

**Caracterização das alterações citogenéticas e classificação de risco das leucemias mielóides agudas****Characterization of cytoogenetic changes and risk classification of acute myeloid leukemia**

DOI:10.34117/bjdv6n9-082

Recebimento dos originais: 03/08/2020

Aceitação para publicação: 03/09/2020

**Amanda Shinzato**

Bióloga Citogeneticista e Mestre em Ciências pela USP. Instituição: TechLife – São Lucas Cell Therapy Group

Endereço: Rua Itatiara, 153 – Consolação, São Paulo – SP, Brasil

E-mail: amanda.shin@hotmail.com

**Leniza Pola Silva**

Bióloga Citogeneticista e Doutoranda em Genética pela UNIFESP. Instituição: TechLife – São Lucas Cell Therapy Group

Endereço: Rua Itatiara, 153 – Consolação, São Paulo – SP, Brasil

E-mail: lenizabio@gmail.com

**Verônica Ramos Souza Oliveira**

Bióloga Coordenadora Técnica em Citogenética. Instituição: TechLife – São Lucas Cell Therapy Group

Endereço: Rua Itatiara, 153 – Consolação, São Paulo – SP, Brasil

E-mail: veronica.oliveira@techlife.com.br

**Adelson Alves**

Presidente do Grupo São Lucas Instituição: São Lucas Cell Therapy Group

Endereço: Rua Arnolfo de Azevedo, 108 – Pacaembu, São Paulo – SP, Brasil

E-mail: adelson.alves@techlifecell.com.br

**Elíseo Joji Sekiya**

Presidente do Instituto de Ensino e Pesquisa (IEP) – São Lucas Instituição: São Lucas Cell Therapy Group

Endereço: Rua Arnolfo de Azevedo, 108 – Pacaembu, São Paulo – SP, Brasil

E-mail: eliseo.sekiya@iepsaolucas.com.br

**RESUMO**

A Leucemia Mielóide Aguda (LMA) é caracterizada pela proliferação clonal de blastos derivados de células-tronco hematopoiéticas na medula óssea, sendo um grupo heterogêneo de doenças neoplásicas com grande variabilidade clínica e terapêutica. Fatores como idade, alterações citogenéticas e moleculares presentes ao diagnóstico são as principais variáveis relacionadas ao prognóstico da LMA. Neste estudo foram caracterizadas as alterações citogenéticas e a evolução clínica de pacientes com LMA atendidos em um serviço de oncohematologia de São Paulo analisando retrospectivamente os cariótipos realizados entre 2014 e 2018 no laboratório de Citogenética da TECHLIFE. Foram analisadas 239 amostras, sendo 190 com resultado normal e 49

alterados (20,5%), 10 com idade acima de 60 anos (>67 e <94) e 39 abaixo de 60 anos (>1 e <59). Dez casos alterados foram classificados como bom prognóstico, t(8;21), t(15;17) e inv(16), dois casos relacionados a prognóstico intermediário (+8) e 37 casos com prognóstico ruim ou indeterminado apresentando cariótipos complexos, com trissomias dos cromossomos 8, 9, 11, 15, monossomias 2, 7, 17, 22 e tetraploidia. Dentre as alterações estruturais com prognóstico ruim, foram observadas translocações entre os cromossomos 7 e 15, 8 e 21, 11 e 19, 11 e 17, 15 e 17, 15 e 21 isoladas e cariótipos complexos com translocações 1 e 13, 3 e 12, 11 e 19, deleções 6q, 9q, 11q e 20q isoladas e cariótipos complexos com deleções em 1p, 1q, 2p, 3q, 5q, 6q, 7p, 9q, 11q, 12q, e 15q, inversões dos cromossomos 16 e 17, material adicional e formação de isocromossomo 7q. Do grupo acima de 60 anos, dois pacientes com alterações classificadas como de prognóstico bom estão vivos e dos 8 com classificação de prognóstico ruim, 63% foram a óbito. No grupo de pacientes com menos de 60 anos classificados com prognóstico bom, intermediário e ruim 75%, 100% e 62% permanecem vivos, respectivamente. O aperfeiçoamento das técnicas genômicas no monitoramento de mutações e rearranjos gênicos relevantes na LMA têm evoluído continuamente, apesar disto, a importância do cariótipo persiste e não se restringe apenas ao auxílio diagnóstico, classificação e definição prognóstica, podendo fornecer informações adicionais na escolha da melhor opção terapêutica e no monitoramento evolutivo.

