

Universidade do Estado do Amazonas

Fundação Hospitalar de Hematologia e Hemoterapia do Amazonas

Programa de Pós-Graduação em Hematologia

Mestrado em ciências Aplicadas a Hematologia

**Caracterização clínica e epidemiológica dos pacientes com
diagnóstico de Leucemia Mieloide Aguda no Estado do Amazonas
tratado no HEMOAM**

Stephane Saint Pierre

MANAUS-AM

2019

Stephane Saint Pierre

Caracterização clínica e epidemiológica dos pacientes com diagnóstico de Leucemia Mieloide Aguda no Estado do Amazonas tratado no HEMOAM

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-graduação em Ciências Aplicadas à Hematologia da Universidade do Estado do Amazonas, como requisito para a obtenção do título de Mestre em Ciências Aplicadas a Hematologia.

Orientadora: Prof. Dra. Adriana Malheiro Alle Marie

Co-orientadora: Prof. Dra Anamika Dhyani

MANAUS-AM

2019

Ficha catalográfica elaborada pela Bibliotecária da Fundação Hemoam: **Ana Cristina Chagas Sena CRB-11/348**

S141c Saint Pierre, Stephane.

Caracterização clínica e epidemiológica dos pacientes com diagnóstico de Leucemia Mieloide Aguda no Estado do Amazonas tratado no HEMOAM. UEA-ESA / Fhemoam. 2019.

79 f. Ilust.

Dissertação (Mestrado em Ciências Aplicadas em Hematologia) – Universidade do Estado do Amazonas. Escola de Ciências da Saúde (ESA) e Fundação Hospitalar de Hematologia e Hemoterapia do Amazonas.

Orientadora: Prof. Dra. Adriana Malheiro Alle Marie



UNIVERSIDADE DO ESTADO DO AMAZONAS
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS
APLICADAS A HEMATOLOGIA - UEA/HEMOAM



ATA DA DEFESA DE DISSERTAÇÃO N° 04/2019

Aos vinte dois dias do mês de abril do ano de 2019, às 14h00, realizou-se na Sala de Aula 10, Bloco E, 1º andar, Fundação Hospitalar de Hematologia e Hemoterapia do Amazonas – HEMOAM, sito Av. Constantino Nery, 4397 – Chapada, a Defesa de Dissertação de Mestrado do (a) aluno (a) **Stephane Saint Pierre**, sob o título “**Caracterização clínica e epidemiológica dos pacientes com diagnóstico de Leucemia Mieloide Aguda no Estado do Amazonas tratado no HEMOAM**”, em complemento aos critérios exigidos para a obtenção do título de Mestre em Ciências Aplicadas a Hematologia, tendo como orientador (a) o Prof(a) Dr(a) **Adriana Malheiro Alle Marie**, e como coorientador (a) o Prof(a) Dr(a) **Anamika Dhyani**, segundo encaminhamento do (a) Prof(a) Dr(a) **Cristina Motta Ferreira**, Coordenador (a) do Programa de Pós-Graduação em Ciências Aplicadas a Hematologia e de acordo com os registros constantes na Secretaria Geral da Universidade do Estado do Amazonas. A Banca examinadora foi composta pelos seguintes membros: Prof. Dr. Allyson Guimarães da Costa (HEMOAM), Andréa Monteiro Tarragó (HEMOAM), Francisco Erivaldo Vidal Barros (UFAM). Encerrando os trabalhos, os examinadores deram o parecer final sobre a defesa, tendo sido atribuído à (o) aluna (o) o conceito discriminado no parecer da referida Comissão.

A Dissertação foi considerada:

Aprovada | Não Aprovada


Prof. Dr. Allyson Guimarães da Costa (Presidente)


Prof. Dra. Andréa Monteiro Tarragó (Membro Interno)


Prof. Dr. Francisco Erivaldo Vidal Barros (Membro Externo)

DEDICATÓRIA

A MINHA MÃE JOSETTE LAURENT

*PELO AJUDA INCONDICIONAL, PELO AMOR E
PELA CONFIANZA, POR SEMPRE ACREDITAR EM MIM.*

OBRIGADA QUERIDA MÃE, VÕCE E MINHA LUZ E FORÇA.

TE AMO

AGRADECIMENTOS

*Quero agradecer primeiramente a **DEUS** por todas as bênçãos na minha vida, pelo amor, saúde e oportunidades. Tudo posso naquele que me fortalece (filipense 4v13).*

A todos que me ajudaram que colaboram na realização deste trabalho. Com todo coração agradeço a vocês.

*A minha mãe **Josette Laurent** a única pessoa que dá sentido a minha vida.*

*A **minha família** por confiar em mim, em minhas capacidades.*

*A meu noivo **Sentro Louis** pelo apoio, conselho, paciência e estímulo para concretizar meus objetivos profissionais.(merci cheri)*

*A minha prima e comadre **Anoucheka Julien** pelo carinho, compreensão, amizade e incentivo.*

*A minhas orientadoras **Dra. Adriana Malheiro Alle Mariee Dra. Anamika Dhyani** pelo apoio, ajuda incondicional e acompanhamento em todos os momentos do desenvolvimento deste trabalho. Muito obrigada.*

*A **Dr. Eric de Paula** pela colaboração. Para você minha especial gratidão(De tout coeur merci beaucoup).*

*A **Dr. Nelson Abrahim Fraiji** pela oportunidade para aprender mais sobre as doenças hematológicas, realizar estágio no programa de residência.*

*Aos funcionários do departamento do Programa de Mestrado das Ciências Aplicadas a hematologia (**DEP**) pelo carinho, apoio, orientações e sempre estar disponível para me ajudar. Muito obrigada*

*À equipe do **SAME, Arquivos Rosa Blaya e Serviço Social** pela contribuição*

*Ao departamento **laboratório de imunofenotipagem** pela colaboração*

*À Equipe **Médica** do **HEMOAM** pelo carinho, paciência e aprendizagem no campo de Hematologia.*

*Aos **colegas e Professores** que ajudaram de uma forma direta ou indireta.*

*A **Purim Cesar**, meu irmão de coração pela amizade, paciência, ajuda, e pelas orientações.*

*A minha amiga, **Michaella François Cesar** pelo apoio.*

*A **Jamesly Joseph**, pela fraternidade e ajuda.*

A Gaspard Octeus, por sua orientação sobre o programa de bolsa e sua amizade.

A todos meus amigos e irmãos da igreja pelas orações, carinho e conselhos para lutar nesta vida.

A OEA e Grupos Coimbra Brasil pela bolsa, pela oportunidade para realizar o curso de mestrado.

EPÍGRAFO

"O homem para ser completo tem que estudar trabalhar e lutar.

(Sócrates)

RESUMO

A Leucemia Mieloide Aguda (LMA) é uma neoplasia de células hematopoiéticas progenitoras que resulta na perda da capacidade de diferenciação da linhagem mieloide, e leva à geração insuficiente de células sanguíneas maduras. A LMA é uma doença geneticamente heterogênea, que ocorre mais comumente em adultos, com incidência crescente com o aumento da idade. O diagnóstico, segundo a Organização Mundial de Saúde – OMS, requer a presença de 20 % de blastos na medula óssea o no sangue periférico. É uma doença altamente agressiva com uma taxa de sobrevida ainda muito baixa apesar do tratamento quimioterápico, com exceção da leucemia promielocítica aguda. O objetivo deste estudo é a caracterização do perfil clínico e epidemiológico de pacientes com LMA no Estado do Amazonas tratados no HEMOAM. O estudo foi retrospectivo, tipo corte transversal, incluindo todos os pacientes diagnosticados com LMA entre Janeiro de 2013 até Dezembro de 2017. Foram 194 pacientes diagnosticados neste período, pacientes que não foram tratados exclusivamente no HEMOAM, e os prontuários não encontrados foram excluídos. A idade média da população foi de 46 anos, 70,94% eram da raça não branca, a distribuição entre homens e mulheres foi 96:83. Quanto à apresentação clínica ao diagnóstico, as manifestações clínicas mais frequentes foram astenia (65,89%), outros sintomas associados (50,28%), febre (48,55%), e sangramento (31,21%). A maioria da população de estudo (45,97%) tinha uma performance status segundo a classificação ECOG de (2). Os subtipos FAB mais frequente encontrados neste trabalho foi M5 seguido de M3. A mediana da hemoglobina foi 8,4 (intervalo 4,1-14)g/dl, com mediana do VCM 89 (intervalo 69,10-115,8)fl. A mediana da contagem de leucócitos foi 11660/mm³ e mediana da plaqueta foi 43000/mm³. Mediana (%) blastos sangue periférico foi 26% e da medula óssea 71%. Com respeito ao risco citogenético, (68%) dos cariótipos encontrados são de risco intermediário. Na imunofenotipagem CD13 foi o marcador mais frequente sendo expresso (91,51%) dos casos. Dos achados 53,93% expressavam antígenos aberrantes, sendo o CD7 mais expressado na linhagem linfóide T e CD19 na linhagem linfóide B. Um total de 5 pacientes foram classificados como Leucemia Aguda Bifenotípica (LAB). A linhagem de tratamento mais usado no adulto foi 3+7, nas crianças foi o BFM 2004. Um total de 134 pacientes foram submetidos a terapia intensiva, dos quais 74 entraram em remissão. Nove (9) dos pacientes foram submetidos ao transplante alogênico de células-tronco hematopoiéticas. As taxas de recaída e refratariedade foram elevadas. A sobrevida global em 1 ano foi de 31,28%. A taxa de óbito foi 67,59%. As curvas de sobrevida mostraram que o melhor prognóstico foi relacionado a idade abaixo de 60

anos (mediana 496 dias; p-valor < 0,0001 ; OR 0,2774), paciente com LMA *de novo* (mediana 264 dias; p-valor 0,0103; OR 0,3858). Não houve diferença estatisticamente significativa quando comparadas as curvas de sobrevida global com a citogenética, a leucometria maior ou menor de $100 \times 10^3/\mu\text{l}$, e pacientes que fez ou não TMO. Em conclusão, os resultados obtidos permitiram descrever um perfil das características demográficas e clínicas da LMA no Amazonas, fornecendo ferramentas importantes para um eventual desenvolvimento de sistemas de vigilância.

Palavras Chaves. Leucemia mieloide aguda, neoplasias hematológicas.

ABSTRACT

Acute myeloid leukemia (AML) is a neoplasm of progenitor hematopoietic cells that results in loss of the ability to differentiate from the myeloid lineage, leading to insufficient generation of mature blood cells. LMA is a genetically heterogeneous disease, which occurs most commonly in adults, with increasing incidence with increasing age. The diagnosis, according to the World Health Organization - WHO, requires the presence of 20% of blasts in the bone marrow. It is a highly aggressive disease with a still very low survival rate despite chemotherapeutic treatment, with the exception of acute promyelocytic leukemia. The objective of this study is to characterize the clinical and epidemiological profile of AML patients in the State of Amazonas treated in HEMOAM. The study was retrospective, cross-sectional, including all patients diagnosed with AML between January 2013 and December 2017. were 194 patients diagnosed in this period, patients who were not treated exclusively in HEMOAM, and the medical records were not found were excluded. The median age of the population was 46 years, 70,94% were of the non-white race, the distribution between men and women 96:83. The most frequent clinical manifestations were asthenia (65,89%), other associated symptoms (50,28%), fever (48,55%), and bleeding (31,21%). The majority of the population (45,97%) had a performance status according to the ECOG score of (2). The most frequent FAB subtypes found in this work was M5 followed by M3. The median of hemoglobin was 8.4 (4.1 -14) g/dl, with median VCM 89 (69.10 interval -115.8) fl. The median of the Leukocyte count was 11660/mm³ and platelet median was 43000/mm³. Median (%) peripheral blood blasts was 26% and the bone marrow 71%. With respect to the risk cytogenetic (68%) karyotypes are intermediate risk. In immunophenotyping was the most common marker CD13 being expressed (91,51%) of the cases. Of the findings 53,93% expressed aberrant antigens, with CD7 being most expressed in the T lymphoid line and CD19 in the B lymphoid line. A total of 5 patients were classified as acute bifenotypic leukemia (LAB). The most used treatment lineage in the adult was 3+7, in the children was the BFM 2004. A total of 134 patients were submitted to intensive therapy of which 74 entered in remission. Nine (9) of the patients underwent allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. The rate of relapse and refractory were raised. The overall survival at 1 year was 31,28%. The death rate was 67,59%. The survival curves showed that better prognosis was related to the age below of 60 years (median 496dias; p-value < 0.0001; OR 0.2774), patient with AML *de novo* (median 264dias; p-value 0.0103; OR 0.3858). There was no statistically significant difference when comparing overall survival curves with the

cytogenetics, the leukocytes more or less $\leq 100 \times 10^3/\mu l$, and patients who did or didn't BMT. Conclusion, the results obtained made it possible to obtain a profile of demographic and clinical features of AML in the Amazon, provide important tools for a possible development of surveillance systems.

Keywords. Acute myeloid leukemia, haematological malignancies

LISTA DE TABELAS

Tabela1. Dados de frequência para as principais classes de mutações de LMA.....	21
Tabela2. Anormalidades citogenéticas na leucemia mieloide aguda	22
Tabela3. Classificação da LMA conforme o grupo FAB	23
Tabela4. LMA e neoplasias mieloides relacionadas segundo a classificação.....	23
Tabela5. Classificação de Risco Genético da Leucemia Mieloide Aguda.....	25
Tabela6. Características demográficas da população de estudo.....	36
Tabela7. Dados socio-económico.....	38
Tabela8. Informação sobre o diagnóstico inicial de Leucemia mieloide aguda.....	39
Tabela9. Dados clínicos sobre a população de estudo.....	40
Tabela10. FAB classificação e mielograma.....	42
Tabela11. Dados sobre risco citogenética.....	43
Tabela12. Dados sobre imunofenotipagem.....	44
Tabela13. Padrões de expressão de marcadores de antígeno da superfície na LMA.....	46
Tabela14. Tratamento e resposta.....	50
Tabela15. Status última avaliação.....	51
Tabela16. Desfecho.....	51

LISTA DE FIGURAS

Figura 1. Mapa de frecuencias de leucemia no brasil.....	18
Figura 2. Hematopoiese.....	20
Figura 3. Curva de sobrevidalivre de doença dependendo da idade e da estratificação de risco.....	26
Figura 4. Tratamento da LMA.....	28
Figura 5. Tratamento da LMA Promielocitica.....	29
Figura 6. Fluxograma usado para selecionar população deo estudo.....	35
Figura7. Incidência estimada por grupos etarios.....	36
Figura 8. Frequencia das principais manifestações clínicas ao diagnóstico.....	41
Figura 9. Parâmetros hematológicas.....	47
Figura 10. Parâmetros bioquímicos.....	48
Figura 11. Parâmetros bioquímicos.....	49
Figura 12. Curvas de sobrevida global.....	52
Figura 13. Sobrevida global relacionada com citogenetica/idade/tipo de LMA.....	53
Figura 14. Sobrevida global relacionada com leucócitos/classificação FAB.....	54
Figura 15. Sobrevida global relacionada a TMO.....	55

LISTA DE ABREVIATURAS

CBF: Core binding factor

CEP: Comitê Ético em Pesquisa

CR: Remissão completa

DRM: Doença residual mínima

EUA: Estados Unidos da América

FAB: Franco Americana-Britânica

HEMOAM: Fundação Hospitalar de Hematologia e Hemoterapia do Amazonas

LMA: Leucemia mieloide aguda

LAB: Leucemia aguda bifenotípica

OMS: Organização Mundial da Saúde

PS: Performance status(estado de desempenho)

SMD: Síndrome mielodisplásico

SG: Sobrevida global

TCLE: Termo de Consentimento Livre Esclarecido

TCTH: Transplante de células tronco hematopoiéticas

TMO: Transplante medula óssea

Sumario

1. INTRODUÇÃO	17
1.1.Epidemiologia	17
1.2.Fisiopatologia.....	19
1.3.Classificação.....	22
1.4.Fatores de risco.....	24
1.5.Estratificação de Risco	25
1.6.Manifestações clínicas.....	26
1.7.Diagnóstico.....	27
1.8.Tratamento.....	27
1.9.Fatores Prognósticos	30
2. OBJETIVOS	31
2.1.Objetivo geral	31
2.2.Objetivos específicos.....	31
3. MATERIAS E MÉTODOS	32
3.1.Aspectos éticos da pesquisa	32
3.2.Desenho geral do estudo	32
3.2.1 Análise de dados.....	33
3.3.População do estudo.....	34
3.4.Definições.....	34
4. RESULTADOS	35
5.DISSCUSSÃO	56
6.CONCLUSÃO	62
7. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	63
8.ANEXOS	71

1. INTRODUÇÃO

A Leucemia Mieloide Aguda (LMA) é uma doença clonal do tecido hematopoiético caracterizada por proliferação anormal de células progenitoras hematopoiéticas da linhagem mieloide, resultando na geração insuficiente de células sanguíneas maduras (1). A LMA ocorre mais comumente em adultos e tem uma incidência crescente com o aumento da idade (2). Estudos recentes revelaram que a doença surge de uma série de alterações genéticas adquiridas nas células tronco hematopoiéticas (3). O número de mutações conhecidas associadas a LMA continua a crescer a um ritmo sem precedentes, com mais de 300 translocações cromossômicas diferentes e outros eventos de mutação já descritos. Portanto, os fenótipos de LMA reconhecidos clinicamente não representam a totalidade de possibilidades de formas de manifestação da LMA (4).

1.1Epidemiologia

A LMA é a leucemia aguda mais comum em adultos, representando 80% dos casos neste grupo (5,6). A incidência aumenta com a idade, evidenciada por 1,3 por 100 000 habitantes em pacientes com menos de 65 anos, em comparação com 12,2 por 100 000 habitantes em pacientes com mais de 65 anos (6). Entre as crianças, cerca de 20% das leucemias infantis são de origem mieloide (7). Na maioria das crianças, as leucemias são linfóide aguda, e o restante inclui doenças crônicas e/ou subagudas mieloproliferativas, tais como a leucemia mielomonocítica juvenil (LMMJ) (8).

A LMA é mais comumente diagnosticada em países desenvolvidos, e é mais comum em brancos do que em outras populações. No mundo inteiro a incidência de LMA é mais alta, nos Estados Unidos da América (EUA), Austrália e Europa Ocidental (9,10). Nos EUA em 2016,aproximadamente 19.950 novos casos de LMA foram diagnosticados e 10.430 pacientes morreram da doença (11).

No Brasil, dados das estimativas de incidência do Instituto Nacional de Câncer (INCA), estimam-se um total de 10.800 casos novos de leucemia, sendo 5.940 casos novos de leucemia em homens e 4.860 em mulheres para o ano 2018. Esses valores correspondem a um risco estimado de 5,75 casos novos a cada 100 mil homens e 4,56 casos novos para cada 100 mil mulheres(12).A proporção de casos de leucemia entre regiões é variável, a região norte foi identificada como a região com maior frequência de leucemia ou seja, leucemia em homens e

mulheres ocupa uma posição mais na frente comparado com as demais regiões(figura1) (12). Infelizmente os dados da INCA são de forma geral,incluindo todos os tipos de leucemia (agudas e crônicas).

