

**Hospital de Clínicas de Porto Alegre
Programa de Residência Médica**

Tássia Callai

Orientadora: Dra. Cláudia Caceres Astigarraga

**Avaliação de doença extramedular em pacientes
portadores de leucemia mieloide aguda no hospital de
Clínicas De Porto Alegre: uma análise retrospectiva**

Porto Alegre, 2023

Tássia Callai

**Avaliação de doença extramedular em pacientes portadores de leucemia mieloide
aguda no hospital de Clínicas De Porto Alegre:
uma análise retrospectiva**

Trabalho de Conclusão de Residência Médica
apresentado ao Programa de Residência Médica
do Hospital de Clínicas de Porto Alegre como
requisito parcial para obtenção do título de
especialista em Hematologia e Hemoterapia.

Orientadora: Dra. Cláudia Caceres Astigarraga

Porto Alegre, 2023

CIP - Catalogação na Publicação

Callai, Tássia
Avaliação de doença extramedular em pacientes
portadores de leucemia mieloide aguda no hospital de
Clínicas De Porto Alegre: uma análise retrospectiva /
Tássia Callai. -- 2023.
35 f.
Orientador: Cláudia Caceres Astigarraga.

Trabalho de conclusão de curso (Especialização) --
Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Hospital de
Clínicas de Porto Alegre, Programa de Residência
Médica, Porto Alegre, BR-RS, 2023.

1. Leucemia mielóide aguda. 2. Doença extramedular.
I. Caceres Astigarraga, Cláudia, orient. II. Título.

SUMÁRIO

1. RESUMO	4
2. INTRODUÇÃO	6
3. MATERIAIS E MÉTODOS.....	10
4. OBJETIVOS.....	13
5. RESULTADOS	14
6. DISCUSSÃO	24
7. CONCLUSÃO	27
8. REFERÊNCIAS	28

1. RESUMO

A leucemia mielóide aguda (LMA) é uma malignidade hematológica heterogênea caracterizada pela proliferação de blastos mielóides ou por granulócitos que perderam a capacidade de diferenciar-se normalmente. A quimioterapia de indução de remissão padrão para LMA (combinando uma antraciclina e citarabina) está em uso há décadas, porém descobertas recentes de fatores moleculares relacionados à leucemogênese, resposta terapêutica e progressão da doença têm levado a novas terapias para a LMA, possibilitando um tratamento personalizado e buscando melhora da sobrevida, principalmente em pacientes adultos e idosos, que são os mais acometidos e apresentam piores desfechos clínicos. A doença extramedular (DEM) parece estar relacionada a prognóstico desfavorável e refere-se a células leucêmicas encontradas em órgãos ou tecidos fora do sangue ou da medula óssea, sendo encontradas variações nessa definição. Visto a grande variação na sua definição, a frequência exata da DEM é desconhecida, mas estimada em 3-8% dos pacientes adultos com LMA, podendo ser encontrada no diagnóstico ou na recaída. Os fatores de risco e o significado prognóstico do envolvimento extramedular (DEM) em pacientes adultos com LMA ainda não foram estabelecidos, mas parece estar associada a anormalidades citogenéticas específicas, como t(8;21) e inv(16), mutações moleculares (rearranjo MLL, mutações FLT3), marcadores de citometria de fluxo (CD56, CD2, CD4, CD7) e morfologia mielomonocítica ou monocítica.

O presente estudo é uma coorte retrospectiva do período de janeiro de 2011 até dezembro de 2021, sendo incluídos 220 pacientes com LMA, tratados no Hospital de Clínicas de Porto Alegre com idade acima de 18 anos. Nesse serviço, a incidência de DEM encontrada foi de 10,5% (23 pacientes), sendo pele (34%) e sistema nervoso central (34%) os locais mais acometidos. A maioria dos pacientes (91,3%) tinham apenas um sítio de DEM e foram diagnosticados com envolvimento extramedular no momento do diagnóstico (57,8%). Não houve associação entre a ocorrência de DEM e sexo, etnia, subtipo de LMA, presença de FLT3, CD56, alterações cariotípicas, valores de hemoglobina, leucócitos,

plaquetas, desidrogenase láctica e creatinina. A sobrevida global dos pacientes com DEM foi de 26%, sem diferença significativa comparado aos pacientes sem DEM (valor de $p = 0,807$). Em conclusão, este estudo não corrobora a relação de DEM com pior sobrevida global e não foi encontrada relação significativa entre nenhuma das variáveis epidemiológicas e biológicas estudadas, porém, cabe ressaltar, que a maior parte de nossa população é de risco adverso, fazendo com que a DEM não tenha efeito prognóstico independente.

Palavras-chave: Leucemia mielóide aguda, Imunofenotipagem, Incidência, Prognóstico, Sobrevida.

2. INTRODUÇÃO

A Leucemia mielóide aguda (LMA) é uma malignidade dos precursores de células-tronco da linhagem mielóide devido a mutações gênicas em células hematopoiéticas e progenitoras com a capacidade de se auto-renovar e propagar o clone neoplásico^{1,2,3}. A grande maioria desses casos se deve a anormalidades cromossômicas ou mutações genéticas isoladas, sem agentes causadores claros, com exceção de alguns casos relacionados à exposição prévia à quimioterapia ou outros agentes químicos.^{4,5,6}

A leucemia mieloide aguda é a leucemia aguda mais comum em adultos, e representa cerca de 80% dos casos neste grupo, aumentando a sua incidência com a idade, principalmente em indivíduos acima dos 65 anos.⁷ Segundo dados do Instituto Nacional de Câncer (INCA) do ano de 2021 no Brasil, a LMA apresentou uma estimativa de incidência média em adultos menores de 65 anos de 2/100.000 habitantes, subindo para 20/100.000 em indivíduos com idade superior a 65 anos.⁷

Pacientes com LMA respondem variavelmente ao tratamento como resultado da heterogeneidade clínica e genética.^{8,9} A sobrevida de cinco anos para pacientes com LMA é de 28,3% e, assim como a incidência, o percentual de óbitos aumenta com a idade, devido à maior mortalidade relacionada ao tratamento e à resistência inerente da doença à quimioterapia intensiva.¹⁰ Com os recentes avanços terapêuticos, as taxas de cura aumentaram em até 15% em pacientes com mais de 60 anos e cerca de 40% em pacientes com menos de 60 anos⁷. Apesar dos avanços atuais, até 25% a 40% dos pacientes idosos recém-diagnosticados recebem apenas cuidados de suporte.¹¹

Fatores de risco estabelecidos no diagnóstico e seguimento da LMA são: a presença de anormalidades moleculares e/ou citogenéticas específicas, idade e número de leucócitos ao diagnóstico, a predisposição hereditária para LMA, LMA secundária a doença hematológica prévia, ausência de resposta hematológica a terapia e avaliação quantitativa positiva de doença residual mensurável (DRM) pós terapia.^{3,12,13,14,15,16}

A doença extramedular ocorre pela infiltração de blastos clonais em diferentes

órgãos e tecidos ^{17,18} e é identificada por exame clínico, imagem (tomografia computadorizada e/ ou ressonância magnética), sendo confirmada pela histopatologia ^{19,20}, podendo se apresentar concomitantemente ao envolvimento da medula óssea e/ou do sangue periférico, ou isolado e, em alguns casos, até mesmo antecedente ao envolvimento ou recidiva da medula óssea. ^{4,19} Cerca de 75% a 90% dos pacientes com DEM isolada irão desenvolver acometimento medular metacrônico com um período de latência médio variando de 4 a 12 meses. ^{20,21}

Sua incidência global relatada varia entre 2,5% e 30%, devido a ausência de uma definição consensual e precisa. ²² Alguns estudos definem o acometimento hepático, esplênico e linfonodal como DEM, enquanto outros, excluem o acometimento do sistema hematopoiético dessa definição. ^{17,21,23,24} A incidência da DEM também varia conforme o método de detecção utilizado para avaliação, sendo inclusive considerada subestimada em alguns casos, principalmente com uso de PET CT no momento de diagnóstico de LMA ^{20,23}.

Os pacientes com doença extramedular tendem a apresentar altas contagens iniciais de leucócitos totais e sua taxa é maior em pacientes com LMA monocítica, mielomonocítica e naqueles com t(8;21).²² Seu impacto prognóstico ainda é controverso, porém alguns estudos relacionam a DEM a um prognóstico desfavorável, apresentando-se muitas vezes como um fator independente para redução da sobrevida global e menores chances de atingir resposta completa com terapia intensiva padrão. ^{17,23,24,25,26} Além disso, passaram a considerar o transplante de medula óssea em pacientes com envolvimento extramedular, mesmo na ausência de outras definições de risco, como marcadores citogenéticos e moleculares. ^{24,25} Por outro lado, alguns estudos consideram a taxa de remissão completa em pacientes com ou sem DEM similar, não apresentando diferenças na sobrevida global.

