

Edição XVI

Oncologia e Hematologia

Capítulo 4

MUTAÇÕES DE BAIXA FREQUÊNCIA NO PROGNÓSTICO DA LEUCEMIA MIELOIDE AGUDA (LMA)

BRENDA EMANUELLE MARTINS DE MARIA¹
BRUNA DOS SANTOS OLIVEIRA¹
BRUNA JÉSSICA DANTAS DE LUCENA ANDRADE²
DENILSON ALVES CABRAL FILHO¹
GUSTAVO HENRIQUE FERNANDES NORONHA¹
ISLANNY RAMAYANA MEDEIROS CAMPOS¹
LARA JAMILLY DOS SANTOS MELO¹
NÍVINE CAROLINE DE OLIVEIRA ALVES¹
SABRINA LINHARES DE MEDEIROS¹
YOHANA FABRÍCIA FERNANDES RODRIGUES¹

¹Discente – Farmácia da Faculdade de Enfermagem Nova Esperança de Mossoró - FACENE.

²Docente – Faculdade de Enfermagem Nova Esperança de Mossoró - FACENE.

Palavras-Chave: Leucemia Mieloide Aguda; Prognóstico; Mutações Genéticas; Métodos Terapêuticos.

DOI

10.59290/9275100420

EP EDITORA
PASTEUR

INTRODUÇÃO

A leucemia mieloide aguda (LMA) é uma neoplasia hematológica maligna caracterizada pela proliferação clonal de precursores mielóides imaturos na medula óssea e no sangue periférico. São divididas em agudas e crônicas e subdivide-se em mielóide e linfóide. Ademais, para fins de diagnóstico e tratamento, pode ser classificada com base em diferentes critérios estabelecidos por órgãos reguladores. Historicamente, o Grupo Franco-Americano Britânico (FAB) dividiu a LMA em nove subtipos, diferenciados de acordo com a linhagem mielóide e o estágio de desenvolvimento celular (OLIVEIRA *et al.*, 2021).

A LMA é mais prevalente em indivíduos adultos com idade superior a 60 anos, correspondendo a cerca de 80% dos casos nessa faixa etária, e em crianças representa aproximadamente 15% a 20% das leucemias. A proliferação descontrolada de células leucêmicas está frequentemente associada a mecanismos genéticos que comprometem a regulação do ciclo celular, afetando a proliferação e a diferenciação das células mielóides normais. Essa proliferação substitui e inibe o desenvolvimento das células hematopoiéticas normais, resultando em anemia, neutropenia e plaquetopenia (SILVA *et al.*, 2021).

Além dos fatores ambientais, a leucemia mieloide aguda (LMA) pode surgir em decorrência de predisposição genética germinativa associada a síndromes hereditárias que elevam substancialmente o risco de transformação maligna das células hematopoiéticas. Entre essas condições, destacam-se a anemia de Fanconi, neutropenia congênita severa (como a Síndrome de Kostmann), Síndrome de Wiskott-Aldrich, Síndrome de Down e outras alterações cromossômicas e imunológicas que comprometem a estabilidade genômica e a hematopoiese. Adi-

cionalmente, a LMA pode ser desencadeada após exposição prévia a determinados fármacos antineoplásicos, configurando a LMA relacionada à terapia (t-AML), especialmente após o uso de agentes alquilantes e inibidores da topoisomerase II (KLCO *et al.*, 2021).

O desenvolvimento de técnicas avançadas de sequenciamento, como o NGS, têm permitido uma caracterização mais precisa das mutações associadas à Leucemia Mieloide Aguda (LMA). As recomendações mais recentes reforçam a importância da análise molecular na estratificação de risco, especialmente envolvendo genes como FLT3, NPM1, CEBPA, RUNX1, ASXL1 e TP53, essenciais para decisões terapêuticas e desenvolvimento de terapias-alvo (DOHNER *et al.*, 2022).

Mutações em genes reguladores epigenéticos, como DNMT3A e TET2, são reconhecidas como eventos iniciais na transformação leucêmica e frequentemente detectadas em indivíduos com hematopoiese clonal de potencial indeterminado (CHIP), configurando biomarcadores relevantes para o monitoramento de risco e identificação precoce de clones pré-leucêmicos (YOSHIZATO *et al.*, 2021; JAISWAL; EBERT, 2022; ABELSON *et al.*, 2020).

