

O Papel das Técnicas de Citogenética e Imunofenotipagem no Diagnóstico Diferencial de Leucemias Mieloides Agudas

The Role of Cytogenetics and Immunophenotyping Techniques in the Differential Diagnosis of Acute Myeloid Leukemias

Camilly Isadora Pires¹ ; Flávia Pereira Gomes¹ ; Mariana Medina Franco Romero¹ ;
Tereza Raquel Xavier Viana¹ ; Regiane Priscila Ratti² ; Agenor Messias Silvestre Junior³ ;
Larissa Teodoro Rabi⁴ 

¹Graduanda em Biomedicina, Centro Universitário Nossa Senhora do Patrocínio (CEUNSP), Itu-SP, Brasil. ²Doutora em Biotecnologia, Universidade Federal de São Carlos (UFSCAR). Docente do Centro Universitário Nossa Senhora do Patrocínio (CEUNSP), Itu-SP, Brasil. ³Doutor em Ciências, Universidade Federal de São Paulo (UNIFESP). Docente do Centro Universitário Nossa Senhora do Patrocínio (CEUNSP), Itu-SP, Brasil. ⁴Mestra em Ciências, Universidade Estadual de Campinas (UNICAMP). Docente do Centro Universitário Nossa Senhora do Patrocínio (CEUNSP), Itu-SP, Brasil.

*Autor correspondente: larissa.rabi@ceunsp.edu.br

Recebido: 04/04/2024 | Aprovado: 27/04/2024 | Publicado: 30/04/2024

Resumo

Introdução: A leucemia mieloide aguda (LMA) é uma neoplasia caracterizada pela proliferação descontrolada de células precursoras da linhagem mieloide na medula óssea, resultando em manifestações morfológicas visíveis e células imaturas na circulação periférica. A Organização Mundial da Saúde (OMS) atualmente classifica os subtipos de LMA considerando tanto aspectos morfológicos quanto genéticos. **Objetivo:** Avaliar os principais critérios diagnósticos da LMA e identificar o papel desempenhado pela análise citogenética e pela Imunofenotipagem no contexto do diagnóstico diferencial desta patologia. **Métodos:** Trata-se de uma revisão de literatura utilizando artigos científicos disponíveis nas bases de dados PubMed (*US National Library of Medicine*) e SciELO (*Scientific Electronic Library Online*). Foram empregados descritores do DeCS com operador booleano "AND", incluindo "myeloid leukemia", "Immunophenotyping" e "cytogenetics". Textos completos gratuitos, publicados em revistas revisadas por pares, disponíveis em inglês e português, e estudos publicados no período de 2019 a 2023. Os estudos que não estavam diretamente relacionados ao tema proposto foram excluídos da análise. **Resultados:** O diagnóstico da LMA combina informações do hemograma com análises citogenética e Imunofenotipagem. A análise genética, através da cariotipagem, identifica subtipos de LMA por translocações cromossômicas específicas. Por sua vez, a Imunofenotipagem utiliza anticorpos para identificar marcadores de imaturidade, diferenciando a LMA de leucemias linfoblásticas. Essas abordagens são essenciais para um diagnóstico preciso e diferencial da LMA. **Conclusão:** A investigação citogenética e a Imunofenotipagem desempenham papéis essenciais no diagnóstico diferencial da LMA, fornecendo informações essenciais para orientar o tratamento e os cuidados ao paciente, com base em suas características citogenéticas e imunofenotípicas.

Palavras-chave: Citogenética. Citometria de Fluxo. Crise Blástica. Imunofenotipagem. Leucemia Mieloide Aguda.

Abstract

Introduction: Acute myeloid leukemia (AML) is a neoplasm characterized by the uncontrolled proliferation of precursor cells of the myeloid lineage in the bone marrow, resulting in visible morphological manifestations and immature cells in the peripheral circulation. The World Health Organization (WHO) currently classifies AML subtypes based on both morphological and genetic aspects. **Objective:** To evaluate the main diagnostic criteria for AML and identify the role played by cytogenetic analysis and immunophenotyping in the differential diagnosis of this pathology. **Methods:** This is a literature review using scientific articles available in the PubMed (*US National Library of Medicine*) and Scielo (*Scientific Electronic Library Online*) databases. DeCS descriptors with the Boolean operator "AND" were used, including "myeloid leukemia", "Immunophenotyping" and "cytogenetics". Free full texts, published in peer-reviewed journals, available in English and Portuguese, and studies published between 2019 and 2023. Studies that were not directly related to the proposed topic were excluded from the analysis. **Results:** The diagnosis of AML combines information from the blood count with

