

Etiologia e esquemas terapêuticos para Leucemia Mieloide Aguda: uma revisão narrativa

Etiology and therapeutic schemes for Acute Myeloid Leukemia: a narrative review

Etiología y esquemas terapéuticos de la Leucemia Mieloide Aguda: una revisión narrativa

Wellington Alves Souza^{1*}, Milton Camplesi Junior¹, Juliana Menara de Souza Marques¹, Xisto Sena Passos¹, Lucas Luiz de Lima Silva¹.

RESUMO

Objetivo: Erguer os principais pontos mais comuns de leucemia mieloide aguda em pacientes pediátricos e idosos relatados na literatura. **Revisão bibliográfica:** Praticamente todos os pacientes pediátricos e idosos que desenvolvem a LMA com mutações hematopoiéticas, somente uma parte dessas pessoas evoluem para a malignidade hematológica, uma pesquisa que levou cerca de 22 anos mostrou mutações clonais com alta probabilidade de evoluírem para LMA no futuro, o prognóstico facilita para o médico tomar decisões com o uso de quimioterapia ou o transplante de células tronco, exposição a agentes etiológicos é uma das práticas que podem favorecer o câncer de medula óssea. **Considerações finais:** Os tratamentos para LMA podem ser resumidos em quimioterapia intensiva, terapia de baixa intensidade, dependendo dos fatores prognósticos específicos do paciente, o transplante de células-tronco hematopoiéticas em pacientes mais jovens é o único tratamento para a cura da LMA após o reaparecimento da doença. A exposição a alguns produtos químicos como o benzeno e pesticidas em geral podem contribuir para o desenvolvimento do câncer de medula óssea.

Palavras-chave: Leucemia mieloide aguda, Causas, Terapias.

ABSTRACT

Objective: To raise the main most common points of acute myeloid leukemia in pediatric and elderly patients reported in the literature. **Bibliographic review:** Virtually all pediatric and elderly patients who develop AML with hematopoietic mutations, only a part of these people evolve to hematological malignancy, a research that took about 22 years showed clonal mutations with a high probability of evolving to AML in the future, the prognosis makes it easier for the doctor to make decisions with the use of chemotherapy or stem cell transplantation, exposure to etiological agents is one of the practices that may favor bone marrow cancer. **Final considerations:** Treatments for AML can be summarized in intensive chemotherapy, low-intensity therapy, depending on the patient's specific prognostic factors, hematopoietic stem cell transplantation in younger patients is the only treatment for curing AML after reappearance of the disease. Exposure to some chemicals like benzene and pesticides in general can contribute to the development of bone marrow cancer.

Key words: Acute myeloid leukemia, Causes, Therapies.

RESUMEN

Objetivo: Plantear los principales puntos más comunes de la leucemia mieloide aguda en pacientes pediátricos y ancianos reportados en la literatura. **Revisión bibliográfica:** Prácticamente todos los pacientes

¹ Universidade Paulista (UNIP), Goiânia – GO. *E-mail: wellingtonalvessouza@outlook.com

pediátricos y adultos mayores que desarrollan LMA con mutaciones hematopoyéticas, solo una parte de estas personas evolucionan a malignidad hematológica, una investigación que tomó alrededor de 22 años mostró mutaciones clonales con alta probabilidad de evolucionar a LMA en el futuro, la pronóstico facilita que el médico tome decisiones con el uso de quimioterapia o trasplante de células madre, la exposición a agentes etiológicos es una de las prácticas que pueden favorecer el cáncer de médula ósea. **Consideraciones finales:** Los tratamientos para la LMA se pueden resumir en quimioterapia intensiva, terapia de baja intensidad, dependiendo de los factores pronósticos específicos del paciente, el trasplante de células madre hematopoyéticas en pacientes más jóvenes es el único tratamiento para curar la LMA después de la reaparición de la enfermedad. La exposición a algunos químicos como el benceno y los pesticidas en general pueden contribuir al desarrollo del cáncer de médula ósea.