^{3,21,27,28,29}

A relação entre DEM e LMA, principalmente os subtipos mielomonocítica e monocítica, está associada a uma maior incidência de expressão de moléculas de adesão, mais frequentemente identificados como VLA-4, VLA-5, LFA-1, MAC-1, L-selectin, VCAM-1), ICAM-1, PECAM-1, CD34, CD44 e CD56. ²⁹ Algumas manifestações extramedulares

incluídas em alguns estudos foram linfadenopatia, esplenomegalia, hepatomegalia, hipertrofia gengival, infiltrações cutâneas e envolvimento do sistema nervoso central (SNC).

23

O envolvimento do sistema nervoso central (SNC) em pacientes com LMA apresenta dados escassos, e a implicação prognóstica do envolvimento do SNC ainda é controversa.

²¹ Isso se deve a ausência de critérios determinados para indicar a realização de punção lombar na investigação inicial. Este procedimento tende a ser realizado apenas quando os sinais ou sintomas neurológicos se manifestam, já que o envolvimento do SNC durante o tratamento da LMA é incomum, e a incidência desse envolvimento diminuiu desde a incorporação de altas doses de citarabina, utilizada como medida preventiva em LMA. ³⁰

O tratamento é baseado no tipo de manifestação de DEM, se isolada versus acometimento medular associado, local da DEM, se a DEM está presente no cenário recém-diagnosticado ou recidivante, anterior ao transplante de medula óssea versus nenhum transplante de medula óssea prévio e outros, mas, em geral, os princípios básicos da terapia sistêmica permanecem os mesmos da LMA típica, considerando idade, citogenética e mutações presentes. ^{30,31} No acometimento do SNC, a quimioterapia intratecal direta e quimioterapia sistêmica com boa penetração no SNC são o tratamento de escolha, sendo os agentes geralmente utilizados o metotrexato e/ou a citarabina. ³¹ Em relação ao tratamento da leucemia cútis e sarcoma mielóide, além do tratamento sistêmico, a radioterapia pode ser considerada se persistência focal dessas lesões. Em um cenário inicial, a radioterapia pode ser usada em lesões que progridem rapidamente se for necessária uma melhora rápida dos sintomas, dado o tempo relativamente mais longo para efeito da terapia sistêmica. ^{30,31}

Em relação a realização de transplante de medula óssea (TMO), a incorporação dele como estratégia de tratamento consolidativo de pacientes com DEM tende a se basear nos mesmos princípios aplicados à doença intramedular, pois atualmente não se sabe como as características citogenéticas e moleculares das células de DEM influenciam os resultados da doença. ³¹ Alguns estudos aventaram a possibilidade de que realizar TMO

alogênico impacta positivamente no resultado dos pacientes quanto à sobrevida global e resposta completa, enquanto outros estudos retrospectivos concluíram que essa estratégia não parece influenciar nesses resultados.^{3,24,25}

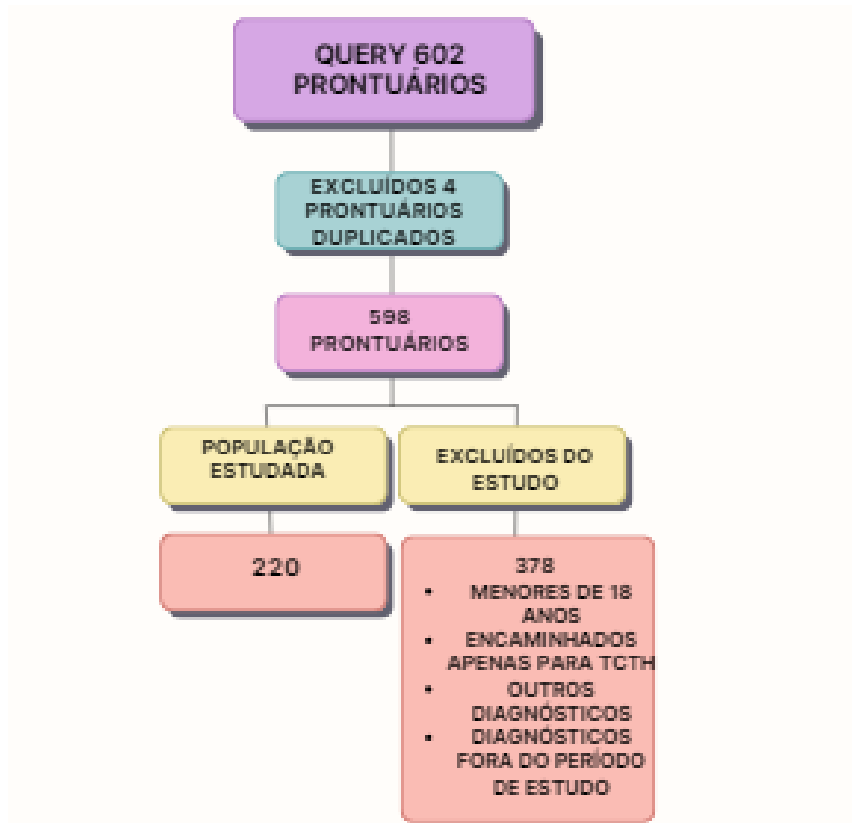
Este estudo analisa retrospectivamente a incidência, fatores de risco, resultados do tratamento e prognóstico geral em um coorte de pacientes adultos com LMA com DEM e sem DEM.

3. MATERIAIS E MÉTODOS

3.1. Pacientes

Inicialmente, o projeto foi submetido via Plataforma Brasil e aprovado pelo comitê de ética do Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA). Após, solicitou-se *query* para o CGTI do Hospital de Clínicas de Porto Alegre de todos os pacientes que tiverem CID-10 relacionados a leucemia mieloide aguda (C92), do período de janeiro de 2011 a dezembro de 2021. Os critérios de elegibilidade foram idade acima de 18 anos com diagnóstico de leucemia mieloide aguda de acordo com os critérios Classificação de Consenso Internacional de Neoplasias Mielóides e Leucemias Agudas de 2022, e que realizaram acompanhamento no HCPA. Excluiu-se os pacientes com prontuários incompletos ou duplicados, CID não correspondente a LMA, transferidos apenas para transplante de medula óssea e que realizaram tratamento em outro centro. A *query* inicial foi de 604 e, após aplicados os critérios de exclusão, restaram 220 prontuários que foram analisados, conforme esquematizado no **Fluxograma 1**.

Fluxograma 1. Pacientes incluídos no estudo



3.2. Fatores em estudo

As variáveis epidemiológicas analisadas foram gênero, idade no diagnóstico e raça e, as variáveis biológicas foram classificação imunofenotípica da LMA, análise molecular conforme o painel de mutações de LMA, alterações cromossômicas, contagem de leucócitos totais, creatinina, desidrogenase láctica, blastos em sangue e medula óssea ao diagnóstico e acometimento extramedular. Além disso, avaliou-se também o tipo de terapêutica e resposta obtida para a LMA, assim como a fase do diagnóstico, local de acometimento extramedular, tipo de tratamento e a resposta obtida para a DEM. Foi considerada DEM, toda a manifestação extramedular em pacientes que foram tratados,

sejam eles assintomáticos, mas com confirmação de DEM em tecido(biópsia tecidual) ou fluido corporal(citologia ou citometria de fluxo), assim como aqueles sintomáticos, com suspeita radiológica, com confirmação de DEM em tecido ou fluido corporal e, também aqueles com suspeita radiológica, sem confirmação de DEM em tecido ou fluido corporal.

A classificação de risco foi baseada a partir das recomendações da European LeukemiaNet, considerando alterações citogenéticas e moleculares, conforme os exames disponíveis em nosso serviço.

.A Sobrevida Global (SG) da população foi calculada a partir da data do diagnóstico até a data do último acompanhamento para pacientes vivos ou a data do óbito por qualquer causa.

3.3. Análise estatística

O estudo foi observacional de coorte retrospectivo. Conforme análise da normalidade, os dados foram apresentados como mediana e intervalo interquartil (IIQ). As comparações entre cada variável categórica a doença extramedular foram realizadas através de teste exato de Fisher, e teste de Mann-Whitney, para variáveis numéricas, e considerado valor estatisticamente significativo quando $p < 0,05$. A análise de sobrevida global foi realizada por meio da curva de Kaplan Mayer e comparada entre pacientes com e sem DEM através do teste de log-rank. As análises estatísticas foram feitas com o programa SPSS 29.0 (SPSS Inc., Chicago, IL, USA).