Além dos genes já estabelecidos, diversas outras mutações recorrentes foram identificadas em pacientes com LMA (YU *et al.*, 2020). Essa crescente compreensão da base genética da doença tem sido fundamental para o desenvolvimento de terapias direcionadas a essas mutações (VETRO *et al.*, 2020; ANTAR *et al.*, 2020).

Diante disso, o objetivo deste estudo foi investigar mutações genéticas de baixa frequência na LMA, uma vez que sua identificação e melhor compreensão podem contribuir para aprimorar a estratificação prognóstica, orientar terapias personalizadas e, consequentemente, otimizar os desfechos clínicos dos pacientes.

MÉTODO

O presente estudo configura-se como uma revisão integrativa da literatura, metodologia que possibilita a identificação, seleção, análise crítica e síntese de evidências científicas pertinentes a determinado tema. Tal abordagem permite a integração de estudos com diferentes delineamentos, favorecendo a construção de uma compreensão abrangente acerca da identificação e caracterização de mutações de baixa frequência e seus impactos prognósticos na Leucemia Mieloide Aguda (LMA).

A busca bibliográfica foi realizada a partir das bases de dados *Scientific Electronic Library Online (SciELO)*, *National Center for Biotechnology Information (PubMed)* e Biblioteca Virtual em Saúde (BVS), empregando-se descritores controlados em língua portuguesa, inglesa e espanhola, tais como: leucemia mieloide aguda, *genetic mutations LMA*, *prognostic LMA*. A estratégia de busca utilizou operadores booleanos (AND/OR) com o intuito de otimizar a recuperação dos estudos relevantes ao objeto investigado. Ao final foram selecionados 29 artigos científicos sobre a temática.

Critérios de inclusão

Artigos publicados no período compreendido entre 2020 e 2025.

Artigos disponíveis na íntegra, redigidos em português, inglês e espanhol.

Artigos objetivos e que abordam de forma direta as mutações genéticas de baixa frequência associadas à LMA, incluindo repercussões prognósticas, evolução clínica e resposta terapêutica.

Critérios de exclusão

Artigos duplicados, resumos simples, cartas ao editor e editoriais.

Trabalhos que não apresentam relação direta com a temática proposta.

Publicações fora do recorte temporal estabelecido ou indisponíveis integralmente para análise.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

Leucemia Mieloide Aguda (LMA): panorama geral

A Leucemia Mieloide Aguda (LMA) é uma neoplasia hematológica caracterizada pela proliferação clonal e bloqueio de diferenciação de precursores mielóides na medula óssea, o que resulta na substituição da hematopoiese normal e consequente falência medular. Clinicamente, apresenta-se com anemia, trombocitopenia, neutropenia e risco aumentado de sangramentos e infecções, além de infiltração extramedular em alguns casos (SHIMONY *et al.*, 2025).

Sob essa perspectiva, a LMA pode ser impulsionada por diferentes fatores de risco, que incluem elementos ambientais e biológicos. Entre os fatores ambientais, destacam-se a exposição ao benzeno, amplamente utilizada em solventes nos processos industriais, sendo considerada uma das principais substâncias associadas ao aumento do risco da doença (SHALLIS *et al.*, 2021).

Além disso, a radiação ionizante e a utilização de quimioterápicos, especialmente agentes alquilantes e inibidores da topoisomerase II, estão relacionados à LMA secundária, frequentemente com evolução mais agressiva (SHIMONY *et al.*, 2025). Além disso, o tabagismo apresenta risco relacionado às patologias inerentes à medula óssea, uma vez que a combustão do tabaco produz compostos carcinogênicos (GUO *et al.*, 2022).

Observa-se, também, a idade avançada como um fator determinante na epidemiologia da LMA, sendo a incidência mais elevada em indivíduos idosos, especialmente a partir da sexta década de vida. Doenças hematológicas preexistentes, como as síndromes mielodisplásicas, também podem progredir para LMA em

uma parcela significativa dos casos, caracterizando um subtipo denominado *therapy-related* ou secundário. Ademais, alterações genéticas adquiridas desempenham papel essencial na patogênese e no prognóstico da patologia, com destaque para mutações em genes como FLT3, NPM1 e DNMT3A, que influenciam diretamente a evolução clínica e aos processos terapêuticos (PELCOVITS; NIROULA, 2020).