**Palavras-chave:** Citogenética, Leucemia Mielóide Aguda, Prognóstico, Cariótipo.

#### **ABSTRACT**

Acute Myeloid Leukemia (AML) is characterized by the clonal proliferation of blasts derived from hematopoietic stem cells in the bone marrow, being a heterogeneous group of neoplastic diseases with great clinical and therapeutic variability. Factors such as age, cytogenetic and molecular changes present at diagnosis are the main variables related to the prognosis of AML. In this study, cytogenetic changes and the clinical evolution of AML patients seen at an oncohematology service in São Paulo were retrospectively analyzed retrospectively from the karyotypes performed between 2014 and 2018 at TECHLIFE's Cytogenetics laboratory. A total of 239 samples were analyzed, 190 with normal results and 49 altered (20.5%), 10 over 60 years old (> 67 and <94) and 39 under 60 years old (> 1 and <59). Ten altered cases were classified as good prognosis, t (8; 21), t (15; 17) and inv (16), two cases related to intermediate prognosis (+8) and 37 cases with poor or indeterminate prognosis with complex karyotypes, with trisomies of chromosomes 8, 9, 11, 15, monosomy 2, 7, 17, 22 and tetraploidy. Among structural changes with poor prognosis, translocations were observed between chromosomes 7 and 15, 8 and 21, 11 and 19, 11 and 17, 15 and 17, 15 and 21 isolated and complex karyotypes with translocations 1 and 13, 3 and 12, 11 and 19, isolated 6q, 9q, 11q and 20q deletions and complex karyotypes with deletions in 1p, 1q, 2p, 3q, 5q, 6q, 7p, 9q, 11q, 12q, and 15q, inversions of chromosomes 16 and 17, additional material and formation of isochromosome 7q. Of the group over 60 years old, two patients with changes classified as having a good prognosis are alive and of the 8 with a poor prognosis classification, 63% died. In the group of patients under 60 years of age classified as having good, intermediate and poor prognosis, 75%, 100% and 62% remain alive, respectively. The improvement of genomic techniques in the monitoring of mutations and relevant genetic rearrangements in AML has continuously evolved, despite this, the importance of the karyotype persists and is not restricted to diagnostic aid, classification and prognostic definition, and may provide additional information in choosing the best option therapy and evolutionary monitoring.

**Keywords:** Cytogenetics, Acute Myeloid Leukemia, Prognosis, Karyotype.

**1 INTRODUÇÃO**

A Leucemia mieloide aguda (LMA) é o tipo de leucemia aguda mais comum em adultos, correspondendo a aproximadamente 80% dos casos nesta faixa etária (1). A LMA resulta do acúmulo de mieloblastos (células imaturas precursoras da hematopoese) anormais na medula óssea, podendo levar ao seu comprometimento e morte (2). O critério para determinar o quadro clínico em LMA foi padronizado pela Organização Mundial da Saúde (OMS) em 2016, levando em conta a presença de pelo menos 20% de mieloblastos na medula ou no sangue periférico (3). As exceções ao critério ( $\geq 20\%$ ) são casos que apresentam anormalidades citogenéticas como  $t(8;21)$ ,  $t(15;17)$  ou  $inv(16)$ , sendo o diagnóstico de LMA determinado independente da porcentagem de blastos (2, 4). A LMA não se caracteriza por formar massas tumorais, mas pode afetar toda a medula óssea e em muitos casos pode se espalhar para outros órgãos como fígado e baço (4).

Mutações germinativas presentes nas células hematopoiéticas e, portanto, congênicas (5, 6) que frequentemente envolvem os genes *RUNX1*, *GATA2* e *DDX41* predisõem ao desenvolvimento de SMD (Síndrome Mielodisplásica)/LMA na infância, mas também podem ser observadas na idade adulta antes dos 40 anos ou em indivíduos mais velhos (2). A cura da LMA em pacientes de 60 anos ou menos ocorre em aproximadamente 35 a 40%, enquanto em pacientes com mais de 60 anos é observado em 5 a 15% (7).

Para se estabelecer um prognóstico para o paciente com LMA são necessárias outras informações como: subtipo da leucemia, idade e resultados de exames laboratoriais como o cariótipo. O principal sistema de classificação de estadiamento das LMAs é o Britânico-Americano-Francês (FAB) que subdivide a LMA de M0 a M7 com base no tipo e maturidade da célula que a leucemia desenvolve (Tabela 1). Em resumo: subtipos M0 a M5 se iniciam em formas imaturas dos glóbulos brancos; o subtipo M6 começa em formas muito imaturas dos glóbulos vermelhos, enquanto o M7 começa em formas imaturas das células produtoras das plaquetas (8).

O laboratório de citogenética em um centro de referência em oncohematologia permite analisar a frequência de alterações citogenéticas, bem como a associação desta com o prognóstico dos pacientes em casos de LMA.

**Tabela 1.** Classificação FAB para estadiamento das LMAs.

| <b>Classificação FAB</b> | <b>Nome da leucemia</b>                           |
|--------------------------|---|
| M0                       | Leucemia mieloblástica aguda indiferenciada       |
| M1                       | Leucemia mieloblástica aguda com maturação mínima |
| M2                       | Leucemia mieloblástica aguda com maturação        |
| M3                       | Leucemia promielocítica aguda                     |
| M4                       | Leucemia mielomonocítica aguda                    |
| M4 eos                   | Leucemia mielomonocítica aguda com eosinofilia    |
| M5                       | Leucemia monocítica aguda                         |
| M6                       | Leucemia eritroide aguda                          |
| M7                       | Leucemia megacarioblástica aguda                  |