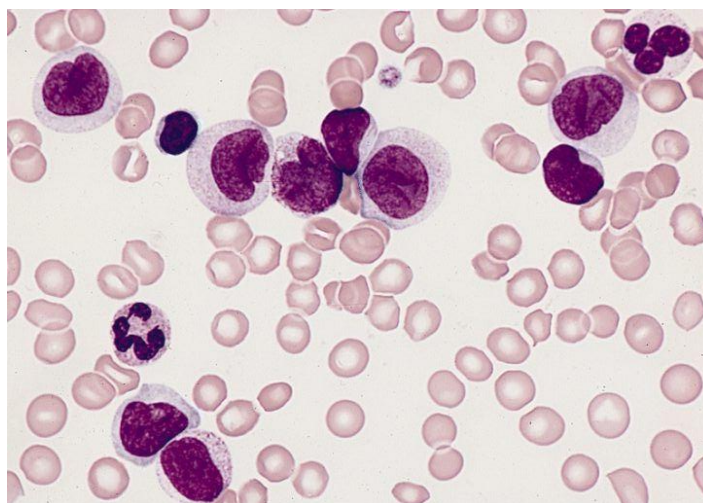
cytogenetic analysis and immunophenotyping. Genetic analysis, through karyotyping, identifies AML subtypes by specific chromosomal translocations. Immunophenotyping uses antibodies to identify markers of immaturity, differentiating AML from lymphoblastic leukemias. These approaches are essential for an accurate and differential diagnosis of AML. **Conclusion:** Cytogenetic research and immunophenotyping play essential roles in the differential diagnosis of AML, providing essential information to guide treatment and patient care, based on their cytogenetic and immunophenotypic characteristics.

Keywords: Cytogenetics. Flow cytometry. Blastic crisis. Immunophenotyping. Acute Myeloid Leukemia.

1 Introdução

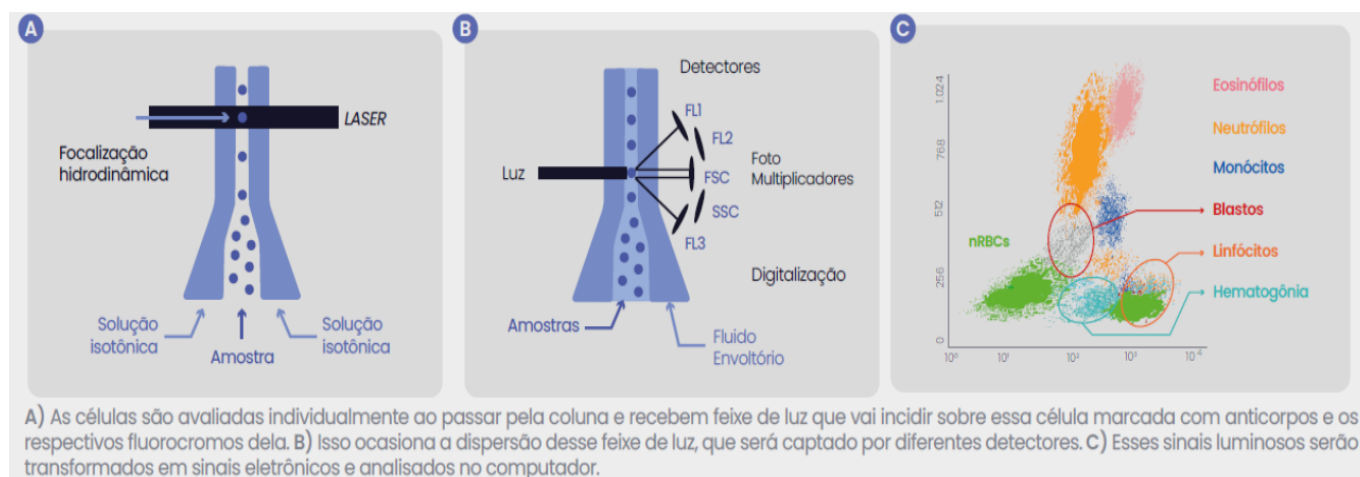
A leucemia mieloide aguda (LMA) é uma neoplasia que afeta as células precursoras da linhagem mieloide, especialmente os glóbulos brancos envolvidos na hematopoiese, conforme figura 1. Esta condição resulta em alterações morfológicas notáveis, caracterizadas pela presença de blastos, que interrompem prematuramente sua maturação e proliferam descontroladamente na medula óssea. Conseqüentemente, os sintomas surgem rapidamente, uma vez que a função essencial do sistema imunológico é comprometida. Manifestações como neutropenia, plaquetopenia e anemia são comuns e facilmente observadas em exames hematológicos. Portanto, a identificação precoce da LMA é crucial, pois permite um diagnóstico diferencial rápido e preciso, favorecendo um tratamento mais eficaz e direcionado (Ferreira *et al.*, 2019; Pessoa *et al.*, 2023).

Figura 1: Blastos observados em lâminas de pacientes com leucemia mieloide aguda



Fonte: Instituto de Patologia das Forças Armadas (AFIP).