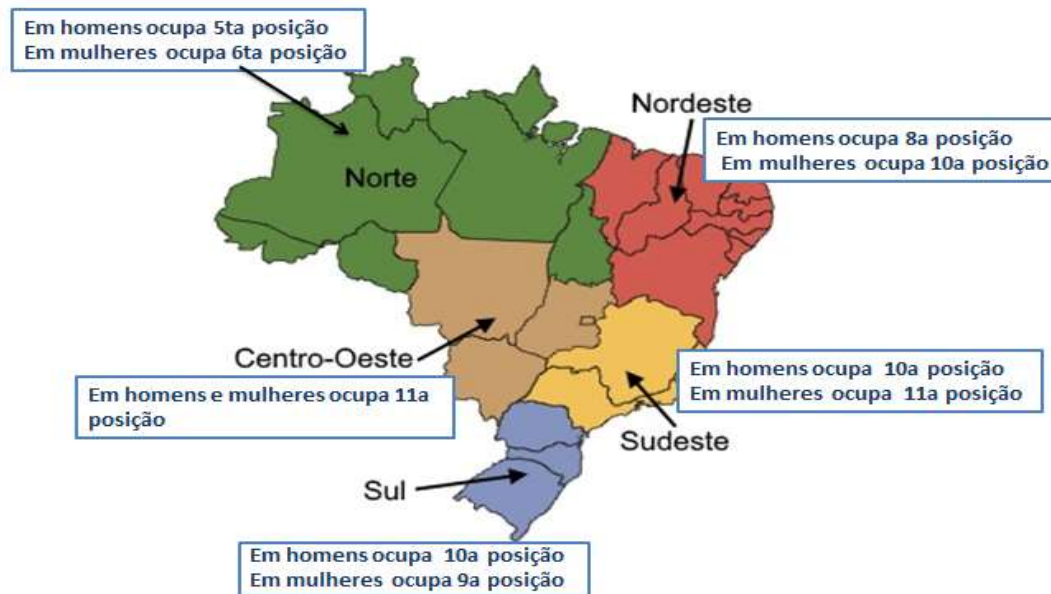


Figura 1. Mapa de frequências de leucemia em homens e mulheres nas diferentes regiões do Brasil.Figura elaborado pela Médica Stephane st-Pierre com dados adaptados do INCA,2017.

No Estado do Amazonas existem poucos estudos sobre LMA. NA pesquisa para identificar estudos que descrevam prevalencia de LMA no Estados de Amazonas foi encontrado somente um trabalho publicado na revista brasileira de hematologia e hemoterapia em 2008,da Eliana B.Alves. Este estudo avaliou a frequência dos subtipos FAB e imunofenotipagem dos pacientes com LMA, incluindo 62 pacientes com LMA num período de 34 meses (13). Considerando os objetivos propostas em nosso trabalho, portanto nosso estudo evidencia pela primeira vez uma imagem completa (clínica, epidemiológica,inmunofenotipagem, cariótipo e sobrevida) da LMA no Estado de Amazonas.

1.2 Fisiopatologia

As células do sangue são produzidas pela medula óssea, um tecido encontrado dentro dos ossos (14). Na medula existem células chamadas células tronco hematopoiéticas que amadurecem e diferenciam-se para formar as células sanguíneas (15). A célula-tronco tem a capacidade de auto-renovação, e de originar todas as células progenitoras subsequentes, que por sua vez dão origem às células maduras das diferentes linhagens (10). Todos estes processos são finamente regulados por fatores de transcrição e fatores de crescimento hematopoiéticos, assim como pela interação destas células com o nicho medular (16). O processo neoplásico que dá origem ao clone leucêmico pode surgir em qualquer estágio do desenvolvimento celular, ou seja, em qualquer fase da hematopoiese (10) (figura 1). A LMA pode ser mais bem compreendida como um grupo de neoplasias composto por vários subtipos com semelhanças clínicas e morfológicas, mas com características imunofenotípicas, citogenéticas e moleculares distintas (17).

A patogênese da LMA envolve a proliferação anormal e a perda da capacidade de diferenciação de uma população clonal de células da linhagem mieloide, em geral decorrente de alterações genéticas adquiridas que interferem na regulação da mielopoiese por fatores de transcrição, crescimento ou por sinais oriundos do nicho medular (18,19). Em alguns casos estas alterações são caracterizadas por grandes rearranjos cromossômicos identificados no cariótipo, e recorrentes nos pacientes com LMA (3,20). Nos pacientes sem estas alterações no cariótipo, as alterações moleculares são invariavelmente identificadas por métodos de sequenciamento, de modo que algum tipo de alteração molecular é observado em quase 100% dos pacientes com LMA (6).

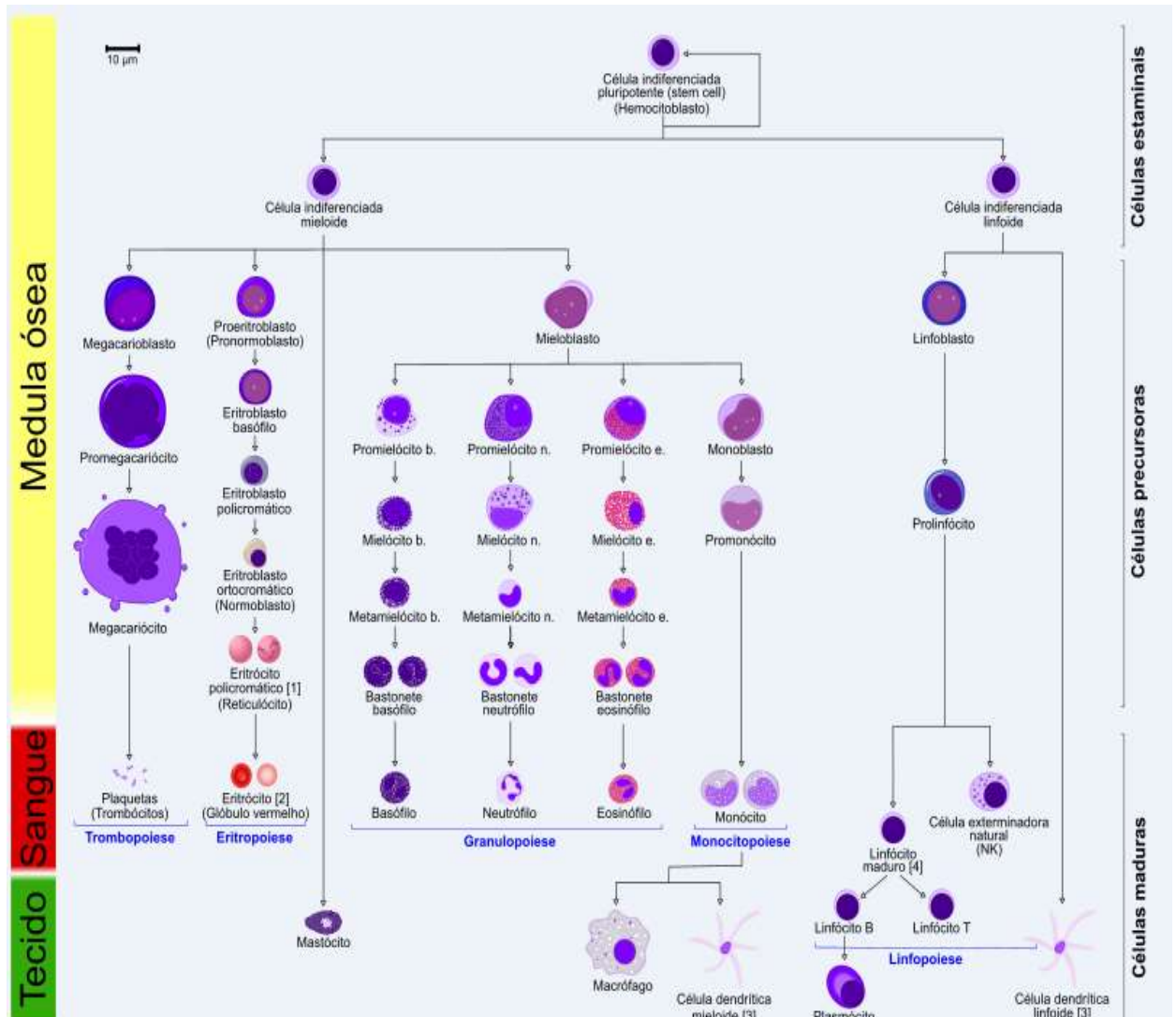


Figura 2: Hematopoiese. Na figura podemos ver os diferentes estágios de diferenciação do tecido hematopoiético, a partir da célula tronco (também conhecidas como células estaminais). Fonte: <http://www.wikipedia.org/hematopoieses>.

Estudos mostraram que o modelo histórico da patogênese de LMA incluem duas classes de mutações genéticas. Classe 1: compreende mutações que afetam fatores de transcrição ou componentes da maquinaria do ciclo celular e prejudicam a diferenciação. Classe 2: compreende mutações que ativam as vias de sinal de transdução e, assim, aumentam a proliferação ou sobrevivência, ou ambas, de células progenitoras hematopoiéticas. Embora esta classificação seja excessivamente simplificada, ela é bastante didática para compreender a fisiopatologia molecular da LMA, cuja ocorrência depende da coexistência de mutações de classe 1, que levam a perda da capacidade de diferenciar, e de classe 2, que conferem a esta célula tronco disfuncional, uma vantagem proliferativa sobre a célula tronco normal, levando a substituição do tecido hematopoiético normal por blastos (21,22).

Estudos recentes sobre o perfil de alterações moleculares em pacientes com LMA realizados com técnicas de sequenciamento de nova geração e outros métodos mais recentes (compilados no chamado Cancer Genome Atlas de LMA) identificaram mutações recorrentes que puderam ser organizadas em 9 grupos funcionais conforme a via celular comprometida (tabela1)(18,19,22,23). Ainda mais recentemente, 3 novas classes foram propostas: LMA com mutações em reguladores de processamento de cromatina e RNA; LMA com mutações TP53 e / ou aneuploidias cromossômicas; e provisoriamente LMA com mutações IDH2R172(24).

Tabela 1. Dados de frequência para as principais classes de mutações de LMA

Classe funcional	Genes envolvidos	Freq (%)
Fusões em genes de fator de transcrição	Translocações e inversões diversas	18%
Mutação no gene <i>NPM1</i>	<i>NPM1</i>	27%
Genes supressores tumorais	<i>TP53, WT1, PHF6</i>	16%
Genes relacionados com a metilação do DNA	<i>DNMT3A, DNMT3B, DNMT1, TET1, TET2, IDH1, IDH2</i>	44%
Genes relacionados a ativação das vias de sinalização	<i>FLT3, KIT, PTPs, KRAS/NRAS</i>	59%
Genes modificadores de cromatina	<i>ASXL1, MLL-X fusions, MLL-PTD, NUP98-NSD1, EZH2, KDM6A</i>	30%
Genes do fator de transcrição mieloide	<i>RUNX1, CEBPA</i>	22%
Genes do complexo da Coesina	<i>SMC1A, SMC3, STAG2, RAD21,</i>	13%
Genes reguladores de splicing	<i>U2AF1</i>	14%

Fonte: adaptado de Câncer Genoma Atlas (18,19)

Do ponto de vista citogenético, que ainda representa a técnica mais relevante na abordagem terapêutica de pacientes com LMA, as alterações mais comuns são mostradas na tabela 2 (3,25).

Tabela 2. Anormalidades citogenéticas na LMA

Anormalidade citogenética	Fusão de genes
t(8;21)	<i>AML1-ETO</i>
t(15;17)	<i>PML-RARα</i>
inv(16)	<i>CBF-MYH11</i>
(11q23)	<i>MLL-fusão</i>
t(6;9)	<i>DEK-CAN</i>
t(1;22)	<i>OTT-MAL</i>
t(8;16)	<i>MOZ-CBP</i>
t (7;11)	<i>NUP98-HOXA9</i>
t (12;22)	<i>MNI-TEL</i>
inv(3)	<i>RPN1-EVII</i>
t (16;21)	<i>FUS-ERG</i>
-5 ou - 7 (monossomias ou deleções)	

Fonte: adaptado de (21,26)

1.3 Classificação

Os dois principais sistemas que foram usados para classificar a LMA em subtipos são a classificação franco-americana-britânica (FAB) e a nova classificação da Organização Mundial da Saúde (OMS) (6,27).

Classificação FAB: subdivide a LMA com base em critérios morfológicos, tendo sido a primeira classificação mais amplamente utilizada (6). O grupo FAB (Franco-Americano-Britânico) classificou os casos de LMA em oito subgrupos (M0-M7), conforme mostrado na tabela 3 (28,29). Estudos nacionais e internacionais relataram a LMA-M2, como o subtipo de FAB predominante da LMA (30).

A classificação FAB tem como principal limitação o fato de não contemplar as alterações moleculares e citogenéticas, que são críticas para o prognóstico de cada subtipo de LMA.

Tabela 3. Classificação da LMA conforme o grupo FAB

M0	Leucemia Mieloblástica sem maturação
M1	Leucemia Mieloblástica com maturação mínima
M2	Leucemia Mieloblástica com maturação
M3	Leucemia Promielocítica
M4	Leucemia Mielomonocítica; M4 Eo: Mielomonoblástica com eosinófilos anormais
M5	Leucemia Monocítica: mal (M5a) ou bem diferenciado (M5b)
M6	Eritroleucemia
M7	Leucemia Megacarioblástica

Fonte:(29)

Classificação da OMS:

Com o objetivo de incorporar dados citogenéticos e moleculares, a OMS propôs uma nova classificação em 2008 que se baseia nas alterações moleculares subjacentes, sejam elas anormalidades citogenéticas estruturais recorrentes ou mutações de genes específicos (6). Em 2016, uma versão revisada desta classificação foi lançada pela OMS, e a classificação da LMA passou a distinguir-se pela incorporação de informação genética com morfologia, imunofenótipo e apresentação clínica.(2,31).

Segundo a OMS, a LMA e neoplasias mieloides relacionadas, incluem as seguintes categorias principais: 1) LMA com anormalidade citogenética recorrente, 2) LMA com mielodisplasia, 3) neoplasia mieloide relacionada a terapia, 4) LMA não especificada (tabela 4) (6,22,28).

Tabela 4. LMA e neoplasias mieloides relacionadas segundo a classificação da OMS

<p>1. Leucemia mieloide aguda com anormalidades genéticas recorrentes:</p> <p>LMA com t (8;21)(q22;q22); <i>RUNX1-RUNX1T1</i></p> <p>LMA com inv(16)(p13.1q22) ; t(16;16)(p13.1;q22); <i>CBFBMYH11</i></p> <p>LMA com t(15; 17)(q22;q12); <i>PML-RARA</i></p> <p>LMA com t(9;11)(p22;q23); <i>MLL3-MLL</i></p> <p>LMA com t(6;9)(p23;q34); <i>DEK-NUP214</i></p>
--

LMA com inv(3)(q21;q26.2) or t(3;3)(q21;q26.2); *RPNI-EVII*

LMA (megacarioblastico) com t(1;22)(p13;q13); *RBM15-MKLI*

LMA com mutante *NPM1*

LMA com mutante *CEBPA*

Entidade Provisória: LMA com BCR-ABLI

Entidade Provisória: LMA com RUNX1 mutado

2. Leucemia mieloide aguda com alterações relacionadas à mielodisplasia
3. Neoplasmas mieloides relacionados à terapia
4. Leucemia mieloide aguda, não especificada de outra forma:

LMA com mínima diferenciação

LMA sem maturação

LMA com maturação

Leucemia mielomonocítica aguda

Leucemia monoblástica aguda / monocítica

Leucemia eritrócítica aguda

Leucemia eritróide pura

Eritroleucemia, eritróide / mieloide.

Leucemia megacariótica aguda

Leucemia basofílica aguda

Panmielosis aguda com mielofibrose

5. Sarcoma mieloide

6. Proliferações mieloides relacionadas à síndrome de Down

Mielopoiese anormal transitória

Leucemia mieloide associada à síndrome de Down

Fonte:(6)

1.4 Fatores de risco

A maioria dos casos de LMA ocorre de forma esporádica em pacientes sem fatores de risco conhecidos (32). Desta forma, os motivos pelos quais certos indivíduos incorporam mutações associadas à LMA em suas células tronco hematopoiéticas são desconhecidos (17). Estudos epidemiológicos identificaram alguns fatores que aumentam o risco de LMA, embora seja importante destacar que nenhum deles representa um fator preponderante para o desenvolvimento desta doença na população. Assim, o risco de LMA é maior no gênero

masculino e em indivíduos com histórico de tabagismo (33). Em uma parcela muito pequena de pacientes com LMA são identificados fatores mais fortemente associados ao desenvolvimento de LMA a saber: síndrome mielodisplásico (SMD), exposição a benzeno, exposição a radiação e quimioterapia (21), vírus como Epstein- Barr e vírus linfotrópico de células T tipo 1 (HTLV-1) (34), além de certas doenças hereditárias como Síndrome de Down, e particularmente aquelas comprometendo genes ligados à regulação da hematopoiese ou aos processos de reparo de danos ao DNA como Anemia de Fanconi (35).

1.5 Estratificação de risco

Uma etapa importante no diagnóstico da LMA é a estratificação dos pacientes em diferentes patamares de risco (tabela 5), que se associam a sobrevida destes pacientes após o tratamento.(2,36). Em geral, uma doença de baixo risco está associada a uma sobrevivência de até 65%, de risco médio está associada a uma sobrevivência de cerca de 30%, enquanto que a de risco alto está associada à sobrevivência de menos de 10% (37). Os estratos de risco são definidos com base nas anormalidades citogenéticas e nas alterações moleculares (mutações) identificada (22). A estratificação de risco é fundamental para o planejamento terapêutico do paciente, na medida em que ferramentas de alta morbimortalidade como o transplante de células tronco hematopoiéticas é geralmente reservado para os casos de risco intermediário ou alto (38,39)

Tabela 5. Classificação de Risco Genético da LMA

Categoria de risco	Características Citogenéticas e Moleculares
Baixo risco (Favorável)	t(8;21) sem KIT mutação inv(16) sem KIT mutação t(15;17)
Risco Intermediário	Citogenéticas Sem FLT3-ITD e com mutação NPM1 ou bialélica CEBPA t (8;21) ou inv(16) com KIT mutação t (9;11) Outras citogenéticas, incluindo cariótipo normal

<p>Alto risco (desfavorável)</p>	<p>Inv(3) t(6;9); t (9;22) 11q23 anormalidades diferentes t(9;11) _5, del (5q) _7, del (7q) _17, 17p anormalidade Cariótipo normal com FLT3-IDT Mutação TP53,ASXL1 Citogenetica complexo (3 anormalidades)</p>
---	--

Fonte: (22,40)

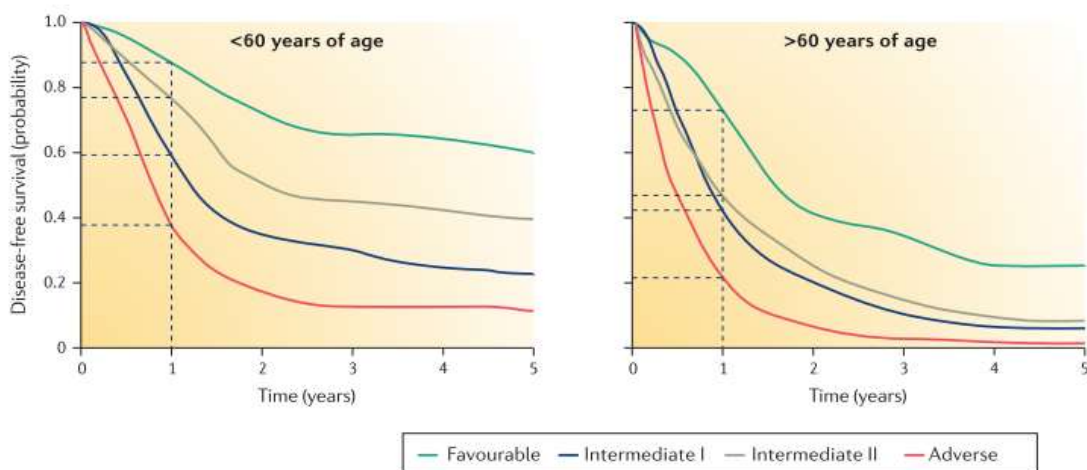


Figura 3. Cura de sobrevida livre de doença dependendo da idade e estratificação de risco.

