

MARCELO DOS SANTOS SOUZA

**ESTUDO EPIDEMIOLÓGICO DOS CASOS DE LEUCEMIA LINFOIDE  
AGUDA NAS CRIANÇAS E ADOLESCENTES TRATADOS NO  
CENTRO DE TRATAMENTO ONCO HEMATOLÓGICO INFANTIL –  
CETOHI, DO HOSPITAL REGIONAL DE MATO GROSSO DO SUL**

CAMPO GRANDE – MS  
2013

MARCELO DOS SANTOS SOUZA

**ESTUDO EPIDEMIOLÓGICO DOS CASOS DE LEUCEMIA LINFOIDE  
AGUDA NAS CRIANÇAS E ADOLESCENTES TRATADOS NO  
CENTRO DE TRATAMENTO ONCO HEMATOLÓGICO INFANTIL –  
CETOHI, DO HOSPITAL REGIONAL DE MATO GROSSO DO SUL**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Saúde e Desenvolvimento na Região Centro-Oeste da Universidade Federal de Mato Grosso do Sul, para obtenção do título de Mestre.

Orientadora: Profa. Dra. Carmen Silvia Martimbianco de Figueiredo

CAMPO GRANDE – MS  
2013

## FOLHA DE APROVAÇÃO

MARCELO DOS SANTOS SOUZA

ESTUDO EPIDEMIOLÓGICO DOS CASOS DE LEUCEMIA LINFOIDE  
AGUDA NAS CRIANÇAS E ADOLESCENTES TRATADOS NO  
CENTRO DE TRATAMENTO ONCO HEMATOLÓGICO INFANTIL –  
CETOHI, DO HOSPITAL REGIONAL DE MATO GROSSO DO SUL

Dissertação apresentada ao Programa de  
Pós-Graduação em Saúde e  
Desenvolvimento na Região Centro-Oeste  
da Universidade Federal de Mato Grosso do  
Sul, para obtenção do título de Mestre.

Resultado\_\_\_\_\_

Campo Grande (MS), 16 de Dezembro de 2013

BANCA EXAMINADORA

---

Carmen Silvia Martinbianco de Figueiredo, Doutora (UFMS)

---

Silvia Regina Brandalise, Doutora (UNICAMP)

---

Ivone Brustolone Maia, Doutora (UFMS)

## **AGRADECIMENTOS**

Ao Grande Arquiteto do Universo, Médico dos médicos que me deu a permissão de cumprir a honrosa missão de trabalhar em prol das crianças e adolescentes com câncer

Aos meus pais Moacir S Ferreira e Neusa S Souza pelo exemplo de vida, dedicação, doação de seu tempo de vida sempre me apoiando e acreditando nas minhas batalhas e conquistas

`A minha esposa Luciana V. Souza, aos meus filhos Julia Souza e Joao Marcelo Souza pela paciência e pelo amor incondicional que tenho recebido

Aos meus colegas de trabalho Dr. Atalla Mnayarji, Dra. Queila Muniz e Dra Rosania Maria Baségio pela árdua e honrosa missão que desenvolvemos juntos por todos estes anos em CETOHI

Aos meus queridos pacientes do CETOHI e da Clínica HOPE que acreditam e depositam confiança no meu trabalho

Aos meus queridos e eternos pacientes que já cumpriram sua missão no plano terreno e agora estão no mundo espiritual, representados aqui pelo Johnny Lucas da Silva Figueiredo

`A profa. Dra. Carmen Silvia que me deu a oportunidade de realizar este trabalho sendo minha orientadora

`A toda equipe multiprofissional que trabalham comigo no CETOHI e na Clinica HOPE

## Epígrafe

*“Não há despertar de  
consciência sem dor”.*

*As pessoas farão de tudo,  
chegando aos limites do  
absurdo para evitar  
enfrentar a sua própria  
alma.*

*“Ninguém se torna  
iluminado por imaginar  
figuras de Luz, mas sim por  
tornar consciente a  
escuridão”.*

C. G. Jung

## RESUMO

**JUSTIFICATIVA:** Relatar a experiência de uma única instituição que tratou de crianças portadoras de leucemia linfóide aguda, no período de janeiro 2000 a dezembro de 2012, utilizando em 91% dos casos o protocolo GBTLI-99 e 9% o BFM 95/02. **OBJETIVOS:** Avaliar a experiência de uma única instituição pública; avaliar os resultados de acordo com os fatores de risco e comparar com o estudo prospectivo do protocolo GBTLI-LLA 99. **METODOLOGIA:** Os pacientes foram estratificados em 2 grupos de risco, baseados na contagem inicial dos leucócitos, idade, resposta inicial ao tratamento: baixo risco e alto risco. **RESULTADOS:** Cento e setenta e nove crianças foram analisadas (relação masc./ fem. foi 1,48 e a média da idade 7a e 7 meses e mediana 6 a 4 meses). 111 (62,92%) foram de alto risco, 68 (37,07%), de baixo risco. A remissão completa foi de 88,26%, ocorreram na indução 21(12,35%) de óbitos e não respondedores, 04. A sobrevida global para todos os pacientes foi 61,5%: no grupo de baixo risco, 70,1% e no grupo de alto risco, 52,7%. A sobrevida global e a sobrevida livre de eventos em 5 anos de seguimento dos pacientes protocolados no estudo do Grupo GBTLI-99 foi superior aos não protocolados (SG- 69,7% / 57,3% ; SLE – 67,1% / 52,4%, respectivamente). O seguimento médio foi de 6 anos e 2 meses e a mediana de seguimento foi de 6 anos e 5 meses. Dos 179 pacientes, 110(61,5%) ainda estão em primeira resposta clínica completa e 07 crianças estão vivas após a recidiva. Ocorreu recidiva em 22,3% dos pacientes, o local de maior recidiva foi na medula óssea. A sobrevida livre de eventos para todos os pacientes em 5 anos foi de 51,5%: para o grupo de baixo risco foi de 73,1% e para o grupo de alto risco, de 55,5%. **CONCLUSÃO:** O resultado do tratamento das crianças com leucemia linfóide aguda melhorou na última década. 61,5% das crianças com leucemia linfóide aguda podem ser curadas com o protocolo GBTLI-LLA 99. Os resultados dos pacientes do CETOHI foram comparáveis com os resultados alcançados por outros serviços do Brasil e de outros países.

Palavras chaves: leucemia linfóide aguda; câncer, imunofenotipagem.

## ABSTRACT

**BACKGROUND:** In a public institution children with de novo acute lymphoblastic leukemia were treated from January 2000 to December 2012, according to protocol GBTLI-LLA 99 and ALL-BFM-95/02. **AIM:** The aim of this study was to evaluate the experience with theses protocol, the treatment results according to the risk groups and to compare this experience data with the GBTLI-LLA 99 results. **METHODS:** Patients were stratified into 2 risk groups, based on initial white blood cell count, age, initial treatment response: low and high risk group. **RESULTS:** One hundred seventh nine children entered the study (male-female ratio was 1.48:1, the average age was 7 years and 7 months and the median age was 6 years and 4 months). 111 (62,92%) children were in the low risk, 68 (37,07%) in the high risk group. The overall complete remission rate was 88,26%. 21 (12,35%) children died in induction and 04 were non-responders. The 5-year overall survival for all patients was 61,5%, in the low risk group 70,10% and in the high risk group 52,7% the average age of follow was 6 years and 2 months and the median of follow up was 6 years and 5 months. Overall survival and event-free survival at 5 years follow-up of patients registered at the study GBTLI-99 group was superior to non-filed (SG - 69.7% / 57.3%; SLE - 67.1% / 52, 4%, respectively). From the 179 patients 110 (61,5%) are still in their first complete clinical remission and other 07 children are alive after relapse. In 22,3% of the patients relapse was diagnosed; the most common site was the bone marrow. The 5-year event free survival for all patients was 51,5%, in the low risk group 73,1% and in the high risk group 55,5%. **CONCLUSION:** The treatment outcome of children with acute lymphoblastic leukemia improved remarkably over the last decade. 61,5% of children suffering from acute lymphoblastic leukemia could be cured with the GBTLI-LLA 99 protocol. The results of the patients of this public institution were comparable with the results achieved by other services in Brazil and other countries.

**Keywords:** acute lymphoblastic leukemia; cancer; imunophenotipic

## ABREVIATURAS e SIGLAS

|          |                                                             |
|----------|-------------------------------------------------------------|
| AACC/MS  | ASSOCIAÇÃO DOS AMIGOS DAS CRIANÇAS COM CANCER`              |
| AR       | ALTO RISCO                                                  |
| BFM      | BERLIN FRANKFURT MONIQUE                                    |
| BR       | BAIXO RISCO                                                 |
| CALLA    | ANTIGENO LEUCOCITARIO LINFOIDE COMUM                        |
| CETOHI   | CENTRO DE TRATAMENTO ONCOHEMATOLOGICO INFANTIL              |
| CRLF 2   | FATOR RECEPTOR LIKE DE CITOQUINAS 2                         |
| DNA      | ACIDO DESOXI RIBONUCLEICO                                   |
| DRM      | DOENÇA RESIDUAL MINIMA                                      |
| EUA      | ESTADOS UNIDOS DA AMERICA                                   |
| FAB      | FRANKFURT AMSTERDAN BELGICA                                 |
| GBTLI 99 | GRUPO BRASILEIRO DE TRATAMENTO DE LEUCEMIA NA INFANCIA 1999 |
| GBTLI 09 | GRUPO BRASILEIRO DE TRATAMENTO DE LEUCEMIA NA INFANCIA 2009 |
| HRMS     | HOSPITAL REGIONAL DE MATO GROSSO DO SUL                     |
| INCA     | INSTITUTO NACIONAL DE CANCER                                |
| ID       | INDICE DE DNA                                               |
| JAC 2    | JANUS KINASE 2                                              |
| LLA      | LEUCEMIA LINFOIDE AGUDA                                     |
| LLA B    | LEUCEMIA LINFOIDE AGUDA DE CELULAS B                        |
| LLA T    | LEUCEMIA LINFOIDE AGUDA DE CELULAS T                        |
| LNLA     | LEUCEMIA NÃO LINFOCÍTICA AGUDA                              |
| LMA      | LEUCEMIA MIELOIDE AGUDA                                     |
| MS       | MATO GROSSO DO SUL                                          |
| MOP      | MIELOPROXIDADE                                              |
| NCI      | NATIONAL CANCER INSTITUTE                                   |
| PAS      | ÁCIDO PERIÓDICO DE SHIFF                                    |
| RCBP     | REGISTRO DE CANCER DE BASE POPULACIONAL                     |
| RCC      | RESPOSTA CLINICA COMPLETA                                   |
| SD       | SINDROME DE DOWN                                            |
| SEI      | INDICE DE EXCLUSAO SOCIAL                                   |
| SLE      | SOBREVIDA LIVRE DE EVENTOS                                  |
| SG       | SOBREVIDA GLOBAL                                            |
| SNC      | SISTEMA NERVOSO CENTRAL                                     |
| SNPs     | SINGLE NUCLEOTIDE POLYMORPHISM                              |
| SEER     | SURVEILLANCE, EPIDEMIOLOGY AND RESULTS                      |
| WHO      | WORLD HEALTH ORGANIZATIO                                    |

## LISTA DE FIGURAS

|            |                                                                                                                          |    |
|------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| Figura1 -  | Taxa de incidência de LEUCEMIAS ajustadas por idade por 1.000.000 de crianças e adolescentes (0 a 19 anos) por RCBP..... | 13 |
| Figura 2 - | Taxa de incidência de LLA ajustadas por idade por 1.000.000 de crianças e adolescentes (0 a 19 anos) por RCBP.....       | 13 |
| Figura 3 - | Blastos da LLA-L1.....                                                                                                   | 30 |
| Figura 4 - | Blastos da LLA-L2.....                                                                                                   | 30 |
| Figura 5 - | - Blastos da LLA-L3.....                                                                                                 | 30 |
| Figura 6 - | Medula óssea com coloração citoquímica. A – blastos linfóides; B – peroxidase; C - PAS.....                              | 31 |