O diagnóstico diferencial pode ser realizado por meio da imunofenotipagem por citometria de fluxo, um exame de alta complexidade que emprega um painel de anticorpos específicos para determinar a linhagem celular afetada e analisar o grau de maturação dessas células, conforme figura 2 (Porwit & Béné, 2019; Saft, 2023). Essa técnica permite identificar se um paciente é portador de leucemia e determinar seu subtipo, seja mieloide ou linfoblástico, com base nos antígenos expressos (Ouyang *et al.*, 2019; Dix *et al.*, 2020).

Figura 2: Representação esquemática da técnica de imunofenotipagem por citometria de fluxo.

Fonte: DBdiagnósticos (<https://www.diagnosticosdobrasil.com.br/material-tecnico/citometria-de-fluxo>)

Além disso, a hibridização fluorescente *in situ* (FISH) é amplamente empregada como uma ferramenta diagnóstica e prognóstica na área citogenética. Essa técnica permite a identificação de alterações nas sequências cromossômicas, fornecendo informações cruciais para o diagnóstico e prognóstico da doença (Vergez *et al.*, 2022). Além disso, a FISH também desempenha um papel fundamental no mapeamento do tratamento, fornecendo insights sobre possíveis reações do paciente aos protocolos terapêuticos (Quessada *et al.*, 2021; Mrózek, 2022).

A imunofenotipagem por citometria de fluxo e a FISH são de suma importância para o diagnóstico e delineamento das estratégias de tratamento do paciente, contribuindo para a identificação de possíveis subtipos da doença, o que muitas vezes não é viável apenas com base nos critérios morfológicos das células presentes na patologia. Portanto, esses procedimentos são essenciais para o diagnóstico preciso e são fundamentais na tomada de decisões terapêuticas (Chaniás *et al.*, 2020). A combinação desses métodos possibilita uma avaliação completa e complementar de cada situação, o que é essencial para um diagnóstico preciso e o melhor tratamento da LMA (Haferlach & Schmidts, 2020)

É imprescindível compreender e abordar com urgência a LMA, uma condição séria que afeta de forma significativa o sistema hematológico e imunológico dos pacientes. A identificação precoce da LMA é essencial para garantir um diagnóstico diferencial preciso e iniciar o tratamento adequado o mais rápido possível. Nesse contexto, as técnicas de imunofenotipagem por citometria de fluxo e hibridização fluorescente *in situ* (FISH) desempenham papéis fundamentais. Portanto, este estudo visa elucidar como as técnicas de imunofenotipagem e citogenética podem contribuir para um diagnóstico diferencial preciso da LMA, auxiliando na identificação dos subtipos da doença e na seleção de terapias mais eficazes e direcionadas para os pacientes. Essa compreensão mais profunda das características da LMA e das ferramentas diagnósticas disponíveis pode melhorar significativamente os resultados clínicos e a qualidade de vida dos indivíduos afetados por essa condição.

2 Material e métodos

Trata-se de uma revisão de literatura, utilizando artigos científicos nas bases de dados *US National Library of Medicine* (PubMed) e *Scientific Electronic Library Online* (SciELO). Para identificar os estudos pertinentes, foram empregados descritores do DeCS (Descritores em Ciências da Saúde) com o operador booleano "AND", incluindo os termos "*myeloid leukemia*", "*Immunophenotyping*" e "*cytogenetics*". Inicialmente, foram encontrados 23 artigos. No entanto, após a aplicação de critérios de inclusão e exclusão, apenas 9 artigos foram selecionados para compor o estudo. Os critérios de seleção incluíram a disponibilidade de textos completos gratuitos, publicação em revistas revisadas por pares, idioma (inglês e português), período de publicação entre 2019 e 2023, ensaio clínico e revisão. Os estudos que não estavam diretamente relacionados ao tema proposto foram excluídos da análise, assegurando a relevância e a precisão dos resultados obtidos.

3 Resultados e discussão

Os trabalhos utilizados como base para esse estudo, estão apresentados a seguir com seus respectivos títulos, autores, ano de publicação e periódico.

Tab. 1 – Apresentação dos artigos incluídos na revisão.

Título do Trabalho	Autores	Ano da Publicação	Título do Periódico
Multiparameter flow cytometry applications in the diagnosis of mixed phenotype acute leukemia	Porwit A, Béné MC.	2019	Cytometry B Clin Cytom
The power and potential of integrated diagnostics in acute myeloid leukaemia	Haferlach T, Schmidts I.	2020	Br J Haematol
Measurable Residual Disease in Acute Myeloid Leukemia Using Flow Cytometry: A Review of Where We Are and Where We Are Going	Dix C <i>et al.</i>	2020	J Clin Med
Early peripheral clearance of leukemia-associated immunophenotypes in AML: centralized analysis of a randomized trial	Gianfaldoni G. <i>et al.</i>	2020	Blood Adv
Cytogenetics of Pediatric Acute Myeloid Leukemia: A Review of the Current Knowledge	Quessada J. <i>et al.</i>	2021	Genes (Basel)
Molecular cytogenetics in acute myeloid leukemia in adult patients: practical implications	Mrózek K.	2022	Pol Arch Intern Med
Flow Cytometry in the Diagnosis of Leukemias	Li W.	2022	Leukemia
Association between Immunophenotypic Parameters and Molecular Alterations in Acute Myeloid Leukemia	Pessoa F.M.C.P. <i>et al.</i>	2023	Biomedicines
The role of flow cytometry in the classification of myeloid disorders	Saft L.	2023	Pathologie (Heidelberg)

Fonte: Elaborada pelo autor.