Fonte (41)

1.6 Manifestações clínicas

A LMA frequentemente se manifesta com sinais clínicos atribuíveis à pancitopenia. A produção deficiente de células vermelhas do sangue pode levar a fraqueza, fadiga ou dispneia aos esforços, cuja magnitude depende do grau e da velocidade de instalação da anemia. Infecções, com ou sem febre, podem resultar do número insuficiente de células brancas (29). A leucopenia aumenta o risco de infecções graves, sendo responsável pela maior parte dos óbitos em pacientes com LMA. Ainda no âmbito das insuficiências medulares, a

plaquetopenia leva o maior risco de sangramentos, frequentemente fatais (10). Embora menos frequentes, coleções de células leucêmicas, tais como na leucemia cútis, sarcomas granulocíticos ou cloromas, também podem ocorrer. Essas coleções representam massas extramedulares de células neoplásicas (29). Em alguns casos, a hiperleucocitose pode levar a problemas oculares, cardíacos, pulmonares ou disfunção cerebral devido à redução do fluxo sanguíneo na microcirculação (1). A síndrome de lise tumoral é outra complicação importante da LMA, ocorrendo após o início da quimioterapia devido ao citorredução induzida (1). A maioria dos pacientes apresenta também, anorexia e perda de peso rapidamente. A linfadenopatia e a organomegalia não são tipicamente vistas (42).

1.7 Diagnóstico

Desde 2001, os critérios de diagnóstico da LMA de acordo com a OMS requerem uma contagem acima de 20% de blastos na medula óssea ou no sangue periférico, salvo nos casos que apresentam anormalidades citogenéticas recorrentes específicas para LMA, em que o diagnóstico pode ser feito com contagens de blastos inferiores (2). A imuno-coloração para mieloperoxidase é o melhor método para determinar que os blastos pertencem à linhagem mieloide, embora a imunofenotipagem por citometria de fluxo esteja ganhando cada vez mais uso neste contexto. Através deste método a linhagem mieloide dos blastos na LMA é demonstrada através dos marcadores CD33 e CD13 (38). Outros marcadores de células são expressos também dependendo do subtipo morfológico de LMA e estágio de bloqueio de diferenciação, como marcadores de diferenciação monocítica (CD4, CD14, CD11b), eritróide (CD36, CD71), e marcadores de megacariócitos (CD41a e CD61) (3,43). Como já destacado, a análise citogenética no momento do diagnóstico é um dos fatores prognósticos independentes mais importantes em pacientes com LMA, devendo ser obtido em todos os casos (30).

1.8 Tratamento

Sem tratamento, a LMA é uniformemente fatal dentro de semanas a meses (44). A estratégia terapêutica geral em pacientes com LMA não mudou substancialmente em mais de 30 anos. A avaliação inicial determina se um paciente é elegível para quimioterapia de indução intensiva ou paliativa (45). As recomendações geralmente são divididas em pacientes com menos de 60 anos e aqueles com 60 anos ou mais, e levando em consideração

citogenética e estratificação de risco que são fatores prognósticos mais importantes para prever a taxa de remissão, a recaída e a sobrevivência global (29). O transplante alogênico continua a ser a melhor chance de cura para pacientes com riscos intermediários, ou de alto risco (3).

O tratamento da LMA geralmente é dividido em 2 fases. A indução feita com citarabina (ou ara-C) e uma antraciclina (46) e tem como objetivo alcançar a remissão hematológica completa, que consiste na redução da massa tumoral a um nível não detectável ao microscópio. Ela é seguida pela consolidação, que pode ser feita através de quimioterapia em altas doses ou transplante alogênico de células tronco hematopoiéticas (TCTH). A consolidação tem por objetivo intensificar o tratamento, até a erradicação do clone leucêmico (47,48). A remissão completa é definida quando tem a obtenção de um estado morfológico sem leucemia com menos de 5% de blastos na medula, e recuperação de contagens na sangue periférico com >1.000 neutrófilos, >100.000 plaquetas e ausência doença extramedular (49,50). Para pacientes que não conseguiram remissão completa (CR) após 1 curso de quimioterapia, um segundo ciclo de indução deve ser administrado entre os dias 28 e 35 após o final do primeiro curso. Caso o paciente não responda a este segundo ciclo ele é considerado refratário ao tratamento (51).

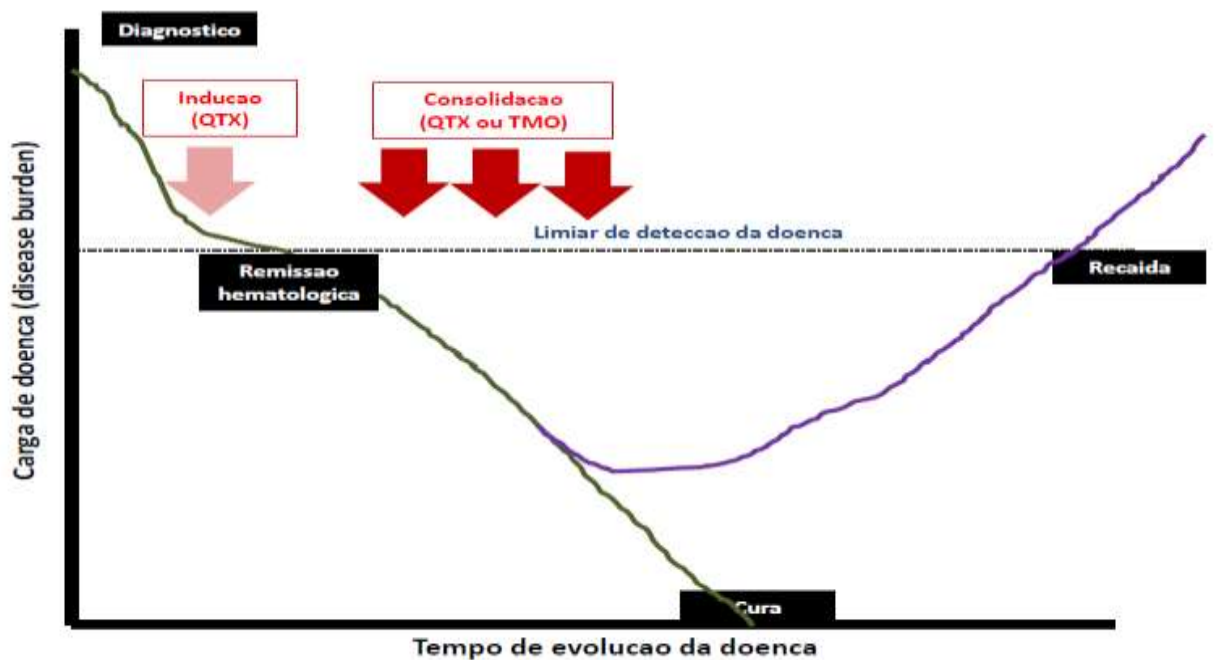


Figura 4. Tratamento da Leucemia Mieloide Aguda. Nesta figura podemos observar as duas fases do tratamento, indução e consolidação. Fonte: criado por DR Erich de Paula e Médica Stephane St pierre

O subtipo LMA-M3 se trata de forma diferente devido a descoberta da translocação e resposta genética a todo o ácido trans retinoico (ATRA), que levou a leucemia promielocítica a se tornar a primeira leucemia a ser tratada a nível molecular. A combinação de ATRA e antraciclinas aumentou a taxa de sobrevivência global (OS) para 75-80% aos 5 anos (52).

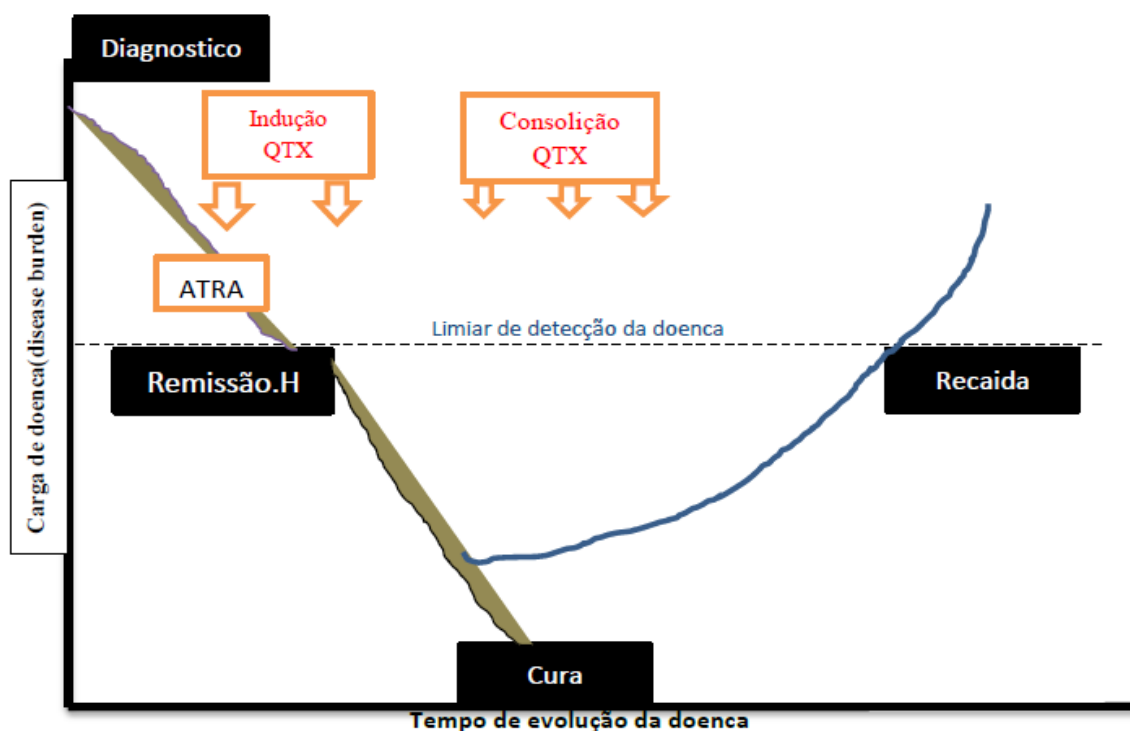


Figura 5. Tratamento da Leucemia Mieloide Aguda Promielocítica(LMA-M3). Nesta figura podemos observar as duas fases do tratamento. Na indução feito pelo ATRA junto com Quimioterapia seguida pela consolidação. Fonte.Creado por DR Erich de Paula e Médica Stephane St pierre.

Em geral, pacientes mais idosos (acima de 60 a 65 anos) com comorbidades e má performance status (PS) são elegíveis para quimioterapia não intensiva (paliativa) (32). O "Performance status" ou estado de desempenho é uma escala de critérios usados para avaliar o bem-estar físico geral de um paciente, avaliar como a doença afeta as habilidades diárias de vida do paciente e determinar se os pacientes se beneficiarão da terapia (anexo1) (55,56). O monitoramento de doença residual mínima (DRM) em LMA com marcadores moleculares específicos permite a identificação de pacientes com alto risco de recaída, mas ainda é pouco realizado (53). A morbidade e a mortalidade em pacientes com LMA é

predominantemente relacionada a doença primária refratária e recidiva (11). A porcentagem de sobrevivência em pacientes adultos de 60 anos ou menos varia de 35 a 40%. Para pacientes acima de 60 anos, esta taxa é de apenas 5 a 15%.(11,39).

1.9 Fatores Prognósticos

Os fatores prognósticos podem ser subdivididos naqueles que estão relacionados ao paciente e aqueles que estão relacionados à doença (54). Os fatores associados ao paciente são idade avançada, comorbidades e o chamado “performance status” ou estado de desempenho (39). Já os fatores relacionados à doença incluem contagem de blastos, a contagem de glóbulos brancos no momento do diagnóstico, síndrome mielodisplásica prévia ou terapia citotóxica para outra doença, além de algumas alterações moleculares de mau prognóstico (32,39). Como já citamos a avaliação de lesões genéticas tanto microscópicas (cariótipo) quanto submicroscópicas (por técnicas de PCR ou sequenciamento) são importantes determinantes do prognóstico do paciente (20).

2. OBJETIVOS

2.1. Objetivo geral

- Descrever o perfil demográfico, epidemiológico, clínico e laboratorial dos pacientes com LMA diagnosticados no HEMOAM entre Janeiro de 2013 e Dezembro de 2017.

2.2 Objetivos específicos

- Analisar as características demográficas e epidemiológicas da população do estudo.
- Traçar as características clínicas e hematológicas ao diagnóstico.
- Analisar as características citogenéticas e imunofenotípicas da LMA na população do estudo.
- Descrever as linhas de tratamento utilizadas no HEMOAM para LMA na população do estudo.
- Caracterizar os principais desfechos clínicos da LMA na população do estudo, como:
 - o Mortalidade relacionada à indução.
 - o Sobrevida global em um ano.
 - o Sobrevida livre de doença em 1 ano.
 - o Correlacionar os dados clínicos e laboratoriais com os desfechos.
- Analisar o perfil clínica e epidemiológico do Amazonas em relação a outras populações do mundo.

3. MATERIAS E MÉTODOS

3.1 Aspectos éticos da pesquisa

Este estudo tem natureza retrospectiva e observacional, e utilizou dados epidemiológicos e clínicos obtidos dos prontuários dos pacientes cadastrados no HEMOAM. Os procedimentos do estudo foram realizados apenas após a aprovação pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Instituição (CAAE: 84083318.3.0000.0009). Todos os dados foram manejados e analisados de forma anônima, sem identificação nominal dos participantes da pesquisa; os resultados decorrentes do estudo são apresentados de forma agregada, não permitindo a identificação individual dos participantes.

3.2 Desenho geral do estudo

Trata-se de um estudo de coorte transversal dos pacientes com diagnóstico de leucemia mieloide aguda no Estado de Amazonas tratados no HEMOAM no período de 1^o janeiro de 2013 a 31 de dezembro 2017. Todos os dados sobre os aspectos epidemiológicos e clínicos foram coletados dos prontuários físicos e eletrônicos da instituição. Os resultados não encontrados no prontuários foram buscados diretamente nos respectivos laboratórios como os de citogenética e imunofenotipagem. O levantamento de dados (close data base) foi até 30/06/18. Foram excluídos os pacientes cujos prontuários não foram achados, e pacientes que foram transferidos para outros centros por petição da família. A coleta de dados foi feita através de um formulário individual, em que todos os dados de interesse estão listados. Os dados de interesses contemplam os seguintes aspectos: dados demográficos, socioeconômicos, dados clínicos, dados laboratoriais, avaliação medular, tratamento, desfechos clínicos. Em seguida, os dados são tabulados em planilha do Excel para posterior análise.

3.2.1 Análise de dados

Os dados clínicos e epidemiológicos da população estudada são descritos através de medidas de tendência central (média e mediana) e medidas de dispersão (desvio padrão, mínimo, máximo e percentis) conforme indicado no texto ou nas tabelas. Análises de sobrevida são feitas através das curvas de Kaplan Meyer. As curvas de sobrevida também foram correlacionadas com determinados fatores prognósticos, como relatado na literatura, tais como a idade ao diagnóstico, classificação FAB, citogenética, contagem de leucócitos no diagnóstico, tipo de LMA (primária e secundária). Os testes são realizados utilizando o programa GraphPad Prism. Nível de significância $< 0,05$ e considerado, a análise comparativa das curvas também incluiu o Odds Ratio (OR) com respectivos intervalos de confiança de 95% (95% CI). Para comparar as curvas de sobrevida com idade, foi feito dos grupos acima e abaixo de 60 anos. Também para comparar com tipo de evolução de LMA, foi feito dos grupos: grupo I (LMA primária) e grupo II (LMA secundária). Com respeito a comparação com citogenética foi feito 2 grupos: grupo I (baixo e risco intermediário) e grupo II (alto risco). Para a comparação com a classificação FAB, os pacientes foram divididos em três grupos: grupo I (FAB M0 – M2), grupo II (FAB M3) e grupo III (FAB M4-M7). As comparações com dados laboratoriais como contagem de leucócitos ao diagnóstico foi realizada com ponto de corte determinado para a população de estudo. A curva de sobrevida global também foi correlacionada com transplante medula óssea, em relação à comparação sobrevida global com TMO foram feitos 2 grupos: grupo I (pacientes que fez TMO) e grupo II (pacientes que não fez). No levantamento de dados houveram 34 pacientes sem informação sobre seguimento. O serviço social da instituição investigou e após contato com a família verificaram que todos os pacientes foram a óbito. Desta forma foram consideradas essas informações para este estudo. Houve algumas informações não encontradas nos prontuários dos pacientes, e portanto foram considerados os resultados encontrados, o que comprova as limitações dos estudos retrospectivos

3.3 População do estudo

Para este estudo foram considerados elegíveis todos os pacientes com diagnóstico de LMA entre Janeiro de 2013 a Dezembro de 2017

Critérios de inclusão

- Paciente com diagnóstico de LMA cadastrados e acompanhados no HEMOAM.

Critérios de exclusão

- Pacientes cujos dados clínicos ou laboratoriais não permitam a confirmação do diagnóstico de LMA.
- Pacientes não exclusivamente tratados e acompanhados no Hemoam

3.4 Definições

- Mortalidade relacionada a indução: Morte antes de 4 semanas (28 dias) desde o início da indução(To & Editor, 2015).
- Sobrevida global :Tempo de sobrevida entre a data do diagnóstico e o óbito ou último momento de acompanhamento(24).
- Sobrevida livre de doença:Tempo entre a remissão completa até a recidiva ou último momento de seguimento (24)

4.RESULTADOS

Houveram 194 pacientes diagnosticados com LMA de janeiro 2013 a dezembro 2017. Isto representou uma incidência estimada de 0,97 casos por 100.000 habitantes por ano na população do Amazonas. A incidência estimada por grupos etários é mostrada na figura 7 . Os registros médicos de 9 pacientes não foram recuperados para a revisão detalhada; Ainda outros 6 pacientes pediram transferência para outros hospitais para tratamento na rede particular. por iso, esses pacientes foram excluídos de nosso estudo (figura 6).