Do ponto de vista clínico, os sinais e sintomas da LMA derivam da incapacidade de produção adequada das linhagens hematopoiéticas. Dessa forma, são comuns manifestações relacionadas à anemia, como fadiga e palidez; à trombocitopenia, como equimoses e sangramentos espontâneos; e à neutropenia, com infecções recorrentes e febre. Em alguns casos, observam-se também hepatoesplenomegalia e alterações coaguladoras, especialmente nos subtipos associados à coagulopatia de consumo, como na leucemia promielocítica aguda. Tais características reforçam a necessidade de diagnóstico precoce e manejo imediato diante do seu potencial de rápida progressão clínica (SHALLIS *et al.*, 2021).

Outrossim, o diagnóstico da LMA evoluiu nas últimas décadas. De acordo com a atualização da Organização Mundial da Saúde, a caracterização morfológica deve ser complementada por estudos imunofenotípicos, citogenéticos e, sobretudo, moleculares, que hoje são fundamentais para a definição diagnóstica e prognóstica desta condição (SHIMONY *et al.*, 2025).

Genética e biologia molecular da LMA

A Leucemia Mielóide Aguda (LMA) apresenta variedades genética e molecular, na qual mutações recorrentes e alterações citogenéticas desempenham papel central na patogênese, no prognóstico e na resposta ao tratamento. Entre as mutações mais frequentes destacam-se NPM1, FLT3 (especialmente FLT3-ITD), DNMT3A, IDH1/2, RUNX1, ASXL1, TP53 e CEBPA

(Tabela 4.1), muitas delas já incorporadas como critérios classificatórios e prognósticos em diretrizes internacionais (PADMA KUMAR *et al.*, 2021).

As alterações cromossômicas configuram-se como marcadores tumorais de relevante valor diagnóstico e prognóstico. Em pacientes adultos com LMA, a frequência de cariótipos anormais varia entre 55% e 78%, enquanto em crianças esse índice oscila entre 77% e 85%. No entanto, uma proporção significativa de indivíduos não apresenta tais variações cromossômicas. Evidências recentes indicam que parte desses pacientes, classificados como citogeneticamente normais, exibe alterações genéticas submicroscópicas detectáveis apenas por meio de técnicas moleculares (PADMAKUMAR *et al.*, 2021).

Outrossim, vale ressaltar sobre a importância das alterações epigenéticas, que consistem em modificações químicas no DNA ou nas proteínas associadas à cromatina que não alteram a sequência de nucleotídeos, mas modulam a expressão gênica. Entre os genes mais relevantes estão DNMT3A e TET2, que regulam a metilação do DNA, processo pelo qual grupos metil são adicionados ou removidos em regiões específicas do genoma, controlando a ativação ou repressão de genes (HUANG; FIGUEROA, 2021).

Modificadores de histonas e o *Polycomb Repressive Complex 2* (PRC2) desempenham papel crucial na organização da cromatina e na regulação da expressão gênica. Assim, alterações nesses reguladores comprometem o controle normal da expressão gênica, favorecendo a expansão de clones leucêmicos. Sob essa perspectiva, essas diversidades funcionais contribuem para resistência terapêutica, favorecendo a recidiva da doença (HUANG; FIGUEROA, 2021) (Tabela 4.2).

Alterações como FLT3-ITD, NPM1 e CEB-PA (**Tabela 4.2**) podem influenciar diretamente a conduta clínica da LMA, uma vez que podem

indicar maior risco de recidiva ou, em alguns casos, melhor resposta ao tratamento quimioterápico convencional (SILVA, 2021).