Palabras clave: Leucemia mieloide aguda, Causas, Terapias.

INTRODUÇÃO

As opções de terapia oferecidas a pacientes idosos e pediátricos com Leucemia Mieloide Aguda (LMA) são limitadas, podendo ser pontuadas como quimioterapia intensiva e terapia de baixa intensidade, dependendo dos fatores prognósticos específicos do paciente. Embora sistemas de pontuação tenham sido propostos para racionalizar a tomada de decisão médica, entre abordagens intensivas e não intensivas, grandes variações na prática clínica permanecem, o que sublinha a escassez de evidências, que apoiem as decisões médicas (BORIES P, et al., 2018).

A LMA é uma doença heterogênea, apesar da quimioterapia intensiva, o resultado da LMA atinge um platô, com taxas de sobrevida livre de eventos em 5 anos de 60% e taxas de sobrevida global em 5 anos atingindo 70%. A identificação de subgrupos prognósticos é importante para estabelecer um sistema de estratificação do tratamento, portanto, a investigação de subgrupos genéticos específicos de prevalência muito baixa, requer colaboração internacional, para permitir grupos de estudos individuais e avaliar a significância prognóstica (SAUCEDO-CAMPOS A, et al., 2020).

O câncer de medula óssea é o mais frequente dos cânceres em crianças, com aproximadamente 30% dos diagnósticos, a LMA é a menos acometida nos pacientes pediátricos, representando 18% do câncer infantil. A LMA é desenvolvida por uma alteração no sistema hematopoiético, que leva ao impedimento na diferenciação, somando o número de células progenitoras e limitando o número de células sanguíneas maduras, não mais que exposições a radiações ionizantes in útero, julgada como causa de leucemia mieloide aguda pediátrica (PUUMALA SE, et al., 2013).

Por mais que a quimioterapia de indução estimule a remissão completa da LMA, em grande parte dos pacientes, alguns ainda podem demonstrar recidiva da doença. O transplante de células-tronco hematopoiéticas é o único tratamento para a cura dos pacientes com LMA. E após o reaparecimento da doença, a taxa de mortalidade é alta nestes pacientes, que apresentaram recidiva após o transplante de medula óssea. A infusão de linfócitos do doador após a quimioterapia, contribui para a remissão de longo prazo em menos de 20% dos pacientes. A associação de azacitidina como terapia isolada ou combinada com a infusão de linfócitos do doador está relacionada apenas 14% da sobrevida global desses pacientes em 1 ano (CAMPREGHER PV, et al., 2017). Este trabalho teve como objetivo, levantar os pontos comuns sobre a LMA em crianças e idosos relatados na literatura.

REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

A etiologia e fisiopatologia da LMA

O câncer de medula mais comum em adultos é a LMA e a fisiopatologia da doença está ligada a desequilíbrios citogenéticos e mutações gênicas, à altura molecular, a patologia manifesta-se por alterações epigenéticas e genéticas, sendo que no primeiro momento, as alterações moleculares que manifestam na

LMA são de suma importância para o seu prognóstico. As avarias citogenéticas são biomarcadores para o prognóstico e a escolha para o tratamento da LMA, distintos tipos de alterações que decorrem e contribuem na leucemogênese precisam ocorrer em células-tronco hematopoiéticas (HSC) (POURRAJAB F, et al., 2020).

O câncer de medula é definido pela multiplicação clonal de células hematopoiéticas, que levam à insuficiência da medula óssea e também desordens relacionadas a multiplicação na produção de blastos mieloides indiferenciados, tal como a leucostase, coagulação intravascular e síndrome de lise tumoral. Entretanto manifestações clínicas de leucostase, podem acometer com contagem de leucócitos diminuídos, o papel da aderência de moléculas e citocinas para a medula quanto para a continuação da leucostase tem muito mais caracterização principalmente as selectinas que evidenciem a ligação de blastos leucêmicos ao endotélio da vascularização como não somente para o desenvolvimento de leucostasia, como também na resistência de quimioterapia. Todavia os métodos moleculares que impulsionam a formação de hiperleucocitose não são completamente entendidos (BEWERSDORF JP e ZEIDAN AM, 2020).