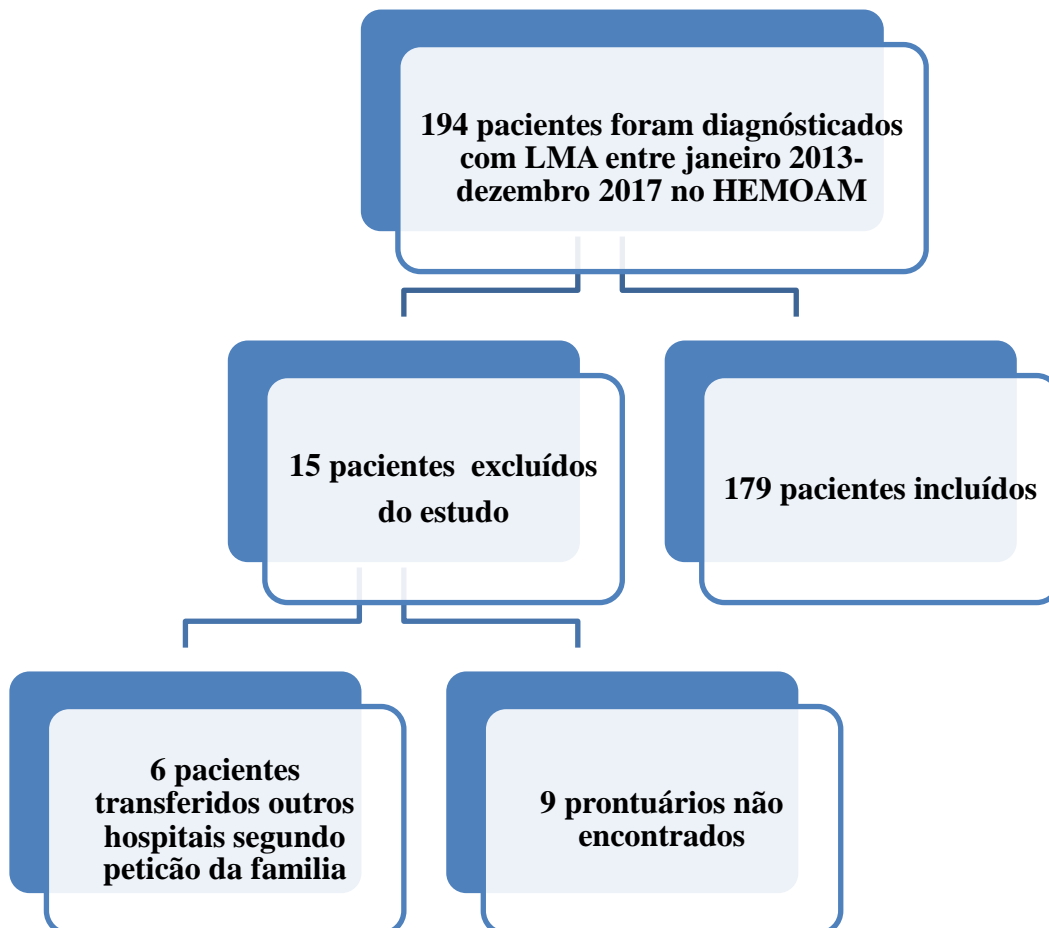


Figura 6. Fluxograma usado para selecionar a população do estudo.

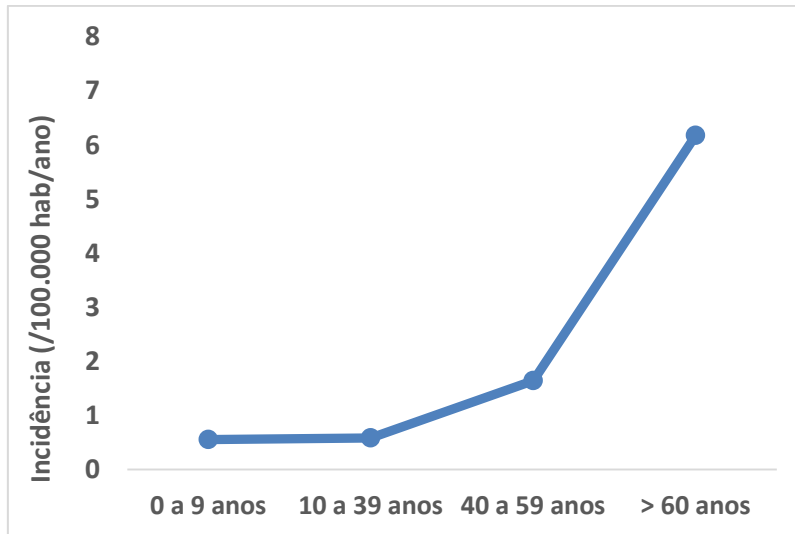


Figura 7. incidência estimada por grupos etários (n=194)

Dados demográficos e socio-economicos

Dos 179 pacientes com LMA, 74,30% eram adultos e do total de pacientes, 53,63% eram do sexo masculino. Todos os dados demográficos e socioeconômico dos pacientes são mostrados nas tabelas 1 e 2 respectivamente. A frequência relativa por faixa etária é mostrada na figura 8.

Tabela 6. Características demográficas da população do estudo

Parâmetros demográficos (n=179)	
Idade, mediana (intervalo), anos.	46 (0,01- 91)
Distribuição por idade, (n=179)	
0 – 17 anos	46 (25,69%)
18 – 40 anos	30 (16,75%)
41 – 65 anos	61(34,07%)
Maior que 65 anos	42 (23,46%)
Sexo, masculino/feminino	96/83

Raça (n=179)	
Não branca (Parda,Negra, indígena) n (%)	127(70, 94%)
Branca, n (%)	24 (13, 40%)
Não registrado, n (%)	28 (15, 64%)
Estado civil (n=179)	
Solteiro, n(%)	48 (26,81%)
Casado, n(%)	44 (24,58%)
União livre, n(%)	7 (3,91%)
Divorciado, n(%)	4 (2,23%)
Viúvo, n(%)	15 (8,37%)
Não registrado, n (%)	61 (34,07%)
Naturalidade (n=179)	
Manaus, n (%)	80 (44,69%)
Interior do AM, n (%)	73 (40,78%)
Outros estados, n (%)	26 (14,52%)
Procedência, (n= 179)	
Manaus, n (%)	129 (72,06%)
Interior do AM, n (%)	42 (23,46%)
Outros estados, n (%)	8 (4,46%)

Tabela 7. Dados socioeconômicos

Dados Socioeconômicos(n=179)	
Escolaridade (n=179)	
Creche/pré-escola, n (%)	0 (0%)
Ensino fundamental incompleto, n (%)	12(6,70%)
Ensino fundamental completo, n (%)	0 (0%)
Ensino médio incompleto, n (%)	4 (2,23%)
Ensino médio completo, n (%)	6 (3,35%)
Ensino superior incompleto, n (%)	0 (0%)
Ensino superior completo, n (%)	1(0,55%)
Sem estudo, n (%)	1(0,55%)
Não registrado, n (%)	155(86,59%)
Convênio (n= 179)	
SUS	169 (94,41%)
Particular	10 (5,58%)
Ocupação (pacientes >3 anos; n= 171)	
Empregado, n (%)	52 (30,40%)
Desempregado, n (%)	1(0,58%)
Estudante, n (%)	17 (9,94%)
Aposentado, n (%)	15 (8,77%)
Outros,n(%)	12 (7,01%)
Não registrado, n (%)	74 (43,27%)

Aspectos clínicos

Dados sobre o diagnóstico e as características clínicas dos pacientes são mostrados na Tabela 3 e 4. Na figura 8 as manifestações clínicas ao diagnóstico. Foi considerado "n" diferente devido a falta da primeira evolução clínica de alguns pacientes para avaliar manifestações ao diagnóstico, performance status, contexto do diagnóstico, e comorbidade. Sendo considerados os dados encontrados.

Tabela 8. Informações sobre o diagnóstico inicial da Leucemia Mieloide Aguda

Diagnóstico da LMA	
Contexto/motivo do diagnóstico (n= 175)	
Sintomas n (%)	154(88%)
Achado de exame n (%)	1 (0,57%)
Acompanhamento de outras doenças n (%)	20 (11,42%)
Tipo de LMA (n=179)	
De novo, n (%)	160 (89,38%)
Secundário, n (%)	19 (10,61%)
LMC	4 (21,05%)
SMD	10 (52,63%)
MIELOFIBROSE	2 (10,52%)
ANEMIA APLASTICA	1 (5,26%)
SINDROME DOWNM	1 (5,26%)
LLA POS-TRANSPLANTADO	1 (5,26%)
Local do diagnostico (n=179)	
HEMOAM n (%)	175 (97,76%)
Outros locais n (%)	4 (2,23%)

Tabela 9. Dados clínicos ao diagnóstico sobre a população de estudo.

Performance status (escore ECOG) (n=174)	
0 <input type="checkbox"/> Paciente Totalmente ativo, capaz de realizar todo sem restrições.	1(0,57%)
1 <input type="checkbox"/> Restringido em atividade física extenuante, mas ambulatorio e capaz de realizar trabalhos de natureza leve ou sedentário.	32 (18,39%)
2 <input type="checkbox"/> Ambulatorio e capaz de todos os cuidados pessoais, mas incapaz de realizar qualquer atividade de trabalho.	80 (45,97%)
3 <input type="checkbox"/> Atividade limitada, paciente confinado à cama ou cadeira mais de 50% das horas de vigília.	41(23,56%)
4 <input type="checkbox"/> Completamente inativo. Não pode cuidar de si mesmo. Totalmente confinado à cama ou cadeira	20(11,49%)
5 <input type="checkbox"/> Paciente moribundo	0 (0%)
Comorbidades (n=174)	
Sim n (%)	45(25,86%)
Não (%)	129(74,13%)

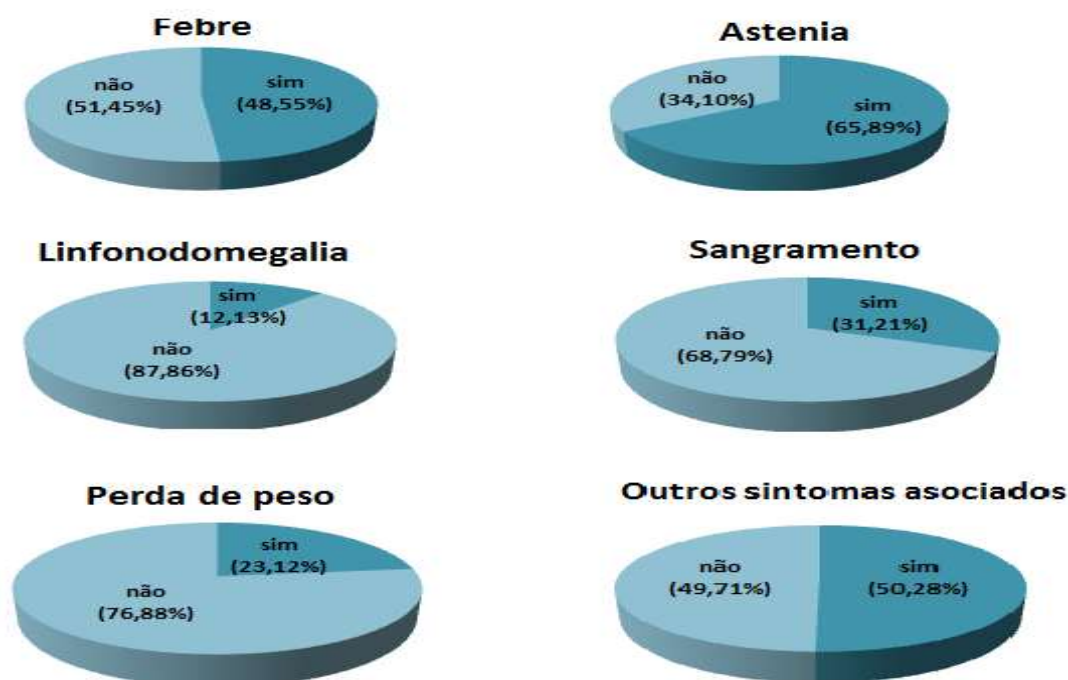


Figura 8. Frequência das principais manifestações clínicas ao diagnóstico na população do estudo. A figura ilustra a frequência relatada das principais manifestações clínicas ao diagnóstico.

Resultado mielograma e classificação FAB

O diagnóstico morfológico foi estabelecido de acordo com os critérios FAB e o imunofenotipagem através da técnica imunoenzimática utilizando um amplo painel de anticorpos monoclonais contra antígenos. Dos 179, houve 90 pacientes que não tinham classificação descrita, então foram considerados os 89 resultados disponíveis. Houveram 85 pacientes com laudo descritivo do mielograma. Os subtipos FAB mais frequente na população do Amazonas é monocítica com 28,08%, seguido do promielocítica em 19,10% dos casos. Todos os resultados são mostrados na tabela 10.

Tabela 10. FAB classificação e mielograma

FAB classificação(n=90)	
M0	4 (4,44%)
M1	9 (10%)
M2	11 (12,22%)
M3	17 (18,88%)
M4	11 (12,22%)
M4e	1(1,11%)
M5	14(15,55%)
M5a	7(7,77%)
M5b	4(4,44%)
M6	2 (2,22%)
M7	8 (8,88%)
Inconclusivo M2/M4	2 (2,22%)
Achados do mielograma (n= 85)	
1. Porcentagem de blastos:(media e desvio padrão)	(63,24 e 25,98)
2. Presença de displasia em outras series, n (%)	
Serie granulocítica	8(9,41%)
Serie eritróide	3(3,52%)
Serie megacariocítica	0

Citogenética

A citogenética é um exame fundamental no prognóstico da LMA, dependendo do tipo de alteração como anormalidades cromossômicas caracterizadas por translocações balanceadas, perda e ganho de cromossomos influenciam na sobrevivência do paciente.

Dos 179 pacientes foram encontrados os resultados de cariótipo de 88. O restante, a maioria tiveram coleta de amostra, porém não havia resultado relatado, e outros não fizeram. Dentro dos resultados liberados, 13 pacientes fizeram porém não houve metáfase e não

puderam ser estudados,foi considerado somente os 75 resultados restantes.A grande maioria dos pacientes(68%) estão sobre risco intermediarios. As categorias de riscos das alterações citogenéticas são mostradas na tabela 11.

O estudo da citogenética dos pacientes (n =75) mostra alterações recorrentes em 50,66% dos casos (n=38). Nos cariótipos alterados, translocações cromossômicas foram identificadas em aproximadamente 52,63 % (n=20). A alteração mais frequente foi a T(15,17) em 6 pacientes.Outros distúrbios genéticos encontrados foram trissomia do cromossomo 8 e DELL 11 visto em 5 pacientes, t (8; 21) e +21 visto em 4 pacientes,inv16 visto em 3 pacientes, t(9; 22) visto em 2 pacientes. Hiperdiploidia mn = 50 e 49-54 foi encontrado em 4 pacientes com incidência de 10,52%. A descrição de todas as alterações é mostrada no anexo2.

Tabela 11. Dados sobre Riscos citogenéticas

Categorias de Riscos (n=75)	
Baixo risco	6(8%)
Risco intermediário	51(68%)
Alto risco	18(24%)

Imunofenotipagem

Os blastos apresentam características clínicas, morfológicas, imunológicas e moleculares variadas e exibem padrões característicos de expressão do antígeno de superfície. A imunofenotipagem por citometria de fluxo é uma ferramenta crucial para classificar linhagens dos blastos. Nosso estudo teve confrontação em alguns casos entre citologia e imunofenotipagem. Foram encontrados 2 casos onde a citologia fechou como LLA,porém imunofenotipagem fechou como LMA. Neste sentido se pode ver a importância da imunofenotipagem no diagnóstico de Leucemias Agudas,e permite uma melhor distinção entre os diferentes tipos de Leucemias Agudas. Neste estudo foram encontrados resultados de imunofenotipagem de 170 pacientes. Nove (9) pacientes restantes, 3 tinham aspirado de medula vazia, 1 amostra sempre coagulava, 1 com imunofenotipagem inconclusivo, então

não tiveram o exame de imunofenotipagem concluído ao diagnóstico. Nestes casos foram realizado biópsia e imuno-histoquímica. Outros 4 pacientes que não tiveram registro da imunofenotipagem localizado nos prontuários e no livro de laboratório de imunofenotipagem. Os dados são mostrada na tabela 12 e anexo 3 e 4.

Tabela 12. Dados sobre imunofenotipagem (n=170)

Anticorpos	LMA		LAB	
	N casos total	n(%) casos positivo	N casos total	n(%) casos positivo
	165		05	
Linhagem B				
CD 79 ^a		3(1,81)		2(40)
CD 19		8(4,84)		2
CD 20		0		0
CD 22		0		2
CD10		0		1
KAPPA		0		0
LAMBDA		0		0
Linhagem T				
CD 3		0		2
CD 2		10(6,06)		1(20)
CD 5		0		1
CD 7		27(16,36)		3(60)
CD 1 ^a		0		0
CD 4		54(32,72)		0
CD 8		0		0

Celulas NK		
CD 56	43(26,06)	0
Imaturidade celular		
HLA-DR	114(69,09)	3
CD 34	98(59,39)	4(80)
TDT	1(0,60)	2
Linhagem Mieloide		
MPO	137(83,03)	4
CD 13	151(91,51)	3
CD 33	141(85,45)	3
CD 65	27(16,36)	0
CD 15	39(23,63)	0
CD 11C	19(11,51)	1
CD 14	29(17,57)	0
CD 64	76(46,06)	1
CD 41	6(3,63)	0
CD 61	6(3,63)	0
CD 117	119(72,12)	3
Glicoforina A	0	0

LMA: Leucemia mieloide aguda ; LAB:Leucemia aguda bifenotipica

Como pode ser verificado na tabela, o CD 13 foi o marcador mais frequente sendo expresso em 151(91,51%) dos 165 casos. O CD 33 foi segundo marcador mais frequente expresso em 141(85,45%), seguido do MPO em 137(83,03%), CD 117 em 119(72,12%). Outros antígenos associados a linhagem mieloide, e os mais específicos da linhagem

megacariocítica(CD41,CD61) foram encontrados menos frequentemente. Dos antígenos associados a imaturidade celular,o HLADR foi o mais frequente em 69,09%.

Vários imunofenótipos de blastos de LMA mostram expressão de marcadores de antígenos incomuns,antígenos CD que não são da linhagem específica chamado marcadores aberrante. Em nosso estudo a frequência dos antígenos leucocitários de superfície são mostrada na tabela 13 e anexo 3.

Tabela 13. Padrões de expressão de marcadores dos antígenos de superfície na LMA

	Numero de casos	Casos antígenos aberrantes	Casos antígenos convencionais
LMA	165	89 (53,93%)	76(46,07%)

Um total de 89(53,93%) casos apresentam coexpressão linfóide T ou B. Sendo o CD7 seguido do CD2 mais expressados na linhagem linfóide T e CD19 na linhagem linfóide B. O CD4 foi visto em 54(32,72%). No entanto, o CD4 não deve ser considerado um antígeno associado a linhagem T, uma vez que está presente na linhagem mieloide e monocítica.

No total 10 pacientes(6,06%) apresentam expressão aberrante da linhagem linfóide B, sendo 1 paciente com expressão do CD 19 e CD 79^a. No total 79 pacientes (47,87%) apresentam expressão da linhagem T, foi visto na análise que tiveram pacientes que expressavam mais de um(1) antígeno aberrante. Com a imunofenotipagem, foram encontrados 5 casos de Leucemia bifenotípica (LAB).

Parâmetros Laboratoriais

Em relação aos parâmetros laboratoriais ao diagnóstico, os dados hematológicos da população do estudo são mostrados na figura 9, e os dados bioquímicos nas figuras 10 e 11.

