contribuindo para a mudança nos resultados desta doença.^{11, 14,15}

O perfil da resposta ao tratamento nos pacientes acompanhados no Serviço de Hematologia do HCPA está mudando a cada década. Nos anos 80, a taxa de remissão pós-indução era 55%, a mortalidade relacionada ao tratamento de indução atingia 29%, enquanto as sobrevidas médias livre de doença e global ficavam em 17 e 22 meses respectivamente para 25% dos pacientes. Após 1990, os investimentos na infra-estrutura e nos esquemas de tratamento levaram aos resultados superiores quando comparados aos

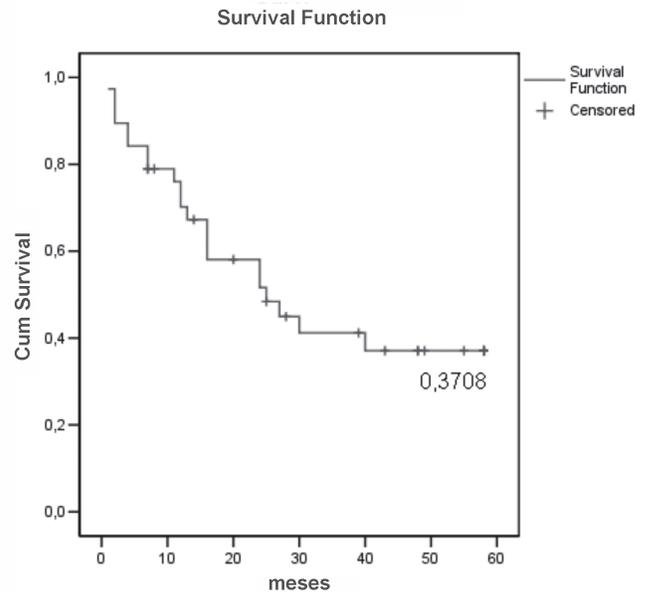


Figura 1. Curva de Sobrevida global da coorte atual 39 pacientes – out/2001-jun/2006

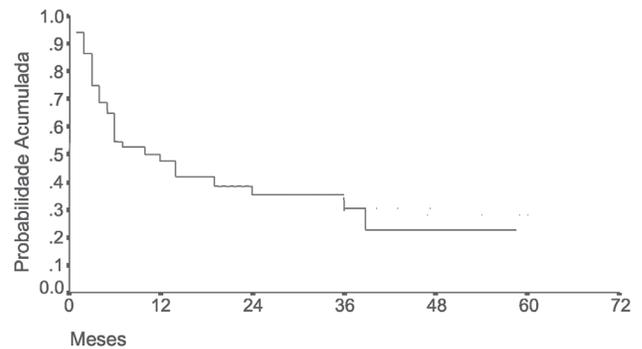


Figura 2. Curva de sobrevida global da coorte estudada entre 1994-99 (52 pacientes)

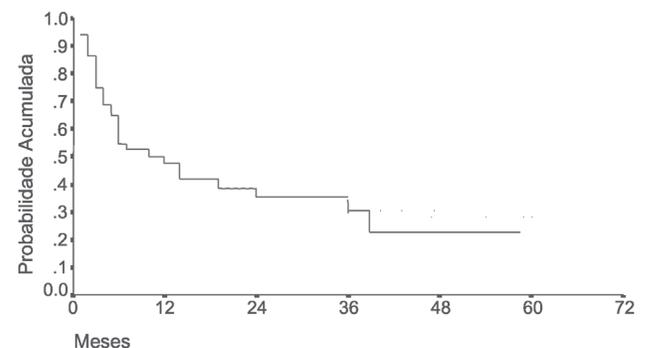


Figura 3. Projeção das curvas de sobrevida das duas coortes
 Linha A: probabilidade de sobrevida da coorte março/94 a dez/99 = 25% em 60 m
 Linha B: probabilidade de sobrevida da coorte out/ 01 a junho/06 = 37% em 56 m

obtidos nos dez anos anteriores. As taxas de indução de remissão alcançaram os níveis de 73% na década de 90 e 75% na série avaliada após 2001. Houve redução na taxa de óbitos relacionados à terapia: 9,7% no grupo tratado na década de 90 e 7,5% após 2001.¹³ Nos anos 90, a sobrevida global passou a ser de 26 meses em 30% dos pacientes. O grupo acompanhado no período de outubro/01 a junho/06 apresenta uma sobrevida global de 37% nos 56 meses de seguimento. Comparando as curvas de sobrevida das coortes de 1999 e a de 2006 (Figuras 2 e 3), verifica-se uma diferença estatisticamente significativa ($p=0,026$). A taxa de remissão e a sobrevida global estimada no Serviço de Hematologia HCPA-RS foram superiores às encontradas por Fagundes e cols.,¹⁶ em Minas Gerais, onde a taxa de remissão completa é de 41,4% e a sobrevida de 11% em três anos. Pagnano e cols.,¹⁷ em São Paulo, reportam a taxa de remissão em 63,6% e a sobrevida global em cinco anos em 20,5%.