4. OBJETIVOS

O objetivo primário deste estudo foi avaliar descrever a incidência e impacto na sobrevida de doença extramedular em pacientes portadores de leucemia mieloide aguda no Hospital de Clínicas de Porto Alegre do ano de 2011 a 2021 no diagnóstico e na recidiva. Dentre os objetivos secundários, destaca-se avaliar características epidemiológicas (sexo, idade, comorbidades) da população de adultos com LMA e doença extramedular tratados no HCPA de 2011 a 2021. Avaliar características biológicas (local de envolvimento da doença extramedular, contagem de leucócitos ao diagnóstico, imunofenotipagem e imunohistoquímica) da população de adultos com LMA tratados no HCPA de 2011 a 2021. Definir fatores de risco para ocorrência de doença extramedular em pacientes portadores de leucemia mieloide aguda.

5. RESULTADOS

No período de 01 de janeiro de 2011 a 31 de dezembro de 2021, após aplicação dos critérios de exclusão, foram incluídos 220 pacientes para o estudo, dos quais 23 pacientes (10,5%) apresentaram DEM. Detalhes sobre os pacientes participantes no estudo, características laboratoriais da doença e as abordagens terapêuticas estão descritas nas **Tabelas 1,2,3 e 4**. Nessa população, a idade mediana de acometimento de LMA foi de 56 anos, sendo mais comum no sexo feminino e etnia branca. A **tabela 5** e o **gráfico 1** apresentam a porcentagem de mortos entre pacientes com mais e menos de 60 anos, reiterando a idade como um fator prognóstico para LMA ($p < 0,05$).

Tabela 1. Características da população estudada

População total	total pacientes	220
Sexo	Femino	120 (54,5%)
	Masculino	100 (45,5%)
Idade (mediana)	56 anos (18-90)	
Etnia	Branco	204 (92,7%)
	Preto	9 (4,1%)
	Pardo	7 (3,2%)
Comorbidades	hígidos	60 (27,3%)
	outra neoplasia	22 (10%)
	HIV	9 (4,1%)
	outras comorbidades	129 (58,6%)

Tabela 2. Características doença

secundária a SMD	SIM	54 (24,5%)
	NÃO	166 (75,5%)
Morfologia	Indiferenciada	25 (11,3%)
	Mínima diferenciação	30 (13,6%)
	Com diferenciação	20 (9%)
	Promielocítica	47 (21,3%)
	Mielomonocítica	33 (14,9%)
	Monocítica	32 (15%)
	Eritroleucemia	3 (1,4%)
	Megacariocítica	0 (0%)
	Multilinhagem	0 (0%)
	sem classificação *	30 (13,6%)
FLT3	Positivo	23 (10,5%)
	Negativo	64 (29%)
	Não Testado	133 (60,5%)
CD14/REM2 sugerindo NPM1 212 (96,4%) sem essa alteração	Positivo	8 (3,6%)
	Não testado	212 (96,4%)
CD 56	Positivo	39 (17,7%)
	Negativo	159 (72,3%)
	Não Testado	22 (10%)
Classificação de risco	Favorável	11 (5%)
	Intermediário	97 (44,1%)
	Adverso	112 (50,9%)
Cariótipo	Normal	84 (38,2%)
	Ausente/sem	78 (35,5%)

	crescimento	
	Complexo	11 (5%)
	Trissomia do 8	12 (5,5%)
	T (8,21)	0 (0%)
	Inversão do 16	4 (1,8%)
	11q23	2 (0,9%)
	T (15,17)	18 (8,2%)
	Outras alterações	11 (5%)

*medulograma não permitiu a diferenciação entre os subtipos

Tabela 3. Características laboratoriais

Blastos na MO (mediana)	63% (7-99%)
Hemoglobina (mediana)	7,7 (3,6-14)
Leucócitos (mediana)	10.770 (200-429.000)
Plaquetas (mediana)	36.000 (300-409.000)
Albumina (mediana)	3,7 (1,7-5,1)
Creatinina (mediana)	0,8 (0,3-5,6)
LDH (mediana) Valor de referência 208-378	555 (130-4752)

Tabela 4. Protocolos e resposta ao tratamento

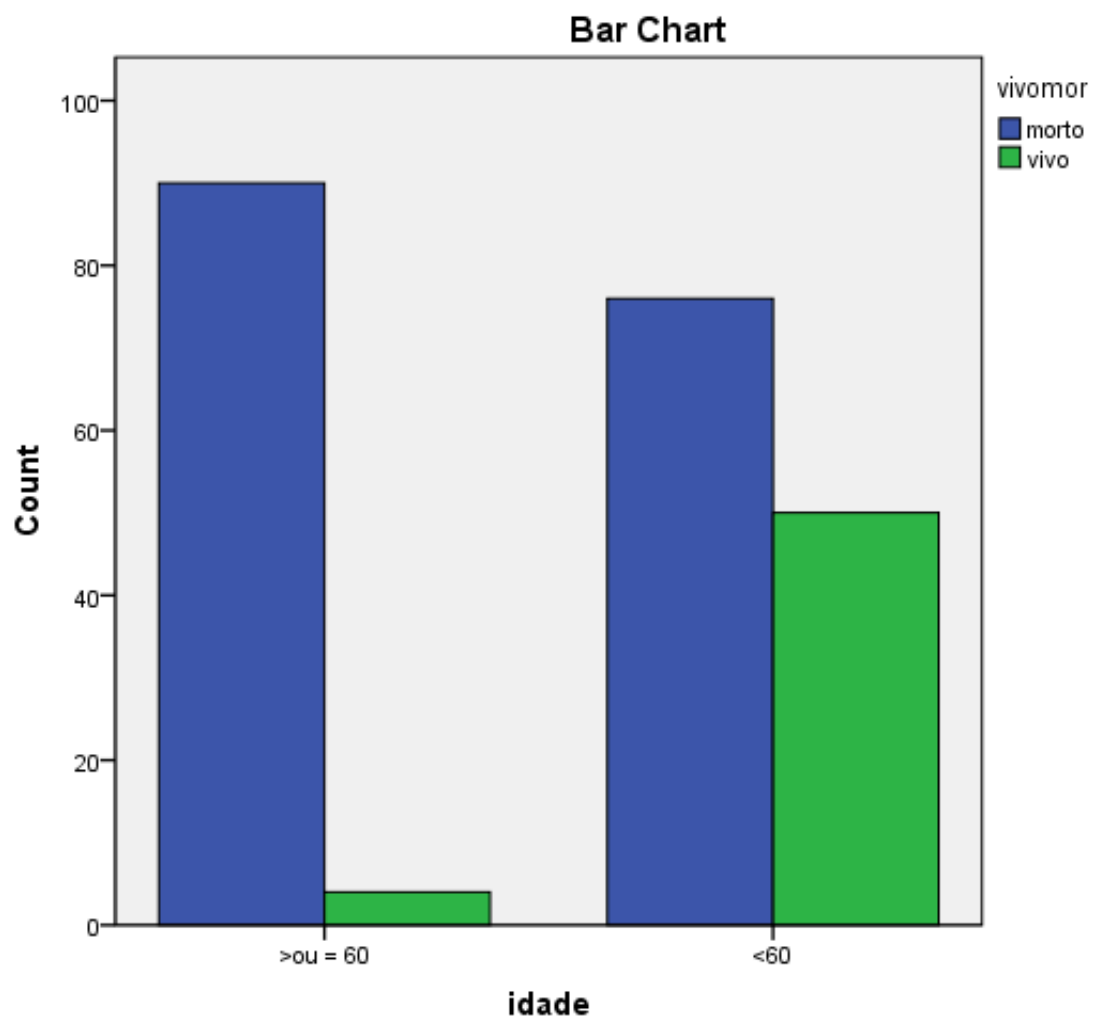
protocolo	quimioterapia intensiva	141 (64,1%)
------------------	-------------------------	-------------

	quimioterapia baixas intensidade	19 (8,6%)
	suporte	60 (27,3%)
resposta a terapia	Remissão	90 (40,9%)
	Refratário	37 (16,8%)
cuidados paliativos	93 (42,3%)	
TCTH	sim	33 (15%)
	não	187 (85%)
Óbitos	sim	165 (75%)
	não	55 (25%)
Causa do óbito	Sepse	108 (65%)
	Evento hemorrágico	20 (12%)
	Evento isquêmico	4 (2,4%)
	Progressão de doença de base isolada	34 (20,5%)
Fase do óbito	Durante tratamento paliativo	95 (57,5%)
	Durante tratamento inicial	25 (11,4%)
	Durante tratamento de recaída	29 (13,2%)
	Pós TCTH	17 (7,7%)

Tabela 5.

			vivomor		Total
			1 morto	2 vivo	
idade	1 >ou = 60	Count	90	4	94
		% within idade	95,7%	4,3%	100,0%
	2 <60	Count	76	50	126
		% within idade	60,3%	39,7%	100,0%
Total		Count	166	54	220
		% within idade	75,5%	24,5%	100,0%

Gráfico 1.