Tabela 4.1 Principais mutações associadas à LMA em pacientes adultos e pediátricos, juntamente aos prognósticos e impactos terapêuticos

Mutações	Prognóstico	Respostas tratamentos terapêuticos	Adulto versus pediátrico
NPM1	Geralmente favorável quando isolada e sem FLT3-ITD de alto VAF.	Não há inibidor direto aprovado para NPM1; melhor resposta com quimioterapia intensiva.	Incomum em crianças; quando presente, a interação com outros eventos (ex.: FLT3-ITD) modula o risco.
FLT3 (ITD/TKD)	Negativo especialmente FLT3-ITD com alto <i>allelic ratio</i> ; piora quando associada a NPM1 ausente.	Inibidores de FLT3 (midostaurina em inicial; gilteritinibe em recidiva) em casos específicos, bem como combinação com quimioterapia.	Impacto prognóstico em ambas as faixas etárias. Todavia, em crianças KMT2A rearrangements podem coexistir e alterar o panorama.
DNMT3A	Associada a pior prognóstico (especialmente a variante R882); costuma coexistir com NPM1.	Inexistência de inibidores específicos aprovados; impacto sobre resposta à quimioterapia é geralmente negativo;	Praticamente ausente na população pediátrica; mais relevante no adulto.
IDH1 / IDH2	Variável; presença confere alvo terapêutico específico	Inibidores seletivos aprovados (ivosidenibe para IDH1, enasidenibe para IDH2); testados em junção com quimioterapia.	Menor frequência em crianças, com ensaios pediátricos crescentes.
TP53	Pior prognóstico; resistente à quimioterapia padrão; associado a alterações complexas de cariótipo	Resposta negativa à quimioterapia convencional;	Mais frequente em LMA secundária e em idosos.
CEBPA	Favorável; distinções recentes refinam subgrupos prognósticos.	Sem terapia alvo específica; respondem bem à quimioterapia convencional.	Subtipos moleculares (ex.: bZIP InDels) têm relevância prognóstica em adultos; pediatria com diferentes subtipos.
KMT2A	Variável; muitos rearranjos (dependendo do parceiro de fusão) associam-se a alto risco, especialmente em lactentes.	Novas drogas (ex: menin-inibidores) mostram atividade promissora em KMT2A e NPM1- <i>mut</i> AML.	Relevante em pediatria com protocolos específicos e investigação de menin-inibidores
RUNX1 / ASXL1 / KIT	Desfavorável; KIT em CBF pode modular risco (p.ex. KIT- <i>mut</i> em t(8;21) tende a piorar prognóstico).	KIT: tentativas de inibir com TKIs; RUNX1/ASXL1: sem alvo aprovado (pesquisa ativa).	RUNX1/ASXL1 raras em pediatria; KIT relevante quando presente em CBF-AML infantil/adulto.

Fonte: Autoria própria (2025), com base nas informações bibliográficas: Sharma *et al.* (2023); Tseng *et al.* (2023); Stancioaica *et al.* (2025); Shokoohi *et al.* (2025); Kantarjian *et al.* (2024).

Tabela 4.2 Mutações associadas à LMA, função/papel biológico e efeito clínico observado

Mutação	Papel biológico	Efeito clínico observado
FLT3-ITD	Afeta o receptor FLT3, atuante das vias que regulam a proliferação celular.	Ativação contínua do FLT3: proliferação excessiva de blastos e risco de recidiva.
NPM1	Proteína nucleolar fosfoproteína envolvida no transporte de proteínas do núcleo ao citoplasma, regulação do ARF/p53 e estabilidade genômica.	Deslocamento anormal da NPM1 para o citoplasma favorece a resposta à quimioterapia convencional.

CEBPA	Transcrição nuclear que controla genes da diferenciação mielóide, incluindo G-CSFR, MPO e ELANE.	Favorece a maturação celular e melhora a resposta à quimioterapia.
TP53	Gene supressor tumoral que protege o DNA de danos.	Provoca resistência à quimioterapia e instabilidade genética.
RUNX1-RUNX1T1	Fusão gênica que altera a diferenciação mielóide.	Ocorre mais em LMA do tipo M2; sensível à quimioterapia.
IDH1 / IDH2	Alteram o metabolismo celular e geram o onco metabólito 2-HG.	Prejudicam a maturação celular e o metabolismo energético.
DNMT3A	Regula a metilação do DNA e a expressão gênica.	Facilita a persistência de clones leucêmicos e a resistência ao tratamento.
TET2	Atua na remoção de marcas químicas no DNA (demetilação).	Pode alterar a regulação epigenética e influenciar a resposta ao tratamento.
KRAS / NRAS	Atuam na via RAS/MAPK de sinalização celular.	Aumentam a proliferação das células e podem causar resistência.
WT1 (Wilms Tumor 1)	Fator de transcrição envolvido no desenvolvimento hematopoiético.	Frequentemente usado como marcador de doença residual mínima (MRD).