## LISTA DE TABELAS

|             |                                                                                                                                                                                            |    |
|-------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| Tabela 1 -  | Principais causas de morte por câncer, segundo a faixa etária. Brasil, 2006 a 2010.....                                                                                                    | 17 |
| Tabela 2 -  | Dez principais causas de morte no Brasil e Regiões, de 2006 a 2010.....                                                                                                                    | 17 |
| Tabela 3 -  | Reações citoquímicas que diferenciam as leucemias linfoides agudas (LLA) das leucemias mieloides agudas(LMA).....                                                                          | 32 |
| Tabela 4 -  | Perfil Imunofenotípico das Leucemias Linfoides Agudas.....                                                                                                                                 | 33 |
| Tabela 5 -  | Distribuição demográfica dos pacientes com LLA atendidos no CETOHI.....                                                                                                                    | 52 |
| Tabela 6 -  | Sobrevida Global (SG)e Sobrevida Livre de Eventos(SLE) após 1 ano, 5 anos e 12 anos de seguimento .....                                                                                    | 53 |
| Tabela 7 -  | Grupo de risco dos pacientes em relação à sobrevida global e livre de eventos em 1 ano, 5 anos e 12 anos de seguimento .....                                                               | 54 |
| Tabela 8 -  | Idade dos pacientes em relação à Sobrevida Global e Sobrevida Livre de Eventos em 1 ano, 5 anos e 12 anos.....                                                                             | 55 |
| Tabela 9 -  | Sobrevida Global e Sobrevida Livre de Eventos em 1 ano, 5 anos e 12 anos de seguimento acumulados entre os pacientes que não foram e os que foram matriculados no estudo GBTLI-LLA 99..... | 56 |
| Tabela 10 - | Sobrevida Global e Sobrevida Livre de Eventos em 1 ano, 5 anos e 12 anos de seguimento em relação ao Sexo masculino e feminino.....                                                        | 57 |
| Tabela 11 - | Sobrevida Global e Sobrevida Livre de Eventos em 1 ano, 5 anos e 12 anos de seguimento em relação à Raça/cor dos pacientes.....                                                            | 58 |
| Tabela 12 - | Sobrevida Global e Sobrevida Livre de Eventos em 1 ano, 5 anos e 12 anos de seguimento em relação à contagem de Leucócitos ao diagnóstico.....                                             | 59 |
| Tabela 13 - | Global e Sobrevida Livre de Eventos em 1 ano, 5 anos e 12 anos de seguimento em relação à contagem de Leucócitos ao diagnóstico.....                                                       | 61 |
| Tabela 14 - | Sobrevida Global e Sobrevida Livre de Eventos em 1 ano, 5 anos e 12 anos de seguimento em relação à Imunofenotipagem.....                                                                  | 62 |
| Tabela 15 - | Sobrevida Global e Sobrevida Livre de Eventos em 1 ano, 5 anos e 12 anos de seguimento em relação à positividade do marcador CALLA.....                                                    | 63 |
| Tabela 16 - | Evolução Clínica dos pacientes com LLA analisados.....                                                                                                                                     | 65 |

## LISTA DE GRÁFICOS

|              |                                                                                                                                                              |    |
|--------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| Gráfico 1 -  | Sobrevida Global e Sobrevida Livre de Eventos após 1 ano , 5 anos e 12 anos de seguimento .....                                                              | 53 |
| Gráfico 2 -  | Sobrevida Global em 1ano, 5 anos e 12 anos de seguimento para o Alto Risco e Baixo Risco.....                                                                | 54 |
| Gráfico 3 -  | Sobrevida Livre de Eventos em 1 ano, 5 anos e 12 anos de seguimento para o Alto Risco e Baixo Risco.....                                                     | 54 |
| Gráfico 4 -  | Sobrevida Global em relação à Idade dos pacientes com 1 ano, 5 anos e 12 anos de seguimento .....                                                            | 55 |
| Gráfico 5 -  | Gráfico 5 - Sobrevida livre de Eventos em relação à Idade dos pacientes com 1 ano , 5 anos e 12 anos de seguimento .....                                     | 55 |
| Gráfico 6 -  | Sobrevida Global em 1 ano, 5 anos e 12 anos de seguimento entre os pacientes que não foram e os que foram matriculados no estudo GBTLI-LLA 99.....           | 56 |
| Gráfico 7 -  | Sobrevida Livre de Eventos em 1 ano, 5 anos e 12 anos de seguimento entre os pacientes que não foram e os que foram matriculados no estudo GBTLI-LLA 99..... | 56 |
| Gráfico 8 -  | Sobrevida Global em 1 ano, 5 anos e 12 anos de seguimento em relação ao Sexo masculino e feminino.....                                                       | 57 |
| Gráfico 9 -  | Sobrevida Livre de Eventos em 1 ano, 5 anos e 12 anos em relação ao Sexo masculino e feminino.....                                                           | 57 |
| Gráfico 10 - | Sobrevida Global em 5 anos e 12 anos de seguimento em relação à Raça/cor dos pacientes.....                                                                  | 58 |
| Gráfico 11 - | Sobrevida Livre de Eventos 5 anos e 12 anos de seguimento em relação à raça/cor dos pacientes.....                                                           | 58 |
| Gráfico 12 - | Sobrevida Global em 5 anos e 12 anos de seguimento em relação contagem ao diagnóstico de leucócitos.....                                                     | 59 |
| Gráfico 13 - | Sobrevida Livre de Eventos 5 anos e 12 anos de seguimento em relação contagem ao diagnóstico de leucócitos.....                                              | 59 |
| Gráfico 14 - | Sobrevida Global em 1 ano, 5 anos e 12 anos de seguimento em relação à imunofenotipagem de LLA- precursor B e LLA-T.....                                     | 62 |
| Gráfico 15 - | Sobrevida Livre de Eventos em 1 ano, 5 anos e 12 anos de seguimento em relação à imunofenotipagem de LLA- precursor B e LLA-T.....                           | 62 |
| Gráfico 16 - | Sobrevida Global em 1 ano, 5 anos e 12 anos de seguimento em relação à positividade do marcador CALLA.....                                                   | 63 |
| Gráfico 17 - | Sobrevida Livre de Eventos em 1 ano, 5 anos e 12 anos de seguimento em relação à positividade do marcador CALLA.....                                         | 63 |

# SUMÁRIO

|          |                                                                                              |           |
|----------|----------------------------------------------------------------------------------------------|-----------|
| <b>1</b> | <b>INTRODUÇÃO .....</b>                                                                      | <b>12</b> |
| <b>2</b> | <b>FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA .....</b>                                                           | <b>14</b> |
| 2.1      | HISTÓRICO.....                                                                               | 14        |
| 2.2      | EPIDEMIOLOGIA .....                                                                          | 15        |
| 2.3      | PATOGÊNESE DA LEUCEMIA LINFOIDE AGUDA.....                                                   | 20        |
|          | <i>Fatores Genéticos .....</i>                                                               | <i>20</i> |
|          | <i>Fatores Ambientais.....</i>                                                               | <i>22</i> |
|          | <i>Infecção Viral .....</i>                                                                  | <i>24</i> |
|          | <i>Imunodeficiência.....</i>                                                                 | <i>24</i> |
|          | <i>Patogênese Clonal.....</i>                                                                | <i>25</i> |
| 2.4      | DIAGNÓSTICO DA LEUCEMIA LINFOIDE AGUDA.....                                                  | 26        |
|          | <i>2.4.1 Sinais e sintomas da leucemia linfóide aguda.....</i>                               | <i>27</i> |
| 2.5      | CLASSIFICAÇÃO DAS LEUCEMIAS .....                                                            | 28        |
|          | <i>Análise Morfológica .....</i>                                                             | <i>28</i> |
|          | <i>Citoquímica.....</i>                                                                      | <i>30</i> |
|          | <i>Imunofenotipagem .....</i>                                                                | <i>32</i> |
|          | <i>Perfil Citogenético da LLA.....</i>                                                       | <i>33</i> |
| 2.6      | FATORES PROGNÓSTICOS .....                                                                   | 36        |
| 2.7      | ASPECTOS GERAIS DO TRATAMENTO DA LEUCEMIA LINFÓIDE AGUDA.....                                | 38        |
|          | <i>2.7.1 Planejamento terapêutico do grupo de Baixo Risco do protocolo GBTLI-LLA 99.....</i> | <i>40</i> |
|          | <i>2.7.2 Planejamento terapêutico do grupo de Alto Risco do protocolo GBTLI-LLA 99 .....</i> | <i>43</i> |
| <b>3</b> | <b>OBJETIVOS.....</b>                                                                        | <b>47</b> |
| 3.1      | Objetivo Geral.....                                                                          | 47        |
| 3.2      | Objetivos Específicos .....                                                                  | 47        |
| <b>4</b> | <b>CASUÍSTICA E METODOLOGIA .....</b>                                                        | <b>48</b> |
| 4.1      | Aspectos éticos.....                                                                         | 48        |
| 4.2      | Critérios de Inclusão.....                                                                   | 49        |
| 4.3      | Critérios de Exclusão .....                                                                  | 49        |
| <b>5</b> | <b>RESULTADOS .....</b>                                                                      | <b>50</b> |
|          | <i>Evolução Clínica.....</i>                                                                 | <i>63</i> |
| <b>6</b> | <b>DISCUSSÃO .....</b>                                                                       | <b>65</b> |
| <b>7</b> | <b>CONCLUSÕES .....</b>                                                                      | <b>73</b> |
| <b>8</b> | <b>BIBLIOGRAFIA.....</b>                                                                     | <b>74</b> |

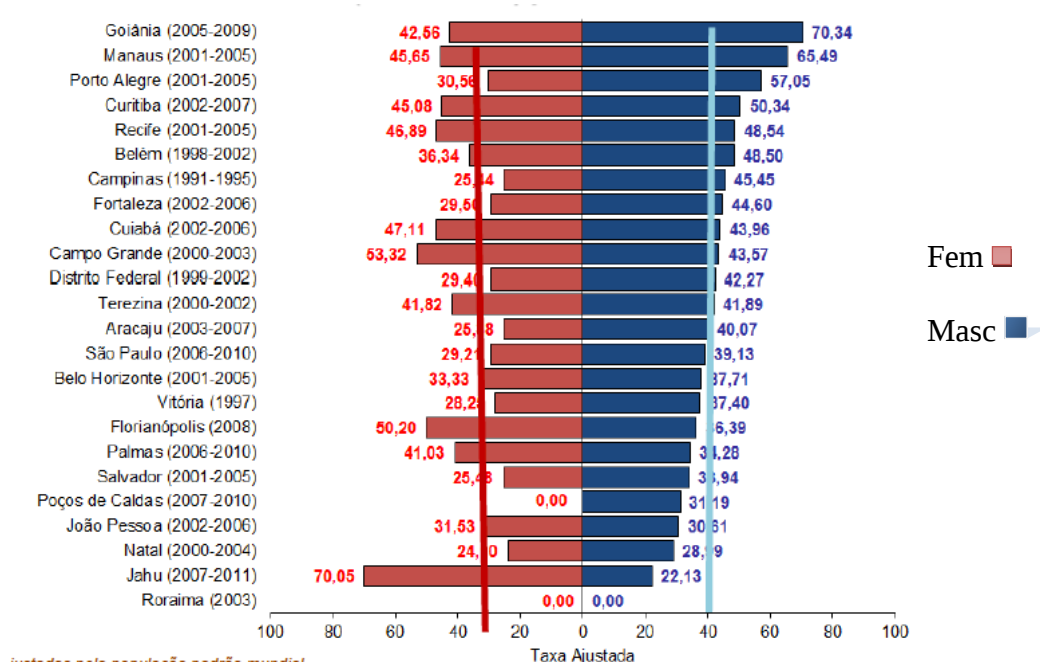
## 1 INTRODUÇÃO

O termo leucemia origina-se da palavra grega leukos – branco e aimá – sangue e corresponde a um conjunto de neoplasias malignas (câncer) que atingem o sangue, com origem na medula óssea. É a doença maligna mais comum na criança e no adolescente, correspondendo aproximadamente a 30% dos casos de câncer da infância.