No levantamento de dados consideramos o primeiro hemograma realizado no Hemoam, e primeiros resultados bioquímicos iniciais que fizeram também no Hemoam. Não foi encontrado o primeiro hemograma de 4 pacientes. As análises foram realizadas com os resultados achados.

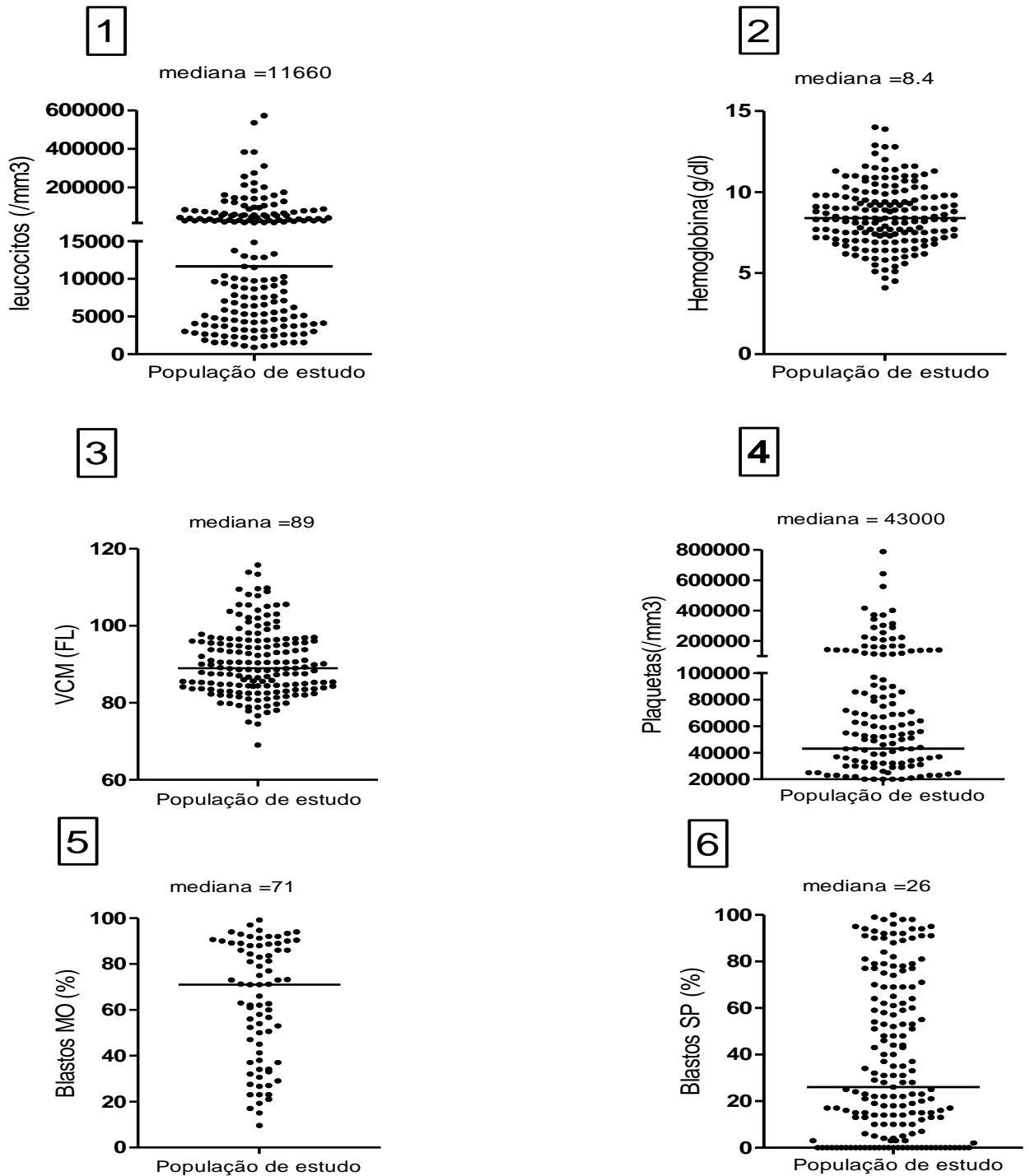


Figura 9. Parâmetros hematológicos. Na figura são demonstrados os valores de leucócitos totais (1), hemoglobina (2), VCM (3), hematócrito (4), plaquetas (5), blastos MO (6), blastos (7). As barras horizontais indicam a mediana de cada parâmetro na população de estudo.

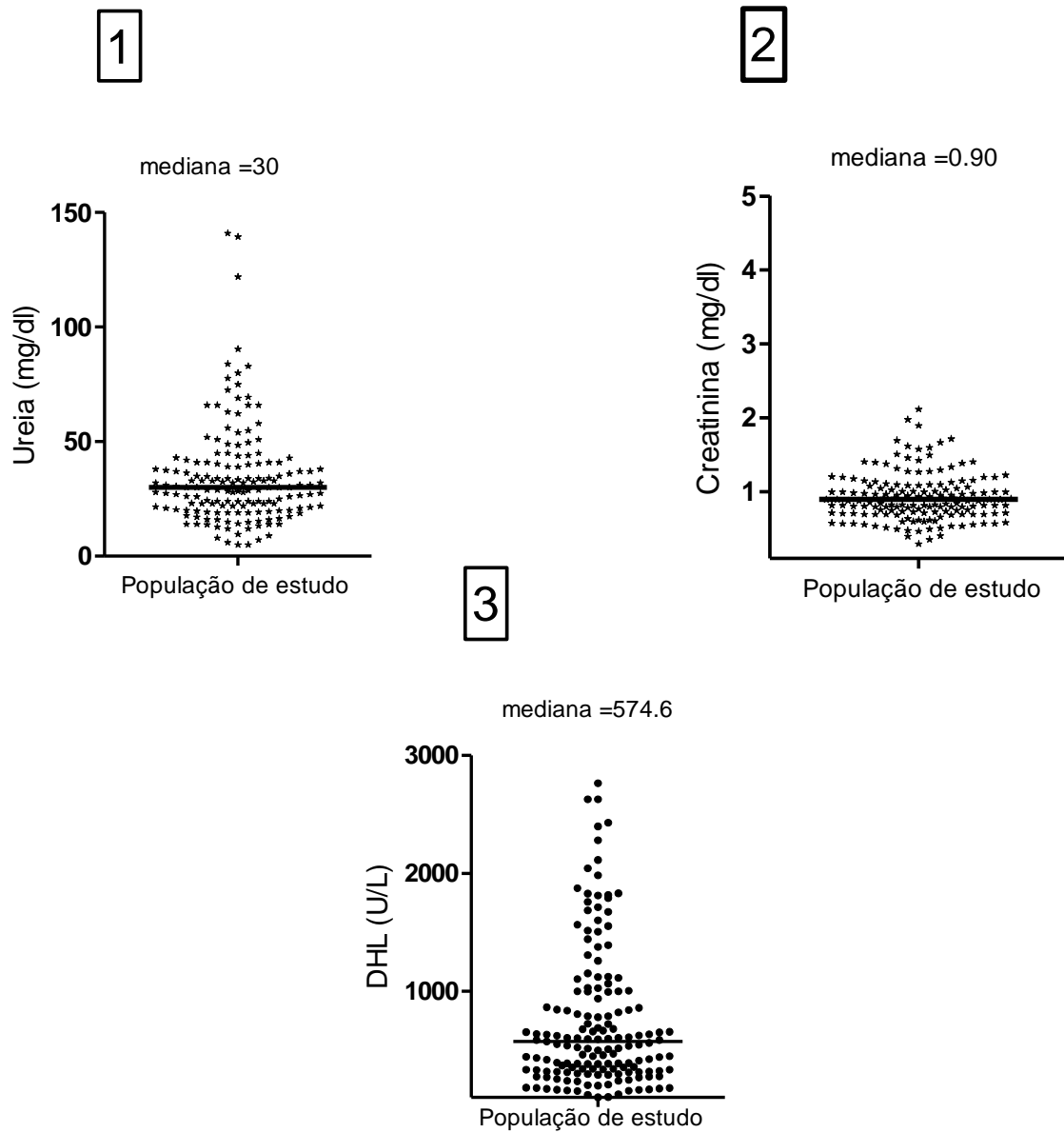


Figura 10. Parâmetros bioquímicos. Na figura são demonstrados os valores de Uréia (1), Creatinina (2), LDH (3). As barras horizontais indicam a mediana de cada parâmetro na população de estudo.

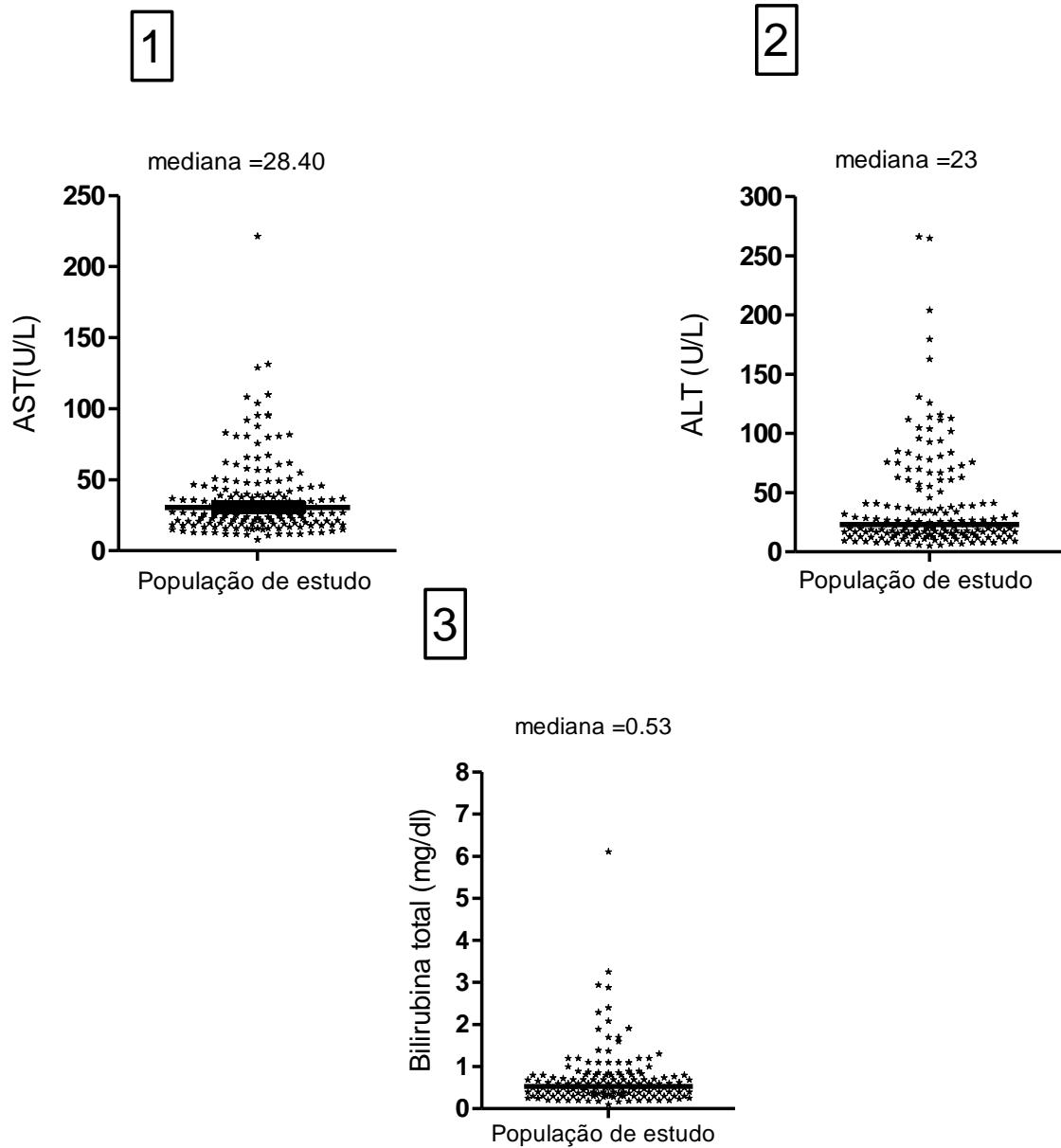


Figura 11. Parâmetros bioquímicos. Na figura são demonstrados os valores de AST (1), ALT (2), bilirrubina totais (3). As barras horizontais indicam a mediana de cada parâmetro na população de estudo.

Tratamento e Desfecho**Tabela 14.** Tratamento e reposta ao tratamento

	Crianças					Adultos			Total
Linhas de tratamento	BFM 83	BFM 04	NOPOH04	LMAYO 04	GBTLI 09	3+7	AIDA	ARAC+M	
Quimioterapia com intenção curativo	10(7,46%)	18(13,43%)	1(0,74%)	5(3,73%)	1(0,74%)	86(64,17%)	12(8,95%)	1(0,74%)	134
Paliativo	0 (%)					17(100%)			17
1ª Remissão apos indução	5 (6,75%)	14(18,91%)	1(1,35%)	3(4,05%)	0	42(56,75%)	8(10,81%)	1(1,35%)	74
consolidação	5(6,84%)	14(19,17%)	1(1,36%)	3(4,10%)	0	41(56,16%)	8(10,95%)	0	73
Refractaria a indução	0	3(20%)	0	0	0	11(73,33%)	1(6,66%)	0	15
1ª Recaida	2 (%)	5(%)	1(%)	2(%)	0	32(%)	2(%)	0	44
TMO	5(55,55%)					4(44,44%)			9

Tabela 15. Status ultima avaliação

Status na última avaliação	n= 179
Remissão	43 (24,02%)
Refrataria/recaída/doença ativa	102(56,98%)
Sem informação (paciente com qt em curso/ ou aplasia pos-qt)	34 (18,99%)

Dos 179 pacientes diagnosticados com LMA, um total de 134 pacientes foram submetido a quimioterapia de indução, 17 fizeram tratamento paliativo devido a performance status ruim. Dos 28 pacientes restantes, 11 foram a óbito ao diagnóstico, 11 sem informação do porque não fizeram, 2 pacientes recusaram terapia intensiva e 4 além de ser idosos tiveram outras comorbidades que interferem, por esta razão fizeram somente tratamento de suporte.

Dos 134 pacientes submetidos a indução, 74 entraram em remissão, a maioria após o segundo (2) ciclo de indução. Nem todos os pacientes que remitiram foram para consolidação, como a doença tem alta taxa de complicações (como infecção) no período de aplasia o qual pode levar o paciente a óbito. No adulto o protocolo mais usado é 3+7, seguido de AIDA para LMA M3. Nas crianças foi o protocolo de BFM 2004 o mais usado. Durante a terapia de primeira linha, 9 dos pacientes foram submetidos ao transplante alogênico de células-tronco hematopoiéticas. Pacientes refratários à indução foi submetido a outros protocolos como FLAG-IDA ou MEC. Pacientes com recaídas dependendo do tempo, ou seja se é recaída precoce fizeram outro protocolo ou repetiu o mesmo protocolo se foi tardia. Na população de estudo do nosso trabalho 67,59% dos pacientes foram a óbito.

Tabela 16. Desfecho

desfecho	N=179
Vivo/óbito	58 (32,40%) /121 (67,59%)
Mortalidade relacionado a indução	27 (15,08%)
Sobrevida global em 1 ano	56 (31,28%)
Sobrevida livre de doença em 1 ano	8(4,46%)

A curva de sobrevida global da população de estudo são representados na figura 12.

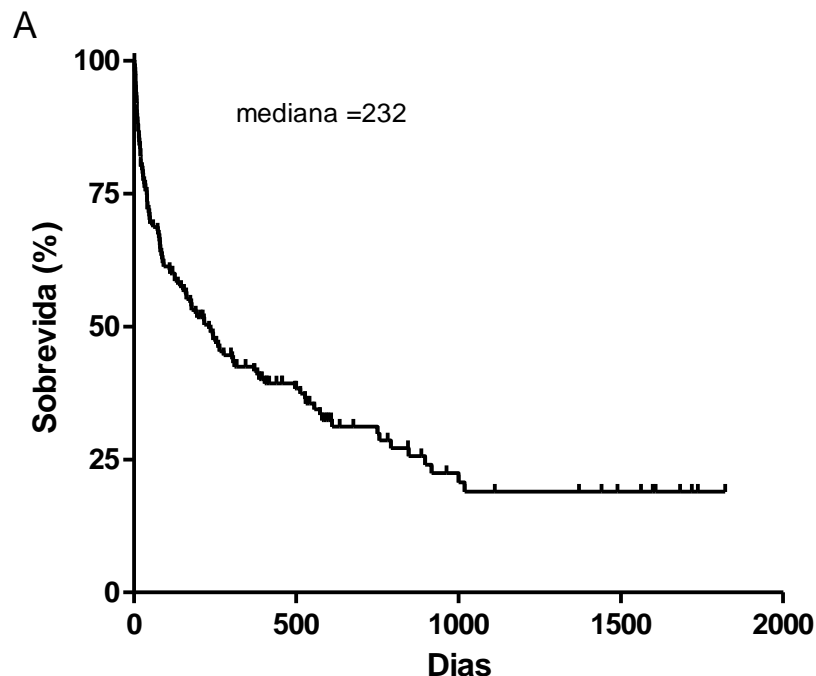


Figura 12. Curva de Kaplan-Meier de sobrevida global

A curva de sobrevida global foi correlacionada com certos fatores prognósticos, tais como idade ao diagnóstico, citogenética, tipo de LMA (novo ou secundário), contagem de leucócitos no diagnóstico, e classificação FAB. Uma comparação de diferentes curvas foi realizada usando o teste log-rank e as diferenças com valor de $p < 0,05$ foram consideradas estatisticamente significativas. A análise comparativa das curvas também incluiu a Odds Ratio (OR) com respectivos intervalos de confiança de 95% (IC95%). Figura 13 e 14 respectivamente. Também foi correlacionado a curva de sobrevida global com TMO (figura 15).