Fonte: Sociedade Americana de Câncer

## 2 METODOLOGIA

Este estudo foi realizado a partir da análise dos cariótipos realizados entre 2014 e 2018 no laboratório de Citogenética da TECHLIFE, abrangendo todos os casos que apresentaram diagnóstico inicial de LMA. As amostras obtidas por punção aspirativa de medula óssea e de sangue periférico foram encaminhadas ao laboratório para a realização de cultura celular utilizando meio de cultura à base de RPMI 1640, L-Glutamina e Soro fetal bovino. As amostras de medula óssea foram centrifugadas e delas o *buffy coat* (fração de glóbulos brancos) foi retirado para ser diluído em meio de cultura e colocado em incubadora a 37°C e 5% de CO<sub>2</sub> por 24 a 48 horas. Após esse período adicionou-se colchicina para interrupção da divisão celular na fase de metáfase e iniciou-se o processamento das amostras com etapas de hipotonia com KCl e três lavagens com fixador (3 metanol: 1 ácido acético). O processo foi finalizado com a diluição do concentrado celular (*pellet*) e fixação em lâminas. A desidratação das lâminas se deu em estufa de 60°C por 7 dias e após bandeamento GTG, foram analisadas 20 metáfases quando possível. O Atlas de Genética e Citogenética em Oncologia (<http://atlasgeneticsoncology.org/>) e Hematologia da Sociedade Americana de Câncer (<https://www.cancer.org/>), foram utilizados como referências para a determinação do prognóstico.

## 3 RESULTADOS

Os dados coletados nesse período foram de 238 amostras com hipótese diagnóstica inicial de LMA, sendo 190 com resultados de cariótipos normais (79,5%) e 48 alterados (20,5%). Entre

os casos alterados observamos 10 com idade superior a 60 anos (>67 e <94) e 39 abaixo de 60 anos (>1 e <59).

Considerando a classificação FAB e cariótipos alterados, 12 casos eram LMA- M3 (LPA), 1 caso LMA-M4, 1 caso LMA-M7 e 34 casos não apresentavam classificação. Observamos alterações cromossômicas diversas e o prognóstico relacionado às alterações foram: 25 casos ruins, 2 intermediários, 10 bons e 11 sem classificação pelo fato da anormalidade cromossômica não estar descrita na literatura (Tabela 2).

**Tabela 2.** Diagnóstico morfológico, alteração cromossômica, com o respectivo prognóstico e idade.

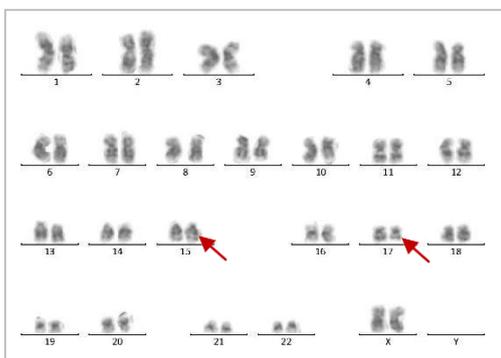
| Classificação FAB                        | Alterações cromossômicas   | Prognóstico | Idade |
|--|--|-------------|-------|
| LMA-M3 (LPA)                             | 45,XY,t(15;17)(q22;q21),-22[5]/46,XY[1]  | ruim        | 24    |
|  | 46,XY,?del(11)(q23),t(15;17)(q22;q21)[14]/46,XY[6]   | ruim        | 24    |
|  | 44,XY,del(1)(p32),-2,del(3)(?q25),t(4;?)(q35;?),-7,-13,t(16;?)(q24;?)-17,add(18)(q23),+mar1,+mar2[20]                                  | ruim        | 40    |
|  | 46,XX,t(15;17)(q24;q21)[7]/47,idem,+8,[2]/46,XX[8]   | ruim        | 34    |
|  | 46,XY,t(15;17)(q22;q21)[4]/46,XY[12]   | bom         | 8     |
|  | 46,XY,t(15;17)(q22;q21)[3]/46,XY[17]   | bom         | 71    |
|  | 46,XY,t(15;17)(q22;q21)[7]/46,XY[5]  | bom         | 28    |
|  | 46,XY,t(15;17)(q22;q21)[10]/46,XY[10]  | bom         | 46    |
|  | 46,XY,t(15;17)(q22;q21)[5]/46,XY[15]   | bom         | 7     |
|  | 46,XX,t(15;17)(q22;q21)[2]/46,XX[18]   | bom         | 38    |
|  | 46,XX,t(15;17)(q24;q21)[2]/46,XX[18]   | bom         | 38    |
|  | 46,XY,del(6)(?q13q15)[4]/46,XY[16]   | s/ clas.    | 32    |
| LMA-M4                                   | 46,XX,?del(20)(q11.2q13.3)[3]/46,XX[17]  | ruim        | 74    |
| LM-M7                                    | 45,X,-X,del(6)(q21),-7,del(9)(q13),add(10)(q26),?del(12)(q24.3),+3mar[cp5]/46,XX[2]  | ruim        | 50    |
| LMA sem classificação FAB ao diagnóstico | 46,XX,?del(11)(q23)[4]/46,XX[16]   | ruim        | 45    |
|  | 53~59,XY,del(1)(q32),+1,+2,+3,+6,+7,+8,+9,t(11;?)(p15;?),t(11;19)(q23;p13),+13,del(15)(q22),+15,+17,+19,+20,+mar1,+mar2[cp17]/46,XY[3] | ruim        | 26    |
|  | 46,XY,del(20)(q11.2)[16]/46,XY[4]  | ruim        | 70    |
|  | 47,XX,+8[18]/47,XX,-2,del(5)(q23),+8,-9,add(10)(q26),der(13)t(1;13)(q23;q34),add(22)(q13),+mar1,+mar2[2]                               | ruim        | 32    |
|  | 46,XY,del(20)(q11.2)[20]   | ruim        | 71    |
|  | 46,XY,t(7;15)(p22;q15)[11]/46,XY,idem,del(9)(p21)[5]/46,XY[4]  | ruim        | 24    |
|  | 46,XX,t(15;17)(q22;q21),der(17)t(17;17)(q21;q25)[14]   | ruim        | 52    |