A incidência de leucemia linfóide aguda na criança e adolescente é muito variável ao redor do mundo, variando entre 10 a 15 casos por 100.000 crianças na faixa etária de 0 a 15 anos, com um pico de incidência na faixa etária entre 2-5 anos de idade. Segundo os dados de Registro de Câncer de Base Populacional de Campo Grande, no período de 2000 a 2003, a incidência de leucemias foi de 53,32 por milhão para sexo feminino e 43,57 por milhão para o sexo masculino na faixa etária de 0 a 19 anos (figura 01). Quanto a Leucemia Linfóide Aguda (LLA) a incidência nesta faixa etária é de 44,74 por milhão para sexo feminino e de 25,54 por milhão para sexo masculino (figura 02). Cerca de 80% dos casos diagnosticados no Mato Grosso do Sul são tratados no Centro OncoHematológico Infantil/ CETOHI, do Hospital Regional, desde maio de 2000, sendo que a Leucemia Linfóide Aguda corresponde a 25% de todos os casos novos a cada ano.

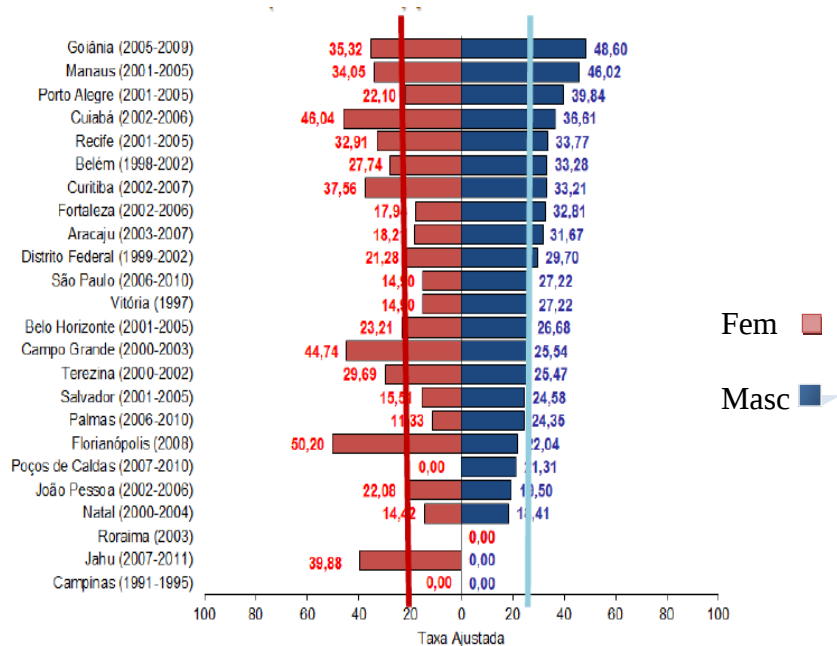
A sobrevida dos pacientes com câncer na infância, nas últimas 6 décadas tem melhorado sensivelmente, graças aos estudos de grupos cooperativos e da terapia baseada nos grupos de riscos. Os estudos prospectivos têm conseguido taxas de sobrevida livre de doença de 70 a 80% em crianças e adolescentes.

**Figura1 - Taxa de incidência de LEUCEMIAS ajustadas por idade por 1.000.000 de crianças e adolescentes (0 a 19 anos) por RCBP do Brasil.**



Fontes: Câncer no Brasil: dados dos registros de Base Populacional, vol. 4. INCA, 2010; MP/ Fundação Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística – IBGE ; MS/INCA/CGPV/Divisão de Informação e Análise de Situação.

**Figura 2: Taxa de incidência de LLA ajustadas por idade por 1.000.000 de crianças e adolescentes (0 a 19 anos) por RCBP do Brasil.**



Fontes: Câncer no Brasil: dados dos registros de Base Populacional, vol. 4. INCA, 2010; MP/ Fundação Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística – IBGE ; MS/INCA/CGPV/Divisão de Informação e Análise de Situação

## 2 FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA

### 2.1 HISTÓRICO

Leucemia foi descrita pela primeira vez, em um paciente, em 1827<sup>(1)</sup> e apenas em 1845 Virchow<sup>(2)</sup> na Alemanha e Bennett<sup>(3)</sup> e Craigie<sup>(4)</sup> na Escócia , em artigos separados, reconheceram-na como “a doença do sangue branco”. Então, em 1847 Virchow denominou-a de Leucemia. Ele distinguiu leucemia de leucocitose e descreveu 2 tipos : Esplênica, associada à esplenomegalia e Linfática, associada à grandes linfonodos. No ano seguinte Friedreich<sup>(5)</sup> descreveu como leucemia aguda e em 1878 Neumann<sup>(7)</sup> denominou como leucemia mielóide. Em 1891 Ehrlich desenvolveu métodos de coloração que possibilitou a diferenciação dos leucócitos e identificação dos tipos celulares de leucemia<sup>(7)</sup>. As leucemias esplênica e mielogênica foram reconhecidas como a mesma doença, com origem nos precursores mielóides, como também as leucemias agudas foram reconhecidas pelos leucócitos anormais no sangue, diferente da leucocitose. Somente em 1913 a leucemia pôde ser classificada como leucemia linfoide crônica, mielóide crônica, leucemia linfóide ou linfocítica aguda, mieloblástica ou monocítica, ou como eritroleucemia <sup>(8)</sup>.

Em 1917 foi a primeira vez que foi registrada a prevalência da leucemia aguda na infância, especialmente entre a idade de 1 e 5 anos<sup>(9)</sup>. Desde 1917, os progressos em relação à classificação da leucemia continuaram em paralelo ao desenvolvimento de novas tecnologias de exames diagnóstico, como a citotóxica, análise cromossômica, imunofenotipagem e genética molecular <sup>(10)</sup>.

Após a descoberta do cromossoma Philadelphia na leucemia mielóide crônica em 1960, e mais tarde a introdução da técnica de bandeamento, muitas anormalidades cromossômicas foram encontradas e associadas com tipos específicos de leucemias agudas <sup>(11,12)</sup>.

## 2.2 EPIDEMIOLOGIA

A incidência de câncer em crianças e adolescentes (0 a 19 anos) é rara comparada ao câncer em adultos. Cerca de 1% a 3% de todos os tipos de câncer na maioria da população mundial ocorrem na faixa etária pediátrica. A incidência no mundo varia entre 30 a 300 casos novos por milhão <sup>(13)</sup>. No Brasil, a incidência de todos os tipos de câncer na criança e adolescentes menores de 18 anos varia entre 1,5% a 6,5%, com um risco entre 20 a 250 casos novos por ano por milhão <sup>(14)</sup>.

Existem no mundo variações importantes na ocorrência dos diferentes tipos de câncer segundo as condições sócio econômicas. O câncer pediátrico mais comum é a leucemia (25% a 35%). Nos países desenvolvidos o câncer do SNC é o segundo mais frequente (17% a 25%), seguido pelos linfomas (7% a 18%). Nos países em desenvolvimento a segunda e terceira posições se invertem <sup>(15)</sup>.

Nos EUA a leucemia é responsável por quase 1/ 3 de todos os cânceres (incluindo tumores benignos do SNC) diagnosticados em crianças de 0 a 14 anos, e 77% dos casos são de Leucemia Linfóide Aguda (LLA) <sup>(16)</sup>. Cerca de 4.900 crianças são diagnosticadas com a LLA a cada ano nos Estados Unidos, com uma incidência de 3 a 4 casos por 100.000 crianças brancas ou 29,2 por milhão, incluindo as crianças negras e asiáticas <sup>(14)</sup>.

O pico de incidência da LLA ocorre entre 2 a 5 anos de idade. Entre as crianças dos Estados Unidos, a LLA é mais comum entre brancos do que negros. Pacientes negros com LLA são mais propensos a apresentar-se com características desfavoráveis, incluindo elevada contagem de leucócitos, maior incidência de doença com características de células T e menor incidência de citogenética favorável. A incidência na população hispânica dos EUA parece ser um pouco maior do que em crianças caucasianas <sup>(17,18)</sup>.

Meninos são mais acometidos do que meninas, e esta diferença é maior entre adolescentes <sup>(19)</sup>. Parece haver uma incidência menor de LLA precursor B nos países

em desenvolvimento e uma maior incidência de LLA de células T nos países industrializados <sup>(20)</sup>.

Informações do SEER (Surveillance, Epidemiology and Results) revelaram que de 2005 a 2009 a incidência do câncer em crianças de 0 a 14 anos e jovens aumentou em torno de 0,5% por ano, uma tendência que tem sido consistente desde 1975. E a mortalidade na criança e adolescentes tem diminuído em 50% nas últimas 3 décadas, de 4,9 (por 100,000) em 1975 para 2,1 em 2009<sup>(16)</sup>.

O percentual mediano dos tumores malignos pediátricos observados nos RCBP brasileiros encontra-se próximo de 3%. No Brasil, em 2013, à exceção dos tumores da pele não melanoma, 384.340 casos novos de câncer são estimados. Estima-se, portanto, que ocorrerão cerca de 11.530 casos novos de câncer em crianças e adolescentes até os 19 anos incompletos<sup>(21)</sup>.

O Brasil possui uma população jovem. Cerca de 30% da população brasileira encontram-se abaixo dos 19 anos na projeção populacional estimada para o ano de 2012.

Em 2010 ocorreram em torno de 2.700 óbitos de câncer em crianças e adolescentes no Brasil. A leucemia é o tipo de câncer com maior incidência e mortalidade (Tabela 1). As últimas informações disponíveis para a mortalidade mostram que, no período de 2006 a 2010, os óbitos por neoplasias malignas para a faixa etária de 1 a 19 anos, encontraram-se entre as cinco primeiras causas de morte no Brasil (Tabela 2). A partir dos 5 anos, a morte por neoplasia maligna corresponde à primeira causa de morte por doença em meninos e meninas. Enquanto, nos países desenvolvidos, o óbito por neoplasia maligna em crianças e adolescentes entre 0 e 14 anos é considerado a segunda causa de morte. A causa mais importante é por acidentes<sup>(22)</sup>. Atualmente, morte por acidentes, também se destaca como a mais importante causa de óbito nos países em desenvolvimento. Isto talvez se deva às atuais políticas de prevenção para outras doenças infantis.

**Tabela 1 - Principais causas de morte por câncer, segundo a faixa etária. Brasil, 2006 a 2010**

| 0 a 19                        | < 1 ano                    | 1 a 4 anos                   | 5 a 9 anos                   | 10 a 14 anos                 | 15 a 19 anos                 |
|-------------------------------|----------------------------|------------------------------|------------------------------|------------------------------|------------------------------|
| Todas as Neoplasias<br>14.347 | Todas as Neoplasias<br>618 | Todas as Neoplasias<br>2.797 | Todas as Neoplasias<br>3.158 | Todas as Neoplasias<br>3.326 | Todas as Neoplasias<br>4.468 |
| Leucemias<br>4.862            | Leucemias<br>175           | Leucemias<br>911             | Leucemias<br>1.162           | Leucemias<br>1.257           | Leucemias<br>1.357           |
| SNC<br>3.178                  | SNC<br>144                 | SNC<br>674                   | SNC<br>933                   | SNC<br>766                   | Ossos<br>1.130               |
| Ossos<br>1.634                | Ossos<br>10                | LNH<br>178                   | LNH<br>191                   | Ossos<br>335                 | SNC<br>661                   |
| LNH<br>952                    | LNH<br>7                   | Ossos<br>40                  | Ossos<br>119                 | LNH<br>232                   | LNH<br>344                   |

MS/SVS/DASIS – Sistema de Informações sobre Mortalidade – SIMMS/INCA/CGPV- Divisão de Vigilância e Análise de Situação (2012)