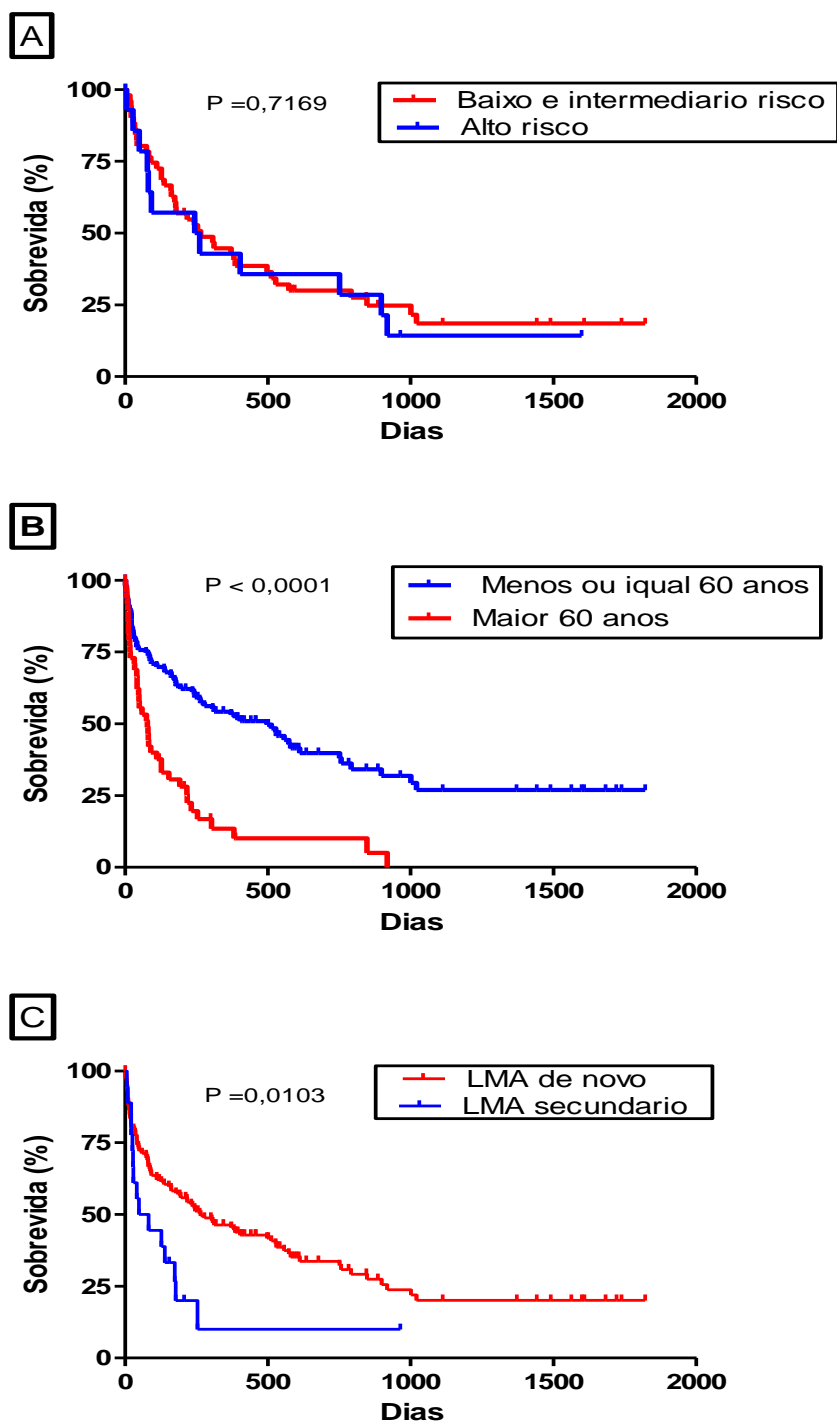


Figura 13. A) Sobrevida global em relação a citogenética. B) Sobrevida global em relação a idade. C) Sobrevida global em relação a tipo de Leucemia Mieloide Aguda.

Não houve diferença estatisticamente significativa quando comparadas a curva de sobrevivida global (Figura A) relacionada à citogenética, (sobrevida mediana de 264 dias para o grupo baixo e intermediário risco versus 252 dias para o grupo alto risco; p-valor = 0,7169; OR =

0,8832; 95%IC = 0,4512-1,729). Este estudo encontrou uma sobrevida global significativamente maior no grupo com menos de 60 anos de idade, com um tempo médio de sobrevida de 496 dias versus 77 dias para os pacientes acima de 60 anos (p-valor < 0,0001; OR = 0,2774; 95%IC = 0,1691-0,4551). Também, houve significância estatística com o grupo de pacientes com LMA de novo comparada com pacientes com LMA secundário (sobrevida mediana de 264 dias para o grupo LMA de novo versus 65 dias para o grupo LMA secundário; p-valor = 0,0103; OR = 0,3858; 95%IC = 0,1864-0,7983) (figura13).

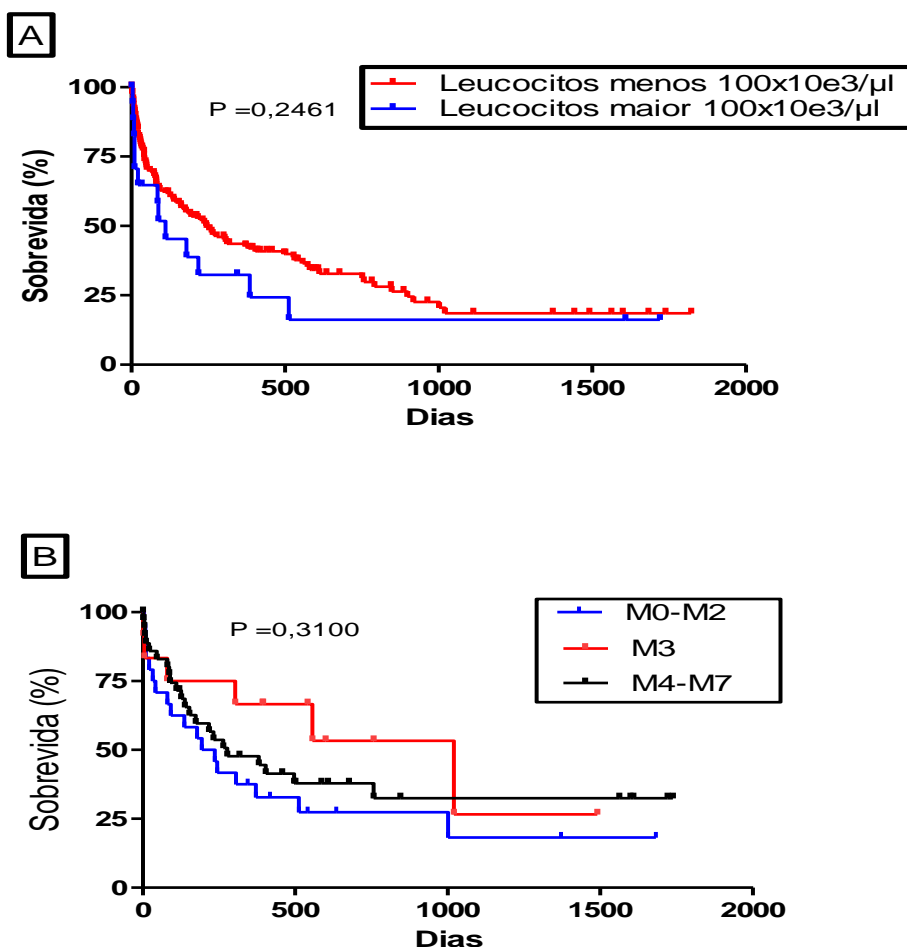


Figura 14. A) Sobrevida global em relação aos leucócitos ao diagnóstico. B) Sobrevida global em relação a classificação FAB.

Em nosso trabalho não foi observado diferença estatisticamente significativa quando comparadas as curvas de sobrevida global com a contagem dos leucócitos ao diagnóstico acima e abaixo do ponto de corte determinado para a população de estudo, com p-valor 0,2461, a sobrevida mediana para grupo menos de 100x10e3/μl leucócitos é de 244 dias versus

11 dias para o grupo com mais de $100 \times 10^3/\mu\text{l}$ leucócitos. Apenas 89 dos resultados da classificação FAB foram obtidos, 2 tinham situação inconclusiva, desta forma foram considerados os 87 resultados subclassificados. A curva de sobrevida global comparadas com 3 grupos M0-M2, M3 e M4-M7 não demonstrou significância estatística com *p*-valor 0,3100, com sobrevida mediana para cada grupo respectivamente de 215 dias versus 1019 dias versus 277 dias (figura 14).

A curva de sobrevida global foi correlacionada com pacientes que fizeram consolidação com TMO ou não.

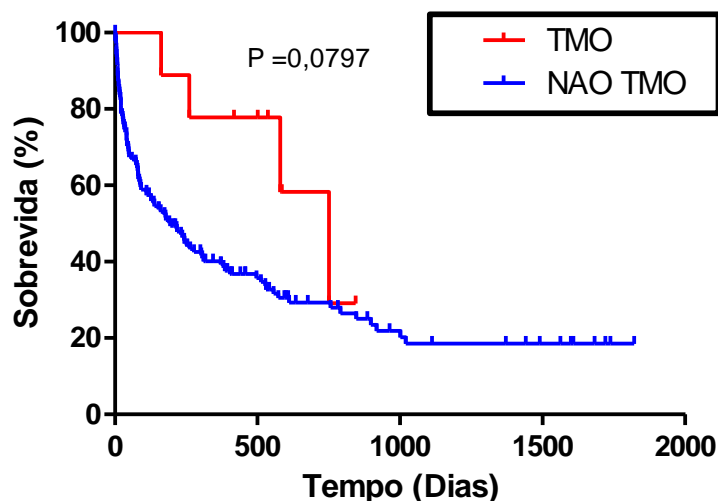


Figura 15. Sobrevida global em relação à TMO.

Não houve diferença estatisticamente significativa quando comparadas as curvas de sobrevida global com TMO com *p*-valor 0,0797, porém a sobrevivência global difere entre o grupo de paciente que fez TMO (OS=750 dias) e pacientes que não fizeram (OS=194 dias).

5.DISSCUSSÃO

A LMA é uma neoplasia clonal agressiva, resultando da proliferação anormal de células mieloides imaturas na medula óssea, com alta morbidade e mortalidade. Neste estudo nós avaliamos um amplo painel de dados epidemiológicos e clínicos de pacientes com LMA acompanhados no único serviço público responsável pelo seguimento destes pacientes no estado do Amazonas, em um período de 5 anos (2013 a 2017). Este desenho nos permitiu traçar um panorama relativamente completo das características desta doença nesta região do Brasil. Neste sentido, nossos dados são inéditos e permitem diversas análises interessantes sobre a LMA no Brasil e nesta região. Um aspecto que fortalece muito a qualidade de nossos dados consiste no fato de que, ao contrário de muitas outras regiões do país onde a LMA é assistida em diversos centros, nosso estudo incluiu de fato todos os pacientes diagnosticados com LMA em nosso estado durante estes 5 anos. Isto nos permitiu gerar dados que podem ser considerados representativos de uma população, minimizando vieses de seleção.

Na literatura a incidência anual de LMA é de 3-4 casos/100.000 habitantes por ano, variando conforme a idade, e com um aumento em pacientes mais idosos (58). Segundo dados do INCA, para o Brasil, estimam-se 5.940 casos novos de leucemia em homens e 4.860 em mulheres para cada ano. Esses valores correspondem a um risco estimado de 5,75 casos novos a cada 100 mil homens e 4,56 casos novos para cada 100 mil mulheres (12). Ainda de acordo com o INCA, no Amazonas a incidência de leucemia é de 4,26 casos/100 mil em homens e 2,46 casos/100mil em mulheres (12). Infelizmente os dados do INCA são dados para todos os tipos de leucemia, incluindo as formas crônicas, e, portanto pouco úteis para a avaliação epidemiológica das LMA.

Um dos dados de interesse de nosso estudo foi uma estimativa da incidência apenas de LMA no Amazonas. Esta incidência global (para todas as idades) foi de 0,97/100.000 habitantes por ano, o que é compatível com os dados internacionais. Este valor é também semelhante aos mostrados em um estudo realizado no Rio grande do sul onde a incidência foi de 1,1/100.000 habitantes (59).

Dados obtidos em países desenvolvidos sugerem que a incidência de LMA está aumentando (60), com relatos de incidências bastante elevadas nos Estados Unidos (4,1/100.000) e no Reino Unido (4/100.000 habitantes) (60,61). Por outro lado, países com nível de desenvolvimento mais baixo costumam apresentar menores incidências de LMA, sendo um exemplo a Argélia com taxa de 0,91/100.000 (62). Na Ásia, taxas de incidência padronizadas por idade muito mais baixas que nos países ocidentais também foram relatadas, com valores no Japão e na China que chegam a ser a metade daqueles observados nos Estados

Unidos e na Europa (41). Uma das explicações para esta diferença pode ser o fato de alguns países em desenvolvimento apresentarem pirâmides etárias com predomínio de populações mais jovens. No entanto, outras explicações possíveis são o subdiagnóstico, e até mesmo diferenças na exposição a produtos genotóxicos.

Um aspecto bem conhecido sobre a LMA é que sua incidência aumenta com a idade, com incidências substancialmente mais elevadas na quinta década, até 10 vezes mais altas que nas décadas anteriores. Este aumento decorre da maior frequência de mutações acumuladas ao longo da idade (63). Nossos resultados corroboram estes achados. Utilizando dados do censo do IBGE de 2010 sobre a população do Amazonas nos diferentes estratos etários, pudemos mostrar uma curva de incidência muito semelhante àquele observada em países desenvolvidos.

Segundo dados do SEER (Surveillance, Epidemiology, and End Results) a mediana de idade do diagnóstico de LMA varia entre 68-72 anos (63). Nosso resultado mostra idade mediana de 46 anos, um resultado semelhante do reportado por estudo realizado no Rio Grande do Sul, com idade mediana de 42 anos (59), no Paquistão, com uma idade mediana de 34,5 (58), na Índia e Argélia, com idades medianas de 40 e 44,7 anos respectivamente (62,64). Estas medianas mais baixas contrastam com resultados obtidos pelo SEER (citados acima), mas também com dados isolados de países desenvolvidos como Suécia e na Alemanha, onde a idade mediana foi de 71 e 60 anos, respectivamente (58). Uma explicação possível para esta diferença pode ser a limitação no acesso ao diagnóstico da LMA em pacientes mais idosos em nosso meio, o que levaria a mediana para faixas inferiores.

A LMA é o tipo de leucemia mais frequente em adulto com predomínio no sexo masculino (58). Nosso resultado também mostrou predomínio no sexo masculino em números absolutos, compatível com outros estudos na literatura(65,66).

Neste estudo observou-se que a LMA predominou em não brancos com 70,9%. O Brasil é um país de dimensões continentais, com uma população heterogênea. Segundo dados da Síntese de Indicadores Sociais do Censo demográfico de 2010, promovido pelo IBGE, a população do estado Amazonas divide-se da seguinte forma, na questão étnica: pardos (77,2%), brancos (20,9%), pretos (1,7%) e amarelos ou indígenas (0,2%). O estado de Amazonas figura com o maior percentual de população parda no Brasil. O elevado número de pacientes não brancos deve estar relacionado com o perfil étnico de nossa população, não permitindo inferências sobre predisposição por raça. Em comparação, em um estudo realizado em Santa Catarina, a LMA predominou em brancos, o que foi atribuído à proporção de brancos na população daquele estado, também impossibilitando comparações entre os

grupos étnicos (1). O mesmo ocorreu em um estudo no Paraná (5). Nos Estados Unidos, a LMA é mais comum entre os brancos não-hispânicos do que entre os brancos hispânicos, negros, asiáticos (41).

Conforme esperado, 97,8% dos pacientes foram diagnosticados no HEMOAM, que é o centro de referência para tratamento de leucemias no Amazonas. Os demais pacientes foram diagnosticados em outros estados ou outros centros. Um dado interessante é que em 88% dos pacientes, o diagnóstico foi feito no contexto do surgimento de sintomas. Em relação a performance status (ECOG) em nosso estudo foi visto que a maioria dos pacientes apresentam um ECOG <2, o que é semelhante a um estudo realizado em 63 centros na Alemanha e na Áustria seguidos dentro do registo do BiO AMLSG (66).

Quanto ao subtipo de LMA, encontramos 89,38% dos casos de LMA são LMA *de novo*. Nos casos de LMA secundária, a maioria foi decorrente de SMD. Nosso resultado é semelhante a outros estudos onde a maioria dos casos de LMA foi também *de novo*, como o estudo conduzido no Hospital Albert Einstein (AML Brasil Project) com 65 pacientes que encontrou 79% de casos de LMA *de novo* e 17,7% secundário a SMD (65). Fora do Brasil os dados são semelhantes, como no estudo de registro de base populacional (AMLSG BiO registry study) de 63 centros na Alemanha e na Áustria com 3.521 pacientes, entre os quais 81,1% foram LMA *de novo*.

A LMA é uma doença que se correlaciona com grau variável de sinais de proliferação e insuficiência medular. As manifestações clínicas mais frequentes encontrados foram astenia em 65,89%, seguido de febre em 48,55% e sangramento em 31,21%. Quando comparado com os relatórios de outros trabalhos, relataram que febre foi a principal queixa. (58,67). No entanto, este estudo, como na literatura, também demonstrou que os sinais e sintomas da LMA resultam da infiltração da medula óssea, com manifestações hemorrágicas, febre, e astenia.

Em relação a alterações laboratoriais ao diagnóstico, neste estudo coletamos os resultados de um painel de testes laboratoriais, incluindo parâmetros hematológicos e parâmetros bioquímicos de lesão renal e hepática. A contagem de glóbulos brancos (WBC) no momento do diagnóstico de LMA tem significado prognóstico variável. Pacientes com uma contagem de células brancas superior a 100.000/mm³ tendem a ter um risco maior de complicações como leucoestase, que consiste na oclusão dos capilares pelas células leucêmicas, podendo levar a falência multiorgânica e morte (32,41). Além disso, a hiperleucocitose (WBC. 100.000) foi identificada como um fator de risco para o

envolvimento do sistema nervoso central (SNC). Os regimes pediátricos utilizam rotineiramente a profilaxia do SNC, enquanto os protocolos adultos não (32). Em relação a contagem de glóbulos brancos a mediana foi de 11.600/mm³, valor semelhante à descrita num estudo conduzido no Hospital das Clínicas de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo-USP com os dados de 187 pacientes atendidos entre janeiro de 1998 e junho de 2008, no qual a mediana foi de aproximadamente de 10.200/mm³ (68). No estudo conduzido por Tereza et al com dados de 196 pacientes tratados em 3 instituições brasileiros diferentes (Recife, Belo horizonte, Ribeirão Preto), observou-se uma mediana mais alta, de aproximadamente 23.000/mm³ (69). A anemia é uma característica constante em todas as leucemias agudas devido à infiltração da medula óssea. Nossos casos apresentaram níveis de hemoglobina bastante reduzidos, com mediana de 8,4 g/dl, também semelhante a estudos de outros grupos (69). Por fim, em relação à contagem de plaquetas, a mediana de nosso estudo foi 43.000/mm³, muito semelhante à descrita por Tereza e colaboradores, de 42.500/mm³.

Em relação à classificação FAB, em nosso estudo o subtipo da classificação FAB mais frequente foi M5 (27,76%), comparado com outros estudos realizados o M2 foi mais prevalente (59,68,69).

Quanto a cariótipo, sua ausência ao diagnóstico leva principalmente à impossibilidade de se estratificar corretamente o risco do paciente, com impacto negativo inclusive na definição de conduta pós indução. Em nosso estudo somente 88 pacientes (49,16%) fizeram o cariótipo. Um total de 13 pacientes não apresentou resultado definido pela ausência de crescimento de metáfases.

Dados de outros estudos mostram que a baixa cobertura de citogenética na LMA ocorre em diversos centros, a partir do relato de que apenas 42% dos hemocentros e centros de transplante de medula óssea, que são referência para tratamento de LMA, realizam o exame de citogenética de forma regular (36). Este é um número muito baixo comparado a países desenvolvidos. Em nossos resultados 37 apresentavam cariótipo normal, o que é compatível com a proporção esperada na LMA. Com relação ao risco citogenético, a maior dos pacientes foi classificada como de prognóstico intermediário (68%) incluindo aqueles com cariótipo normal, dados que são consistentes com a literatura. (51,59,69). As alterações citogenéticas mais frequentes foram T(15,17) seguido por trisomia 8 e DEL11, resultado diferente foi achado num estudo na Malásia onde a T(8,21) foi mais frequente seguido igual que o nosso estudo com trisomia do 8 (70).