|  |  |               |    |
|--|--|---------------|----|
|  | 47,XX,+11[2]/46,XY[18]   | ruim          | 58 |
|  | 46,XY,del(20)(q11.2)[20]   | ruim          | 71 |
|  | 46,XX,t(11;19)(q23;p13.1)[10]/46,XX[10]  | ruim          | 45 |
|  | 46,XX,t(11;19)(q23;q13.1)[12]/46,XX[8]   | ruim          | 46 |
|  | 44~45,X,-Y,del(3)(p13),del(6)(q21),i(8)(q10),-9,-13,del(15)(q22),-17,add(18)(p11.3),?add(21)(p12),+mar1x2,+mar2[cp15]/70~80,XY,+3,del(3)(p13),+4,+5,+7,+8,+9,+10,+13,+15,del(15)(q22)x2,-17,-18,+20,+mar1x2[cp5] | ruim          | 94 |
|  | 46,XY,t(11;17)(q23;q25)[19]/46,XY[1]   | ruim          | 47 |
|  | 46,XY,del(20)(q11.2)[4]/46,XY[16]  | ruim          | 75 |
|  | 46,XX,t(11;19)(q23;p13.1)[14]/46,XX[6]   | ruim          | 46 |
|  | 47,XX,t(3;12)(q21;q24.3),i(7)(q10),add(8)(p23),+21c[cp17]/47,XX,+21c[3]  | ruim          | 2  |
|  | 44,X,-X,del(5)(q31q35),add(7)(q36),del(12)(p11.2p13),der(17)?add(17)(p10),-18[cp20]  | ruim          | 36 |
|  | 46,XY,del(20)(q11.2)[19]/46,XY[1]  | ruim          | 72 |
|  | 47,XX,add(1)(p36.3),del(2)(p13p23),del(6)(q21q25),del(7)(p13),t(9;18)(q22;q21),+21c[2]/47,XX,+21c[18]  | ruim          | 1  |
|  | 47,XX,+8[6]/46,XX,ldmin[5]/46,XX[4]  | intermediário | 30 |
|  | 47,XX,+8[4]/46,XX,dmin[3]/46,XX[3]   | intermediário | 31 |
|  | 46,XY,t(15;17)(q22;q21)[13]/46,XY[7]   | bom           | 59 |
|  | 45,X,-Y,t(8;21)(q22;q22)[20]   | bom           | 48 |
|  | 46,XY,inv(16)(q13.1q22)[7]/46,XY[13]   | bom           | 67 |
|  | 46,XX,?inv(16)(p13.1q22)[2]/46,XX,add(15)(q26)[4]/46,XX[14]  | s/ clas.      | 39 |
|  | 47,XY,t(15;21)(q22;q22),+mar[2]/46,XY,t(15;21)(q22;q22)[4]/46,XY[14]   | s/ clas.      | 73 |
|  | 46,XY,add(6)(p23)[17]/46,XY[3]   | s/ clas.      | 39 |
|  | 46,XY,del(9)(q13q22)[18]/46,XY[2]  | s/ clas.      | 51 |
|  | 46,XY,t(7;15)(p22;q15)[4]/46,XY[16]  | s/ clas.      | 24 |
|  | 46,XY,inv(17)(q21q25)?c[20]  | s/ clas.      | 45 |
|  | 46,XX,del(9)(q13q32)[3]/46,XX[17]  | s/ clas.      | 15 |
|  | 92,XXYY[4]/46,XY[16]   | s/ clas.      | 29 |
|  | 46,XY,inv(17)(q21q25)c[20]   | s/ clas.      | 45 |
|  | 46,XY,del(9)(q13q22)[20]   | s/ clas.      | 51 |
|  | 46,XX,del(9)(q11q22)[16]/46,XX[4]  | s/ clas.      | 49 |

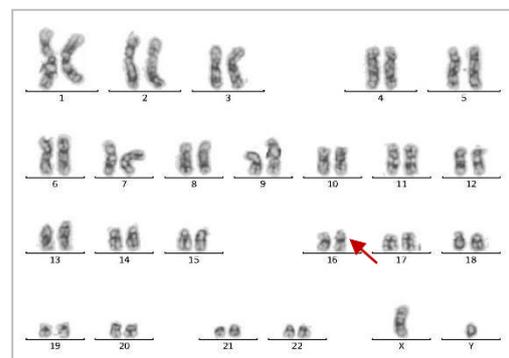
#### 4 DISCUSSÃO

Cariótipo normal em LMA refere-se à ausência de uma alteração citogenética identificável, que é encontrado em cerca de 40-50% em casos de diagnóstico de LMA e até 10% em LMA em tratamento (9, 10), que nesta casuística representou a maioria dos casos. No entanto, o cariótipo normal em LMA pode apresentar heterogeneidade genética através de análise molecular, apresentando mutações recorrentes nos genes *FLT3*, *CEBPA*, *NOM1*, *RUNX1*, *TET2*, *IDH1/IDH2*, *DNMT3A*, *ASXL1*, *MLL* e *WT1*. Mutações em *FLT3* está associado com prognóstico ruim, enquanto em *NPM1* e *CEBPA* com bom prognóstico (11). Mutações em genes modificadores epigenéticos, como *IDH1/IDH2*, *DNMT3A* e *TET2*, também podem estar intimamente associadas ao cariótipo normal em LMA (12). Embora o cariótipo normal possa não estar associado a um subtipo morfológico específico, o prognóstico pode diferir entre subtipos morfológicos de M1/M2 e M4/M5 (13).