**Tabela 2 - Dez principais causas de morte no Brasil e Regiões, de 2006 a 2010**

| 1 a 19 anos     |                                      |                                      |                                      |                                      |                                      |                                      |
|-----------------|--------------------------------------|--------------------------------------|--------------------------------------|--------------------------------------|--------------------------------------|--------------------------------------|
|                 | Brasil                               | NO                                   | NE                                   | CO                                   | SE                                   | SU                                   |
| Todas as Causas | 184.224                              | 21.038                               | 59.713                               | 14.333                               | 65.558                               | 23.582                               |
| 1ª              | Causas Externas<br>(52,4%)           | Causas Externas<br>(45,6%)           | Causas Externas<br>(51,6%)           | Causas Externas<br>(56,9%)           | Causas Externas<br>(51,9%)           | Causas Externas<br>(59,2%)           |
| 2ª              | Neoplasias<br>(7,9%)                 | Mal Definidas<br>(10,1%)             | Neoplasias<br>(7,3%)                 | Neoplasias<br>(7,8%)                 | Neoplasias<br>(8,4%)                 | Neoplasias<br>(8,9%)                 |
| 3ª              | Aparelho Respiratório<br>(6,9%)      | Aparelho Respiratório<br>(8,8%)      | Aparelho Respiratório<br>(7,2%)      | Aparelho Respiratório<br>(6,3%)      | Sistema Nervoso<br>(6,8%)            | Sistema Nervoso<br>(6,7%)            |
| 4ª              | Infecciosas e Parasitárias<br>(6,0%) | Infecciosas e Parasitárias<br>(8,7%) | Infecciosas e Parasitárias<br>(6,6%) | Sistema Nervoso<br>(5,9%)            | Aparelho Respiratório<br>(6,8%)      | Aparelho Respiratório<br>(5,0%)      |
| 5ª              | Sistema Nervoso<br>(5,9%)            | Neoplasias<br>(6,8%)                 | Sistema Nervoso<br>(5,4%)            | Infecciosas e Parasitárias<br>(5,4%) | Mal Definidas<br>(5,6%)              | Malformações Congênitas<br>(4,5%)    |
| 6ª              | Mal Definidas<br>(5,5%)              | Sistema Nervoso<br>(4,0%)            | Mal Definidas<br>(5,3%)              | Malformações Congênitas<br>(3,5%)    | Infecciosas e Parasitárias<br>(5,5%) | Infecciosas e Parasitárias<br>(3,8%) |
| 7ª              | Aparelho Circulatório<br>(3,9%)      | Aparelho Circulatório<br>(3,7%)      | Aparelho Circulatório<br>(4,5%)      | Aparelho Circulatório<br>(3,4%)      | Aparelho Circulatório<br>(3,9%)      | Mal Definidas<br>(2,9%)              |
| 8ª              | Malformações Congênitas<br>(3,6%)    | Malformações Congênitas<br>(2,8%)    | Malformações Congênitas<br>(2,8%)    | Mal Definidas<br>(3,0%)              | Malformações Congênitas<br>(3,8%)    | Aparelho Circulatório<br>(2,6%)      |
| 9ª              | Doenças Endócrinas<br>(1,9%)         | Doenças Endócrinas<br>(2,4%)         | Doenças Endócrinas<br>(2,1%)         | Doenças Endócrinas<br>(2,1%)         | Aparelho Digestivo<br>(1,7%)         | Doenças Endócrinas<br>(1,6%)         |
| 10ª             | Aparelho Digestivo<br>(1,7%)         | Aparelho Digestivo<br>(2%)           | Aparelho Digestivo<br>(1,8%)         | Doenças Hematológicas<br>(1,6%)      | Doenças Endócrinas<br>(1,6%)         | Aparelho Digestivo<br>(1,3%)         |

MS/SVS/DASIS-Sistema de Informações sobre Mortalidade - SI (2012)

Nos EUA a taxa relativa da sobrevivência em cinco anos para todos os tipos de câncer nas crianças e adolescentes melhorou de 58% no período de 1975 a 1977 para 83% naqueles diagnosticados entre 2002 e 2008<sup>(16)</sup>. Vários fatores foram responsáveis por esta melhora, incluindo o conhecimento dos marcadores tumores pela imunofenotipagem, da biologia celular, o uso racional das drogas, o tratamento

de suporte, a experiência clínica das instituições e o alto nível de participação nos protocolos de pesquisa <sup>(15 23,24)</sup>.

No Brasil, em instituições especializadas, a sobrevida também melhorou sensivelmente. Em Recife, a sobrevida global em cinco anos foi de 32%, durante o período de 1980 a 1989, para 63% entre 1997 a 2002. Durante o primeiro período houve 14% de recaídas e 16% de abandono de tratamento, enquanto no último foi observado 3,3% de recaída e 0,5% de abandono <sup>(25)</sup>.

No Hospital do Câncer de São Paulo também foi observada melhora da sobrevida em cinco anos, passando de 13% entre 1975 e 1979 para 55% de 1995 a 1999. Nesta casuística foram incluídos todos os casos admitidos no hospital, inclusive os já tratados e que apresentavam recorrência da doença <sup>(26)</sup>.

Com a utilização do protocolo alemão BFM-90 e 95 em um grupo de crianças brasileiras portadoras de leucemia linfóide aguda, a sobrevida livre de doença em cinco anos foi de 50,8% ( $\pm 7,2\%$ ) <sup>(27)</sup>.

A inseparável tríade de fatores sociais, econômicos e nutricionais foi descrita como papel fundamental no prognóstico da criança com leucemia <sup>(28)</sup>. No Brasil, Viana <sup>(29)</sup> demonstrou que a desnutrição foi um fator prognóstico independente nas crianças portadoras de leucemia linfóide aguda e não relatou relação entre a sobrevida e o estado nutricional da criança em um grupo de pacientes do nordeste do Brasil e em El Salvador, porém apresentavam níveis séricos diminuídos de zinco e de cobre <sup>(30)</sup>. Alterações citogenéticas das crianças brasileiras são semelhantes às de outras populações, não sendo, portanto, um fator responsável pelos diferentes prognósticos <sup>(31,32)</sup>.

O INCA, através da Rede de Atenção Oncológica vem apoiando o Programa de Hematologia e Oncologia Pediátrica que oferece a diversos estados do Brasil diagnóstico e pesquisa nas leucemias <sup>(33)</sup>. Entre 1999 e 2007, no laboratório Imunomolecular do INCA foram cadastradas 3.395 crianças de 0 a 18 anos e suas amostras biológicas (sangue periférico e medula óssea). Desta rede de pesquisa saíram vários trabalhos científicos, incluindo estudos epidemiológicos do tipo caso-controle. Um estudo caso-controle com 202 crianças lactentes portadoras de

leucemias agudas e 440 controles de base hospitalar, foi conduzido em diferentes estados (Bahia, Paraíba, Pernambuco, Rio de Janeiro, São Paulo, Minas Gerais, Rio Grande do Sul, Santa Catarina e Distrito Federal). Observou-se uma associação significativa entre o uso materno de hormônios durante a gravidez [OR= 8,76(IC 95% 2,85-26,93)]. Foi realizada a associação de medicações utilizadas durante a gravidez e o rearranjo do gene MLL. Apesar de não ser significativa, a associação pode sugerir que exista uma interação entre a exposição materna durante a gravidez e o rearranjo MLL (dipirona=OR=1,45 (IC 95% 0,75-2,86); metronidazol = OR= 1,72 (IC 95% 0,64-4,58) e quinolonas =OR= 2,25 (IC95% 0,70-25,70) <sup>(34)</sup>. O alto peso ao nascimento também demonstrou estar associado a um aumento de risco das leucemias agudas do lactente <sup>(35)</sup>.

O Grupo Cooperativo Brasileiro para Tratamento da Leucemia Linfóide Aguda (GBTLI) surgiu em 1980. Desde o primeiro estudo (1980-1982), observou-se uma melhoria na sobrevida, que passou de 50% para 58% no segundo estudo (1982-1995) e 70% no terceiro estudo (1985-1988)<sup>(36)</sup>. No estudo GBTLI LLA-99, os pacientes foram distribuídos aleatoriamente entre um regime de terapia de manutenção com a utilização de 6MP (50mg/m<sup>2</sup> diário/ MTX 25 mg/m<sup>2</sup>/semanal) e um regime intermitente do uso de MTX (200mg/m<sup>2</sup>/EV em 6 horas a cada 21 dias/ 6MP (100mg/m<sup>2</sup>/dia-10 dias). A taxa de remissão para todos os pacientes foi de 95,3% e 87,9% encontravam-se em remissão completa contínua, num período médio de acompanhamento de 2 anos. De acordo com o regime de manutenção, a sobrevida livre de eventos foi de 80% e 88% (p=0,048) para o grupo convencional e intermitente, respectivamente. Apesar do pequeno tempo de acompanhamento, o estudo sugeria que o regime intermitente apresentava uma sobrevida livre de evento maior e com menor toxicidade <sup>(37)</sup>.

Para o Brasil, o estudo de Campos *et al* <sup>(38)</sup> demonstrou uma tendência decrescente na mortalidade de câncer para o período entre 1980 e 2002. Segundo o índice de exclusão social (SEI) descrito pelo autor, essa redução foi maior nos estados mais desenvolvidos. Houve um decréscimo da mortalidade para ambos os sexos no Distrito Federal e nos estados do Espírito Santo, Goiás, Minas Gerais, Paraná, Rio Grande do Sul e São Paulo. Observou-se um aumento da mortalidade nos estados de Alagoas, Ceará, Maranhão, Piauí, Amazonas e Rio Grande do Norte.

Houve, ainda, uma correlação significativa entre o SEI e as taxas de mortalidade da leucemia pediátrica, pois a mortalidade diminuiu mais nos estados com melhores condições socioeconômicas <sup>(39)</sup>.

## **2.3 PATOGÊNESE DA LEUCEMIA LINFOIDE AGUDA**

A leucemia é uma de doença com causas multifatoriais, além dos fatores genéticos, os fatores ambientais, as infecções virais e as imunodeficiências podem predispor crianças à leucemia <sup>(40)</sup>.

### **Fatores Genéticos**

Os fatores genéticos tem uma importância significativa na etiologia da LLA. As evidências são baseadas em várias observações: 1) anormalidade no cariótipo das células leucêmicas na maioria das crianças com LLA; 2) associação entre varias anormalidades constitucionais e LLA na criança e adolescentes; 3) ocorrência de leucemia familiar; 4) alta incidência de leucemia em gêmeos idênticos; 5) evidências da epidemiologia molecular da importância de vários alelos de genes específicos <sup>(41)</sup>.

Anormalidades cromossômicas constitucionais estão associadas com um aumento na incidência da leucemia na infância. Uma das mais conhecidas é a trissomia do gene 21 (Síndrome de Down - SD) sendo 10 a 20 vezes mais susceptíveis a desenvolver leucemia <sup>(42)</sup>. Um estudos da população dinamarquesa mostrou um risco cumulativo de desenvolver leucemia em portadores da trissomia do gene 21 de 2,1% em 5 anos, e de 2,7% até os 30 anos <sup>(43)</sup>. A Trissomia do gene 21 também é encontrada nas células de pacientes com leucemia sem Síndrome de Down. Desta forma, a presença de um cromossomo 21 extra parece ser leucemogênico e pode ser adquirido na linha germinativa somática.

Nas crianças com SD a susceptibilidade para LLA é de 60% e para LMA 40%. Embora esta susceptibilidade esteja aumentada mais para a do que para a LMA. a LMA predomina nos menores de 2 anos mas ocorre uma maior incidência de LMA subtipo M7 (megacariocítica ou classificação FAB M7) <sup>(44,45)</sup>. A ocorrência de leucemia aguda (LLA ou LMA) não parece ter relação com outras alterações

congenitas ou problemas de saúde no paciente com SD (doença cardíaca congênita e hipotireoidismo) <sup>(46)</sup>.

Várias alterações genéticas somáticas têm sido identificadas mais frequentemente nos pacientes com SD e LLA: mutações de ativação do Janus quinase 2 (JAK2) são encontradas em 20% dos casos, translocações e deleções levando a alta expressão do fator receptor like de citocinas 2 (CRLF2) que está presente em 50% dos pacientes com SD e LLA <sup>(47)</sup>.

Respostas ao tratamento em pacientes com SD geralmente são piores do que em pacientes sem SD, talvez devido aos fatores citogenéticos com prognósticos favoráveis ocorrerem em menor número de casos de pacientes com SD <sup>(48)</sup>. Mas, o resultado tem melhorado com a melhora do tratamento de suporte e de entendimento da toxicidade, como a maior frequência da mucosite, hiperglicemia e complicações infecciosas <sup>(49)</sup>.