Fonte: Autoria própria (2025), com base nas informações bibliográficas: SHIMONY *et al.* (2025); SILVA; CONCEIÇÃO (2021); PADMAKUMAR *et al.* (2021); SHIN *et al.* (2023); ANTAR *et al.* (2020); BHANSALI *et al.* (2023); HUANG; FIGUEROA (2021); YU *et al.* (2020); MORITZ *et al.* (2024).

Ademais, o monitoramento da Doença Residual Mínima (MRD), por métodos sensíveis como RT-qPCR e NGS, tornou-se um importante indicativo de resposta terapêutica na LMA. A persistência de MRD após o tratamento inicial está associada a maior risco de recaída e pior sobrevida, levando à atualização do conceito de remissão completa, que passou a considerar, também, a negatificação molecular. Dessa forma, a MRD orienta decisões terapêuticas fundamentais, como intensificação de tratamento ou indicação precoce de transplante hematopoiético (SILVA, 2021).

A heterogeneidade clonal também desempenha papel relevante na evolução clínica da Leucemia Mieloide Aguda, uma vez que a coexistência de múltiplos subclones pode favorecer a resistência terapêutica e explicar as recidivas frequentes. Desse modo, o uso do sequenciamento de nova geração permitiu compreender melhor essa dinâmica, identificando variantes subclonais que determinam trajetórias distintas da doença. Em suma, o entendimento da arquitetura clonal contribui para prever a resposta ao tratamento e direcionar estratégias combinatórias que visem múltiplos alvos moleculares (SILVA, 2021).

Em síntese, o impacto clínico e prognóstico na LMA está ligado ao aprofundamento do conhecimento molecular. As descobertas recentes transformaram a forma como se define risco, monitora a resposta e a escolha da conduta terapêutica mais adequada, a exemplo dos biomarcadores emergentes como microRNAs (miRNAs), RNAs não codificantes e circRNAs, que têm ampliado a compreensão da biologia da doença. Assim sendo, para que tais avanços alcancem todos os pacientes de forma equitativa, ainda são necessários esforços voltados à padronização dos exames, à ampliação do acesso às ferramentas diagnósticas e à integração dos achados moleculares na rotina clínica (SILVA, 2021).

Perspectivas terapêuticas

Nas últimas décadas, o tratamento terapêutico da leucemia mieloide aguda (LMA) tem avançado substancialmente devido aos progressos no conhecimento da biologia molecular e no desenvolvimento de terapias-alvo capazes de interferir em vias específicas associadas à patogênese da doença. Apesar de a quimioterapia intensiva e o transplante de células-tronco hematopoiéticas permanecerem como pilares terapêuticos, a heterogeneidade genética e a ele-

vada incidência de recaída evidenciam limitações importantes desses métodos convencionais, resultando na necessidade de abordagens mais precisas e personalizadas (SHORT *et al.*, 2021; DOHNER *et al.*, 2022).

Entre as estratégias inovadoras, destacam-se os agentes direcionados às mutações específicas, como FLT3, IDH1, IDH2 e BCL-2, as quais têm demonstrado impacto clínico relevante na redução da carga leucêmica e no progresso dos desfechos terapêuticos. Inibidores de FLT3, incluindo midostaurina e gilteritinibe, atuam bloqueando sinais proliferativos anormais responsáveis pela expansão clonal dos blastos leucêmicos, configurando-se como alternativas eficazes principalmente em regimes combinados (PERL, 2022). Já os inibidores de IDH1 e IDH2, a exemplo do ivosidenibe e do enasidibe, restauram o processo de diferenciação celular ao inibirem a produção do onco metabólito 2-hidroxiglutarato, favorecendo respostas terapêuticas sustentadas com perfil de toxicidade mais favorável (DINARDO *et al.*, 2023).