A Leucemia Promielocítica Aguda (LPA) apresenta aumento de promielócitos anormais e número de bastão de Auer que morfológicamente é classificado como LMA-M3 que compreende 5-10% de todas LMAs (14). A  $t(15;17)(q22;q21)$  (imagem1) frequentemente é a única alteração citogenética encontrada, podendo ter uma segunda alteração, sendo a trissomia 8 a mais comum ocorrendo em 33% dos casos, seguido de  $del(7q)$ ,  $del(9q)$  e  $ider(17)(q10)$  (4-17). Neste estudo foi observado que 80% dos casos com  $t(15;17)$  se apresentaram de maneira isolada e 20% com alterações secundárias (figura 1). A LPA tem sua patologia causada pela fusão gênica *PML-RARA* na qual o gene *PML* se localiza em 15q22 e o *RAR $\alpha$*  em 17q21, sendo que outros rearranjos *RAR $\alpha$*  geram variantes de LPA (15). A identificação dessa alteração cromossômica possui prognóstico bom, pois proporciona início rápido e medicação específica para o tratamento (4).



**Figura 1:** Cariótipo com  $t(15;17)(q22;q21)$



**Figura 2:** Cariótipo com  $inv(16)(p13q22)$

Alterações no cromossomo 16 são encontradas em torno de 5-8% dos casos de LMA (11). Inv(16) é associado a LMA-M4, LMA-M4Eo, M2 e M5 (16, 17) e ocorre predominantemente em indivíduos com idade menor a 40 anos (4). Essa alteração pode estar acompanhada de alterações secundárias em 40% dos casos, sendo mais comum a trissomia 22, trissomia 8, del(7q) e trissomia 21 (18). Essa inversão origina a fusão gênica *CBFB-MYH11*, na qual *CBFB* localiza-se em 16q22 e o *MYH11* em 16q13.1 (19), sendo de bom prognóstico a partir de medicamento específico para consolidação (4). Encontramos em nosso estudo um caso isolado (figura 2) e outro com alteração secundária, não sendo possível determinar o prognóstico.

A t(8;21) é uma das mais recorrentes alterações em LMA, encontrada em 5-10% dos casos, comumente em indivíduos jovens com média de idade de 30 anos e raramente em crianças (9, 20). Está relacionada com LMA-M2 e em alguns casos de M4. Para a maioria dos casos ocorre de forma isolada, porém pode ser encontrada junto de alterações numéricas e estruturais, como perda do cromossomo X ou Y, del(9q), trissomia 8, del(7q), monossomia 7, entre outras (21), além de poder estar presente em cariótipos complexos envolvendo anormalidades de três ou quatro cromossomos (22). Neste estudo retrospectivo observamos a ocorrência de um caso com t(8;21) apresentando nulissomia Y (figura 3) em indivíduo de 48 anos. Essa translocação resulta na fusão gênica *RUNX1-RUNX1T1*, onde *RUNX1* está localizado em 21q22 e o *RUNX1T1* em 8q22 (23). O transcrito resultante inibe a apoptose pela desregulação do gene anti-apoptótico *BCL2*, no entanto, somente a fusão *RUNX1-RUNX1T1* não é suficiente para desencadear a leucemia, sendo necessárias mutações secundárias como em as dos genes *KRAS*, *NRAS*, *ASXL1* e *KIT* que são observadas em 10-50% dos casos de LMA com t(8;21) (24-27). O prognóstico da t(8;21) é bom, porém associada a mutações secundárias se torna desfavorável (28).

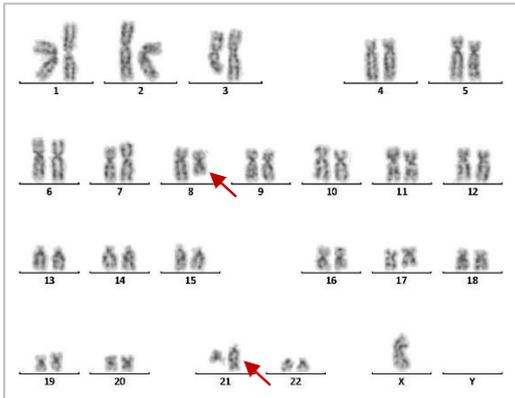


Figura 3: Cariótipo com t(8;21)(q22;q22)

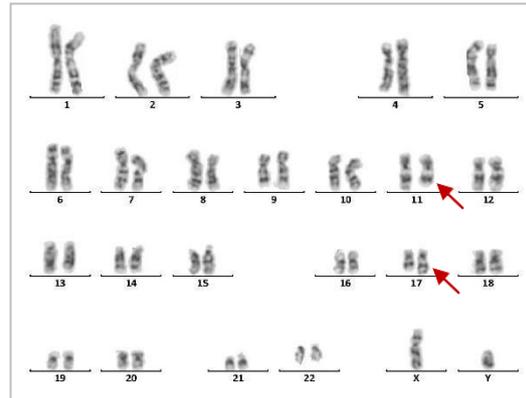


Figura 4: Cariótipo com t(11;17)(q23;q25)