De modo geral, menos que 5% dos casos de LLA tem alguma relação com outras síndromes genéticas (incluindo a SD), entre estas síndromes estão incluídas crianças com LLA e mutações germinativas do BRCA2, pacientes com Síndrome de Beckwith-Wiedemann <sup>(50)</sup>.

Crianças com neurofibromatose e com Síndrome de Shwachman também apresentam maior risco para leucemia <sup>(51)</sup>. Esses casos raros de doenças autossômicas recessivas são caracterizados por aumento da fragilidade cromossômica. Embora a LMA seja mais comum na síndrome de Bloom, bem como em pacientes com anemia de Fanconi, também pode ocorrer na LLA <sup>(52)</sup>.

Pacientes portadores de ataxia-telangiectasia (AT), uma doença autossômica recessiva, caracterizada por aumento da fragilidade cromossômica, tem uma preponderância por LLA de células T. A Síndrome de Klinefelter não está relacionada como causa etiológica da LLA <sup>(53)</sup>.

Estudos de sangue do cordão umbilical armazenado e amostra de sangue do cartão do teste do pezinho de recém-nascidos (Guthrie) mostraram que mais de 1

em 100 a 1 em 1000 recém-nascidos têm translocações e ou evidência de clones recombinantes VDJ pré leucêmicos presentes a nível de  $10^{-2}$  à  $10^{-4}$ , no momento da nascimento <sup>(54)</sup>. A maioria das crianças não desenvolvem eventualmente leucemia, mas esta é uma evidência de que alguns dos eventos importantes que contribuem para a iniciação da leucemogênese ocorrem frequentemente intra útero. Além das pesquisas apontando as mutações de oncogenes que surgem intra útero <sup>(55)</sup>, outros estudos identificaram mutações herdadas, polimorfismos germinativos de nucleotídeo único (SNPs) que predispõem ao desenvolvimento de LLA <sup>(56)</sup>.

Vários casos de leucemia dentro de uma mesma família têm sido relatados, incluindo casos entre irmãos e grupos dentro da mesma geração ou em várias gerações. A frequência de leucemia é maior do que o esperado em famílias de pacientes com leucemia <sup>(57)</sup>. Irmãos de crianças com leucemia, incluindo LLA, apresentam risco em torno de duas a quatro vezes maior de desenvolver a doença do que em crianças na população geral <sup>(58)</sup>. Embora a ocorrência de leucemia, in útero, em gêmeos idênticos tem sido usada para apoiar a hipótese de fatores genéticos da doença, esta associação à susceptibilidade genética é ambígua. A concordância de leucemia aguda em gêmeos monozigóticos é estimada ser maior que 25%, e, embora seja devido ao compartilhamento da circulação uterina (uma vez que por técnicas de fingerprinting molecular do clone leucêmico pode ser demonstrado que são idênticos nos dois gêmeos), ambos os gêmeos são expostos a fatores leucemogênicos semelhantes no pré-natal e no pós-natal. O risco de leucemia entre gêmeos (tanto mono como dizigóticos) é maior na infância, diminui com a idade, e após os 7 anos de idade, o risco para o gemelar não afetado é semelhante à população geral <sup>(59)</sup>.

### **Fatores Ambientais**

A exposição à radiação ionizante e de certos produtos químicos tóxicos podem facilitar o desenvolvimento de leucemia aguda. Já está bem documentada a alta incidência de leucemia em sobreviventes das explosões de bombas atômicas no Japão durante a Segunda Guerra Mundial <sup>(60)</sup>.

O risco de leucemia foi dose dependente e foi maior para as pessoas mais próximas da explosão. Para as pessoas que receberam doses de exposição superiores a 100 cGy, a relação dose-resposta para a produção de leucemia foi linear. O tipo de leucemia observado foi relacionado à idade durante a exposição. A LLA foi mais frequente em crianças e LMA foi mais comum em adultos<sup>(61)</sup>.

O estudo da Academia Nacional de Ciências americana mostrou um risco cinco vezes maior de todos os cânceres infantis para crianças expostas à radiação de exames diagnósticos durante o primeiro trimestre da gestação. Quando a exposição ocorreu durante o segundo e terceiro trimestre, o risco foi 1,5 vez maior, com o aumento do risco até os 12 anos de idade <sup>(62)</sup>. Um alto efeito leucemogênico tem sido relatado em crianças expostas in útero a doses de 0,3 a 0,8 cGy. Exposição ao raio-x durante o período pré-natal, no entanto, provavelmente contribui para uma parcela muito pequena da LLA na infância<sup>(63)</sup>.

Mudanças nas práticas obstétricas (limitação aos raios-x), juntamente com melhorias nas metodologias de raios-x e disponibilidade de tecnologias de imagem alternativa, significativamente substituiu a radiação por outros métodos ou reduziu as doses de radiação em procedimentos de rotina pré-natal.

O ultrassom Neonatal parece não apresentar qualquer risco leucemogênico. E o risco de desenvolvimento de leucemia a partir de irradiação de exames diagnósticos extra útero também é difícil de determinar. Um estudo sugeriu que cerca de 1% de todos os casos de leucemia em adultos pode ser sugerido como resultado da exposição aos exames radiológicos de diagnóstico <sup>(60)</sup>.

Exposição química crônica (por exemplo, benzeno) tem sido associada com o desenvolvimento de LMA em adultos <sup>(64)</sup>. Mas, evidência direta que liga a exposição química ao desenvolvimento da LLA na infância é difícil de comprovar. No entanto, não parece haver alguma associação com exposição pós-natal a tintas e solventes. Há evidências substanciais de que a quimioterapia, especialmente os agentes alquilantes, tem potencial ação leucemogênica<sup>65</sup>. Em um estudo de mais de 9.000 sobreviventes de câncer infantil, apresentou um risco aumentado de 14 vezes mais para a leucemia, principalmente, a terapia com agentes alquilantes <sup>(65)</sup>. A maioria

destes casos era de LMA secundária<sup>(65)</sup>. Outros fatores químicos estudados como possíveis leucemogênicos são os herbicidas e pesticidas<sup>(64)</sup>, uso materno de álcool, contraceptivos, e dietilestilbestrol, exposição doméstica à radiação, e a contaminação química da água dos lençõs freáticos, podem, e em que grau, contribuir para a incidência da LLA na criança. Há evidência de que eles não contribuem, nem com um ligeiro aumento, para o risco do desenvolvimento da doença. Até o momento, parece improvável que a maior parte da LLA seja devido a qualquer uma destas exposições individuais.

### **Infecção Viral**

Tem havido um interesse intenso no possível papel desempenhado por uma infecção viral na patogênese da leucemia humana<sup>(66,67)</sup>. Isto é devido, em grande parte, ao fato de que a idade de início de todas as leucemias corresponde a um tempo em que o sistema imunológico está em desenvolvimento e é talvez mais vulnerável aos efeitos oncogênicos de vírus específicos<sup>(68)</sup>.

O vírus Epstein-Barr (EBV) tem sido associado a casos de linfoma de Burkitt endêmico, o subtipo morfológico L3 da LLA, e de alguns casos de linfoma de Hodgkin<sup>(69)</sup>. Os vírus linfotrópicos humanos I e II (HTLV I e II) são retrovírus que estão implicados em alguns casos de leucemia de células T do adulto e de leucemia de células pilosas<sup>(70)</sup>.

### **Imunodeficiência**

Crianças com diversas doenças de imunodeficiência congênita, incluindo síndrome de Wiskott-Aldrich, hipogamaglobulinemia congênita, e Ataxia Telangiectasia, têm um risco aumentado de desenvolver neoplasias linfóides (linfomas com fenótipo de células B maduras), assim como pacientes que receberam tratamento crônico com drogas imunossupressoras<sup>(71)</sup>.

Anormalidades do sistema imunológico são frequentemente observadas em pacientes recém-diagnosticados com LLA<sup>(71)</sup>, baixos níveis séricos de imunoglobulinas foram observados em até 30% desses pacientes. Ainda não é claro se estas anormalidades precedem o desenvolvimento de leucemia ou se são uma

consequência da doença. Do mesmo modo, as anormalidades do sistema imune pode persistir depois do tratamento <sup>(72)</sup>.

### **Patogênese Clonal**

Acredita-se que a LLA, assim como outras doenças malignas linfoides, desenvolvem-se como uma consequência da transformação maligna de uma célula progenitora individual anormal que tem a capacidade de expandir-se (em um clone chamado de células descendentes semelhantes) por tempo indeterminado. Em pediatria, tudo o que há de evidências é que esses eventos ocorrem em precursores linfoides comprometidos, enquanto que na LMA e na LLA Ph+ (cromossomo Philadelphia positivo), parece que esses eventos ocorrem em células hematopoiéticas mais primitivas e menos diferenciadas, porque não há evidências de mutação na stem cell <sup>(73)</sup>.

Os eventos que levam à transformação maligna são complexos e multifatoriais. Tem sido proposto que todos os resultados de mutação espontânea, podem ocorrer nas células de linhagem linfoides B ou T ou em suas células-tronco precursoras. Há uma evidência emergente de que as mutações causais podem ocorrer em um pequeno clone pré leucêmico anos antes da apresentação clínica da leucemia. Durante o desenvolvimento linfoide normal, precursores de linfócitos podem estar em maior risco de mutação espontânea. O risco de mutação é especificamente aumentada durante o processo de rearranjos da imunoglobulina e do gene TCR que estão sendo estudados como um marcador de clonalidade em LLA de linhagem pré-B. Na maioria dos casos, os padrões idênticos de imunoglobulina e rearranjo do gene TCR são observados em células leucêmicas obtidas ao diagnóstico e na recaída <sup>(70)</sup>.

## 2.4 DIAGNÓSTICO DA LEUCEMIA LINFOIDE AGUDA

O diagnóstico da LLA é suspeitado pela história clínica e exame físico e a classificação é feita pela análise morfológica e imunofenotípica das células neoplásicas. O diagnóstico definitivo é feito através do mielograma, da imunofenotipagem, da citogenética e da biologia molecular. Quando o aspirado de medula óssea não fornecer material diagnóstico suficiente, pode-se realizar a biópsia da medula. Embora a presença de mais de 5% de linfoblastos indique leucemia, é necessário no mínimo 25% de células blásticas leucêmicas no aspirado para confirmar o diagnóstico de leucemia<sup>(15)</sup>. Quando a medula óssea apresenta menos que 25% de blastos e associadas a outras alterações morfológicas das células, são caracterizadas como mielodisplasias<sup>(15,19)</sup>. Os estudos morfológicos, citoquímicos, imunológicos citogenéticos e da biologia molecular das células blásticas malignas são importantes ao diagnóstico para a estratificação de risco da leucemia na criança e no adolescente e para a programação terapêutica.

O líquido deve ser investigado em todos os casos ao diagnóstico, pois, em 5% dos casos os pacientes possuem infiltração líquórica, na maioria não associada a sintomas neurológicos. Os sinais e sintomas, quando presentes incluem: dor de cabeça, náuseas, vômitos, letargia, rigidez de nuca e outras manifestações de aumento de pressão intracraniana<sup>(15)</sup>.

A melhoria nas técnicas de estudo proporciona agora a oportunidade de obter informações biológicas clinicamente relevantes que poderão explicar as respostas aparentemente anômalas ao tratamento.

Características clínicas e laboratoriais exibidas ao diagnóstico de pacientes com LLA e LMA têm valor prognóstico, delineando-se subgrupos favoráveis e subgrupos desfavoráveis. A identificação desses fatores é um elemento essencial no esboço e análise dos protocolos terapêuticos, permitindo a discriminação dos pacientes em grupos e programas terapêuticos específicos.