Outrossim, outro avanço expressivo se refere ao venetoclax, um inibidor seletivo de BCL-2 que promove apoptose em células leucêmicas e tem se mostrado especialmente benéfico em pacientes idosos ou não elegíveis para quimioterapia intensiva, particularmente quando administrado em associação com agentes hipometilantes (WEI *et al.*, 2022). Dessa forma, o emprego de terapias combinadas e guiadas por características genômicas reforça a transição para um modelo de medicina de precisão na

LMA, no qual o perfil molecular do paciente orienta intervenções mais assertivas e com maior potencial de eficácia (POLLYEA; DINARDO, 2024).

CONCLUSÃO

A análise das mutações de baixa frequência na Leucemia Mieloide Aguda (LMA) demonstra sua importância na definição do prognóstico e na personalização das abordagens terapêuticas. Evidências apontam que, mesmo em proporções reduzidas, determinadas alterações genéticas exercem impacto significativo sobre a resposta ao tratamento e sobre a evolução clínica dos pacientes.

Ainda sob essa perspectiva, os avanços tecnológicos, especialmente o sequenciamento de nova geração e a detecção da doença residual mínima, têm promovido maior precisão diagnóstica e possibilitado o desenvolvimento de estratégias terapêuticas mais direcionadas.

Contudo, persistem desafios relacionados à padronização metodológica, aos custos operacionais e à acessibilidade dessas ferramentas em diferentes contextos clínicos.

Dessa forma, evidencia-se que a investigação das mutações de baixa frequência constitui um componente fundamental para o aprimoramento do cuidado clínico, assim como contribui para a consolidação de uma medicina mais precisa, personalizada e orientada a favoráveis desfechos em pacientes acometidos por LMA.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- ABELSON, S. *et al.* Prediction of acute myeloid leukaemia risk in healthy individuals. *Nature*, v. 559, p. 400–404, 2020. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41586-020-2543-4>.
- ANTAR, A. *et al.* Targeted therapy for acute myeloid leukemia: current status and future directions. *Expert Review of Hematology*, London, v. 13, n. 5, p. 461–474, 2020. DOI: [10.1080/17474086.2020.1759453](https://doi.org/10.1080/17474086.2020.1759453). -
- CIROLINI O. C.; QUINTANA C. C.; HÖRNER, R. Perfil epidemiológico de pacientes com leucemia mieloide aguda: uma revisão integrativa. *Saúde (Santa Maria)*, [S. l.], v. 47, n. 1, 2021. DOI: [10.5902/2236583464519](https://doi.org/10.5902/2236583464519). -
- DINARDO, C. D. *et al.* Targeting IDH mutations in acute myeloid leukemia: results and perspectives. *Journal of Clinical Oncology*, v. 41, n. 10, p. 1909–1921, 2023. DOI: <https://doi.org/10.1200/jco.23.00712>.
- DÖHNER, H. *et al.* ELN 2022 recommendations for diagnosis and management of acute myeloid leukemia in adults. *Blood*, v. 140, n. 12, p. 1345–1377, 2022. DOI: <https://doi.org/10.1182/blood.2022016862>.
- DÖHNER, H.; DI NARDO, C. D.; TALLMAN, M. S. Molecular landscape and targeted therapy in acute myeloid leukemia. *Leukemia*, v. 36, n. 11, p. 2739–2751, 2022. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41375-022-01690-y>.
- GUO, Y. *et al.* Risk factors for acute myeloid leukemia: a systematic review and meta-analysis. *Cancer Epidemiology*, v. 77, p. 102102, 2022. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.canep.2022.102102>.
- HUANG, H. T.; FIGUEROA, M. E. Epigenetic deregulation in myeloid malignancies. *Blood*, v. 138, n. 8, p. 613–624, 26 ago. 2021. DOI: <https://doi.org/10.1182/blood.2019004262>.
- JAISWAL, S.; EBERT, B. L. Clonal hematopoiesis in human aging and disease. *New England Journal of Medicine*, v. 387, n. 15, p. 1353–1364, 2022. DOI: <https://doi.org/10.1056/nejmra2207729>.
- KANTARJIAN, H. *et al.* Therapeutic implications of genetic mutations in AML. *Leukemia*, 2024.
- KLCO, J. M.; MULLIGHAN, C. G. Advances in germline predisposition to acute leukaemias and myeloid neoplasms. *Nature Reviews Cancer*, v. 21, n. 2, p. 122–137, 2021. DOI: [10.1038/s41568-020-00315-z](https://doi.org/10.1038/s41568-020-00315-z).
- PADMAKUMAR, D. *et al.* A concise review on the molecular genetics of acute myeloid leukemia. *Leukemia Research*, v. 111, p. 106727, dez. 2021. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.leukres.2021.106727>.
- PELCOVITS, A.; NIROULA, R. Acute myeloid leukemia: a review. *JAMA*, v. 324, n. 11, p. 114–127, 2020. DOI: <https://doi.org/10.1001/jama.2020.11479>.
- PERL, A. E. FLT3 inhibitors in acute myeloid leukemia: clinical developments and future directions. *Clinical Cancer Research*, v. 28, n. 6, p. 1227–1235, 2022. DOI: <https://doi.org/10.1158/1078-0432.ccr-22-0159>.
- POLLYEA, D. A.; DI NARDO, C. D. Precision medicine approaches in acute myeloid leukemia: opportunities and challenges. *Haematologica*, v. 109, n. 3, p. 789–798, 2024. DOI: <https://doi.org/10.3324/haematol.2023.284922>.
- SHALLIS, R. M. *et al.* Benzene and acute myeloid leukemia. *Leukemia Research*, v. 109, p. 106602, 2021. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.leukres.2021.106602>.
- SHARMA, P. *et al.* Risk factors and genetic landscape of acute myeloid leukemia. *Cancer Epidemiology*, 2023. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.canep.2022.102102>.
- SHIMONY, S.; STAHL, M.; STONE, R. M. Acute myeloid leukemia: 2025 update on diagnosis, risk-stratification, and management. *American Journal of Hematology*, v. 100, n. 5, p. 860–891, maio 2025. DOI: <https://doi.org/10.1002/ajh.27625>.
- SHIN, D. Y. *et al.* TP53 mutation in acute myeloid leukemia: an old foe with new challenges. *Cancers*, [S. l.], v. 15, n. 19, p. 4816, 2023. DOI: <https://doi.org/10.3390/cancers15194816>.
- SHOKOOHI, F. *et al.* Molecular profiling in pediatric and adult AML. *Leukemia Research*, 2025.