Em relação ao total de pacientes, 23 deles foram diagnosticados com DEM, representando uma incidência de 10,5%. No subgrupo de pacientes com DEM, 11/23 foram diagnosticados com envolvimento extramedular no momento do diagnóstico (57,8%), 8/23 apresentaram recidiva extramedular (34,8%), enquanto 4/23 pacientes foram diagnosticados com doença extramedular durante tratamento (17,4%). Em relação a forma de diagnóstico, 8 pacientes (34,8%) tiveram o diagnóstico por critérios clínicos/radiológicos e 15 pacientes (65,2%) por Imunohistoquímica/Imunofenotipagem. Do total de paciente com DEM, 17 pacientes (74%) apresentaram envolvimento medular associado, enquanto 6 pacientes (26%), apresentaram acometimento extramedular isolado. Os sítios de acometimento pela DEM foram: pele (em 8 pacientes, 35%), SNC (em 8 pacientes, 35%), osso (em 1 paciente com acometimento de mastoide, 4,3%), pleura (em 2 pacientes, 8,7%), pulmão (em 1 paciente, 4,3%), testículo (em 1 paciente, 4,3%), fígado (em 1 paciente, 4,3%), linfonodos (em 2 paciente, 8,7%), intestino (em 1 paciente, 4,3%), mediastino (em 1 paciente, 4,3%), nervo (em 1 paciente, 4,3%), conforme mostrado no **gráfico 2**. Dois pacientes (8,7%) apresentaram mais de um local simultâneo de DEM (fígado e SNC e linfonodo e pele). Todos os pacientes com comprometimento do SNC apresentaram sinais e sintomas relacionados à localização, como turvação visual, encefalopatia, confusão mental, sintomas de hipertensão intracraniana. Em relação ao tratamento, os 4 pacientes portadores de sarcoma granulocítico foram tratados com radioterapia, os 13 pacientes com acometimento de nervo óptico, linfonodo, pele, SNC, pleura, intestinal e fígado foram tratados com quimioterapia, 1 paciente com acometimento testicular foi submetido a cirurgia (orquiectomia) e 4 pacientes a terapia de suporte.

A idade mediana foi de 56 anos (18-90) para pacientes com LMA sem DEM e 49 (21-84) para pacientes com DEM (valor de $p = 0,074$). A incidência de DEM, mesmo dividindo os pacientes entre os mais ou menos de 60 anos, se mostrou igual independente da idade ($p = 0,193$). Dos portadores de DEM, 14/23 (61%) eram mulheres e 9/23 (39%) eram homens, já nos pacientes sem DEM, 106/197 (54%) eram mulheres e 91/197 (46%)

eram homens (valor de $p = 0,419$). Em relação a etnia, 21/23 pacientes com DEM eram branco e 2/23 eram pretos. Nos pacientes sem DEM, 183/197 eram brancos, 7/197 eram pretos e 7/197 eram pardos. Comparando os dois grupos em relação a etnia, não houve diferença significativa (valor de $p = 0,358$).

O valor mediano da hemoglobina para pacientes com LMA sem DEM foi de 7,6 g/dl (variação 3,6-14), enquanto para pacientes com DEM resultou em 8,3 g/dl (variação 3,7-11,3) (valor de $p = 0,234$); a mediana da contagem de leucócitos foi de 9.400/L para pacientes com LMA sem DEM (200-429.000) e 33.680/L (910 -383.000) para pacientes com DEM (valor de $p = 0,144$). A mediana de blastos na medula óssea foi de 62% para pacientes com LMA sem DEM (7 -98%) e 68% (7-99%) para pacientes com DEM (valor $p = 0,501$). Os pacientes com LMA sem DEM apresentaram mediana de plaquetas 35.000 (3.000-409.000), enquanto pacientes com DEM apresentaram 49.500 de mediana de plaquetas (4.000-226.000) (valor $p = 0,053$). Em relação a creatinina, os pacientes sem DEM apresentaram mediana de 0,8 (0,3-5,6), enquanto pacientes com DEM de 0,9 (0,3-2,3) (valor $p = 0,617$). Em relação ao LDH, pacientes com DEM apresentaram mediana de 519 (132-2576), enquanto os sem DEM foi de 556 (130-4782) (valor $p = 0,740$).

Em relação a morfologia dos pacientes com DEM, 4 pacientes (21,1%) foram caracterizados em LMA indiferenciada, 2 pacientes (10,5%) em LMA com mínima diferenciação, 2 pacientes (10,5%) em LMA com diferenciação, 4 pacientes (21,1%) em promielocítica, 2 pacientes (21,1%) em mielomonocítica, 4 pacientes (21,1%) como monocítica e 1 paciente em eritroleucemia (5,3%). Dos pacientes sem DEM, 21 pacientes (12,3%) foram caracterizados em LMA indiferenciada, 28 pacientes (16,4%) em LMA com mínima diferenciação, 18 pacientes (10,5%) LMA com diferenciação, 43 pacientes (25,1%) em promielocítica, 31 pacientes (18,1%) em mielomonocítica, 28 pacientes (16,4%) em monocítica e 2 pacientes em eritroleucemia (1,2%). Comparando os dois grupos, não houve diferença significativa em relação a morfologia nos dois grupos (valor $p = 0,664$). Se compararmos apenas as LMA monocíticas com todos os outros grupos de classificação em

pacientes com e sem DEM, os resultados ainda mostram não haver diferença estatística significativa (valor $p = 0,55$).

Na avaliação da mutação do FLT3, dos 14 pacientes com DEM testados, 2 pacientes (14,3%) apresentaram a mutação, enquanto dos pacientes sem DEM, dos 73 pacientes testados para essa mutação, 21 pacientes testaram positivos (28,8%),(valor $p = 0,487$). A mutação NPM1 foi detectada em 8 pacientes pela imunofenotipagem, 2 pacientes com DEM e 6 pacientes sem DEM, sem significância pela amostra reduzida. 34 pacientes com LMA sem DEM (19%) vs 5 pacientes com DEM (23%) eram CD56 positivos,(valor $p = 0,705$).

A maioria dos pacientes com DEM apresentaram cariótipo sem crescimento ou ausente (8 pacientes - 34,7%) ou normal (8 pacientes - 34,7%) da mesma forma que pacientes sem DEM (ausente ou sem crescimento em 70 pacientes - 35% / normal em 76 pacientes - 38%).

Dos 11 pacientes que apresentaram DEM ao diagnóstico, 5 (45%) foram tratados com quimioterapia convencional, 2 com radioterapia (18%), 1 (9%) com baixas doses de citarabina e 3 (27%) terapia de suporte. Dos 4 pacientes diagnosticados com DEM durante protocolos de tratamento, 1 (25%) recebeu apenas terapia de suporte e 3 (75%) receberam quimioterapia convencional. Dos 8 pacientes diagnosticados com DEM durante a recaída, 1 (12,5%) recebeu terapia de suporte, 1 (12,5%) foi submetido a cirurgia, 2 (25%) a radioterapia e 4 (50%) a quimioterapia convencional.

Apenas dois pacientes (9%) foram considerados elegíveis, por idade e ausência de comorbidades significativas, para uma terapia de consolidação com transplante de medula óssea. Um dos pacientes foi submetido ao transplante autólogo de medula óssea e o outro ao transplante alogênico de medula óssea com doador aparentado.

Entre os 23 pacientes com DEM incluídos na análise, 19 (82,6%) pacientes foram a óbito, apenas 4 (17,4%), alcançaram resposta completa vs 143 (74%) pacientes sem DEM foram a óbito e 51 (26%) pacientes alcançaram resposta completa, ambos os grupos receberam abordagens terapêuticas semelhantes (valor $p = 0,705$).

A mediana da sobrevida global dos 23 pacientes com DEM que foram a óbito foi de 7,1 meses (3,1-11,2) vs 4 meses (2,1-5,9) para pacientes sem DEM (valor de $p = 0,460$). Considerando todos os pacientes em um período de 10 anos, a sobrevida global em 12 meses dos pacientes sem DEM foi de 44% e, em 24 meses foi de 30%. Considerando a sobrevida global dos pacientes com DEM, a sobrevida em 12 meses foi de 43% e em 24 meses foi de 26% (Figura 1). Conforme comparação dos dados, não houve diferença significativa na sobrevida global entre pacientes com e sem DEM (valor de $p = 0,807$).