A leucemia mieloide aguda (LMA) é uma condição hematológica que geralmente afeta principalmente indivíduos mais velhos (Metheny *et al.*, 2021). Essa característica é preocupante, pois envolve uma proliferação anormal de células imaturas que normalmente desempenham funções de defesa contra patógenos como

bactérias e parasitas. Além disso, pode haver a disseminação dessas células imaturas para outros tecidos e órgãos, o que sugere metástase (Ferreira *et al.*, 2019).

Os blastos são células em estágio de maturação inicial, apresentando uma morfologia distintiva, com tamanho aumentado, pouca granulação, citoplasma basofílico, cromatina pouco condensada e núcleo imaturo contendo nucléolos visíveis. Devido à sua imaturidade, essas células não conseguem desempenhar plenamente suas funções específicas. Por exemplo, um promielócito ou um mielócito neutrófilo ainda não desenvolvidos terão limitada capacidade de realizar suas funções de defesa contra infecções bacterianas (Ferreira *et al.*, 2019).

Essa condição patológica está frequentemente relacionada à predisposição do paciente, muitas vezes associada a fatores ambientais, como exposição à radiação e agentes químicos. Além disso, pode ocorrer em pacientes afetados por doenças congênitas, como a síndrome de Down. A nível genético, ocorrem alterações no processo natural de produção de células precursoras na medula óssea, o que também pode estar relacionado à supressão da proteína P53 (Boucher *et al.*, 2021).

O paciente afetado frequentemente apresentará sintomas específicos, muitas vezes associados à anemia, tais como fadiga, palidez e dificuldade respiratória. Além disso, é comum observar petéquias, manchas arroxeadas e inchaço nas regiões onde estão localizados os gânglios linfáticos, juntamente com episódios de sangramento nasal. Estes sinais e sintomas ressaltam a importância da realização de exames para um diagnóstico eficaz da condição do paciente (Ferreira *et al.*, 2019).

É comum iniciar o diagnóstico com um hemograma completo, incluindo a contagem diferencial e a análise microscópica do sangue periférico, juntamente com outros testes, como os de função renal e hepática. Além disso, a Imunofenotipagem por Citometria de Fluxo (ICF) é empregada nesse contexto para determinar o tipo específico de leucemia, distinguindo entre leucemia mieloide ou linfoblástica aguda (Galera *et al.*, 2019; Li, 2022).

Esse teste é um método que possibilita a avaliação e tipificação quantitativa e qualitativa das propriedades celulares. Geralmente, é realizado em uma amostra de aspirado de medula óssea ou sangue periférico, onde as células em suspensão são conduzidas em alta velocidade em um citômetro de fluxo e interceptadas por um laser com emissão de luz UV. Após a geração de sinais luminosos, estes são convertidos em sinais elétricos, resultando na produção de dados que são transferidos para um computador e convertidos em gráficos (DiGiuseppe *et al.*, 2019).

Além disso, essa técnica utiliza anticorpos específicos previamente estabelecidos para identificar os marcadores de imaturidade, designados como CD. Esses anticorpos são marcados com diferentes fluorocromos e reconhecem o padrão e a intensidade de expressão de diferentes antígenos na superfície de células normais e leucêmicas. Embora cada célula normalmente apresente seu perfil característico, as células malignas frequentemente expressam um fenótipo aberrante, o que facilita sua detecção (Ouyang *et al.*, 2019).

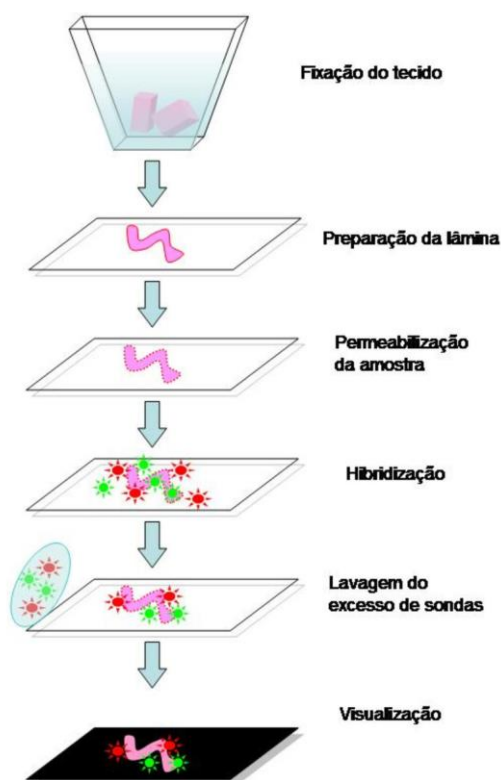
Decorre então a busca pelos receptores que ficam nas superfícies das células em questão, como o CD33, CD34, CD117 e HLA-DR por exemplo, que são expressos em sua grande maioria na superfície de células imaturas, e posteriormente essas células são separadas em grupos pela técnica de *Cell Sorting*, onde essas