### 2.4.1 Sinais e sintomas da leucemia linfóide aguda

Os sinais e sintomas de uma criança com LLA refletem a falência da medula óssea devido à substituição dos elementos hematopoiéticos normais pelas células leucêmicas (blastos). Os sintomas são relacionados à diminuição na produção de células normais da medula óssea e com isso sua redução na circulação sanguínea<sup>(41, 74, 75)</sup>:

- Diminuição na produção das hemácias: sinais de anemia levando a palidez cutânea mucosa, cansaço fácil, taquicardia e sonolência.
- Diminuição na produção de plaquetas: hematomas pelo corpo que podem ocorrer em locais onde não estão relacionados a traumas; petéquias e / ou sangramentos prolongados resultantes de pequenos ferimentos.
- Diminuição na produção dos leucócitos: aumenta o risco de infecção e podem apresentar-se inicialmente apenas com febre de origem indeterminada. Os linfoblastos leucêmicos podem acumular-se no sistema linfático, e, com isso, causar linfadenomegalias. A infiltração das células leucêmicas no sistema nervoso central podem causar hipertensão intra craniana, dor de cabeça e vômitos.
- Dor óssea: decorrente do acúmulo de células blásticas na medula óssea causa pressão interna no osso, como também, o comprometimento leucêmico do perióstio e das articulações é muito frequente. No início, as crianças pequenas podem mancar ou recusar-se a andar.

Os sinais e sintomas da leucemia são gerais e podem mimetizar várias outras doenças tais como infecção, leishmaniose, púrpura trombocitopênica idiopática, aplasia de medula óssea, infecção por citomegalovírus, mononucleose, coqueluche, anemia falciforme, artrite reumatoide juvenil, aplasia de medula óssea, entre outras ou infiltração medular por tumores sólidos como meduloblastoma, retinoblastoma, rabdomyossarcoma.

A LLA de células T representa 15% de todos os casos e apresenta-se comumente com massa mediastinal (em 50% dos casos), alta contagem de leucócitos (em 1/3 a 1/2 com leucócitos maior do que  $100.000/\text{mm}^3$ ) e frequentemente em meninos mais velhos. Em 10 a 15% dos casos apresentam-se, ao diagnóstico, com infiltração do SNC<sup>(76,77)</sup>.

## **2.5 CLASSIFICAÇÃO DAS LEUCEMIAS**

As leucemias são classificadas como agudas e crônicas, tomando-se como base o nível de maturação das células neoplásicas. Nas leucemias agudas ocorre um grave defeito da maturação celular, induzindo a um acúmulo de células imaturas na medula óssea.

Nas leucemias agudas ocorrem alterações genéticas precursoras que são responsáveis pela parada da maturação e diferenciação dos leucócitos normais ocasionando a proliferação dos leucócitos anormais chamados de blastos. Nas leucemias crônicas ocorre a hiperplasia de elementos maduros, com desvio escalonado de maturação dos leucócitos. Tendem a constituir distúrbios relativamente indolentes nos seus estádios iniciais, assintomáticos, algumas vezes descobertos em exames de rotina, porém, tardiamente podem transformar-se em leucemias agudas.

### **Análise Morfológica**

A leucemia linfóide aguda era classificada com base na morfologia do linfoblasto, proposto pelo Grupo Cooperativo Francês, Americano e Britânico (FAB) mas os modernos sistemas de classificação são baseados nas características imunofenotípicas, na citogenética e na biologia molecular para realizarem as subclassificações<sup>(15, 78)</sup>.

De um modo geral os linfoblastos são células com uma grande relação núcleo citoplasmática, com núcleos redondos, levemente basofílico e citoplasma agranular. A morfologia pode variar, incluindo a presença de grânulos citoplasmáticos em cerca de 5% dos casos<sup>(11)</sup> e que não é possível determinar com certeza ser da linhagem

linfóide somente através da morfologia ou citoquímica. Por exemplo, alguns casos de LMA são negativos para mieloperoxidase (MPO) e podem erroneamente ser diagnosticada como LLA<sup>(79)</sup>. Portanto, a confirmação imunofenotípica da linhagem linfóide imatura é necessário para todos os casos suspeitos da LLA<sup>(80)</sup>.

Um cuidadoso exame da medula óssea é essencial para estabelecer o diagnóstico de leucemia, pois, 20% dos pacientes com leucemia aguda não tem blastos circulantes e a morfologia dos blastos leucêmicos no sangue periférico pode diferir do blasto na medula.

Amostras da medula são obtidas por aspiração da crista íliaca posterior ou anterior e em crianças menores de 12 meses na face antero medial da superfície da tíbia. O aspirado fornece material para avaliar a morfologia das células a imunofenotipagem e a genética da leucemia e a biópsia da medula óssea é utilizada para estimar a celularidade da medula e quando não é possível retirar material pela aspiração.

O diagnóstico e classificação da leucemia iniciam com a análise morfológica de Romanowsky pela coloração de Wrigth, Wrigth-Giemsa ou May-Grunwald-Giemsa do esfregaço do sangue periférico e da medula óssea. A classificação franco-americano-britânico (FAB) classifica as leucemias pela morfologia celular em três tipos, denominado L1, L2 e L3.

Os blastos da LLA tipo L1 são pequenos, apresentam muito menos nucléolos do que a L2, com alta relação núcleo-citoplasmática e núcleos regulares, correspondendo a 85% dos casos (Figura 3).

Os blastos da LLA tipo L2 são heterogêneos com citoplasma, forma nuclear irregular, padrão de cromatina variável e proeminente nucléolo, frequentemente com uma mistura de blastos pequenos e correspondem a 14% dos casos, sendo mais frequentes nos adultos (Figura 4).

Os blastos da LLA tipo L3 é de tamanho moderado a grande, com núcleo regular e cromatina fina a levemente grosseira, proeminentes nucléolos, citoplasma moderado a abundantemente basofílico com muitos vacúolos,(Figura 5). Ele

corresponde ao imunofenótipo de LLA de células B, possuem imunoglobulina de superfície associada à translocação que desregula o locus MYC da região cromossômica 8q24 e possui os mesmos traços biológicos e quimiosensibilidade do Linfoma de Burkitt. Esta leucemia corresponde a 2% das leucemias pediátricas.

Desde a descrição original da classificação FAB, ocorreram várias propostas de refinamento, e outras sistemas de classificação, incluindo o morfológico, imunológico e citogenético de Leucemia Aguda (MIC) e da World Health Organizations (WHO) basearam no sistema FAB <sup>(15)</sup>.

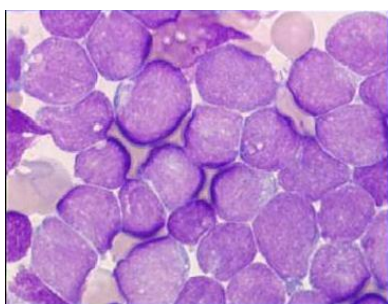


Figura 3. Blastos da LLA-L1.

Fonte: <http://www.soboep.org.br/ppt/leucemia/leu8.jpg>

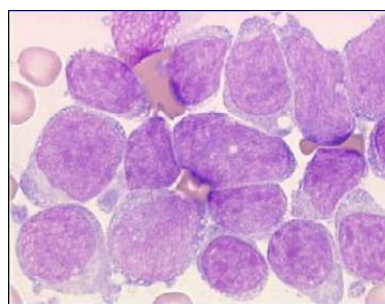


Figura 4. Blastos da LLA-L2.

Fonte: <http://www.soboep.org.br/ppt/leucemia/leu8.jpg>

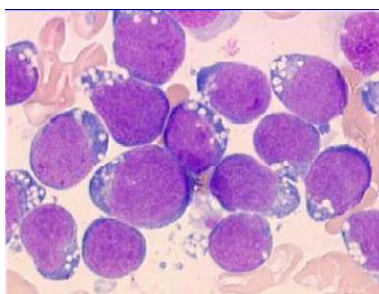


Figura 5. Blastos da LLA-L3.

Fonte: <http://www.soboep.org.br/ppt/leucemia/leu8.jpg>

## Citoquímica

A Citoquímica é uma técnica de coloração que foi muito utilizada no auxílio diagnóstico, as colorações são usadas para diferenciar as leucemias linfóides agudas (LLA) das não linfóides agudas (LNLA) (Figura 6). Foram essenciais para a identificação dos subtipos pertencentes a cada um desses grupos principais. O ácido periódico de Schiff (PAS), a peroxidase ou o *Sudan Black B* são alguns dos principais

corantes utilizados (Tabela 3). Atualmente o uso prático destas informações foi suplantado pelos métodos mais sofisticados de técnicas imunológicas, como a citometria de fluxo.

O PAS cora o glicogênio da célula. Os linfoblastos frequentemente demonstram um padrão de positividade nas formas de anéis concêntricos ou em bloco grosseiro.

A reação de mieloperoxidase é negativa nas leucemias linfóides e é fortemente positiva em células da série granulocítica e fracamente positiva em monócitos definindo, assim, o diagnóstico das leucemias mielóides agudas (LMA).

O Sudan black B cora os lipídios, como também componentes celulares e é patognomônico das leucemias mielóides agudas - LMA <sup>(81)</sup>.

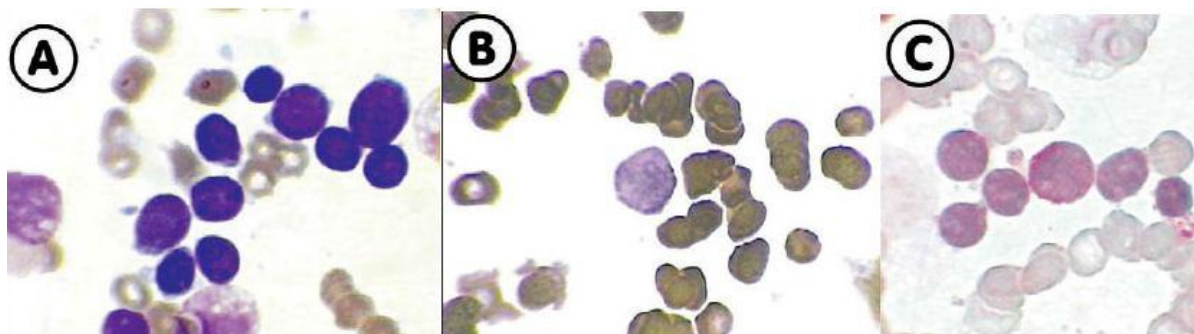


Figura 6. Medula óssea com coloração citoquímica. A – blastos linfóides; B – peroxidase; C – PAS.  
Fonte: <http://www.scielo.br/img/revistas/rbhh/v27n1/1a15f01.jpg>

**Tabela 3 - Reações citoquímicas que diferenciam as leucemias linfóides agudas (LLA) das leucemias mielóides agudas (LMA).**

| Reações citoquímicas para classificação das Leucemias |     |       |       |     |                      |                 |               |
|-------------------------------------------------------|-----|-------|-------|-----|----------------------|-----------------|---------------|
|                                                       | M1  | M2/M3 | M4    | M5  | M6                   | M7              | LLA           |
| Peroxidase ou sudan black                             | +   | +++   | ++    | +/- | -                    | -               | -             |
| Alfa-naftil-(ASD) cloro-acetato-esterase(CAE)         | +   | +++   | +     | -   | -                    | -               | -             |
| Ácido periódico/reativo de Schiff(PAS)                | +/- | ++    | ++/+  | +/- | +difuso ou em blocos | - ou+ em blocos | +++ em blocos |
| Esterase inespecífica(alfa-naftil-acetato-esterase)   | -   | -     | + /++ | +++ | -                    | -               | ++ difuso     |

### Imunofenotipagem

O estudo das características imunológicas das células blásticas iniciou em meados da década de 70, quando pesquisadores observaram que casos com imunologia de células precursoras T ou células B maduras tinham pobre resposta ao tratamento quimioterápico.

As leucemias linfóides agudas, ou linfocítica aguda, são originárias dos linfócitos T (LLA-T) ou B (LLA-B) e se desenvolvem a partir de linfócitos primitivos que estão em vários estágios de desenvolvimento, sendo os principais subtipos descobertos por exames realizados através da imunofenotipagem pela citometria de fluxo<sup>(82)</sup>.

A Leucemia Linfóide de origem dos linfócitos B expressa antígenos CD22 citoplasmático ou CD79a e são subdivididas em : 1 – **pró B** que expressa os antígenos CD19+; CD22+, cIgμ- e sIg-; 2 – **pré B** que expressa o antígeno cIgμ+; 3 – **pré B transicional** com os antígenos cIgμ+,sIg+, sIgκ-, sIgλ- ; 4 – **células B maduras** que expressam sIg+, sIgκ+ ou sIgλ+.