A literatura^{3,4} mostra uma prevalência da LMA em regiões urbanas e industrializadas, fato constatado neste grupo, onde 74% dos pacientes são moradores de grandes cidades e 28% praticavam profissões consideradas de risco para o desenvolvimento de leucemias.

O atual tratamento da LMA é feito por fases, partindo da indução e culminando com a intensificação. Desde os anos 60, o esquema de indução usando uma antraciclina associada à citarabina em infusão contínua permanece a melhor opção. A tentativa de substituição da daunorrubicina por outras antraciclinas ou o acréscimo do etoposídeo ao esquema 7+3 não promoveram benefícios significativos.¹¹ A taxa de indução de remissão (75%) obtida nos pacientes deste estudo ratifica a eficácia do esquema 7+3. Também é comprovado que as altas doses de citarabina são importantes na consolidação da remissão, principalmente naqueles pacientes com inv 16, t(16;16) ou t(8;21). O número ótimo de ciclos permanece em discussão, mas é consenso que no mínimo três devem ser aplicados nos casos que não têm indicação de transplante em primeira remissão.¹⁸ Atualmente, os pacientes com risco desfavorável ao diagnóstico parecem beneficiados com o transplante alogênico após a intensificação com doses altas da citarabina.

A recaída é um dos maiores problemas na LMA, mantendo a proporção de 30% de sobrevida global além de cinco anos.¹¹ Os dados aqui analisados apontam 40% de recaídas, índice equivalente aos apresentados por outros autores brasileiros.^{16,17} Frente a este cenário, a abordagem mais factível no nosso meio é a intensificação da remissão através de transplante de células-tronco hematopoéticas em primeira remissão. Neste contexto, o transplante alogênico oferece a melhor possibilidade de controle da doença, apostando no efeito enxerto *versus* leucemia, embora ainda atrelado a um grau de morbi-mortalidade considerado elevado.¹⁰ O transplante autólogo é a opção oferecida àqueles sem doador compatível, após dois ou três ciclos de intensificação com esquemas

in vivo antes da coleta das células-tronco hematopoéticas.

É evidente a melhora nos resultados do tratamento da LMA, mas ainda está associada a elevadas taxas de recaída e mortalidade, confirmando que é necessário mudar conceitos e estratégias de abordagem nessa doença.

Considerando os conhecimentos atuais sobre a fisiopatogenia da leucemia mielóide aguda, e as novas classificações baseadas nas alterações citogenéticas e moleculares, ainda resta que se investiguem terapias com alvos biológicos incluindo receptores de superfície celular, genes de fusão, enzimas responsáveis pelos sinais de transcrição, o processo angiogênico e as mutações do gene *FLT3*.^{19,20}

A perspectiva é tratar cada um dos subtipos de LMA como doenças diferentes, usando terapias alvo moleculares, como agentes que possam inibir o gene *Ftl3* mutante detectado pelas técnicas de biologia molecular. Outra boa possibilidade de aumentar as taxas de respostas é associar os antiangiogênicos (Talidomida) à quimioterapia, e ainda manter o transplante alogênico em primeira remissão para pacientes com citogenética desfavorável. Simultaneamente às terapias específicas deve-se continuar e aprimorar o tratamento de suporte, além de ser racional na aplicação dos custos/benefícios, instituindo terapias dirigidas caso a caso.

Abstract

Acute myeloid leukemia (AML) is still a concern for hematologists as it represents a significant percentage of adult leukemias and the therapeutic success rates are unsatisfactory. In 2000, the Hematology Department of Hospital de Clínicas de Porto Alegre defined strategies for the diagnosis, treatment and follow up of AML patients according to the FAB subtype classification, age, cytogenetic tests and performance status (ECOG). Patients with promyelocytic leukemia are treated using the AIDA (GIMEMA) protocol with those older than 65 years receiving palliative therapy using hydroxyurea, oral etoposide, thalidomide, subcutaneous cytarabine or an association of drugs. Since October 2001 all our "de novo" AML patients aged 15 to 65 years with non-promyelocytic acute leukemia were prospectively followed up. At diagnosis we start a three phase treatment protocol: induction with a classical "7+3" therapy regimen, that is continuous infusion of 100 mg/m²/day cytarabine for 7 days, 60 mg/m²/day daunorubicin for 3 days and on day 1 an intrathecal cytarabine in AML M4 and M5 cases. After bone marrow recovery, if complete remission is achieved, follow ups involve an identical "7+3" consolidation phase followed by two or three high dose cycles of 6 g/m²/day cytarabine for 3 days. A group of 39 patients diagnosed between October 2001 and December 2005 was followed up until June 2006. Our objectives were to evaluate the effectiveness of the protocol for remission, relapse rates and overall survival. The rate of complete remission was 75%. Relapse occurred in 12/29 (40%) patients and the overall survival rate at 56 months was 37%, showing an improvement on our results of previous decades. Rev. bras. hematol. hemoter. 2008;30(3):202-207.