Rearranjos em 11q23 são encontrados tanto em LMA quanto em LLA (Leucemia Linfoblástica Aguda). Translocações envolvendo essa região podem ocorrer com diferentes cromossomos, sendo o gene *MLL* localizado nesta região demonstra alterações moleculares em 5% dos casos de LMA (9, 29). Em sete casos encontramos alterações em 11q23, sendo em cinco desses o cromossomo 11 estava envolvido em translocações (figura 4) e dois casos apresentou deleção da região cromossômica. Rearranjos no *MLL* estão relacionados morfológicamente a LMA-M4 e M5, linhagens precursoras de monócitos (30) e tem prevalência em indivíduos com faixa etária entre 40 e 60 anos (31). O prognóstico de casos com rearranjos em *MLL* é ruim, mas é variável de acordo ao subtipo celular acometido, o cromossomo translocado, idade e a natureza da leucemia (32), alterando a forma de tratamento (33).

A deleção em 9q é uma alteração cromossômica recorrente em aproximadamente 2% em LMA (34, 35). Essa alteração é observada isolada ou acompanhada principalmente da t(8;21) em um terço dos casos, e quando isolada é raramente secundária, sendo frequentemente *de novo* (10, 34). Em nossas análises encontramos quatro casos tendo del(9q) como a única alteração e em dois casos como secundária. Os pontos de quebra no braço longo do cromossomo 9 são variados, porém o início da leucemia está relacionado à haploinsuficiência causada pela deleção de genes supressores tumorais localizados em 9q21-22 (34, 35). O prognóstico é intermediário, porém quando acompanhado de t(8;21) é considerado bom (34).

A trissomia 8 é a alteração numérica mais frequente em LMA (10), em 5-6% ocorre isoladamente, mas se apresenta como alteração adicional na maioria dos casos (36), e predominantemente ocorre em indivíduos idosos (37). Observamos em seis casos a presença dessa trissomia, sendo em dois casos de forma isolada (figura 5); um caso como alteração secundária e três casos envolvida em cariótipo complexo. A trissomia 8 isolada está mais relacionada a LMA-

M4 e M5 e em M1 e M2 como alteração secundária adicional (38). O prognóstico da trissomia 8 isolada é considerado intermediário (39).

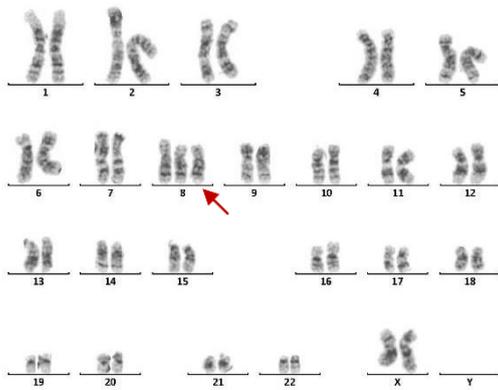


Figura 5: Cariótipo com trissomia 8

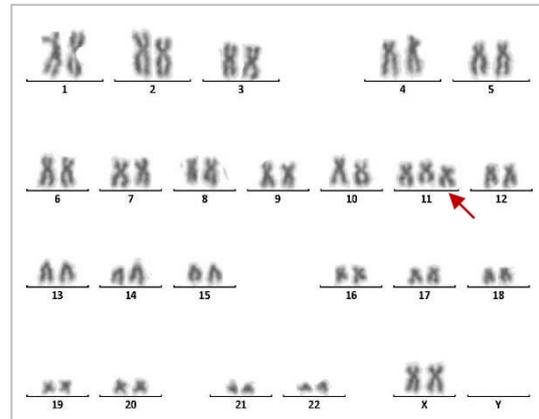


Figura 6: Cariótipo com trissomia 11

A trissomia 11 é observada em 2-3 % das LMAs acompanhado de outras alterações e 1% se encontra como única anormalidade citogenética (34, 40). Também é mais frequente em indivíduos idosos com média de 60 anos (34, 41), e comumente é uma alteração *de novo* como evolução a partir de SMD (34). Esse quadro apresentado foi o observado em nosso único caso de trissomia 11 isolada (figura 6) em indivíduo com 58 anos com recidiva de LMA. Morfologicamente está associado a LMA-M1, M2 e M4 e apresentam resposta desfavorável ao tratamento com quimioterapia tendo prognóstico ruim (34, 40, 41).

Apesar de a LMA ser uma doença que ocorre mais frequentemente em idosos, nosso estudo observou uma frequência menor de idosos na coorte (5% com média de 73 anos) e a sobrevida menor nesse grupo foi semelhante aos casos mais jovens e com o mesmo prognóstico ruim. Entretanto, para casos de indivíduos mais jovens com bom prognóstico, o número de óbitos foi maior comparado às alterações de prognóstico intermediário. Uma das justificativas pode ser a média de idade, na qual os casos com prognóstico bom tiveram média de idade de 41 anos; casos com prognóstico intermediário média de 30 anos e o ruim de 46 anos de idade. No grupo com prognóstico ruim foi observado o maior número de óbitos e menor sobrevida que pode estar diretamente relacionado à idade, pois nele estão os indivíduos mais velhos.