populações imaturas são isoladas por meio de campo magnético, onde irão seguir para tubos específicos de acordo com a carga elétrica que recebem (DiGiuseppe *et al.*, 2019).

A imunofenotipagem é valiosa tanto para o diagnóstico quanto para a classificação do tipo de leucemia, além de desempenhar um papel importante na caracterização fenotípica das células neoplásicas afetadas. Devido à sua alta especificidade, esse método permite análises multiparamétricas e a análise de um grande número de células em um período relativamente curto (Galera *et al.*, 2019).

Após a identificação do tipo de leucemia em investigação, busca-se diferenciar seu subtipo, o que é viável por meio de técnicas citogenéticas, como a hibridização fluorescente *in situ* (FISH), como ilustrado na figura 3 (Llimpe *et al.*, 2021).

Figura 3: Representação esquemática das principais etapas da técnica de hibridização fluorescente *in situ*.



Fonte: Neves & Guedes (2012).

Nessa técnica, avaliamos o perfil do paciente por meio de seu cariótipo, ou seja, seu conjunto de cromossomos. Dessa forma, podemos identificar translocações entre esses cromossomos, que podem indicar o subtipo específico da leucemia em questão. Por exemplo, a translocação entre os cromossomos 15 e 17 pode indicar uma leucemia mieloide aguda do subtipo M3 (LMA-M3), enquanto a translocação entre os cromossomos 8 e 21 pode indicar uma leucemia mieloide aguda do subtipo M2 (LMA-M2). Além de auxiliar na classificação da leucemia, essa técnica é crucial para o planejamento do tratamento, permitindo sua adaptação de acordo com o subtipo específico da doença que afeta o organismo do paciente (Quessada *et al.*, 2021; Weerakoon-Ratnayake *et al.*, 2020).

Com este método, ainda é possível avaliar os níveis de expressão de certos genes ou proteínas codificadoras. A alta expressão de *COMM7* é reconhecida como um mau prognóstico em casos de neoplasias. Estudos recentes demonstram que essa alta expressão também é uma preocupação quando se trata de LMA (Li *et al.*, 2021).

A utilização da técnica de hibridização fluorescente *in situ* é crucial para o acompanhamento pós-tratamento do paciente. Em situações de remissão da doença, mais comuns em pacientes idosos do que em pacientes jovens, torna-se factível a realização do sequenciamento das mutações genéticas e proteicas, incluindo *COMM7*, *FLT3* (tirosina quinase) e *TP53*. Essas análises fornecem entendimento sobre a probabilidade de remissão ou se o processo de remissão já foi iniciado (Thol & Ganser, 2020; Grob *et al.*, 2022; Allahbakhshian *et al.*, 2020).

Apesar dos esforços recentes em pesquisas relacionadas à leucemia, a complexidade dessa condição persiste, deixando várias incógnitas em relação ao seu tratamento. Os resultados desses estudos ainda não atenderam plenamente às expectativas, o que reflete a dificuldade em lidar com essa forma de câncer sanguíneo. Predominantemente afetando pessoas idosas, isso pode ser atribuído à exposição prolongada a agentes nocivos e ao estado debilitado do organismo, decorrente tanto da idade avançada quanto da própria doença (Percival *et al.*, 2021). Diante da falta de avanços nos tratamentos disponíveis, há questionamentos sobre a eficácia da quimioterapia e da farmacologia direcionada em induzir a remissão, dada as limitações observadas em alcançar resultados satisfatórios (Li *et al.*, 2021).

Alguns estudos investigam a correlação entre a expressão de genes e proteínas e o desenvolvimento da leucemia. Após a análise citogenética do paciente, é frequente encontrar uma expressão elevada de genes considerados prognósticos desfavoráveis para o tratamento (Li *et al.*, 2021). Esta expressão varia de paciente para paciente; um gene com alta expressão em um paciente com leucemia pode não ter a mesma característica em outro, sendo compensado pela presença de outros genes. A análise citogenética é utilizada para aprofundar a compreensão e identificar alterações que resultam em rearranjos estruturais entre cromossomos homólogos (Seipel *et al.*, 2021). Outros estudos utilizam a citogenética para detectar a presença de cromossomos translocados, como a translocação entre os cromossomos 8 e 21, associada a casos de leucemia (Thao *et al.*, 2023).