A LMA é uma patologia clinicamente heterogênea caracterizada por aglomeração e aumento de células mieloides imaturas na medula óssea com decorrente falha da regularidade hematopoiética. Avanços na caracterização genômica e epigenômica do câncer de medula possibilitou um excelente entendimento da leucemogênese para a evolução de vários novos esquemas terapêuticos. Abaixo de um terço dos indivíduos adultos com leucemia mieloide aguda dispõem de uma remissão duradoura, assinalando a precisão de diferentes abordagens (VAGO L e GOJO I, 2020).

A hematopoiese sofre diferenciação e dão origem as linhagens de células maduras com habilidades de auto renovação, enquanto as células progenitoras têm capacidade um tanto limitada de se auto renovar e estão comprometidas com as linhagens restritas. A hematopoiese é um processo difícil, envolvendo a especificação, expansão e diferenciação. A leucemia é uma patologia heterogênea que é definida por anormalidades citogenéticas e genéticas distintas. Pesquisas recentes na epigenética de malignidades mostraram atitude crítica desequilibrada epigenética na patogênese da LMA, ao inverso das mudanças genéticas. É relevante destacar que a metilação do DNA é um acontecimento chave para a iniciação e progressão da LMA (YANG X, et al., 2019).

O câncer de medula óssea é caracterizado pela expansão oligoclonal de células hematopoiéticas anormais discernido, que penetram a medula óssea e também adentra o sangue e diferentes tipos de tecidos extramedulares. A realização de pesquisas para identificar a causa do câncer de medula, mostra que motivos ambientais, como altas doses de radiação ionizante e infecções seriam capazes de esclarecer esse fenômeno, contudo os mecanismos moleculares, envoltos não são absolutamente compreendidos. Nos últimos anos, dados em crescimento tem evidenciado que diversos RNAs não codificantes, são capazes de ser a conexão entre o genoma e o ambiente, por estarem associados a processos fisiológicos e patológicos normais (CRUZ-MIRANDA GM, et al., 2019).

A LMA é uma doença heterogênea e muito violenta, definida pela abundância na medula óssea de blastos leucêmicos imaturos que interrompem a hematopoese normal. A faixa etária média para o diagnóstico do câncer é de 65 a 70 anos. A apuração distintiva incomum da transdução de indicador intracelular pode até aumentar a sobrevivência da multiplicação de células da LMA e podem ser acometidas por anormalidades genéticas, diversas sinalizações orientam a ativação do fator de transcrição de fator nuclear B (REIKVAM H, 2020).

Embora a LMA pode aparecer em pacientes com quadros hematológicos ou por terapias anteriores como a exposição a topoisomerase 2 ou radiação, independente da sua etiologia a LMA apresenta a multiplicação anormal de uma população clonal de células tronco mieloides. A despeito de sua causa a patogênese da LMA abrange a propagação anormal e diferenciação de uma população clonal de células mieloides, além do mais a reconstituição cromossômica, as alterações celulares levam à formação de LMA (DE KOUCHKOVSKY I e ABDUL-HAY M, 2016). Dos 15% das mortes por leucemia, 24% são por leucemia mieloide, causada pelo tabagismo. No ano de 1978 foi descoberto que o uso do cigarro estava ligado aos casos de LMA (WANG P, et al., 2015).

Sobretudo o uso de pesticidas no mundo todo, vem aumentando desde os anos 90 de 1,5 kg/ha em 1990 para 2,6kg/ha em 2016, desta maneira as capacidades de efeitos patogênicos sobre a saúde humana, por exposição aos pesticidas são uma enorme preocupação pública, que são os inseticidas, herbicidas e fungicidas. Os cânceres linfóides e mielóides são classificados pela organização mundial de saúde (OMS) pelas características moleculares, citológicas, histológicas e imunofenotípicas, que levam aos cânceres hematológicos crônicos e agudos (FOUCAULT A, et al., 2021).