Na casuística aqui apresentada, para o grupo acima de 60 anos dois pacientes com alterações classificadas como de prognóstico bom estão vivos e dos oito com classificação de prognóstico ruim 63% foram a óbito. No grupo de pacientes com menos de 60 anos classificados com prognóstico

bom, intermediário e ruim 75%, 100% e 62% permanecem vivos, respectivamente, corroborando com a sobrevida estimada pelo prognóstico para cada alteração cromossômica.

## 5 CONCLUSÃO

LMA é uma doença biologicamente e clinicamente heterogênea e os avanços tecnológicos para determinação do prognóstico por resultados laboratoriais têm auxiliado na escolha terapêutica. O aperfeiçoamento das técnicas genômicas no monitoramento de mutações e rearranjos gênicos relevantes na LMA têm evoluído continuamente, apesar disto, a importância do cariótipo persiste e não se restringe apenas no auxílio ao diagnóstico, classificação e definição prognóstica, podendo fornecer informações adicionais na escolha da melhor opção terapêutica e no monitoramento evolutivo.

O número de alterações não descritas, portanto sem valor prognóstico, é alto e demonstra a importância da publicação de resultados genéticos não apenas por parte da área acadêmica, mas também de laboratórios clínicos como o nosso que trabalham com grandes demandas gerando dados importantes para a comunidade médica e científica.

**REFERÊNCIAS**

1. Yamamoto JF, Goodman MT. Patterns of leukemia incidence in the United States by subtype and demographic characteristics, 1997-2002. *Cancer Causes Control* 2008; 19: 379–390.
2. Estey EH. Acute myeloid leukemia: 2019 update on risk-stratification and management. *Am J Hematol.* 2018;93:1267–1291.
3. Arber DA, Orazi A, Hasserjian R, et al. The 2016 revision to the World Health Organization classification of myeloid neoplasms and acute leukemia. *Blood.* 2016;127:2391-2405.
4. Yang JJ, et al. Recurrent Cytogenetic Abnormalities in Acute Myeloid Leukemia. *Cancer Cytogenetics: Methods and Protocols, Methods in Molecular Biology*, vol. 1541.
5. University of Chicago Hematopoietic Malignancies Cancer Risk Team. How I diagnose and manage individuals at risk for inherited myeloid malignancies. *Blood.* 2016;128:1800-1813.
6. Godley LA, Shimamura A. Genetic predisposition to hematologic malignancies: management and surveillance. *Blood.* 2017;130: 424-432.
7. Döhner H, Estey EH, Amadori S, et al. Diagnosis and management of acute myeloid leukemia in adults: recommendations from an international expert panel, on behalf of the European LeukemiaNet. *Blood* 2010;115:453-74.
8. American Cancer Society. Acute Myeloid Leukemia Early Detection, Diagnosis, and Types. [cancer.org](http://cancer.org) | 1.800.227.2345.
9. Grimwade D, Hills RK, Moorman A et al (2010) Refinement of cytogenetic classification in acute myeloid leukaemia: Determination of prognostic significance of rarer recurring chromosomal abnormalities amongst 5,876 younger adult patients treated in the UK Medical Research Council trials. In 50th Annual Scientific Meeting of the British Society for Haematology, Edinburgh, UK. *Br J Haematol* S1:17. doi: 10.1111/j.1365-2141.2010.08116.x.
10. Mitelman F, Johansson B, Mertens F (2016) Mitelman database of chromosome aberrations and gene fusions in cancer. <http://cgap.nci.nih.gov/Chromosomes/Mitelman>. Accessed 1 Jan 2016.
11. Arber DA, Vardiman JW, Brunning RD et al (2008) Acute myeloid leukemia and related precursor neoplasms. In: Swerdlow S, Campo E, Harris NL (eds) WHO classification of tumours of haematopoietic and lymphoid tissues, 4th edn. IARC Press, France
12. Smith ML, Cavenagh JD, Lister TA et al (2004) Mutation of CEBPA in familial acute myeloid leukemia. *N Engl J Med* 351(23):2403–2407.
13. Bullinger L, Döhner K, Bair E et al (2004) Use of gene-expression profiling to identify prognostic subclasses in adult acute myeloid leukemia. *N Engl J Med* 350(16):1605–1616.
14. Warrell RP Jr, de The H, Wang ZY et al (1993) Acute promyelocytic leukemia. *N Engl J Med* 329(3):177–189.
15. Kim MJ, Yang JJ, Meyer C et al (2012) Molecular methods for genomic analyses of variant PML-RARA or other RARA-related chromosomal translocations in acute promyelocytic leukemia. *Korean J Hematol* 47(4): 307–308.
16. Arthur DC, Bloomfield CD (1983) Partial deletion of the long arm of chromosome