SHORT, N. J. *et al.* Acute myeloid leukemia: current and emerging treatment strategies. *Blood*, v. 137, n. 16, p. 2096–2109, 2021. DOI: <https://doi.org/10.1182/blood.2021011450>.

SILVA, F. M. da; CONCEIÇÃO, R. R. Avanços e perspectivas no diagnóstico molecular da leucemia mieloide aguda: revisão sistemática. *Revista RBAC*, [S. l.], v. 53, n. 3, p. 248–254, 2021. DOI: 10.21877/2448-3877.202102161.

STANCIOAICA, A. *et al.* Advances in the molecular biology of AML. *Blood Reviews*, 2025.

TAMAMYAN, G. N. *et al.* Therapy-related acute myeloid leukemia: a comprehensive review. *Cancer*, Hoboken, v. 123, n. 9, p. 1702–1717, 2017. DOI: 10.1002/cncr.30538. Disponível em: <https://doi.org/10.1002/cncr.30538>.

TSENG, M. *et al.* Acute myeloid leukemia: clinical and molecular update. *JAMA*, 2023. <https://doi.org/10.1001/jama.2020.11479>.

VETRO, C. *et al.* Targeted therapies for acute myeloid leukemia: from bench to bedside. *Expert Opinion on Investigational Drugs*, London, v. 29, n. 5, p. 493–503, 2020. DOI: 10.1080/13543784.2020.1749260.

WEI, A. H. *et al.* Venetoclax-based therapies for acute myeloid leukemia: updated efficacy and outcomes. *The New England Journal of Medicine*, v. 386, p. 102–115, 2022. DOI: <https://doi.org/10.1056/nejmoa2118435>.

YOSHIZATO, T. *et al.* Genetic pathways of clonal hematopoiesis and progression to leukemia. *Blood*, v. 138, n. 11, p. 964–976, 2021. DOI: <https://doi.org/10.1182/blood.2021011227>.

YU, J. *et al.* Clinical implications of recurrent gene mutations in acute myeloid leukemia. *Experimental Hematology & Oncology*, [S. l.], v. 9, n. 4, 2020. DOI: 10.1186/s40164-020-00161-7.