A diferença encontrada na sobrevida global ocorreu em relação ao sexo, independente da presença de DEM ou não. As mulheres apresentaram maior sobrevida que os homens. A mediana de sobrevida global para as mulheres foram de 11 meses (31% em 12 meses / 11% em 24 meses) vs 6 meses nos homens (20% em 12 meses / 2% em 24 meses) (valor de $p = 0,023$), apresentando um risco relativo de óbito 5 vezes maior que o sexo feminino (Figura 2).

Gráfico 2.

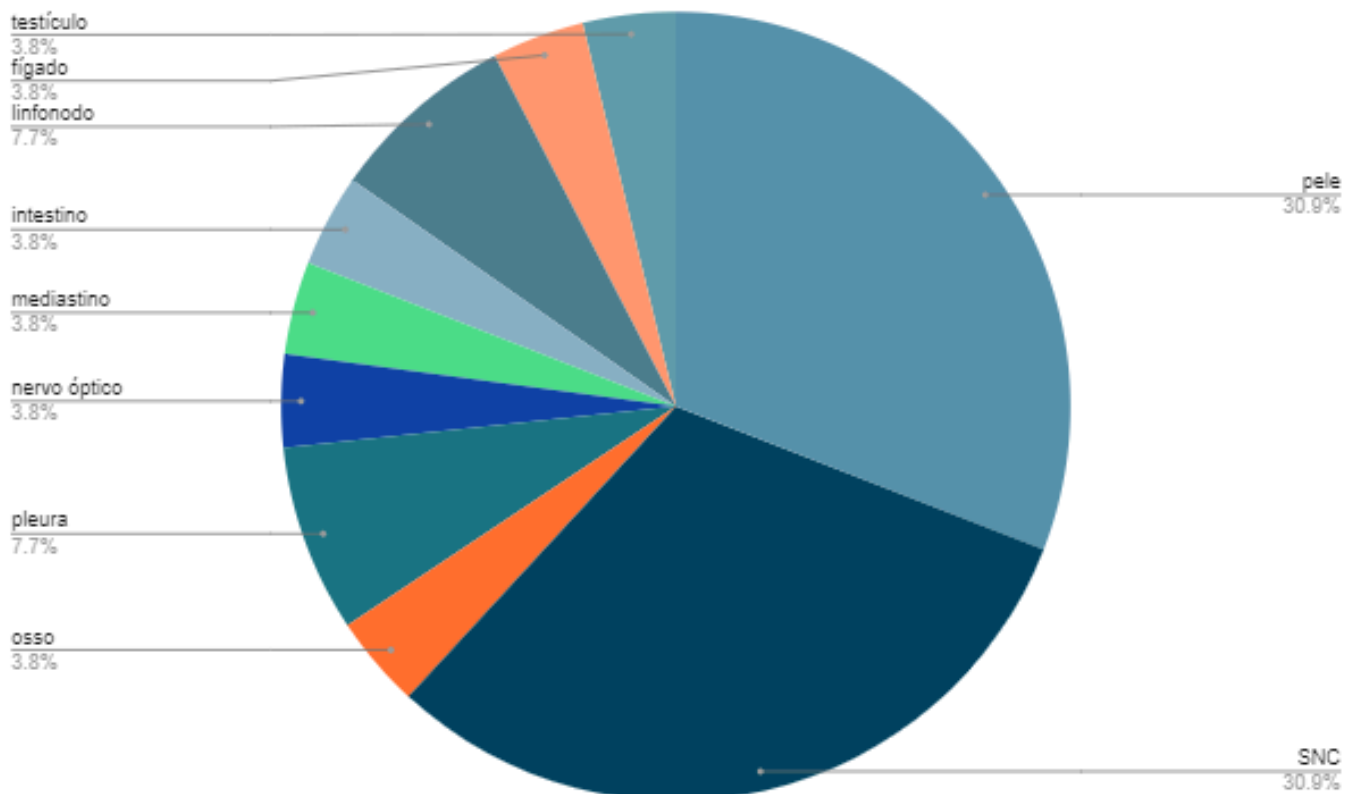


Figura 1.

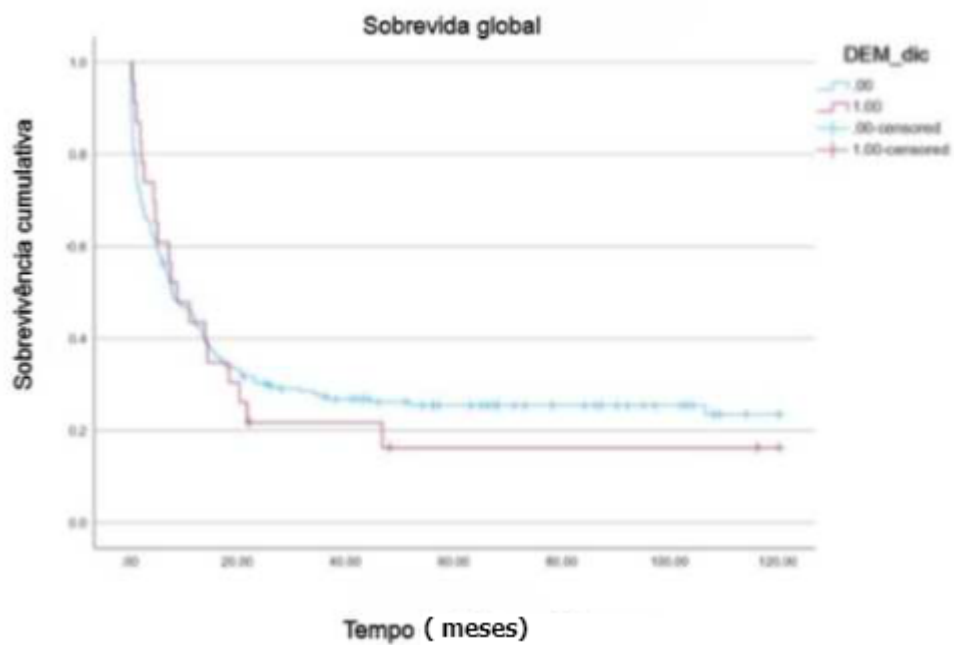
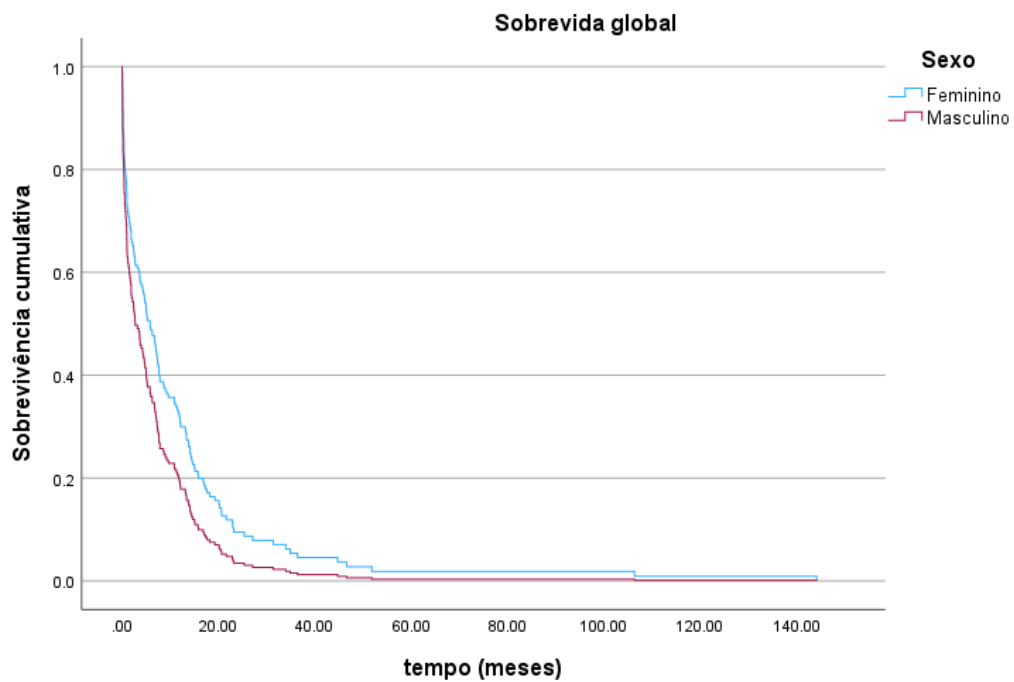


Figura 2.



A positividade de CD56 foi outro fator de impacto negativo sobre a sobrevida global. Quando positivo a sobrevida média foi de 4 meses (18% em 12 meses / 0% em 24 meses), enquanto pacientes com esse marcador negativo a sobrevida média foi de 9 meses (28% em 12 meses/ 7% em 24 meses) (valor de $p = 0,027$).