Assim também fatores de risco exógenos para a LMA, envolvem o contato com radiação ionizante e a produtos químicos, como o benzeno e terapias com a topoisomerase 2, o tabagismo e a obesidade também podem contribuir para o câncer de medula. Existem casos emergentes de patologias autoimunes, situações como infecções e inflamações estão correlacionadas, com ameaças abundantes para o surgimento de LMA, indicando que anomalias no sistema imunológico podem colaborar para o câncer de medula, algumas síndromes monogênicas como síndrome de Li-Fraumeni e síndrome de Down também estão ligadas ao desenvolvimento de LMA (GOLDIN LR, et al., 2012).

A epidemiologia de LMA no Brasil

Poucos artigos foram publicados sobre a LMA em crianças brasileiras, mostrando que vários prognósticos de grupos colaborativos concentraram-se em análises epidemiológicas, com o objetivo de melhorar o tratamento e a sobrevivência desses pacientes, levando-se em consideração sua baixa ocorrência, onde de 7 ocorrências por 1.000.000 crianças anualmente, apesar do progresso de novas drogas e o transplante de células tronco, o tratamento para esta patologia permanece um grande desafio (MORAIS RV, et al., 2021).

Cerca de 30% dos diagnósticos de leucemia em crianças, são pacientes diagnosticados com a leucemia linfoblástica aguda e LMA, sendo que a mais encontrada é a LMA, responsável por 18% dos diagnósticos na infância, uma das causas da leucemia mieloide aguda infantil é a exposição à radiação ionizante in útero (STEVENS MCG, et al., 2008).

A LMA, uma patologia maligna muito rara na infância. As características observadas em crianças com LMA dão origem etiologicamente, biologicamente e clinicamente a distintos subconjuntos de leucemia. No Brasil há cerca de 12.500 novos casos por ano entre pessoas de 1 e 19 anos, no qual o câncer representa a principal causa de morte nessa faixa etária. Com o acréscimo de tratamento para o câncer de medula óssea, a demanda de cuidados de suporte adequado e intervenções de grande valor, mostra que o resultado do mau estado nutricional como a desnutrição e a super nutrição é bastante distinguida (VIANI K, et al., 2020).

A idade média para o diagnóstico de LMA em crianças é de 7 anos e mediana de 9 anos. Porém já foram diagnosticados pacientes com apenas 19 dias de idade e o paciente mais velho com 14 anos, onde 29% desses pacientes eram moradores da grande Florianópolis (SC). Esses pacientes apresentavam sintomas como palidez, febre, dores abdominais e hemorragias. No Brasil essa eventualidade é estimada de 400 casos por ano, apresentando em média de 15 a 20% dos casos de leucemia mieloide aguda pediátrica, sendo que 30%, resulta em mortes nessa faixa etária (LIMA MC, et al., 2016). Casos de LMA também foram observados em outros locais como Amazonas, Manacapuru e Parintins, em pacientes com idades superiores a 60 anos com seguimento para pacientes entre 11 e 20 anos, com maior incidência do câncer de medula em homens, ainda que acometendo mais os homens, foram visto taxas aumentadas para mulheres de 2005 a 2011 (SILVA AL, et al., 2019).

As possíveis terapias para os tratamentos de LMA mostrados na literatura

A administração de quimioterapia em pacientes com LMA está ligada a sobrevivência e melhora dos sintomas relacionados à doença. Estudos mostram menor recebimento de quimioterapia, com o aumento da idade e comorbidades. A utilização da força apropriada da quimioterapia em indivíduos com LMA é capaz de promover alívio aos sintomas da leucemia, aumento na qualidade de vida, aumentando assim a sobrevivência desses pacientes, apesar das capacidades de toxicidade da quimioterapia (BHATT VR, et al., 2018).