A Leucemia de origem dos linfócitos T expressa o antígeno CD3+ citoplasmático e são subdivididas em: 1 – **pró T** com CD7+ ; 2 - **pré T** com CD7+,CD2+ e/ou CD5+;3 – **T cortical** com CD1a+; 4 – **T madura** com CD3+<sup>(81)</sup>.

**Tabela 4 - Perfil Imunofenotípico das Leucemias Linfóides Agudas**

| Marcador | Linhagem B |       |       |     | Linhagem T |               |     |
|----------|------------|-------|-------|-----|------------|---------------|-----|
|          | Pró-B      | Comum | Pré-B | B   | Pré-T      | Intermediário | T   |
| HLA-DR   | +          | +     | +     | +   | +/-        | -             | -   |
| TdT      | +          | +     | +     | +/- | +          | +             | +   |
| CD19     | +          | +     | +     | +   | -          | -             | -   |
| CD22(c)  | -/+        | +     | +     | +   | -          | -             | -   |
| CD10     | -          | +     | +     | -/+ | -/+        | -/+           | +/- |
| CD20     | -          | -/+   | +     | +   | -          | -             | -   |
| cμ       | -          | -     | +     | -   | -          | -             | -   |
| Smlg     | -          | -     | -     | +   | -          | -             | -   |
| CD7      | -          | -     | -     | -   | +          | +             | +   |
| CD2      | -          | -     | -     | -   | -          | +             | +   |
| CD3(c)   | -          | -     | -     | -   | +/-        | +             | +   |
| CD1a     | -          | -     | -     | -   | -          | +/-           | -   |
| CD3      | -          | -     | -     | -   | -          | -             | +   |
| CD4/CD8  | -          | -     | -     | -   | -          | +/-           | +   |

TdT = Terminal desoxinucleotidil transferase; CD22© = CD22 intracitoplasmático; cμ = cadeia μ citopasmática; Smlg = imunoglobulina de superfície; +: expressão do antígeno; +/-: expressão variável, frequentemente positiva; -: ausência de expressão do antígeno; -/+: expressão variável, frequentemente negativa. FARIAS M.G.; CASTRO S.M. Diagnóstico laboratorial das leucemias linfóides agudas. *Jornal Brasileiro de Patologia e Medicina Laboratorial*, v.40, n.2, p. 91-98, 2004. <sup>(81)</sup>

### Perfil Citogenético da LLA

A classificação da OMS de 2008 reconhece sete categorias de LLA-B com anormalidades genéticas recorrentes <sup>(83-85)</sup>:

#### 1 - Leucemia linfoblástica B / Linfoma com anormalidades genéticas recorrentes.

As frequências das sete alterações genéticas recorrentes variam muito com a idade, tanto em comparação com a LLA de adultos e entre os grupos etários pediátricos. Estes fatores genéticos recorrentes são um componente importante de estratificação de risco, juntamente com fatores como a idade do paciente, contagem de leucócitos iniciais, e as medidas de resposta ao tratamento inicial.

1.1 - O cromossoma Filadélfia resultante da t (9, 22) (q34;q11.2) está, comumente, associada com leucemia mieloide crônica e LLA do adulto, mas é também uma característica de uma pequena proporção (4%) da LLA B-pediátrica. Esta translocação é decorrente da fusão do gene BCR no cromossoma 22 e o gene ABL1 no cromossoma 9. Ao nível molecular, a proteína de fusão de BCR/ABL1 na

LLA pediátrica (P190) é menor do que a proteína de fusão característicos da leucemia mielóide crônica (p210). Em torno de 5% a 10% dos casos apresentam cariótipos normais com o produto da fusão BCR/ABL1 detectável apenas por métodos moleculares. LLA com t(9, 22) são de precursor da linhagem de células-B (CD10, CD19, e TdT positivo) e está muitas vezes associada com a expressão aberrante de antígenos mielóide CD13 e CD33, bem como CD38.

1.2 - As LLA derivadas das células B precursoras com anormalidades do gene MLL (HRX/ALL1), principalmente a t(4, 11) (q21, q23), é o tipo mais comum de LLA em crianças menores de 1 ano, mas representam apenas cerca de 5% de todos os casos<sup>(86,87,88)</sup>. Ela tem um prognóstico desfavorável e é geralmente demonstrada com a imunofenotipagem de células pró-B com CD10 negativo e expressão de antígenos mielóides CD15 ou CD65. A alta expressão do receptor da tirosino-quinase FLT3 nos blastos leucemicos é uma característica deste subtipo de LLA. Apesar da presença dos ativadores das mutações do FLT3 estarem em apenas um pequeno subconjunto dos casos, os inibidores do FLT3 podem inibir o desenvolvimento da leucemia contendo genes de fusão MLL<sup>(89)</sup>. A presença do rearranjo do MLL pode indicar a necessidade de uma terapia de alto risco em recém-nascidos e crianças mais velhas.

1.3 - A LLA com fusão do TEL/AML1 resultante da t(12, 21) (p13, q22) é o subtipo genético mais comum da LLA em crianças, particularmente entre 2 a 10 anos, e constitui, no mínimo, de 20% a 30% da LLA da infância<sup>(90)</sup>. É extremamente raro em adultos<sup>(91)</sup>. A doença está associada com baixa contagem de glóbulos brancos no sangue periférico e ausência de hiperdiploidia. A t(12; 21) funde o gene ETV6 (aka TEL) no cromossomo 12 com o gene RUNX1 (aka AML1) no cromossomo 21. Esta aberração não é detectável por análise do cariótipo de banda e requer avaliação por RT-PCR ou FISH para sua detecção. Os blastos leucêmicos são da linhagem de células B precursoras (CD10, CD19, TdT positivo) e caracteristicamente não têm expressão de CD9 e CD20, embora muitas vezes mostrando a expressão aberrante do antígeno mielóide associada ao CD13. Este subgrupo genético de leucemia B precursora geralmente é de prognóstico favorável, e os pacientes podem ser elegíveis para os regimes tratamento de intensidade reduzida para minimizar a toxicidade<sup>(92-94)</sup>.

1.4 - Leucemia linfóide aguda com cariótipo hiperdiploide com mais de 50 cromossomos estão presentes em 25% dos casos de LLA da criança. A identificação deste subgrupo pode ser feito por meio de citogenética ou através da avaliação de ploidia do DNA utilizando citometria de fluxo. Este sub-grupo tem um prognóstico excelente associado a outros fatores favoráveis, tais como baixa contagem de glóbulos brancos e ausência de doença extramedular volumosa, maior sensibilidade ao metotrexato (MTX), devido ao maior acúmulo intracelular de MTX polyglutamates<sup>(95,96)</sup>. Quase 100% das LLA hiperdiploides tem trissomia dos cromossomos 6, tetrassomia do cromossomo 21, e a duplicação de um cromossomo X. Curiosamente, estudos têm revelado um alto nível de expressão de FLT3 em LLA hiperdiploide, similar ao observado em LLA com rearranjo do gene MLL. Além disso, as mutações ativadoras do FLT3 foram identificadas em 10% a 20% destes casos.

1.5 - Leucemia linfóide aguda com hipodiploidia (< 46 cromossomos, OMS) é definida de várias formas. As leucemias com menos de 44 cromossomos são um subconjunto raro compreendendo menos de 1% da LLA-B, com um prognóstico ruim que justificam o tratamento com protocolos de tratamento de alto risco.

1.6 - A LLA com t(5, 14) (q31, q32)-IL3-IGH é um subtipo muito raro de leucemia e ocorre tanto em crianças quanto em adultos. Os pacientes podem apresentar características de LLA ou eosinofilia assintomática que deve levar em consideração o estudo citogenético para confirmar o diagnóstico.

1.7 - A leucemia linfoblástica aguda com t(1,19), rearranjo E2A/PBX1 (TCF3/PBX1), ocorre em aproximadamente 6% de dos casos de LLA pediátrica, com uma idade média de 5 anos, e é mais comum em casos que expressam mu citoplasmática e falta de CD34 (frequentemente denominado pré-B)<sup>(97)</sup>. Esta translocação funde o gene E2A no cromossomo 19 e o gene PBX1 no cromossomo1<sup>(98)</sup>.

2. A leucemia linfóide aguda de células T constituem aproximadamente 15% da leucemia linfoblástica pediátricas e 85% a 90% dos casos de linfomas linfoblástico<sup>(95)</sup> que , quando apresentam 25% ou mais de infiltração na medula óssea também são considerados LLA. Cerca da metade dos pacientes com LLA-T

tem massa mediastinal ao diagnóstico. Morfologicamente, não é possível distinguir de forma segura a leucemia T precursora, sendo necessário realizar a imunofenotipagem que informa que é T<sup>(99)</sup>.

As leucemias linfoides agudas T derivadas apresentam TdT positivo e geralmente expressam CD2, CD3 citoplasmático, CD5 e CD7, embora a perda de um ou mais destes antígenos de células T é comum e em alguns casos, também expressam CD1a, CD8, CD4, CD8 e CD4 ou CD3 de superfície. A expressão do CD3 citoplasmático ou de superfície é considerado o marcador mais específico para a linhagem T, ocasionalmente também expressam CD79a (um marcador de linhagem B específico) ou aberrante expressão de antígenos mielóides, como CD13, CD33, ou CD117<sup>(100-102)</sup>.

A classificação da OMS 2008 não subclassifica a LLA-T derivada por anomalias citogenéticas recorrentes. Um total de 50% a 70% dos casos tem um cariótipo anormal, mais frequentemente envolvendo os loci do receptor de células T e  $\alpha \delta$ . A detecção dessas aberrações cromossômicas ao diagnóstico pode ser útil para a monitorização da doença. A melhor sobrevida na LLA-T está associada com cariótipo anormal ou com t(10,14) (p13, q11) <sup>(101)</sup>. A expressão do TLX1 (HOX11) está associado com prognóstico favorável e a expressão de TAL1, LYL1 ou TLX3 (HOX11L2) está associada a uma pior resposta à terapia. Um pequeno subconjunto de LLA-T (5% -6%) apresenta a amplificação do gene ABL1<sup>(101)</sup>.

## 2.6 FATORES PROGNÓSTICOS

A leucemia linfóide aguda apresenta maior chance de cura (até 90%) em relação à leucemia mielóide aguda (até 70%).

Segundo os critérios do NCI (Nacional Cancer Institute) de 1993 <sup>(103)</sup>, os fatores prognósticos da Leucemia Linfóide Aguda nas crianças são baseados na idade, no valor da contagem dos leucócitos ao diagnóstico.

Os pacientes com LLA classificados como de Baixo Risco são aqueles com LLA B-precursora e idade entre 1 a 9 anos com contagem de leucócitos ao diagnóstico inferior a 50.000 / micromol. Os pacientes menores de 1 ano, maiores de 9 anos e / ou com contagem de leucócitos maior que 50.000 / micromol. são classificados como alto risco.

A LLA com fenótipo T derivada pode estar associada com o pior prognóstico, caso seja acompanhada de celularidade elevada. Entre os pacientes com fenótipo B, as leucemias que apresentam antígenos primitivos têm prognóstico mais favorável quando comparado com grupos mais maduros (pré-B). Os pacientes com CALLA positivo (CD10+) apresentam melhor prognóstico.

Além dos critérios citados acima, outros fatores prognósticos devem ser analisados em conjunto, como por exemplo, o estudo do GBTLI-LLA 2009 <sup>(104)</sup> estratifica os pacientes com LLA B-derivadas nos grupo de Baixo e Alto Risco de recidiva, baseando-se nos critérios do NCI <sup>(103)</sup>, acrescido da resposta terapêutica da contagem de blastos no sangue periférico no D8, medula óssea no D15 e DRM medida por citometria de fluxo - M1), e no dia D35 (citologia da medula óssea e DRM por PCR), que corresponde ao final da indução.

Com relação à classificação morfológica, o subtipo L3 em LLA-B tem, inquestionavelmente, pior prognóstico. Mas, respondem rapidamente à quimioterapia e são tratados de forma diferente dos outros subtipos, com altas doses de quimioterápicos em menor tempo de tratamento. Crianças de raça negra têm menores taxas de remissão e maiores taxas de recaída.