Considerando as comorbidades de todos os pacientes, aqueles portadores de HIV apresentaram menor sobrevida, independente da presença de DEM. Paciente com HIV apresentaram média de sobrevida de 3 meses vs 9 meses de sobrevida em pacientes hígidos (valor de $p = 0,049$) (**Figura 3**).

A realização de transplante de medula óssea foi fator que afetou de forma positiva a sobrevida. A média de sobrevida global dos pacientes que transplantaram foi de 17 meses (66% em 12 meses/ 11% em 24 meses) vs 8 meses para pacientes que não realizaram transplante (20% em 12 meses / 6% em 24 meses) (valor de $p = 0,03$).

Os resultados comparativos entre os pacientes com e sem dem estão sintetizados na **Tabela 5**.

Figura 3.

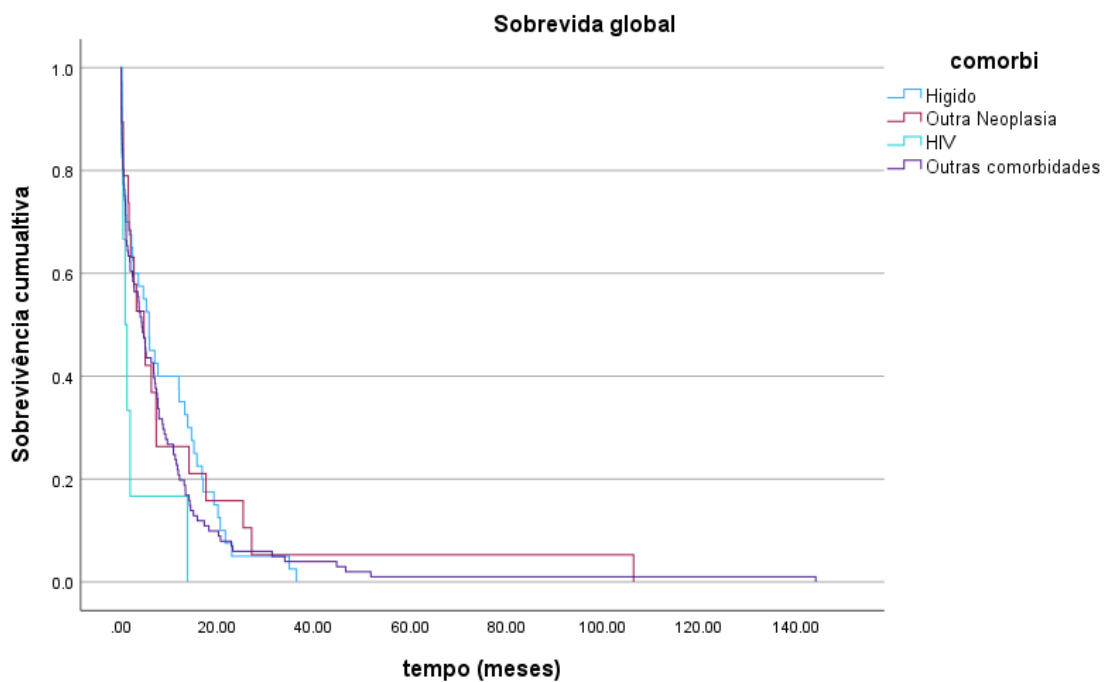


Tabela 5.

Dados Analisados		COM DEM	SEM DEM	valor (p)
Sexo	Mulheres	14/23 (61%)	106/197 (54%)	p = 0,419
	Homens	9/23 (39%)	91/197 (45%)	
Etnia	Branca	21/23 (91%)	183/197 (92%)	p = 0,358
	Parda	0/23 (0%)	7/197 (4%)	
	Preta	2/23 (9%)	7/197 (4%)	
Comorbidades	Sem comorbidades prévias	8 (34,7%)	52 (26,4%)	p = 0,383
	Comorbidades	15 (65,21%)	145 (73,6%)	
Mediana de idade		49 (21-84)	56 anos (18-90)	p = 0,074
Hemoglobina		8,3 g/dl (3,7-11,3)	7,6 g/dl (3,6-14)	p = 0,234
Leucócitos		33.680/L (910 -383.000)	9.400/L (200-429.000)	p = 0,088
Blastos na MO		68% (7-99%)	62% (7-98%)	p = 0,501
Plaquetas		49.500 (4.000-226.000)	35.000 (3.000-409.000)	p = 0,069
Creatinina		0,8 (0,3-5,6)	0,9 (0,3-2,f3)	p = 0,617
LDH Valor de referência 208-378		519 (132-2576)	556 (132-2576)	p = 0,740
Morfologia	Indiferenciada	4 (21,1%)	21 (12,3%)	p = 0,664
	Mínima diferenciação	2 (10,5%)	28 (16,4%)	

	Com diferenciação	2 (10,5%)	18 (10,5%)	
	Promielocítica	4 (21,1%)	43 (25,1%)	
	Mielomonocítica	4 (21,1%)	31 (18,1%)	
	Monocítica	4 (21,1%)	28 (16,4%)	
	Eritroleucemia	1 (5,3%)	2 (1,2%)	
	Megacariocítica	0 (0%)	0 (0%)	
Cariótipo	Normal	8 (34,7%)	76 (38,6%)	p = 0,183
	Ausente ou sem crescimento	8 (34,7%)	70 (35,5%)	
	Complexo	1 (4,3%)	10 (5%)	
	Trissomia do 8	0 (0%)	12 (6,1%)	
	Inversão 16	0 (0%)	4 (2%)	
	Anormalidades do 11q23	0 (0%)	2 (1%)	
	t(15,17)	2 (8,7%)	16 (8,1%)	
	outras alterações	4 (17,4%)	7 (3,5%)	
FLT3*	Positivo	14,3% (14 pacientes testados)	28,8% (73 pacientes testados)	p = 0,487
CD14/RE M2 sugerindo NPM1** 212 (96,4%) sem essa alteração	Positivo em 8 pacientes	2 pacientes	6 pacientes	

CD56	Positivo	23%	19%	p = 0,705
Óbito		19 (82,6%)	143 (74%)	p = 0,705
Mediana de sobrevida em 12 meses		43%	44%	p = 0,460

*Testagem do FLT3 só foi iniciada no nosso serviço em 2019

**Mutações sugerindo NPM1 só iniciaram a partir de 2018 em nosso serviço

6. DISCUSSÃO

A LMA é uma doença complexa com um cenário clínico, molecular e genético diversificado.¹ Essa grande variabilidade faz o seu prognóstico ser influenciado por muitos fatores, tanto os específicos do paciente quanto aqueles específicos da doença.¹⁵ As alterações cromossômicas e status mutacional são os fatores de risco mais importantes específicos da doença.¹⁵ Apesar do grande número de fatores de risco estabelecidos, existem apenas alguns marcadores preditivos que realmente podem influenciar as decisões terapêuticas em pacientes com LMA.¹⁵ Com relação a DEM, alguns estudos consideram como fator prognóstico desfavorável, com piores desfechos de sobrevida global, enquanto outros estudos não encontraram essa relação.^{3,17,24,25,26,27,28,29} Sua incidência também é bastante heterogênea, com estudos apresentando resultados de até 30% em decorrência da grande variedade de sua definição.¹⁸ Nesta coorte, a incidência de DEM foi de 10,5%, com mediana de idade de 56 anos e o sexo feminino foi o mais acometido (61% vs 39%), dados semelhantes aos encontrados na literatura com definição de DEM compatível.³

A maioria dos casos de DEM ocorreram no momento do diagnóstico (57,8%), sendo os locais de maior acometimento pele e SNC (35%). Os estudos confirmam esses achados, exceto o SNC como um dos principais locais de acometimento.^{3,18,21,28} Nos demais estudos, a incidência de acometimento do SNC variou entre 0,6-2,1%.^{28,29,30} Entretanto, isto pode ser justificado pela metodologia do nosso estudo, que considerou também acometimento extramedular em sistema nervoso central pacientes sintomáticos, com suspeita radiológica que foram tratados, mesmo na ausência de comprovação imuno histoquímica ou por imunofenotipagem de Líquor.

Alguns estudos associam a DEM a algumas características laboratoriais, como altos níveis de lactato desidrogenase (LDH) e leucocitose, como também a algumas mutações moleculares (NPM1, FLT3), marcadores de citometria de fluxo (CD56) e morfologia mielomonocítica ou monocítica.^{3,18,22,23,29,31,32,33,34} Em nosso estudo, nenhum desses fatores

foram significativamente associados a DEM. As morfologias mielomonocíticas e monocíticas foram as mais comuns tanto nos pacientes com DEM quanto nos sem DEM, quando excluímos pacientes com LMA M3 conforme os estudos acima. Cabe ressaltar que uma parcela significativa dos pacientes deste estudo não foram testados para NPM1, FLT3 e CD56 por limitações técnicas, o que restringe a análise dessas variáveis.