A combinação de daunorrubicina e citarabina ainda é a espinha dorsal do tratamento de indução para pacientes adultos com LMA. Tratamentos com células CAR-T mostram resultados satisfatórios para o

tratamento da LMA, tratando-se de uma tecnologia de células CART-T nas células T do paciente por meio da Engenharia Genética, na quais as células T são extraídas e aplicadas na Engenharia Genética e na transfecção in vitro e posteriormente reaplicadas para forçar a ação das células antitumorais. Nos últimos anos, as terapias para patologias hematológicas malignas ganharam um grande avanço, mas ainda mostram muitas mortalidades (YAN W, et al., 2020).

O transplante de células tronco hematopoiéticas em pessoas sem resíduos da doença, após a quimioterapia de indução, é considerado a terapia preferida após a remissão da doença em pacientes abaixo dos 60 anos de idade, os riscos de recidiva após o transplante é de 15 a 20%. Pacientes que tiveram a recidiva da doença após a quimioterapia têm a opção do tratamento curativo se estiverem aptos o suficiente para serem submetidos ao transplante de medula (THOL F e GANSER A, 2020).

A idade é um dos fatores mais importantes para bons resultados no tratamento de leucemia mieloide aguda adulta, sendo que de 20 a 30% dos enfermos têm mais de 60 anos no instante do diagnóstico. Com o aumento na ocorrência de anomalias citogenéticas, a terapia para LMA em pacientes idosos é bastante desafiadora, com poucas taxas de respostas e grandes taxas de mortes após a quimioterapia intensiva. Nos últimos 20 anos tiveram pequenos avanços nos efeitos e sobrevida desses indivíduos idosos com LMA, independente da colocação de novas formas terapêuticas, inserindo estimuladores de granulócitos, medicamentos moduladores de multirresistência e inibitivos de FLT3 (SANDES AF, et al., 2011).

FLT3 é um dos genes que mais sofre mutações em pacientes com LMA. Estas mutações verificam um mau prognóstico, que está relacionado ao acréscimo de riscos de recidiva. A inibição deste gene tem sido uma forma bastante propícia para pacientes com LMA, a administração de quimioterapia intensiva em pessoas mais jovens recém diagnosticadas com FLT3-positivo juntamente com a multiquinase e midostaurina para inibição de FLT3 sucede em um melhoramento de sobrevivência (POLLYEA DA, 2018).

Segundo Thomas D e Majeti R (2017), a LMA é uma patologia hematopoiética de malignidade com avanço acelerado, caracterizada pela aglomeração de células mieloides, causando uma privação de células regulares como as plaquetas, granulócitos e glóbulos vermelhos, que contribuem para a mortalidade. A LMA provém do acúmulo de mieloblastos que possuem pelo menos 20% na medula com linhagens mieloides. As anomalias citogenéticas são marcadores de diagnóstico e prognóstico escolhidos, indicando que as anomalias genéticas adquiridas realizam um papel essencial na leucemogênese.

Desta forma, tem-se evidenciado que a hematopoiese clonal de potencial indeterminado foi estabelecida como mutações somáticas no sangue periférico, em frações alélicas variantes em pessoas sem traços de malignidade hematológica. Também constatado que o progresso de neoplasias hematológicas como a LMA, está profundamente associada a uma metilação de DNA modificado e ao desequilíbrio transcricional concomitante, em que a LMA é uma doença fatal que se distingue por uma expansão clonal leucêmica na medula óssea (YOUNG AL, et al., 2019).

Em concordância, o câncer de medula (LMA) é uma patologia heterogênea com resultados insatisfatórios. Nos últimos anos, um crescimento considerável foi obtido no tratamento da leucemia com a evolução e implementação de novas terapias, o transplante de células tronco foi declarado como o único modo de curar a LMA, a recaída continua sendo um grande problema (XU, NIU, 2020).

Em conformidade com Yan W, et al. (2020), um novo conhecimento sobre sistema imunológico e células cancerígenas do paciente são boas expectativas para o desenvolvimento de imunoterapia, no qual foi observado que a célula T tem alta capacidade para imunoterapia de cânceres hematológicos, o mais ativo T via de inibição endógena celular é a imunoglobulina, superfamília como CD28 e linfócito T citotóxico que desempenham um papel central na coordenação das respostas imunológicas.