Em relação a imunofenotipagem, os marcadores mieloides mais frequentemente encontrados foram o CD13,CD33,CD117. Em nossos resultados foi encontrado 53,93% casos

com expressão de antígenos aberrantes; coexpressão linfoide T (CD7,CD2,CD4) ocorreu em 47,87%; o CD7 foi o antígeno aberrante mais prevalente. A frequência dos fenótipos aberrantes observadas no presente estudo está em conformidade com dados da literatura de outros estudos (71,72). Nosso resultado tem significado para estudos futuros que visam correlacionar fenótipos aberrantes com prognóstico e resposta terapêutica em pacientes com LMA no Estado do Amazonas.

Em relação ao tratamento, a quimioterapia combinada é a modalidade de tratamento utilizada em pacientes com LMA com regimes de indução do tipo 3+7 seguido de consolidação ou TCTH (46,48). Embora o QT de indução seja altamente efetiva, apresenta importantes toxicidades a considerar que podem influenciar a morbimortalidade dos pacientes, devido a citopenias, infecções, hemorragias, síndrome de lise tumoral, alterações hidroeletrólíticas e outras complicações (73). Apesar disso, 10% a 40% dos pacientes diagnosticados com LMA não atingem a remissão completa com terapia de indução intensiva e, portanto, são categorizadas como refratárias primárias ou resistentes (74). Em pacientes idosos, a quimioterapia produz um resultado em menos de 10% por causa de sua incapacidade de sobreviver a tratamento e, principalmente, pela associação da idade avançada com anormalidades citogenéticas envolvendo cromossomos 5 e 7 (75). Assim, a refratariedade ao tratamento inicial de indução e, mais frequentemente, a recaída após remissão completa, ainda são os principais obstáculos para a cura.

Em nosso estudo 134 pacientes (74,86%) foram submetidos a quimioterapia de indução, e 17 pacientes (9,49%) a tratamento paliativo. Em nosso estudo a mediana de sobrevida global foi 232 dias (7,73 meses). Nosso resultado é inferior ao reportado em estudo realizado no hospital Albert Einstein com sobrevida global de 12,4 meses (65). Para os adultos, as maiores sobrevidas relativas em cinco anos (cerca de 60%) são observadas em países da América do Norte, Oeste da Ásia, Europa e Oceania (INCA, 2015). De fato, quando comparamos nossos resultados com dados previamente publicados em estudos americanos, e alemães, a mediana da OS em nossa população é menor do que relatada em países desenvolvidos (76,77). Possível razão pode ser o pequeno número de pacientes que recebem TMO. De fato, o tratamento com maior probabilidade de cura para LMA é o transplante alogênico de células-tronco hematopoiéticas (TCTH). Em nosso estudo a sobrevida global difere entre o grupo de paciente que fez TMO (mediana SG=750dias) e pacientes que não fez (mediana SG=194 dias), em acreditamos que a ausência de diferença estatística seja devido ao número de pacientes muito pequeno que realizou TMO (apenas 9 pacientes, ou 5% do total). Este é certamente um problema importante do tratamento da LMA em nossa região.

Os fatores prognósticos influenciam significativamente a sobrevida dos pacientes com LMA. Em nossa casuística, pacientes com menos de 60 anos apresentaram uma sobrevida global maior do que pacientes com mais de 60 anos. Igual resultado foi visto em paciente que tem leucemia de novo *versus* leucemia secundária. Ambos os resultados são compatíveis com o esperado pela literatura (78–80). Da mesma forma, o risco baseado na citogenética, um ponto chave no prognóstico da LMA (5), também estratificou prognóstico em nossos pacientes, tendo o grupo I (baixo e risco intermediário) apresentado melhor sobrevida, ainda que sem significância estatística (possivelmente pelo n de paciente com exame citogenética disponível). Nosso resultado é semelhante ao obtido em estudo realizado em São Paulo (65).

A LMA com hiperleucocitose na apresentação tem sido associada a um aumento da taxa de mortalidade precoce, geralmente secundária à leucostase (68). Nosso estudo não encontrou uma correlação estatística significativa entre a curva de sobrevida global e contagem de leucócitos maior e menor de 100.000/mm³. Vários estudos descobriram que a contagem periférica de glóbulos brancos é um preditor de mau prognóstico (68,81), embora resultados distintos já tenham sido reportados (79).

Limitações

Nosso estudo apresenta como principal limitação o desenho retrospectivo, que implica no fato de que todos os dados clínicos foram extraídos de registros médicos físicos e eletrônicos. Este desenho tem limitações naturais relacionadas à disponibilidade e completude dos dados, muitas vezes ausentes para certos parâmetros ou incompletos. Esta limitação é inerente a qualquer estudo retrospectivo e deve ser levada em conta na análise dos resultados.

6. CONCLUSÃO

- A leucemia mieloide aguda é uma doença bastante estudada no mundo, mas as grandes maiorias das descrições sistemáticas são de coortes de pacientes de países desenvolvidos.
- Nosso estudo apresenta um perfil abrangente de dados clínicos e laboratoriais da LMA ao longo de 5 anos em uma região do Brasil que apresenta características geográficas, socioculturais e étnicas distintas do resto do país.
- Não observamos diferenças significativas na epidemiologia ou na apresentação clínica da LMA em nossa região em comparação ao restante do Brasil e mesmo do mundo. No entanto, a mediana de idade ao diagnóstico sugere que possa haver subdiagnóstico em grupos etários mais idosos, que possivelmente sequer têm acesso ao diagnóstico.
- Nossos dados mostram que os desafios de acesso ao tratamento da LMA já descritos em outras regiões do Brasil, tais como a baixa cobertura de diagnóstico citogenético e limitações no acesso ao TMO. Por isso, políticas públicas voltadas para a solução destes problemas são urgentes.
- O impacto fundamental de nosso trabalho consiste na geração de dados clínicos e epidemiológicos que fornecem bases para o desenvolvimento de políticas públicas para o diagnóstico e tratamento da LMA.

7. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Lima MC De, Bousfield D, Paula A, Freund F, Dacoregio JS, El T, et al. Acute Myeloid Leukemia : analysis of epidemiological profile and survival rate &. *J Pediatr (Rio J)* [Internet]. 2016;92(3):283–9. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jpmed.2015.08.008>
2. Kansal R. Acute myeloid leukemia in the era of precision medicine : recent advances in diagnostic classification and risk stratification. *cancer Biol Med*. 2016;(March 2016).
3. Saultz JN, Garzon R. Acute Myeloid Leukemia : A Concise Review. *J Clin Med*. 2016;5(33):1–17.
4. Reilly JT. a paradigm for understanding leukaemogenesis? *bristish J Hematol*. 2004;(16):18–34.
5. Padilha SL, Juliani E, Coriolano M, Matos C, Domino NR. Acute myeloid leukemia : survival analysis of patients at a university hospital of Paraná. *brazilian J Hematol hemotherapy*. 2014;7(1):21–7.
6. Kouchkovsky I De. “ Acute myeloid leukemia : a comprehensive review and 2016 update .” *Blood Cancer J*. 2016;(April).
7. Yu MG, Zheng HY. Acute Myeloid Leukemia : Advancements in Diagnosis and Treatment. *Chin Med J (Engl)*. 2017;130(2):9–10.
8. Szalontay L, Shad AT. Pediatric Acute Myeloid Leukemia : How to Improve Outcome? *Curr Pediatr Rep*. 2014;26–37.
9. Deschier B, Lubbert M. Acute myeloid leukemia : Epidemiology and etiology. *Inernacional J cancer*. 2006;107(9):2099–107.
10. Rose-inman H. Acute Leukemia. *Emerg Med Clin NA* [Internet]. 2014;32(3):579–96. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.emc.2014.04.004>
11. Aziz H, Ping CY, Alias H, Mutalib NA. Gene Mutations as Emerging Biomarkers and Therapeutic Targets for Relapsed Acute Myeloid Leukemia. *Front Pharmacol |*. 2017;8(December):1–14.
12. INCA. Estimativa 2018 incidencia de cancer no brasil. 2017. 1-126 p.
13. Eliana B. Aspectos morfológicos e imunofenotípicos das leucemias mielóides agudas em pacientes do Amazonas Morphological and immunophenotypical features of acute

- myeloid leukemias in Brazilian Amazon patients. *Rev Bras Hematol Hemoter.* 2008;40:23.
14. Ho MSH, Medcalf RL, Livesey SA, Traianedes K. The dynamics of adult haematopoiesis in the bone and bone marrow environment. *British J Hematol.* 2015;(April):472–86.
 15. Yu VWC, Scadden DT. Heterogeneity of the bone marrow niche. *Curr Opin Hematol* [Internet]. 2016;23:331–8. Available from: www.co-hematology.com
 16. Hoffbrand V, Moss PA. Victor Hoffbrand ,Fundamentos em Hematologia, 6^a Edição. 6th ed. Artmed, editor. 2013. 2-3 p.
 17. Strom S s, Oum R, Gbitto KYE, Manero GG, Yamamura Y. De Novo Acute Myeloid Leukemia Risk Factors a texas case control study. *Cancer.* 2012;45:89–96.
 18. Network the cancer genome atlas research. genomic and epigenomic landscapes of adult de novo acute myeloid leukemia. *N Engl J Med.* 2013;368:2059–74.
 19. Papaemmanuil E, Gerstung M, Bullinger L, Gaidzik VI, Paschka P, Roberts ND, et al. Genomics classification and prognosis in acute myeloid leukemia. *N Engl J Med.* 2016;374(no.23).
 20. Medinger M. Acute myeloid leukaemia genomics. *British J Hematol.* 2017;(June):530–42.
 21. Kumar CC. Genetic Abnormalities and Challenges in the Treatment of Acute Myeloid Leukemia. *Genes Cancer.* 2011;2(2):97–107.
 22. Wang ML, Bailey NG. Acute myeloid leukemia genetics Risk Stratification and Implications for Therapy. *Arch Pathol Lab Med.* 2015;139:1215–23.
 23. Issa K Al, Nazha A. Molecular landscape in acute myeloid leukemia : where do we stand in 2016. *Cancer Biology Med.* 2016;13(4):474–82.
 24. Estey E, Grimwade D, Amadori S, Appelbaum FR, Thomas B, Ebert BL, et al. Diagnosis and management of AML in adults : 2017 ELN recommendations from an international expert panel. *Blood J.* 2017;129(4):424–48.
 25. Sinha C, Cunningham LC, Liu PP, Transplant BM, Therapy C, Transplant BM, et al. Core binding factor AML: New prognostic categories and therapeutic opportunities. *Semin Hematol.* 2015;52(3):215–22.

26. Ferrara F, Schiff CA. Acute myeloid leukaemia in adults. *Lancet*. 2013;381:484–95.
27. Vardiman JW, Thiele J, Arber DA, Brunning RD, Borowitz MJ, Porwit A, et al. The 2008 revision of the World Health Organization (WHO) classification of myeloid neoplasms and acute leukemia : rationale and important changes WHO Classification of Tumors of the Hematopoietic and Lymphoid Tissues . The Background of the WHO classifi. *blood J*. 2009;1–26.
28. Zeichner SB. Acute Myeloid Leukemia , Genetics , and Risk Strati cation : Data Overload or Ready for a Breakthrough ? *J Am Osteopath Assoc*. 2012;112:463–5.
29. Sekeres MA, Keng M. Acute Myeloid Leukemia. 2014;1–9. Available from: <http://www.clevelandclinicmeded.com>
30. Allahyari A, Tajeri T, Sadeghi M. Prognostic Factors and Survival in Acute Myeloid Leukemia Cases : a Report from the Northeast of Iran. *Asian Pacific J Cancer Prev*. 2016;17:1547–51.
31. Arber DA, Orazi A, Hasserjian R, Borowitz MJ, Beau MM Le, Bloomfield CD, et al. The 2016 revision to the World Health Organization classi fi cation of myeloid neoplasms and acute leukemia. *blood J*. 2016;127(20):2391–406.
32. Rassi F El, Arellano M. Update on Optimal Management of Acute Myeloid Leukemia. *Clin Med insights Oncol*. 2013;181–97.
33. Institute N cancer. A Snapshot of Leukemia Incidence and Mortality. 2014;1–5. Available from: <https://www.cancer.gov/research/progress/snapshots/leukemia>
34. Miranda-filho A, Piñeros M, Ferlay J, Soerjomataram I, Monnereau A, Bray F. Articles Epidemiological patterns of leukaemia in 184 countries : a population-based study. *Lancet Haematol* [Internet]. 2018;5(1):e14–24. Available from: [http://dx.doi.org/10.1016/S2352-3026\(17\)30232-6](http://dx.doi.org/10.1016/S2352-3026(17)30232-6)
35. Tarlock K. P e d i a t r i c A c u t e M y e l o i d Leukemia Biology and Therapeutic Implications of Genomic Variants Acute myeloid leukemia Pediatrics Epigenetic Genomic Therapy. *Pediatr Clin NA* [Internet]. 2015;62(1):75–93. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.pcl.2014.09.007>
36. Helman R, Pires F, Santos DS, Simões B, Atta EH, Callera F, et al. Acute myeloid leukemia : update in diagnosis and treatment in Brazil Leucemia mieloide aguda : atualidade brasileira de diagnóstico e tratamento. *J einstein*. 2011;9(11):179–83.

37. Vanderwalde A. Genetics of Acute Myeloid Leukemia. *medscape* [Internet]. 2016;(16):1–7. Available from: <http://emedicine.medscape.com/article/1936033?overview>
38. Eh E. Acute myeloid leukemia : 2013 update on risk - stratification and management. *Am J Hematology*. 2013;88(4):3–4.
39. Dohner H, Weisdorf DJ, Bloomfield CD. Acute Myeloid Leukemia. *N Engl J Med*. 2015;
40. Foran JM. Do cytogenetics affect the post-remission strategy for older patients with AML in CR1 ? *Best Pract Res Clin Haematol* [Internet]. 2017;30(4):306–11. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.beha.2017.09.008>
41. Khwaja A, Bjorkholm M, Gale RE, Levine RL, Jordan CT, Ehninger G, et al. Acute myeloid leukaemia. *Nat Rev | Dis Prim*. 2016;2.
42. Kouchkovsky I De. “ Acute myeloid leukemia : a comprehensive review and 2016 update .” 2016;(April).
43. Hasserjian RP. Acute myeloid leukemia : advances in diagnosis and classification. *Int J laboratory Hematol*. 2013;358–66.
44. Percival MM, Tao L, Medeiros BC, Clarke CA. Improvements in the Early Death Rate Among 9380 Patients With Acute Myeloid Leukemia After Initial Therapy : A SEER Database Analysis. *Cancer*. 2015;
45. Daver N, Dumlaio TL, Ravandi F, Pierce S, Borthakur G, Pemmaraju N, et al. Effect of NPM1 and FLT3 Mutations on the Outcomes of Elderly Patients With Acute Myeloid Leukemia Receiving Standard Chemotherapy Background. 2014;2650(13):2–3.
46. Rowe JM. AML in 2017 : Advances in clinical practice. *Best Pract Res Clin Haematol* [Internet]. 2017;30(4):283–6. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.beha.2017.09.010>
47. Novák J, Vydra J, Zák P, Pecherková P, Cetkovský P. Analysis of Real-world Data on Postremission Therapy for Acute Myeloid Leukemia With Intermediate Risk Cytogenetics in First Complete Remission. *Clin Lymphoma, Myeloma Leuk*. 2017;1–8.
48. Society A cancer. Chemotherapy for Acute Myeloid Leukemia. *Am cancer Soc* [Internet]. 2017;1–5. Available from:

<https://www.cancer.org/cancer/acute?myeloid?leukemia/treating/chemotherapy.html>

49. Walter RB, Othus M, Burnett AK, Löwenberg B, Hagop M, Ossenkoppele GJ, et al. Significance of FAB Subclassification of “ Acute Myeloid Leukemia , NOS ” in the 2008 WHO Classification : Analysis of 5 , 848 Newly Running head : FAB Subclassification of “ AML , NOS .” *blood J.* 2013;
50. Walter RB, Othus M, Borthakur G, Ravandi F, Cortes JE, Pierce SA, et al. Prediction of Early Death After Induction Therapy for Newly Diagnosed Acute Myeloid Leukemia With Pretreatment Risk Scores : A Novel Paradigm for Treatment Assignment. *J Clin Oncol.* 2011;29(33):4417–23.
51. Lima AS, De Melo MR, Fernandes E, Bezerra MF, Oliveira MM, Duarte BK, et al. clinical outcomes of patients with acute myeloid leukemia evaluation of genetic and molecular finding in a real life setting. *blood J.* 2015;126(15):1863–5.
52. Dayama A, Dass J, Seth T, Mahapatra M, Misshra P, Saxena R. Clinico-hematological profile and outcome of acute promyelocytic leukemia patients at a tertiary care center in North Indian. *Indian J Cancer.* 2015;52(3):309–12.
53. Sweet K, Lancet J. SOHO State of the Art Updates and Next Questions State of the Art Update and Next Questions : Acute Myeloid Leukemia. *Clin Lymphoma, Myeloma Leuk* [Internet]. 2017;17(11):703–9. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.clml.2017.10.005>
54. Huang R, Liao X, Qiaochuan L. Identification and validation of potential prognostic gene biomarkers for predicting survival in patients with acute myeloid leukemia. *Onco Targets Ther.* 2017;5243–54.
55. Oken MM, Creech R, Tormey D, Horton J, Davis TE, McFadden ET, et al. toxicity and reponse criteria of eastern cooperativa oncology group.pdf. *Am J Clin Oncol.* 1982;649–55.
56. Ramchandran kavitha J, Von Roenn JH. What Is the Relationship Between Patient Performance Status and Ability to Offer Chemotherapeutic Treatments? 2012;5(6):287.
57. To L, Editor THE. The treatment-related mortality score is associated with non-fatal adverse events following intensive AML induction chemotherapy. *Blood Cancer J.* 2015;
58. Sultan S, Zaheer HA, Irfan SM, Ashar S. Demographic and Clinical Characteristics of

- Adult Acute Myeloid Leukemia - Tertiary Care Experience. *Asian Pacific J Cancer Prev.* 2016;17(January 2010):2014–7.
59. CAPRA M, VILELLA L, PEREIRA WV, COSER VM, FERNANDES S, ANTONIO MSDA, et al. Estimated number of cases , regional distribution and survival of patients diagnosed with acute myeloid leukemia between 1996 and 2000 in Rio Grande do Sul , Brazil. *Leuk Lymphoma.* 2007;48(December):2381–6.
 60. Shysh AC, Nguyen LT, Guo M, Vaska M, Naugler C. The incidence of acute myeloid leukemia in Calgary , Alberta , Canada : a retrospective cohort study. *BMC Public Health.* 2017;1–5.
 61. Bethesda M. Surveillance, Epidemiology, and End Results (SEER) Stat Factsheets: Acute Myeloid Leukemia. National Cancer Institute. Nac cancer Inst. 2017;
 62. Bekadja MA, Hamladji RM, Belhani M, Ardjoun FZ, Abad MT, Touhami H, et al. A population-based study of the epidemiology and clinical features of adults with acute myeloid leukemia in Algeria: report on behalf of the Algerian Acute Leukemia Study Group. *Hematol Oncol Stem Cell Ther [Internet].* 2011;4(4):161–6. Available from: <http://dx.doi.org/10.5144/1658-3876.2011.161>
 63. Klepin HD. Myelodysplastic Syndromes and A cute Myeloid Leukemia in the Elderly. *Clin Geriatr Med [Internet].* 2016;32(1):155–73. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.cger.2015.08.010>
 64. Philip C, George B, Korula A, Jain P, Alex AA, Lakshmi KM, et al. Acute myeloid leukaemia : challenges and real world data from India. *british J Hematol.* 2015;110–7.
 65. Santos T, Elvira D, Rodrigues D, Velloso P, Helman R, Garcez J, et al. Overall survival of Brazilian acute myeloid leukemia patients according to the European LeukemiaNet prognostic scoring system: a cross-sectional study. *Med Oncol [Internet].* 2018;0(0):0. Available from: <http://dx.doi.org/10.1007/s12032-018-1179-3>
 66. Nagel G, Weber D, Fromm E, Erhardt S, Lübbert M, Fiedler W. Epidemiological , genetic , and clinical characterization by age of newly diagnosed acute myeloid leukemia based on an academic population-based registry study (AMLSG BiO). *Ann Hematol.* 2017;1993–2003.
 67. C.R P. Clinico-Hematological Study of Acutemyeloid Leukemias. *J Clin Diagnostic Res.* 2014;8(4):14–7.