É exatamente por essas razões que a citogenética se revela tão essencial e está sendo extensivamente empregada nestes novos estudos. Ela auxilia no desenho do tratamento, permitindo acompanhar se o paciente está respondendo positivamente à medicação prescrita. Além disso, possibilita o monitoramento pós-tratamento para identificar a possibilidade de remissão da doença (Quessada *et al.*, 2021).

Por outro lado, a imunofenotipagem por citometria de fluxo desempenha um papel significativo na classificação do subtipo específico da leucemia em questão, embora não seja tão frequentemente empregada durante o tratamento ou no acompanhamento pós-tratamento do paciente. Sua utilidade é predominantemente voltada para o diagnóstico inicial. Os estudos que investigam tratamentos geralmente não se concentram tanto nesse tipo de procedimento (Cossarizza *et al.*, 2019).

Outra área de pesquisa em constante evolução procura compreender como os fatores externos e ambientais podem afetar a incidência de leucemia nos pacientes, destacando a importância da redução desses fatores de risco, que são frequentemente compartilhados por determinadas populações expostas à radiação, quimioterapia e até mesmo ao benzeno. Essa preocupação parece não ser tão relevante para outras populações (Ferreira *et al.*, 2019).

Atualmente, há uma tendência vital na direção dos estudos em busca de novos marcadores antigênicos de células imaturas para imunofenotipagem (Gianfaldoni *et al.*, 2020), terapias de indução inovadoras direcionadas a pacientes debilitados e métodos de diagnóstico rápido e diferencial. Além disso, há um interesse crescente na supressão de genes indicadores de prognóstico desfavorável, como o *FLT3*, que, em pesquisas recentes, demonstrou associação com o antígeno CD123 (Seipel *et al.*, 2021). Tais avanços têm o potencial de modificar significativamente o panorama atual do tratamento da leucemia mieloide aguda nos próximos anos (Safaei *et al.*, 2018).

4 Considerações Finais

A LMA é uma condição que frequentemente afeta pacientes idosos e com comprometimento imunológico. A prática clínica demonstrou que as anormalidades citogenéticas são importantes na determinação da sobrevida em pacientes com LMA. Nesse contexto, a análise citogenética e a imunofenotipagem desempenham papéis essenciais no diagnóstico preciso da LMA. Essas técnicas são essenciais para classificar o tipo e subtipo específicos da leucemia, fornecendo orientações valiosas não apenas para o diagnóstico, mas também para o direcionamento e monitoramento do tratamento. Dada a complexidade desse processo e a existência de muitas incertezas, a aplicação eficaz da citogenética e imunofenotipagem é fundamental para garantir uma abordagem terapêutica adequada e melhorar os resultados clínicos dos pacientes.

Referências

- Allahbakhshian, M., Rafiee, M., Aghae Nezhad, H., Salari, S., Gharehbaghian, A., & Mohammadi, M. H. (2020). The Expression of P53, MDM2, c-myc, and P14^{ARF} Genes in Newly Diagnosed Acute Lymphoblastic Leukemia Patients. *Indian journal of hematology & blood transfusion : an official journal of Indian Society of Hematology and Blood Transfusion*, 36(2), 277–283. <https://doi.org/10.1007/s12288-019-01214-6>
- Boucher, A. C., Caldwell, K. J., Crispino, J. D., & Flerlage, J. E. (2021). Clinical and biological aspects of myeloid leukemia in Down syndrome. *Leukemia*, 35(12), 3352–3360. <https://doi.org/10.1038/s41375-021-01414-y>
- Chanas, I., Wilk, C. M., Benz, R., Daskalakis, M., Stüssi, G., Schmidt, A., Bacher, U., Bonadies, N., & On Behalf Of The Swiss Mds Study Group (2020). Survey on Recommended Health Care for Adult Patients with Myelodysplastic Syndromes Identifies Areas for Improvement. *International journal of environmental research and public health*, 17(24), 9562. <https://doi.org/10.3390/ijerph17249562>
- Cossarizza, A., Chang, H. D., Radbruch, A., Acs, A., Adam, D., Adam-Klages, S., Agace, W. W., Aghaeepour, N., Akdis, M., Allez, M., Almeida, L. N., Alvisi, G., Anderson, G., Andrá, I., Annunziato, F., Anselmo, A., Bacher, P., Baldari, C. T., Bari, S., Barnaba, V., ... Zychlinsky, A. (2019). Guidelines for the use of flow