Assim também o Venetoclax é um produto oral seletivo que faz a inibição de BCL-2 que tem diversidade de células malignas, os redutores de BCL-2 têm capacidade de afetar a leucemia mieloide aguda propiciando assim a combinação do Venetoclax com HMA. Além de tudo, apenas 33% dos 24 indivíduos que receberam agente hipometilante, reagiram ao Venetoclax com a mais baixa dosagem de citarabina, as respostas de

Venetoclax foram comparadas com os resultados que seriam esperados se os mesmos pacientes tivessem recebido quimioterapia de indução (WINTERS AC, et al., 2019).

Bem como a terapia de baixa intensidade com citarabina, terapia com HMA e terapias direcionadas, propuseram questões de como separar indivíduos incapazes de receberem quimioterapia intensiva, com investigações desde o ano 2000 mostrando que quimioterapia de baixa dose combinadas com terapia HMA fornecem resultados altos como tratamentos com quimioterapia de alta intensidade, com baixas taxas de mortes e mielossupressão (KANTARJIAN H, et al., 2021). Por outro lado, Kayser S e Levis MJ (2018) puderam notar em seus estudos que a junção de midostaurina à quimioterapia intensiva apresentaram significativa melhora em adultos mais jovens com FLT-3 mutante, diante dessas evidências, a LMA é uma patologia bastante complexa e heterogênea, as formas terapêuticas para a leucemia depende das características de cada paciente como a idade.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

O presente artigo mostra que a LMA é o tipo mais comum e mais agressivo da doença e as opções de terapia oferecidas são limitadas. Nos últimos anos, as terapias para doenças hematológicas malignas tiveram um grande avanço, mas mesmo assim existe uma alta mortalidade por essa doença. Sabe-se que não existe uma causa específica para o desenvolvimento da LMA. Este estudo contribui levando o conhecimento sobre alguns agentes etiológicos do câncer de medula óssea, como: exposição a radiações ionizantes, agrotóxicos em geral como os pesticidas e herbicidas, produtos químicos como o benzeno utilizado na indústria da borracha e o tabagismo.

REFERÊNCIAS

1. BEWERSDORF JP, ZEIDAN AM. Hyperleukocytosis and Leukostasis in Acute Myeloid Leukemia: Can a Better Understanding of the Underlying Molecular Pathophysiology Lead to Novel Treatments?. *Cells*, 2020; 9(10): 1–20.
2. BHATT VR, et al. Utilization of initial chemotherapy for newly diagnosed acute myeloid leukemia in the United States. *Blood Advances*, 2018; 2(11): 1277–1282.
3. BORIES P, et al. Physician uncertainty aversion impacts medical decision making for older patients with acute myeloid leukemia: Results of a national survey. *Haematologica*, 2018; 103(12): 2040–2048.
4. CAMPREGHER PV, et al. Successful treatment of post-transplant relapsed acute myeloid leukemia with FLT3 internal tandem duplication using the combination of induction chemotherapy, donor lymphocyte infusion, sorafenib and azacitidine. Report of three cases. *Einstein*, 2017; 15(3): 355–358.
5. CRUZ-MIRANDA GM, et al. Long non-coding RNA and acute Leukemia. *International Journal of Molecular Sciences*, 2019; 20(3): 735.
6. DE KOUCHKOVSKY I, ABDUL-HAY M. Acute myeloid leukemia: A comprehensive review and 2016 update. *Blood Cancer Journal*, 2016; 6(7): 1–10.
7. FOUCAULT A, et al. Occupational pesticide exposure increases risk of acute myeloid leukemia: a meta-analysis of case-control studies including 3,955 cases and 9,948 controls. *Scientific Reports*, 2021; 11(1): 1–13.
8. GOLDIN LR, et al. Familial aggregation of acute myeloid leukemia and myelodysplastic syndromes. *Journal of Clinical Oncology*, 2012; 30(2): 179–183.
9. KANTARJIAN H, et al. Acute myeloid leukemia: current progress and future directions. *Blood Cancer Journal*. [S.l.]: Springer Nature. 2021; 11(2): 1-25.
10. KAYSER S, LEVIS MJ. Advances in targeted therapy for acute myeloid leukaemia. *British Journal of Haematology*, 2018; 180:484-500.
11. LIMA MC, et al. Acute Myeloid Leukemia: Analysis of epidemiological profile and survival rate. *Jornal de Pediatria*, 2016; 92(3): 283–89.
12. MORAIS RV, et al. Epidemiological evaluation and survival of children with acute myeloid leukemia. *Jornal de Pediatria*, 2021; 97(2): 204–210.
13. POLLYEA DA. New drugs for acute myeloid leukemia inspired by genomics and when to use them. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*, 2018; (1): 45–50.
14. POURRAJAB F, et al. Genetic characterization and risk stratification of acute myeloid leukemia. *Cancer Management and Research*, 2020; 12: 2231–2253.
15. PUUMALA SE, et al. Epidemiology of childhood acute myeloid leukemia. *Ped. Blood and Cancer*, 2013; 60(5): 728-733.
16. REIKVAM H. Inhibition of NF-κB Signaling Alters Acute Myelogenous Leukemia Cell Transcriptomics. *Cells*, 2020; 9(7): 1-19.