São relatadas várias anomalias genéticas associadas à leucemia extramedular, como t(8,21) (q22;q22), inv(16), 11q23, t(9;11), t(8;17), t(8;16), t(8;17), t(1;11), trissomia dos cromossomos 4, 8, 11, monossomia 7 e deleções dos cromossomos 5q, 16q e 20q, além de cariótipo complexo.^{34,35,36,37} Essas relações são variáveis, pois alguns estudos só encontraram relação entre DEM e anormalidades do 11q23²³; enquanto outros encontraram relação com trissomia do 8³. Em nossa série, não foi observada diferença no cariótipo entre pacientes com e sem DEM, porém devemos considerar que a maioria dos pacientes com DEM não tinham crescimento em cariótipo ou ausência do mesmo, o que também prejudica a associação.

O valor prognóstico da DEM é bastante variável nos estudos acerca do assunto. Em nossa série, a sobrevida global não foi significativamente diferente ao comparar pacientes com DEM e o restante da população do estudo, independente do local de acometimento e características biológicas e citogenéticas. Esses achados são compatíveis com resultados de estudos.^{3,21,27,28}

Em relação ao tratamento dos pacientes com LMA e DEM também não há consenso devido a raridade dessa condição.^{4,35} A maioria das séries publicadas, orientam a terapia de indução semelhante à LMA, seguida por consolidação com quimioterapia ou transplante alogênico de células-tronco hematopoiéticas (TCTH), quando possível.³⁶ Na nossa série, nossa terapia foi baseada na conduta acima, porém apenas dois pacientes com DEM foram aptos ao TCTH, não podendo comprovar o impacto positivo do transplante em nosso estudo como em outros estudos retrospectivos.³

Em nosso estudo, considerando todos os pacientes com LMA, independente da presença ou não de DEM, dois fatores parecem afetar positivamente a sobrevida global: ser do sexo feminino e a realização de TCTH. Primeiramente, em relação ao sexo, outro estudo também evidenciou uma vantagem feminina na sobrevida, que foi relacionada a prováveis fatores encontrados (taxas mais elevadas de TCTH e aderência tratamento) e aqueles que ainda estão em investigação (polimorfismos genéticos, epigenética, hormônios, metabolismo, TP53, senescência celular, imunidade e angiogênese) e que são diferentes entre homens e mulheres e fazem parte da explicação das diferenças de gênero no câncer, destacando um papel multifatorial envolvido.³⁸ Das variáveis comparadas entre os sexos, FLT3 apresentou significância estatística, porém essa análise deve ser considerada com cautela tendo em vista que nem todos os pacientes foram testados para essa mutação, sendo mais testada em homens. Em relação ao TCTH, estudos confirmam o impacto prognóstico favorável desse procedimento como terapia de consolidação em primeira ou segunda remissão, inclusive reduzindo significativamente as taxas de recaída.^{1,39} No nosso estudo, esse dado deve ser avaliado com cautela, visto que muitos dos pacientes que não fizeram TCTH eram pacientes idosos, em cuidados paliativos, o que conseqüentemente é fator de risco para menor sobrevida.

7. CONCLUSÃO

A leucemia mieloide aguda é a leucemia mais comum entre a população adulta, caracterizada pela sua agressividade, heterogeneidade e complexidade genética, com prognóstico bastante variável. A DEM é uma manifestação rara da LMA, com pouco consenso entre os estudos acerca de sua definição, incidência, fatores de risco associados e prognóstico. Em nosso estudo, a presença de DEM não determinou por si só uma redução na sobrevida global, porém devemos considerar que a população estudada foi caracterizada em sua maior parte como de risco adverso, o que influencia na ausência de impacto da DEM sobre prognóstico. Em nosso estudo, também não foram observadas diferenças prognósticas em paciente com e sem DEM, em relação às variáveis biológicas e genéticas analisadas. Cabe ressaltar que alguns exames citogenéticos e moleculares importantes para análise prognóstica estavam ausentes até 2018/2019, o que limita uma análise mais completa em nosso estudo.

8. REFERÊNCIAS

- 1- Saultz JN, Garzon R. Acute Myeloid Leukemia: A Concise Review. *J Clin Med*. 2016 Mar 5;5(3):33. doi: 10.3390/jcm5030033. PMID: 26959069; PMCID: PMC4810104.
- 2- Kantarjian H, Kadia T, DiNardo C, Daver N, Borthakur G, Jabbour E, Garcia-Manero G, Konopleva M, Ravandi F. Acute myeloid leukemia: current progress and future directions. *Blood Cancer J*. 2021 Feb 22;11(2):41. doi: 10.1038/s41408-021-00425-3. PMID: 33619261; PMCID: PMC7900255.
- 3- Fianchi L, Quattrone M, Criscuolo M, Bellesi S, Dragonetti G, Maraglino AME, Bonanni M, Chiusolo P, Sica S, Pagano L. Extramedullary Involvement in Acute Myeloid Leukemia. A Single Center Ten Years' Experience. *Mediterr J Hematol Infect Dis*. 2021 May 1;13(1):e2021030. doi: 10.4084/MJHID.2021.030. PMID: 34007418; PMCID: PMC8114885.
- 4 - Thomas D, Majeti R. Biology and relevance of human acute myeloid leukemia stem cells. *Blood*. 2017 Mar 23;129(12):1577-1585. doi: 10.1182/blood-2016-10-696054. Epub 2017 Feb 3. PMID: 28159741; PMCID: PMC5364335.
- 5 - Tebbi CK. Etiology of Acute Leukemia: A Review. *Cancers (Basel)*. 2021 May 8;13(9):2256. doi: 10.3390/cancers13092256. PMID: 34066700; PMCID: PMC8125807.
- 6 - Vakiti A, Mewawalla P. Acute Myeloid Leukemia. [Updated 2022 Aug 15]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022 Jan-. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK507875/>
- 7 - INSTITUTO NACIONAL DO CÂNCER (Brasil). Leucemia mieloide aguda. [Brasília, DF]: Instituto Nacional do Câncer, 2021. Disponível em: <http://www2.inca.gov.br/>
- 8 - DiNardo CD, Cortes JE. Mutations in AML: prognostic and therapeutic implications. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*. 2016 Dec 2;2016(1):348-355. doi: 10.1182/asheducation-2016.1.348. PMID: 27913501; PMCID: PMC6142505.
- 9 - Yanada M, Naoe T. Acute myeloid leukemia in older adults. *Int J Hematol*. 2012 Aug;96(2):186-93. doi: 10.1007/s12185-012-1137-3. Epub 2012 Jul 13. PMID: 22791510.
- 10 - Maiti A, Konopleva MY. How We Incorporate Venetoclax in Treatment Regimens for Acute Myeloid Leukemia. *Cancer Journal (Sudbury, Mass.)*. 2022 Jan-Feb 01;28(1):2-13. DOI: 10.1097/ppo.0000000000000567. PMID: 35072368; PMCID: PMC8785772.
- 11 - Döhner H, Wei AH, Appelbaum FR, Craddock C, DiNardo CD, Dombret H, Ebert BL, Fenaux P, Godley LA, Hasserjian RP, Larson RA, Levine RL, Miyazaki Y, Niederwieser D, Ossenkoppele G, Röhlig C, Sierra J, Stein EM, Tallman MS, Tien HF, Wang J, Wierzbowska A, Löwenberg B. Diagnosis and management of AML in adults: 2022 recommendations from an international expert panel on behalf of the ELN. *Blood*. 2022 Sep 22;140(12):1345-1377. doi: 10.1182/blood.2022016867. PMID: 35797463.
- 12 - AMERICAN CANCER SOCIETY. Acute Myeloid Leukemia (AML) Subtypes and Prognostic Factors : American Cancer Society, 2018.