- cytometry and cell sorting in immunological studies (second edition). *European journal of immunology*, 49(10), 1457–1973. <https://doi.org/10.1002/eji.201970107>
- DiGiuseppe, J. A., & Wood, B. L. (2019). Applications of Flow Cytometric Immunophenotyping in the Diagnosis and Posttreatment Monitoring of B and T Lymphoblastic Leukemia/Lymphoma. *Cytometry. Part B, Clinical cytometry*, 96(4), 256–265. <https://doi.org/10.1002/cyto.b.21833>
- Dix, C., Lo, T. H., Clark, G., & Abadir, E. (2020). Measurable Residual Disease in Acute Myeloid Leukemia Using Flow Cytometry: A Review of Where We Are and Where We Are Going. *Journal of clinical medicine*, 9(6), 1714. <https://doi.org/10.3390/jcm9061714>
- Ferreira, M., Santos, D., Paiva De Jesus, G., Livia, P., Ferreira, R., & Ferreira França. (2019). Leucemia Mieloide, Aguda E Crônica: Diagnósticos E Possíveis Tratamentos. https://portal.unisepe.com.br/unifia/wp-content/uploads/sites/10001/2019/02/022_LEUCEMIA-MIELOIDE-AGUDA-E-CR%C3%94NICA-DIAGN%C3%93STICOS-E-POSS%C3%8DVEIS-TRATAMENTOS.pdf
- Galera, P. K., Jiang, C., & Braylan, R. (2019). Immunophenotyping of Acute Myeloid Leukemia. *Methods in molecular biology (Clifton, N.J.)*, 2032, 281–296. https://doi.org/10.1007/978-1-4939-9650-6_15
- Gianfaldoni, G., Mannelli, F., Intermesoli, T., Bencini, S., Giupponi, D., Farina, G., Cutini, I., Bonetti, M. I., Masciulli, A., Audisio, E., Ferrero, D., Pavoni, C., Scattolin, A. M., Bosi, A., Rambaldi, A., & Bassan, R. (2020). Early peripheral clearance of leukemia-associated immunophenotypes in AML: centralized analysis of a randomized trial. *Blood advances*, 4(2), 301–311. <https://doi.org/10.1182/bloodadvances.2019000406>
- Grob, T., Al Hinai, A. S. A., Sanders, M. A., Kavelaars, F. G., Rijken, M., Gradowska, P. L., Biemond, B. J., Breems, D. A., Maertens, J., van Marwijk Kooy, M., Pabst, T., de Weerd, O., Ossenkoppele, G. J., van de Loosdrecht, A. A., Huls, G. A., Cornelissen, J. J., Beverloo, H. B., Löwenberg, B., Jongen-Lavrencic, M., & Valk, P. J. M. (2022). Molecular characterization of mutant TP53 acute myeloid leukemia and high-risk myelodysplastic syndrome. *Blood*, 139(15), 2347–2354. <https://doi.org/10.1182/blood.2021014472>
- Haferlach, T., & Schmidts, I. (2020). The power and potential of integrated diagnostics in acute myeloid leukaemia. *British journal of haematology*, 188(1), 36–48. <https://doi.org/10.1111/bjh.16360>
- Li, K., Chen, L., Zhang, H., Wang, L., Sha, K., Du, X., Li, D., Zheng, Z., Pei, R., Lu, Y., & Tong, H. (2021). High expression of COMMD7 is an adverse prognostic factor in acute myeloid leukemia. *Aging*, 13(8), 11988–12006. <https://doi.org/10.18632/aging.202901>
- Li, W. (2022). Flow Cytometry in the Diagnosis of Leukemias. In W. Li (Ed.), *Leukemia*. Exon Publications.
- Llimpe Y. (2021). Cytogenetic risk groups for childhood acute myeloid leukemia based on survival analysis in a cancer referral hospital from Perú. Grupos de riesgo citogenético de leucemia mieloide aguda pediátrica a partir del análisis de supervivencia en un hospital de referencia para cáncer en Perú. *Biomedica : revista del Instituto Nacional de Salud*, 41(2), 302–313. <https://doi.org/10.7705/biomedica.5747>
- Metheny, L., Callander, N. S., Hall, A. C., Zhang, M. J., Bo-Subait, K., Wang, H. L., Agrawal, V., Al-Homsi, A. S., Assal, A., Bacher, U., Beitinjaneh, A., Bejanyan, N., Bhatt, V. R., Bredeson, C., Byrne, M., Cairo, M., Cerny, J., DeFilipp, Z., Perez, M. A. D., Freytes, C. O., ... de Lima, M. (2021). Allogeneic Transplantation to Treat Therapy-Related Myelodysplastic Syndrome and Acute Myelogenous Leukemia in Adults. *Transplantation and cellular therapy*, 27(11), 923.e1–923.e12. <https://doi.org/10.1016/j.jtct.2021.08.010>
- Mrózek K. (2022). Molecular cytogenetics in acute myeloid leukemia in adult patients: practical implications. *Polish archives of internal medicine*, 132(7-8), 16300. <https://doi.org/10.20452/pamw.16300>
- Ouyang, G., Xu, Z., Jiang, D., Zhu, H., Wang, Y., Wu, W., Sun, Y., Sheng, L., Xu, K., Lou, Y., Mu, Q., Zhang, Y., Wu, N., Cheng, J., & Duan, S. (2019). Clinically useful flow cytometry approach to identify