- 16 and bone marrow eosinophilia in acute nonlymphocytic leukemia: a new association. *Blood* 61(5):994–998.
17. Le Beau MM, Larson RA, Bitter MA et al (1983) Association of an inversion of chromosome 16 with abnormal marrow eosinophils in acute myelomonocytic leukemia: a unique cytogenetic–clinicopathological association. *N Engl J Med* 309(11):630–636.
  18. Marcucci G, Mrózek K, Ruppert AS et al (2005) Prognostic factors and outcome of core binding factor acute myeloid leukemia patients with t (8; 21) differ from those of patients with inv (16): a Cancer and Leukemia Group B study. *J Clin Oncol* 23(24): 5705–5717.
  19. Claxton D, Liu P, Hsu H et al (1994) Detection of fusion transcripts generated by the inversion 16 chromosome in acute myelogenous leukemia. *Blood* 83(7):1750– 1756.
  20. Harrison CJ, Hills RK, Moorman AV et al (2010) Cytogenetics of childhood acute myeloid leukemia: United Kingdom Medical Research Council Treatment trials AML 10 and 12. *J Clin Oncol* 28(16):2674–2681.
  21. Berger R, Bernheim A, Daniel MT et al (1982) Cytologic characterization and significance of normal karyotypes in t(8; 21) acute myeloblastic leukemia. *Blood* 59(1):171–178.
  22. Farra C, Awwad J, Valent A et al (2004) Complex translocation (8;12;21): a new variant of t(8;21) in acute myeloid leukemia. *Cancer Genet Cytogenet* 155(2):138– 142.
  23. Miyoshi H, Kozu T, Shimizu K et al (1993) The t(8;21) translocation in acute myeloid leukemia results in production of an AML1- MTG8 fusion transcript. *EMBO J* 12(7):2715.
  24. Ohki M (1993) Molecular basis of the t(8;21) translocation in acute myeloid leukaemia. *Semin Cancer Biol* 6:369–375.
  25. Hatlen MA, Wang L, Nimer SD (2012) AML1-ETO driven acute leukemia: insights into pathogenesis and potential therapeutic approaches. *Front Med* 6(3):248–262
  26. Radtke I, Mullighan CG, Ishii M et al (2009) Genomic analysis reveals few genetic alterations in pediatric acute myeloid leukemia. *Proc Natl Acad Sci U S A* 106(31): 12944–12949.
  27. Micol JB, Duployez N, Boissel N et al (2014) Frequent ASXL2 mutations in acute myeloid leukemia patients with t(8;21)/RUNX1- RUNX1T1 chromosomal translocations. *Blood* 124(9):1445–1449.
  28. Kim HJ, Ahn HK, Jung CW et al (2013) KIT D816 mutation associates with adverse outcomes in core binding factor acute myeloid leukemia, especially in the subgroup with RUNX1/RUNX1T1 rearrangement. *Ann Hematol* 92(2):163–171.
  29. Schoch C, Schnittger S, Klaus M et al (2003) AML with 11q23/MLL abnormalities as defined by the WHO classification: incidence, partner chromosomes, FAB subtype, age distribution, and prognostic impact in an unselected series of 1897 cytogenetically analyzed AML cases. *Blood* 102(7): 2395–2402.
  30. Cimino G, Rapanotti MC, Elia L et al (1995) ALL-1 gene rearrangements in acute myeloid leukemia: association with M4–M5 French-American- British classification subtypes and young age. *Cancer Res* 55(8):1625–1628.
  31. Andersen MK, Johansson B, Larsen SO et al (1998) Chromosomal abnormalities in secondary MDS and AML. Relationship to drugs and radiation with specific emphasis on

- the balanced rearrangements. *Haematologica* 83(6):483–488;
32. Balgobind BV, Raimondi SC, Harbott J et al (2009) Novel prognostic subgroups in childhood 11q23/MLL-rearranged acute myeloid leukemia: results of an international retrospective study. *Blood* 114(12):2489–2496.
  33. Meyer C, Schneider B, Reichel M et al (2005) Diagnostic tool for the identification of MLL rearrangements including unknown partner genes. *Proc Natl Acad Sci U S A* 102(2):449–454.
  34. Johansson B, Harrison CJ (2015) Acute myeloid leukemia. In: Heim S, Mitelman F (eds) *Cancer cytogenetics: chromosomal and molecular genetic aberrations of tumor cells*, 4th edn. John Wiley & Sons, Hoboken, NJ.
  35. Peniket A, Wainscoat J, Side L et al (2005) Del (9q) AML: clinical and cytological characteristics and prognostic implications. *Br J Haematol* 129(2):210–220.
  36. Heim S, Mitelman F (1992) Cytogenetic analysis in the diagnosis of acute leukemia. *Cancer* 70(S4):1701–1709.
  37. Paulsson K, Säll T, Fioretos T et al (2001) The incidence of trisomy 8 as a sole chromosomal aberration in myeloid malignancies varies in relation to gender, age, prior iatrogenic genotoxic exposure, and morphology. *Cancer Genet Cytogenet* 130(2):160–165.
  38. Johansson B, Mertens F, Mitelman F (1994) Secondary chromosomal abnormalities in acute leukemias. *Leukemia* 8(6):953–962.
  39. Grimwade D, Walker H, Oliver F et al (1998) The importance of diagnostic cytogenetics on outcome in AML: analysis of 1,612 patients entered into the MRC AML 10 trial. *Blood* 92(7):2322–2333.
  40. Alseraye FM, Zuo Z, Bueso-Ramos C et al (2011) Trisomy 11 as an isolated abnormality in acute myeloid leukemia is associated with unfavorable prognosis but not with an NPM1 or KIT mutation. *Int J Clin Exp Pathol* 4(suppl 4):371–377.
  41. Desangles F (1997) +11 or trisomy 11 (solely). *Atlas Genet Cytogenet Oncol Haematol* 1(1):12. doi: 10.4267/2042/32025.