Key words: Acute myeloid leukemia; remission rates; chemotherapy; overall survival.

Agradecimentos

Agradecemos a Ingrid Mitto, mestre das Ciências da Computação, que colaborou com os testes estatísticos e curva de sobrevida.

Referências Bibliográficas

1. Cammenga J. Gatekeeper pathways and cellular background in the pathogenesis and therapy of AML. *Leukemia*. 2005;19(10):1719-28.
2. Instituto Nacional do Câncer. Ministério da Saúde. Estimativa de Câncer 2005. www.inca.gov.br/estimativa/2005.
3. Miller KB, Daoust PR. Clinical manifestations of acute myeloid leukemia. In: Hoffman R, Benz EJ Jr, Shattil SJ, Furie B, Cohen HJ, Silberstein LE, Mcglave P. *Hematology Basic Principles and Practice*, 2005; 4ª ed, Elsevier, cap. 60, pp. 1071-1097.
4. Wiernik PH. Acute Myelocytic Leukemia. *Encyclopedia of Cancer*. 2001; 2ª Edition, VI, 19-25.
5. Mrózek K, Baldus CD, Marcucci G, Bloomfield CD. Acute myeloid leukemia prognostic factors: from cytogenetics to chip. *Hematology (EHA Educ program)* 2005;1:116-22.
6. Mrózek K, Heinonen K, Bloomfield CD. Clinical importance of cytogenetics in acute myeloid leukemia. *Best Pract Res Clin Haematol*. 2001;14(1):19-47
7. Grimwade D, Walker H, Oliver F, Wheatley K, Harrison C *et al*. The importance of diagnostic cytogenetics on outcome in AML: analysis of 1612 patients entered into MRC AML trial. The Medical Research Council Adult and Children's Leukaemia Working Parties. *Blood*. 1998;92(7):2322-33.
8. Lowenberg B. AML beyond the boundaries of daunomycin and cytarabine. *Blood*. 2003;102:775-6.
9. Lowenberg B. Strategies in the treatment of acute myeloid leukemia. *Haematologica*. 2004;89(9):1029-32.
10. Pulcheri W, Spector N, Nucci M, Morais JC, Pimenta G, Oliveira HP. The treatment of acute myeloid leukemia in Brazil: progress and obstacles. *Haematologica*. 1995;80(2):130-5.
11. Stone RM, O'Donnel MR, Sekeres MA. Acute Myeloid Leukemia. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*. 2004:98-117
12. Fleischhack G, Hasan C, Graf N, Mann G, Bode U. IDA-FLAG (idarubicin, fludarabine, cytarabine, G-CSF), an effective remission-induction therapy for poor-prognosis AML of childhood prior to allogeneic or autologous bone marrow transplantation: experiences of a phase II trial. *Br J Haematol*. 1998;102(3):647-55.
13. Bittencourt R, Fogliatto L, Daudt L *et al*. Leucemia Mielóide Aguda: perfil de duas décadas do Serviço de Hematologia do Hospital de Clínicas de Porto Alegre-RS. *Rev Bras Hematol Hematol* 2003;25(1):17-24.
14. Tallman MS. Therapy of acute myeloid leukemia. *Cancer Control* 2001;8(1):62-78.
15. Zittoun RA, Mandelli F, Willemze *et al*. Autologous or allogeneic bone marrow transplantation compared with intensive chemotherapy in acute myelogenous leukemia. European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC) and the Gruppo Italiano Malattie Ematologiche Maligne dell'Adulto (Gimema) Leukemia Cooperative Groups. *N Engl J Med*. 1995; 332(4):217-23.
16. Fagundes EM, Rocha VG, Azevedo WM, Clementino NCD, Quintão JS, Ferraz MHC *et al*. Leucemia mielóide aguda do adulto: análise retrospectiva de 99 casos. *Bol Soc Bras Hematol e Hemot*. 1995; 17:33-9.
17. Pagnano KB, Traina F, Takaski T, Oliveira GB, Rossini MS, Lorand-Metze I *et al*. Chemotherapy for acute myeloid leukemia: a Brazilian Experience. *São Paulo Medical Journal*. 2000;118:173-8.
18. Byrd JC, Dodge RK, Carroll A *et al*. Patients with t(8;21) (q22;q22) and acute myeloid leukemia have superior failure-free and overall survival when repetitive cycles of high-dose cytarabine are administered. *J Clin Oncol*. 1999;17(12):3767-75.
19. Niederwieser D, Gentilini C, Hegenbert U, Lange T, Beckner C, Wang Sy *et al*. Allogeneic stem cell transplantation (HCT) following reduced-intensity conditioning in patients with acute leukemias. *Crit Rev Oncol Hematol*. 2005;56(2):275-81
20. Gilliland DG, Griffin JD. The roles of FTL3 in hematopoiesis and leukemia. *Blood*. 2002;100(5):1532-42.

Avaliação: Editor e dois revisores externos

Conflito de interesse: não declarado

Recebido: 17/04/2007

Aceito: 10/05/2007