- immunophenotype in acute leukemia. *The Journal of international medical research*, 47(4), 1483–1492. <https://doi.org/10.1177/0300060518819637>
- Percival, M. E., Wang, H. L., Zhang, M. J., Saber, W., de Lima, M., Litzow, M., Kebriaei, P., Abdel-Azim, H., Adekola, K., Aljurf, M., Bacher, U., Badawy, S. M., Beitinjaneh, A., Bejanyan, N., Bhatt, V., Byrne, M., Cahn, J. Y., Castillo, P., Chao, N., Chhabra, S., ... Sandmaier, B. M. (2021). Impact of depth of clinical response on outcomes of acute myeloid leukemia patients in first complete remission who undergo allogeneic hematopoietic cell transplantation. *Bone marrow transplantation*, 56(9), 2108–2117. <https://doi.org/10.1038/s41409-021-01261-6>
- Pessoa, F. M. C. P., Machado, C. B., Barreto, I. V., Sampaio, G. F., Oliveira, D. S., Ribeiro, R. M., Lopes, G. S., de Moraes, M. E. A., de Moraes Filho, M. O., de Souza, L. E. B., Khayat, A. S., & Moreira-Nunes, C. A. (2023). Association between Immunophenotypic Parameters and Molecular Alterations in Acute Myeloid Leukemia. *Biomedicines*, 11(4), 1098. <https://doi.org/10.3390/biomedicines11041098>
- Porwit, A., & Béné, M. C. (2019). Multiparameter flow cytometry applications in the diagnosis of mixed phenotype acute leukemia. *Cytometry. Part B, Clinical cytometry*, 96(3), 183–194. <https://doi.org/10.1002/cyto.b.21783>
- Quessada, J., Cuccuini, W., Saultier, P., Loosveld, M., Harrison, C. J., & Lafage-Pochitaloff, M. (2021). Cytogenetics of Pediatric Acute Myeloid Leukemia: A Review of the Current Knowledge. *Genes*, 12(6), 924. <https://doi.org/10.3390/genes12060924>
- Safaei, A., Monabati, A., Mokhtari, M., Safavi, M., & Solhjoo, F. (2018). Evaluation of the CD123 Expression and FLT3 Gene Mutations in Patients with Acute Myeloid Leukemia. *Iranian journal of pathology*, 13(4), 438–446.
- Saft L. (2023). The role of flow cytometry in the classification of myeloid disorders. Rolle der Durchflusszytometrie bei der Klassifikation myeloischer Neoplasien. *Pathologie (Heidelberg, Germany)*, 44(Suppl 3), 164–175. <https://doi.org/10.1007/s00292-023-01272-8>
- Seipel, K., Graber, C., Flückiger, L., Bacher, U., & Pabst, T. (2021). Rationale for a Combination Therapy with the STAT5 Inhibitor AC-4-130 and the MCL1 Inhibitor S63845 in the Treatment of FLT3-Mutated or TET2-Mutated Acute Myeloid Leukemia. *International journal of molecular sciences*, 22(15), 8092. <https://doi.org/10.3390/ijms22158092>
- Thao, L. T. T., Ha, C. T., Ha, N. T. T., Beaupha, S. M. C., Nghia, H., Tung, T. T., Son, N. T., Binh, N. T., Dung, P. C., Vu, H. A., & Xinh, P. T. (2023). Cytogenetic Characteristics of de novo Acute Myeloid Leukemia in Southern Vietnam. *Asian Pacific journal of cancer prevention: APJCP*, 24(5), 1789–1795. <https://doi.org/10.31557/APJCP.2023.24.5.1789>
- Thol, F., & Ganser, A. (2020). Treatment of Relapsed Acute Myeloid Leukemia. *Current treatment options in oncology*, 21(8), 66. <https://doi.org/10.1007/s11864-020-00765-5>
- Vergez, F., Largeaud, L., Bertoli, S., Nicolau, M. L., Rieu, J. B., Vergnolle, I., Saland, E., Sarry, A., Tavitian, S., Huguet, F., Picard, M., Vial, J. P., Lechevalier, N., Bidet, A., Dumas, P. Y., Pigneux, A., Luquet, I., Mansat-De Mas, V., Delabesse, E., Carroll, M., ... Récher, C. (2022). Phenotypically-defined stages of leukemia arrest predict main driver mutations subgroups, and outcome in acute myeloid leukemia. *Blood cancer journal*, 12(8), 117. <https://doi.org/10.1038/s41408-022-00712-7>
- Weerakoon-Ratnayake, K. M., Vaidyanathan, S., Larky, N., Kavaya Dathathreya, Hu, M., Jose, J., Mog, S., August, K., Godwin, A. K., Hupert, M. L., Witek, M. A., & Soper, S. A. (2020). Microfluidic Device for On-Chip Immunophenotyping and Cytogenetic Analysis of Rare Biological Cells. *Cells*, 9(2), 519–519. <https://doi.org/10.3390/cells9020519>