17. SANDES AF, et al. Improving the outcomes of elderly patients with acute myeloid leukemia in a Brazilian University Hospital. *Clinics*, 2011; 66(8): 1335–1339.
18. SAUCEDO-CAMPOS A, et al. Acute myeloid leukemia associated with in a pediatric patient. *Boletín Medico del Hospital Infantil de Mexico*, 2020; 77(6): 327–330.
19. SILVA AL, et al. Acute lymphoid and myeloid leukemia in a Brazilian Amazon population: Epidemiology and predictors of comorbidity and deaths. *PLoS ONE*, 2019; 14(8): 1–10.
20. STEVENS MCG, et al. The British Childhood Cancer Survivor Study: Objectives, methods, population structure, response rates and initial descriptive information. *Pediatric blood & cancer*, 2008; 50(5): 1018–1025.
21. THOL F, GANSER A. Treatment of Relapsed Acute Myeloid Leukemia. *Curr Treat Options Oncol*. 2020; 21(8): 66.
22. THOMAS D, MAJETI R. Biology and relevance of human acute myeloid leukemia stem cells. *Blood*, 2017; 129(12): 1577–1585.
23. VAGO L, GOJO I. Immune escape and immunotherapy of acute myeloid leukemia. *Journal of Clinical Investigation*, 2020; 130(4): 1552–64.
24. VIANI K, et al. Nutrition of children with cancer in Brazil: A systematic review. *Journal of Global Oncology*, 2020; 6: 242–259.
25. WANG P, et al. Cigarette smoking and the risk of adult myeloid disease: A meta-analysis. *PLoS ONE*, 2015; 10(9): 1–17.
26. WINTERS AC, et al. Real-world experience of venetoclax with azacitidine for untreated patients with acute myeloid leukemia. *Blood Advances*, 2019; 3(20): 2911–19.
27. XU J, NIU T. Natural killer cell-based immunotherapy for acute myeloid leukemia. *Journal of Hematology and Oncology*, 2020; 13(1): 1–20.
28. YAN W, et al. Application of Chimeric Antigen Receptor T Cells in the Treatment of Hematological Malignancies. *BioMed Research International*, 2020: 1–9.
29. YANG X, et al. Aberrant DNA methylation in acute myeloid leukemia and its clinical implications. *International Journal of Molecular Sciences*, 2019; 20(18): 1–20.
30. YOUNG AL, et al. Clonal hematopoiesis and risk of acute myeloid leukemia. *Haematologica*, 2019;104(12):2410–17.