68. Oliveira LCO, Romano LGM, Prado-Junior BPA, Covas DT, Rego EM, Santis GC De. Outcome of acute myeloid leukemia patients with hyperleukocytosis in Brazil. *Med Oncol*. 2010;1254–9.
69. Tereza M, Benicio DL, Flávia A, Ribeiro T, Américo AD, Furtado FM, et al. Evaluation of the European LeukemiaNet recommendations for predicting outcomes of patients with acute myeloid leukemia treated in low- and middle-income countries (LMIC): A Brazilian experience ☆. *Leuk Res [Internet]*. 2017;60(March):109–14. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.leukres.2017.07.005>
70. Meng CY, Noor PJ, Ismail A, Ahid MF, Zakaria Z. Cytogenetic Profile of de novo Acute Myeloid Leukemia Patients in Malaysia. *Int J Biomed Sci*. 2013;9(1):26–32.
71. Jahedi M, Shamsasenjan K, Sanaat Z, Aliparasti M, Almasi S. Aberrant Phenotype in Iranian Patients with Acute Myeloid Leukemia. *Adv Pharm Bull*. 2014;4(1):43–7.
72. Sarma A, Hazarika M, Das D, Kumar Rai A, Sharma JD, Bhuyan C, et al. Expression of aberrant CD markers in acute leukemia: A study of 100 cases with immunophenotyping by multiparameter flowcytometry. *Cancer Biomarkers*. 2015;15(4):501–5.
73. FUENTES M, ROJAS P, ERNST D, OCQUETEAU M, BERTIN P, RAMIREZ MSP. Results of acute myeloid leukemia treatment. Analysis of 63 patients between 2010-2014. *Rev Med Chile*. 2015;1269–76.
74. T.Felicitas et al. How I treat refractory and early relapsed acute myeloid leukemia. *Blood*. 2015;
75. Estey E, Döhner H. Acute myeloid leukaemia. *Lancet*. 2006;368:1894–907.
76. Wendtner C-M, Kern W, Pielken HJ, Schmitz N, Haferlach C, Haferlach T, et al. Evaluation of the proposed reporting system of the European LeukemiaNet and recommendations for prognosis of acute myeloid leukemia. *Leuk Res*. 2012;37(2):197–200.
77. Röllig C, Bornhäuser M, Thiede C, Taube F, Kramer M, Mohr B, et al. Long-term prognosis of acute myeloid leukemia according to the new genetic risk classification of the European leukemianet recommendations: Evaluation of the proposed reporting system. *J Clin Oncol*. 2011;29(20):2758–65.
78. Juliusson G, Antunovic P, Derolf Å, Lehmann S, Möllgård L, Stockelberg D, et al. Age

- and acute myeloid leukemia: Real world data on decision to treat and outcomes from the Swedish Acute Leukemia Registry. *Blood*. 2009;113(18):4179–87.
79. Behringer B, Pitako JA, Kunzmann R, Schmoor C, Behringer D, Mertelsmann R, et al. Prognosis of older patients with acute myeloid leukemia receiving either induction or noncurative treatment: A single-center retrospective study. *Ann Hematol*. 2003;82(7):381–9.
80. Østgård LSG, Medeiros BC, Sengeløv H, Nørgaard M, Andersen MK, Dufva I, et al. Epidemiology and clinical significance of secondary and therapy-related acute myeloid leukemia: A national population-based cohort study. *J Clin Oncol*. 2015;33(31):3641–9.
81. Marbello L, Ricci F, Nosari AM, Turrini M, Nador G, Nichelatti M, et al. Outcome of hyperleukocytic adult acute myeloid leukaemia: A single-center retrospective study and review of literature. *Leuk Res*. 2008;32(8):1221–7.

8. ANEXOS

Anexo 1

QUESTIONÁRIO PARA COLETA DE DADOS

DADOS DEMOGRÁFICOS

- Nome do paciente: _____
- Número do prontuário: _____
- Idade: _____ Sexo: _____
- Peso: _____ Estatura: _____
- Data de nascimento: ___/___/___
- Componente étnico auto-declarado: _____
- Estado civil: _____
- Naturalidade: _____
- Local de nascimento: _____
- Município de residência: _____

DADOS SÓCIOECONÔMICOS

- Escolaridade: _____
- Ocupação: _____
- Renda familiar aproximada: _____

DADOS CLÍNICOS

- Data da conexão: _____
- Data do diagnóstico: _____
- LMA de novo Sim Não
- LMA secundário Sim Não
- Motivo/contexto do diagnóstico:
 - Manifestação clínica Acompanhamento outras doenças Pancitopenia Bicitopenia Leucitose
 - Exame de rotina (check-up geral)
 - outros _____
- Local do diagnóstico: HEMOAM Outro: _____
- Comorbidades: DM HAS Outros: _____
- *Performance status (inicial)*:
 - 1 Paciente Totalmente ativo, capaz de realizar todo sem restrições.

2 Ambulatório e capaz de todos os cuidados pessoais, mas incapaz de realizar qualquer atividade de trabalho

3 Atividade limitada, paciente confinado à cama ou cadeira mais de 50% das horas de vigília

4 Completamente inativo. Não pode cuidar de si mesmo. Totalmente confinado à cama ou cadeira

5 Paciente moribundo

- *Manifestações clínicas ao diagnóstico*

Febre Fadiga Fraqueza Sangramento (Equimosis, Petequias, hematomas) perda de peso

outros: _____

DADOS LABORATORIAIS

Parâmetros (considerar a 1ª coleta no Hemoam)	Resultado
Leucócitos (/mm ³)	
Neutrófilos (/mm ³)	
Hb (g/dl)	
Hematócrito (%)	
VCM (fL)	
Plaquetas (/mm ³)	
Reticulócitos (K/UL)	
% Blastos (sangue periférico)	
LDH (U/L)	
Creatinina (mg/dl)	
Ureia	
Albumina	
Na +	
K+	
AST(U/L)	
ALT(U/L)	

Bilirrubina Total	
B.D	
B.I	

AVALIAÇÃO MEDULAR

- *Mielograma*

Blastos (%)	Displasia Gran	Displasia eritro	Displasia Mega	Celularidade	Citoquímica	FAB (conclusão)
	<input type="checkbox"/> (+) <input type="checkbox"/> (-)	<input type="checkbox"/> (+) <input type="checkbox"/> (-)	<input type="checkbox"/> (+) <input type="checkbox"/> (-)	<input type="checkbox"/> hipocelular <input type="checkbox"/> normocelular <input type="checkbox"/> hiper celular		

Outros dados de interesse do mielograma (se houver):

- Citogenética : Sim Não
- Resultado Citogenética: _____
- Risco da citogenética: _____
- Imunofenotipagem: Sim Não

Descrição detalhada do imunofenótipo:

TRATAMENTO

Indução

Indução: Sim Não

Número de induções: _____ Data da(s) indução (ões):

Justificativa para não realização de indução: _____

Tipo de indução: _____

Resposta à indução (considerar a última indução):

remissão completa remissão sem recuperação hematológica falha

Sem informação _____

Consolidação

Consolidação: Sim Não

Número de ciclos: _____ Data da(s) consolidação (ões):

Justificativa para não realização de consolidação:

Tipo de consolidação: quimioterapia quimioterapia seguida de TMO

Regime quimioterápico usado:

Resposta à consolidação (considerar o último ciclo):

remissão completa remissão sem recuperação hematológica falha

Data do TMO: _____

Desfecho pós TMO: _____

Tratamento paliativo

Justificativa para uso de tratamento paliativo:

Tipo: _____

Status após última avaliação (considerar a última indução):

remissão completa remissão sem recuperação hematológica falha

Descrição detalhada do tratamento realizado:

SUPORTE NECESSÁRIO DURANTE O TRATAMENTO:

- Transfusões de sangue: Sim Não Total estimado: _____
- Internação em UTI: Sim Não
- Tempo em dias de internação: Total _____
- UTI _____

DESFECHO GLOBAL:

- Data da última avaliação: _____
- Fase do tratamento em que se encontrava na última avaliação no serviço:
 - pré-indução indução consolidação término do tratamento
- Status após última avaliação:
 - remissão completa remissão sem recuperação hematológica falha/doença progressiva
 - recidiva da doença após remissão óbito
- Data da remissão (completa ou sem recuperação): _____
- Data da recidiva após remissão: _____
- Data do óbito: _____
- Momento do óbito:
 - pré-indução indução consolidação após término do tratamento Manutenção
- Motivo do óbito: _____

Outros dados de interesse do desfecho:

Anexo 2

Cariótipos anormais(n=38) em pacientes com LMA do presente estudo

46XY,T(15,17)(q22;q21)[15]/46XY[5]
46XX,T(15,17)(q22;q21)[15]/46XX[5]
46XY,T(15;17)(q22;q21)[5]/46XY[10]
46XX,(T15;17)(q22;q21)[12]/46XX[8]
46,XY,T(15,17)(q22;p21)[20]
45~47,XX,-X,DEL(5)(q15,q33)[1],DEL6(q13;q33)[1],+14[3],T(15,17)(q22;q21)[4],+15,+16,+20,+19,+21,+MAR,46XX[3]
45,XY,T(8,21)(q22;q22),-9,DEL(11)(q23)[2]/46,XY,t(8,21)(q22;q22)[6]/46,XY[10]
46XY,T(8,21)(q22;q22)[3]/47XY,+8[3]/45XY,-5[2]/46XY[12]
46,XY,T(8,21)(q22;q22)[8]/46,XY,DEL11(q23)[3]/46,XY[6]
46,XX,T(8,21)(q22;q22)[20]
46,XX,INV16[20]
47,XX,+22,T(16,16)(p13;q22)[20]
44,XY,DEL 1(q21),-9,INV16(p13,q22),-17 [1]\46,XY,INV16(p13,q22)[6]\46XY[1]
46,XY,T(9,22)(q34;q11.2)[20]
46,XX,T(9,22)(q34.1;q11.2)
46XX,DEL(11)(q23)[3]/46XX[8]
46,XX,DEL(1)(p22),DEL(7)(q11.2)[3]/46,XX,DEL(11)(q23)[2]/46XX[10]
42~44,XX,-X,-3,ADD(5)(p13),ADD(8)(p11.2),DEL(11)(q13),DER14,T(3,14)(q21;q32),T(16,22)(q10;p10),DER(16;22)-17,-20,+MAR,+MAR2,+MAR3[cp19]
47,XY,+8
47,XX,+8
46-50,XX,+8,+19,+21,+22 [5]/46,XX[10]
50,XX,+8 +9,+15,+22[11]\46XX[9]
47,XX,+21
47,XY,+21
47~57XX[20]
47~57,HIPERDIPLOIDE

45XX,+ 17[6] /46 XX [9]
45,XY,-20,46XY[17]
36~45,XY,DEL7(q22,q34)[1],-10[5],-11[2]/46XY[2]
46,XY,T(3,21)(q27;q22)[20]
HIPODIPLOIDIA 41~46,XX,-2,-8,-11,-13
46,XY[29]\46 XY,T(6,13)(p23,q22)[1]
43~46,XY,T(5,12)(q33;p13)[10]/DEL9(q13;q22)[3]/ADD19(q?)[5]/+I(21)(q10)[2]
47,XY,+13
46,XX,DEL14(p13;p14)[20]
46,XY,T(11,19)(q23;p13.1)[19]\46XX[1]
45,XX,-7,15PSTK+C[11]\46XX,15PSTK+C[11]
46,XY,ADD(1)(p34.1)[8]\46XX[12]

Anexo 3

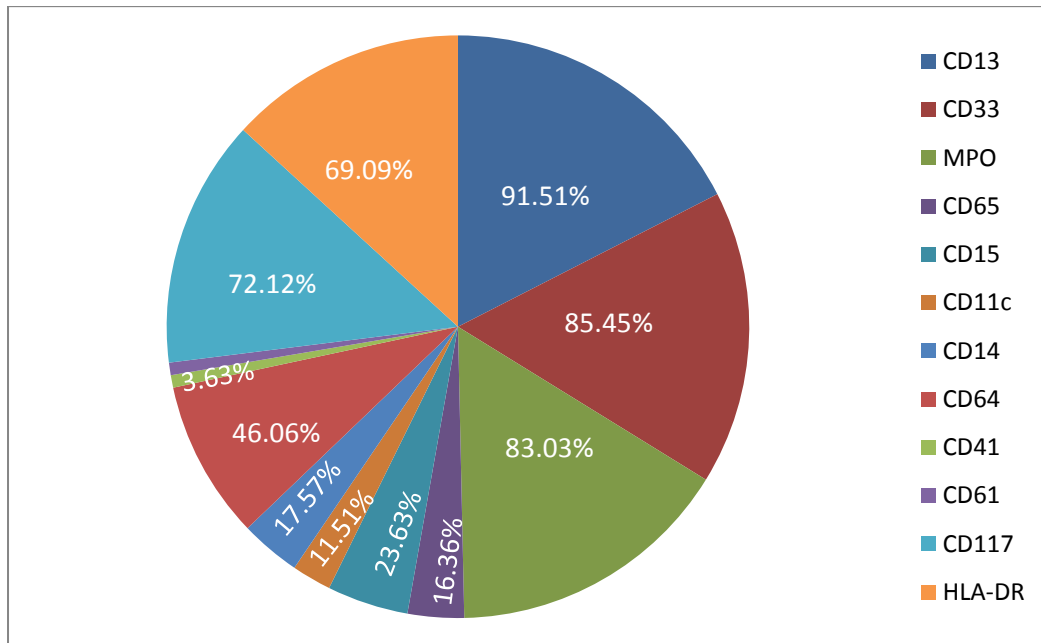


Figura 1. Porcentagem CD positivo para cada marcador mieloide (n=165)

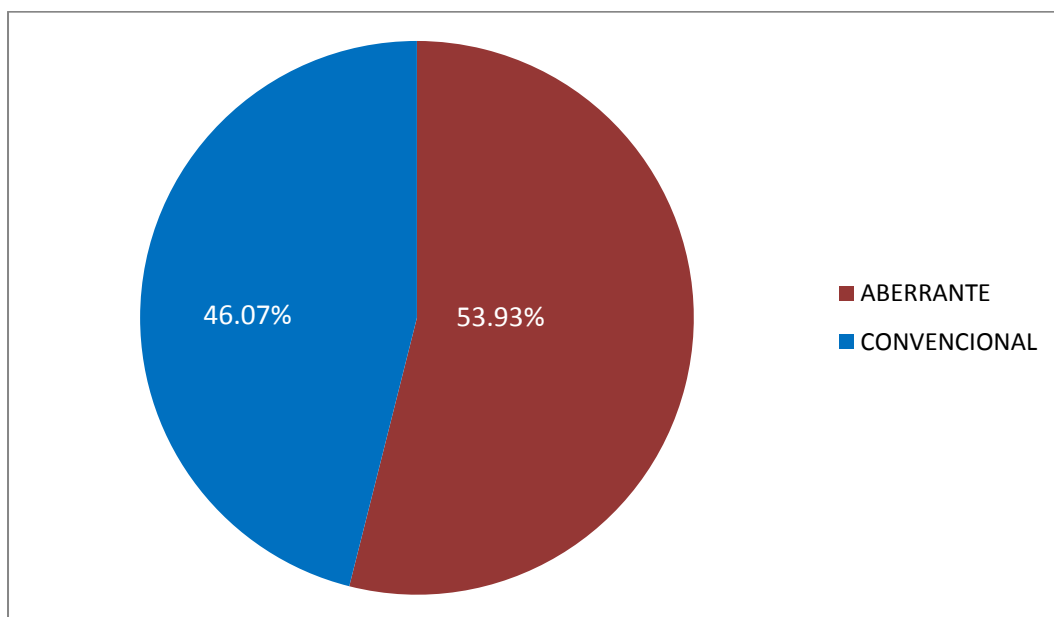


Figura 2. Porcentagem de marcadores de antígenos de superfície expressada na LMA.(n=165)

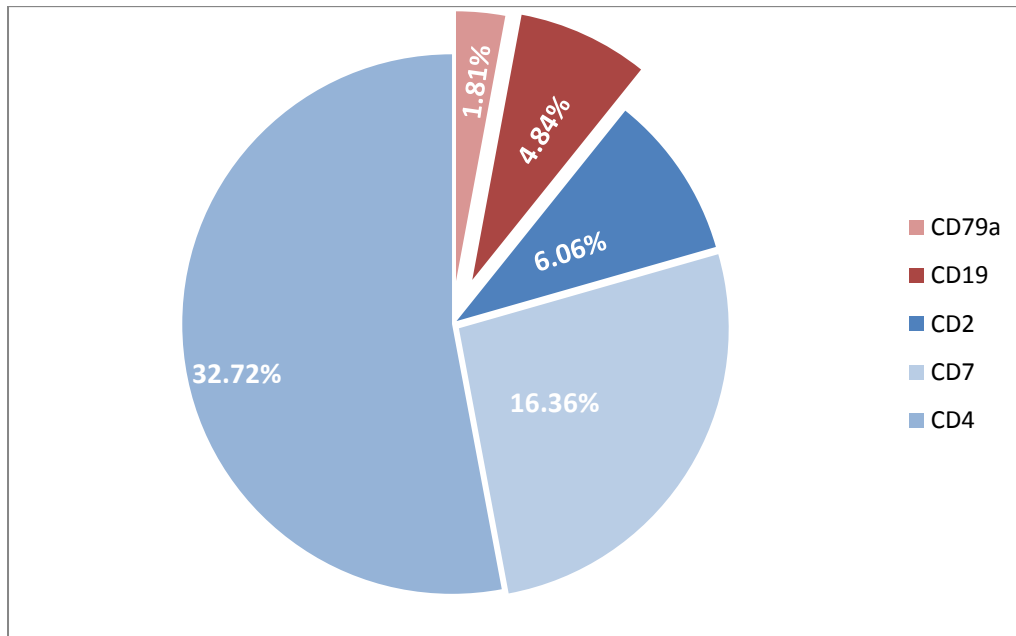
Anexo 4

Figura 1. Porcentagem CD positivo para cada marcador linfoide (T ou B) Aberrante na LMA.(n=165)