- 13 - Huang S, Zhang B, Fan W, Zhao Q, Yang L, Xin W, Fu D. Identification of prognostic genes in the acute myeloid leukemia microenvironment. *Aging (Albany NY)*. 2019 Nov 18;11(22):10557-10580. doi: 10.18632/aging.102477. Epub 2019 Nov 18. PMID: 31740623; PMCID: PMC6914404.
- 14 - Liersch R, Müller-Tidow C, Berdel WE, Krug U. Prognostic factors for acute myeloid leukaemia in adults--biological significance and clinical use. *Br J Haematol*. 2014 Apr;165(1):17-38. doi: 10.1111/bjh.12750. Epub 2014 Feb 1. PMID: 24484469.
- 15 - Short NJ, Zhou S, Fu C, Berry DA, Walter RB, Freeman SD, Hourigan CS, Huang X, Noguera Gonzalez G, Hwang H, Qi X, Kantarjian H, Ravandi F. Association of Measurable Residual Disease With Survival Outcomes in Patients With Acute Myeloid Leukemia: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Oncol*. 2020 Dec 1;6(12):1890-1899. doi: 10.1001/jamaoncol.2020.4600. PMID: 33030517; PMCID: PMC7545346.
- 16 - Campidelli C, Agostinelli C, Stitson R, Pileri SA. Myeloid sarcoma: extramedullary manifestation of myeloid disorders. *Am J Clin Pathol*. 2009 Sep;132(3):426-37. doi: 10.1309/AJCP1ZA7HYZKAZHS. PMID: 19687319.
- 17 - Cripe AS, Steenhof M, Marcher CW, Petersen H, Frederiksen H, Friis LS. Extramedullary disease in patients with acute myeloid leukemia assessed by 18F-FDG PET. *Eur J Haematol*. 2013 Apr;90(4):273-8. doi: 10.1111/ejh.12085. PMID: 23470093.
- 18 - Shallis RM, Gale RP, Lazarus HM, et al. Myeloid sarcoma, chloroma, or extramedullary acute myeloid leukemia tumor: A tale of misnomers, controversy and the unresolved. *Blood Reviews*. 2021 May;47:100773. DOI: 10.1016/j.blre.2020.100773. PMID: 33213985.
- 19 - Lazzarotto D, Candoni A, Fili C, Forghieri F, Pagano L, Busca A, Spinosa G, Zannier ME, Simeone E, Isola M, Borlengi E, Melillo L, Mosna F, Lessi F, Fanin R. Clinical outcome of myeloid sarcoma in adult patients and effect of allogeneic stem cell transplantation. Results from a multicenter survey. *Leuk Res*. 2017; 53:74-81. <https://doi.org/10.1016/j.leukres.2016.12.003>
- 20 - Bakst RL, Tallman MS, Douer D, Yahalom J. How I treat extramedullary acute myeloid leukemia. *Blood*. 2011 Oct 6;118(14):3785-93. doi: 10.1182/blood-2011-04-347229. Epub 2011 Jul 27. PMID: 21795742.
- 21 - Ganzel C, Lee JW, Fernandez HF, Paietta EM, Luger SM, Lazarus HM, Cripe LD, Douer D, Wiernik PH, Rowe JM, Tallman MS, Litzow MR. CNS involvement in AML at diagnosis is rare and does not affect response or survival: data from 11 ECOG-ACRIN trials. *Blood Adv*. 2021 Nov 23;5(22):4560-4568. doi: 10.1182/bloodadvances.2021004999. PMID: 34597373; PMCID: PMC8759130.
- 22- Stölzel F, Röllig C, Radke J, Mohr B, Platzbecker U, Bornhäuser M, Paulus T, Ehninger G, Zöphel K, Schaich M. ¹⁸F-FDG-PET/CT for detection of extramedullary acute myeloid leukemia. *Haematologica*. 2011 Oct;96(10):1552-6. doi: 10.3324/haematol.2011.045047. Epub 2011 Jun 17. PMID: 21685468; PMCID: PMC3186319.
- 23 - Chang H, Brandwein J, Yi QL, Chun K, Patterson B, Brien B. Extramedullary infiltrates

of AML are associated with CD56 expression, 11q23 abnormalities and inferior clinical outcome. *Leuk Res.* 2004 Oct;28(10):1007-11. doi:10.1016/j.leukres.2004.01.006. PMID: 15289011

24 - Paydas S, Zorludemir S, Ergin M. Granulocytic sarcoma: 32 cases and review of the literature., *Leuk Lymphoma*, 2006, vol. 47 12(pg. 2527-2541).

25 - Cornelissen JJ, Gratwohl A, Schlenk RF, et al. The European LeukemiaNet AML Working Party consensus statement on allogeneic HSCT for patients with AML in remission: an integrated-risk adapted approach. *Nat Rev Clin Oncol.* 2012;9(10):579-590.

26 - Tsimberidou AM, Kantarjian HM, Estey E, et al. Outcome in patients with nonleukemic granulocytic sarcoma treated with chemotherapy with or without radiotherapy., *Leukemia*, 2003, vol. 17 6(pg. 1100-1103).

27 - Lan TY, Lin DT, Tien HF, et al. Prognostic factors of treatment outcomes in patients with granulocytic sarcoma., *Acta Haematol*, 2009, vol. 122 4(pg.238-246).

28 - Ganzel C, Manola J, Douer D, et al. Extramedullary Disease in Adult Acute Myeloid Leukemia Is Common but Lacks Independent Significance: Analysis of Patients in ECOG-ACRIN Cancer Research Group Trials, 1980-2008. *J Clin Oncol.* 2016;34(29):3544-3553.

29 - Deak D, Gorcea-Andronic N, Sas V, Teodorescu P, Constantinescu C, Iluta S, Pasca S, Hotea I, Turcas C, Moisiu V, Zimta AA, Galdean S, Steinheber J, Rus I, Rauch S, Richlitzki C, Munteanu R, Jurj A, Petrushev B, Selicean C, Marian M, Soritau O, Andries A, Roman A, Dima D, Tanase A, Sigurjonsson O, Tomuleasa C. A narrative review of central nervous system involvement in acute leukemias. *Ann Transl Med.* 2021 Jan;9(1):68. doi: 10.21037/atm-20-3140. PMID: 33553361; PMCID: PMC7859772.

30 - Slomowitz SJ, Shami PJ. Management of extramedullary leukemia as a presentation of acute myeloid leukemia. *J Natl Compr Canc Netw.* 2012 Sep;10(9):1165-9. doi: 10.6004/jnccn.2012.0120. PMID: 22956813.

31- Bakst RL, Tallman MS, Douer D, Yahalom J. How I treat extramedullary acute myeloid leukemia. *Blood.* 2011 Oct 6;118(14):3785-93. doi: 10.1182/blood-2011-04-347229. Epub 2011 Jul 27. PMID: 21795742.

32- Alakel N, Stölzel F, Mohr B, Kramer M, Oelschlägel U, Rölling C, Bornhäuser M, Ehninger G, Schaich M. Symptomatic central nervous system involvement in adult patients with acute myeloid leukemia. *Cancer Manag Res.* 2017; 9:97-102. Published 2017 Mar 29.

33. Ansari-Lari MA, Yang CF, Tinawi-Aljundi R, Cooper L, Long P, Allan RH, Borowitz MJ, Berg KD, Murphy KM. FLT3 mutations in myeloid sarcoma. *Br J Haematol.* 2004 Sep;126(6):785-91. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2141.2004.05124.x> PMid:15352981

34. Falini B, Lenze D, Hasserjian R, Coupland S, Jaehne D, Soupir C, Liso A, Martelli MP, Bolli N, Bacci F, Pettirossi V, Santucci A, Martelli MF, Pileri S, Stein H. Cytoplasmic mutated nucleophosmin (NPM) defines the molecular status of a significant fraction of myeloid

sarcomas. *Leukemia*. 2007;21(7):1566-1570. <https://doi.org/10.1038/sj.leu.2404699> PMID:17443224 .

35 - Tallman MS, Hakimian D, Shaw JM, Lissner GJ, Russel EJ, Variakojis D. Granulocytic sarcoma is associated with the 8;21 translocation in acute myeloid leukemia. *J Clin Oncol* 1993;4: 690–7.

36 - Byrd JC, Weiss RB. Recurrent granulocytic sarcoma: an unusual variation of acute myelogenous leukemia associated with 8;21 chromosomal translocation and blast expression of the neural cell adhesion molecule. *Cancer* 1994;73:2107–12.

37 - Kaur V, Swami A, Alapat D, Abdallah AO, Motwani P, Hutchins LF, Jethava Y. Clinical characteristics, molecular profile and outcomes of myeloid sarcoma: a single institution experience over 13 years. *Hematology*. 2018 Jan;23(1):17-24. doi: 10.1080/10245332.2017.1333275. Epub 2017 Jun 2. PMID: 28574302.

38- Stabellini N, Tomlinson B, Cullen J, Shanahan J, Waite K, Montero AJ, Barnholtz-Sloan JS, Hamerschlak N. Sex differences in adults with acute myeloid leukemia and the impact of sex on overall survival. *Cancer Med*. 2023 Mar;12(6):6711-6721. doi: 10.1002/cam4.5461. Epub 2022 Nov 23. PMID: 36419242; PMCID: PMC10067038.

39 -Avivi I, Rowe JM. Prognostic factors in acute myeloid leukemia. *Curr Opin Hematol*. 2005 Jan;12(1):62-7. doi: 10.1097/01.moh.0000148760.15412.df. PMID: 15604893.