Os protocolos clínicos terapêuticos procuram discriminar os pacientes em diferentes grupos de risco, com base nos fatores prognósticos, tratando-os de acordo com o risco estimado de falência terapêutica. Desta forma, o pior prognóstico estimado implica em esquemas de maior agressividade terapêutica, sendo verdadeira a recíproca <sup>(105-108)</sup>.

A resposta ao tratamento é cada vez mais avaliada com a doença residual mínima. A maioria das células podem ser reconhecidas pelo seu rearranjo clonal de

imunoglobulina e pelos genes de receptores de células T, pela expressão de fusões de genes e pelos imunofenótipos associados<sup>(109)</sup>.

A citometria de fluxo e os exames baseados na reação em cadeia da polimerase podem detectar uma célula leucêmica entre 10.000 a 100.000 células normais em amostras de sangue medular ou periférico.

Na maioria dos estudos, a positividade da DRM é definida pela presença de 0,01% ou mais células, com o risco de recidiva proporcional ao nível de DRM (positiva ou negativa), particularmente quando medido durante ou no final da terapia de indução da remissão<sup>(110-113)</sup>.

## **2.7 ASPECTOS GERAIS DO TRATAMENTO DA LEUCEMIA LINFÓIDE AGUDA**

O tratamento da leucemia linfóide aguda envolve uma das mais complexas combinações de esquemas de quimioterapia e de tratamento utilizados em oncologia.

As fases de tratamento são específicas para cada grupo de risco de pacientes e podem variar entre os protocolos clínicos. Os modernos regimes de tratamento da LLA dividem-se entre 4 a 5 fases principais de terapia: indução da remissão, tratamento preventivo CNS / consolidação, intensificação tardia (às vezes dividido em fases de reindução e consolidação) e manutenção da terapia<sup>(15)</sup>.

O objetivo principal do tratamento da LLA é a indução da remissão. A definição padrão de remissão é quando o paciente não apresenta evidencia de leucemia quando for feita a avaliação clínica e laboratorial (do sangue periférico e da medula óssea por microscopia de luz). Os valores do hemograma devem estar dentro da normalidade e a medula óssea deve apresentar celularidade normal com menos de 5% de linfoblastos<sup>(114)</sup>. Na remissão completa também deve ter ausência de doença detectável no SNC e extra medular. A remissão é o objetivo principal do tratamento antileucemico e pré-requisito para sobrevida prolongada<sup>(115)</sup>.

Os protocolos de tratamento atuais incluem a realização da pesquisa de DRM no período de indução (no dia 8 ou dia 15) e no final da indução (dia 29-35).

Na LLA em atividade, a carga de células leucêmicas é estimada em cerca de  $10^{12}$  células leucêmicas. Para induzir uma remissão completa a quimioterapia deve reduzir o número total das células leucêmicas em 99%, deixando menos de  $10^{10}$  blastos. A rapidez da resposta (avaliada no dia 7, dia 14 e dia 28), bem como o total de redução da carga de células leucêmicas também são fatores importantes na determinação de sucesso do tratamento <sup>(116)</sup>.

O conceito de terapia preventiva do SNC é baseado na premissa que o SNC atua como um santuário onde as células leucêmicas, indetectáveis ao diagnóstico, são protegidas pela barreira hemato-encefálica das drogas antileucêmicas administradas por via endovenosa. A terapia profilática do SNC é realizada através de injeção intratecal de quimioterápicos (methotrexate, citarabina e dexametasona) combinada ou não com radioterapia de crânio e neuro-eixo <sup>(117)</sup>, na dose que varia de 1.200 a 2.400 cGy <sup>(118)</sup>.

Após a remissão completa, é necessária continuar com terapia adicional para evitar a recaída da leucemia. Pacientes em remissão completa teoricamente tem uma quantidade de células leucêmicas na medula óssea numa quantidade de  $10^{10}$ , portanto, uma grande quantidade de terapia ainda se faz necessária para erradicar totalmente a leucemia <sup>(15)</sup>.

A terapia de consolidação é um período de intensificação do tratamento realizada imediatamente após a indução da remissão e é uma fase comum de muitos protocolos de tratamento, particularmente para aqueles pacientes de alto risco <sup>(119)</sup>. Os regimes de consolidação frequentemente associam quimioterapia intratecal semanal e altas doses de quimioterapia sistêmica, com o objetivo de reduzir ao máximo a quantidade de células leucêmicas no SNC e outros sítios de santuários, bem como consolidar a fase de indução de remissão na medula óssea. Vários regimes utilizam um ou múltiplos ciclos de terapia intensificada com drogas diferentes, para minimizar o desenvolvimento de resistência cruzada das drogas.

Após completar 6 a 12 meses de tratamento intensivo, inicia-se a fase de manutenção com baixas doses de drogas para evitar a recidiva da leucemia. As drogas utilizadas são o methotrexate e 6-mercaptopurinas (6-MP) que atuam no prolongamento da indução <sup>(120)</sup>. Esta combinação é a principal para a maioria dos protocolos de tratamento e pode diferir no tempo de administração e período total de tratamento. A quimioterapia de manutenção consiste de 18 a 24 meses de tratamento com baixas doses de quimioterápicos com o objetivo de prevenir a recaída da doença durante os anos cruciais após a remissão da indução e consolidação <sup>(15)</sup>.

O Grupo Brasileiro de Tratamento Leucemias da Infância (GBTLI-LLA) realizam estudos de protocolos desde 1980. A versão de 1999 foi estratificada em dois grupos de risco (Baixo Risco e Alto Risco), baseados nos critérios NCI ao diagnóstico (99), assim como, na resposta terapêutica avaliada no 7º dia (sangue periférico) e 14º dia da indução <sup>(37)</sup>.

### 2.7.1 Planejamento terapêutico do grupo de Baixo Risco do protocolo GBTLI-LLA 99

#### Terapia de Indução

O objetivo básico desta etapa consiste em alcançar a remissão clínica completa em 4 semanas.

O Esquema de indução é constituído de:

*Dexametasona*: 6 mg/m<sup>2</sup>/dia V.O, durante 4 sem;

*Vincristina*: 1,5mg/m<sup>2</sup>/sem E.V. (dose máxima de 2mg), nos dias 0, 7, 14 e 21.

*Daunorrubicina* : 25mg/m<sup>2</sup>/sem (1 hora), nos dias 0, 7, 14 e 21.

*L-Asparaginase (E.coli) (L-ASP)*: 5.000 UI/m<sup>2</sup>/dia x 9 doses.

*MADIT*: nos dias 0,14 e 28. Dexametasona na dose de 2mg/m<sup>2</sup> (dose máxima 2mg).

Pacientes com leucemia SNC receberão MADIT também nos dias 7 e 21.

|                 | < 1 ano | 2 anos | 3 a 8 anos | > 9 anos |
|-----------------|---------|--------|------------|----------|
| MTX (mg)        | 8       | 10     | 12         | 15       |
| ARA-C (mg)      | 16      | 20     | 24         | 30       |
| Vol. final (ml) | 5,3     | 6,7    | 8          | 10       |

**Aspirado de MO** - nos dias 14 e 28. Na medula do dia 28 deverá realizar DRM.

### **Transferência para o Grupo de Alto Risco (AR)**

Os pacientes que apresentarem mais de 5.000 leucócitos/mm<sup>3</sup> no D7 e aqueles com medula M3 (> 25% de blastos), com ou sem blastos presentes em sangue periférico no 14<sup>o</sup> de indução e/ou no LCR, serão transferidos para o Grupo AR.

Os pacientes com medula M2/M3 no dia 28 serão transferidos para a Consolidação do Grupo AR .

Os pacientes com medula M2/M3 no dia 42 continuarão os Blocos A e B. Se após o Bloco B, continuarem com medula M2/M3 serão considerados refratários.

**Terapia de Indução nos Lactentes** - As dosagens dos quimioterápicos em m<sup>2</sup>, serão divididas por 30, para a devida correspondência em Kg. O cálculo da dose é o seguinte:

$$\text{Dose a ser administrada} = \frac{\text{Dose/m}^2}{30} \times \text{pêso}$$

### **Terapia de Consolidação da Remissão**

Esta fase se inicia, imediatamente após a obtenção da remissão clínica e medular (medula M1) e liquor normal.

Os componentes da terapia de consolidação são:

*Ciclofosfamida*: 1000mg/m<sup>2</sup>/ dose, EV em 1 hora, no dia 28.

*Uromitexan* : 300 mg/m<sup>2</sup> EV/VO nas horas 0 e 4 após o início da infusão da CICLO.

*6-Mercaptopurina*: 50mg/m<sup>2</sup>/dia VO do dia 28 ao 42 (total de 14 dias).

*Citarabina* : 75mg/m<sup>2</sup>/dose SC diariamente nos dias 30-33 e 36-39.

*MADIT*: nos dias 28

### **Fase de Intensificação**

O tratamento previsto nesta fase compõe-se :

*6-Mercaptopurina*: 50mg/m<sup>2</sup>/ dia VO ininterrupto, por 8 semanas.

*Metotrexato* : 2g/m<sup>2</sup>/dose EV 6h. a cada 2 sem (nas sem7, 9, 11 e 13).

*Leucovorin*: 15mg/m<sup>2</sup>/dose EV ou VO de 6/6h, iniciando-se na hora 36, a partir do início da infusão do MTX.

*MADIT*: no final do decurso das semanas, 7,9,11 e 13 .

### **Fase da terapia de Consolidação Tardia**

A terapia da consolidação tardia com duração total de 8 semanas, inicia-se na semana 14.

*Dexametasona* :6mg/m<sup>2</sup>/dia x 7 dias VO nas sem 14, 16 e 18.

*Vincristina*: 1,5mg/m<sup>2</sup>/dose E.V. (dose máxima de 2mg), nas sem 14, 15, 16,17 e 18.

*Doxorrubicina* :30mg/m<sup>2</sup>/ dose E.V. em 1 hora, nas sem 15 e 17.

*L-Asparaginase* : 5.000UI/m<sup>2</sup>/dose x 4 administrada 2x/ sem, nas sem 15 e 16.

*Ciclofosfamida* : 1.000mg/m<sup>2</sup>/dose, EV em 1 hora

*Uromitexan* : 300mg/m<sup>2</sup> EV/VO nas horas 0 e 4 após início da infusão da CICLO.

*Citarabina* : 75mg/m<sup>2</sup>/dose SC x 4 dias, nas semanas 19, 20 e 21.

*6-Tioguanina*: 60mg/m<sup>2</sup>/dia durante 21 dias, a partir da semana 19.

*MADIT*: nas semanas 18 e 22

### **Terapia de manutenção**

A terapia de manutenção esta alicerçada no par de drogas 6-MP/MTX. Os pulsos periódicos com VCR/DEXA serão a cada 8 semanas até a semana 78, num total de 7 pulsos. A duração total da terapia de manutenção será de 1 ano e meio. O tempo total de duração do tratamento será de 2 anos (até semana 106) .

A terapia de manutenção inicia-se na semana 22, a partir do início do tratamento.

Antes do início da manutenção os pacientes serão sorteados de maneira aleatória, para receberem uma das duas modalidades da terapia:

### **Terapia de manutenção do GRUPO 1**

O tratamento básico da terapia tradicional composto de :

*6-Mercaptopurina*: 50 mg/m<sup>2</sup>/dia V.O. diariamente (não exceder 100mg/m<sup>2</sup>/dia

*Metotrexato* : 25 mg/m<sup>2</sup>/dose I.M. sem.

*Vincristina*: 1,5 mg/m<sup>2</sup> EV (dose máxima de 2mg) nas sem 30, 38, 46, 54, 62, 70 e 78.

*Dexametasona*: 4mg/m<sup>2</sup>/dia V.O. em dias alternados por 3 dias. nas sem 30, 38, 46, 54, 62, 70 e 78.

*MADIT*: a cada 8 semanas, durante toda a manutenção.

Os ajustes do 6-MP/MTX serão feitos, mantendo-se a contagem leucocitária entre 1.500 - 3.000/mm<sup>3</sup>, com fagócitos (neutrófilos + monócitos) acima de 300/mm<sup>3</sup>.

### **Terapia de manutenção do GRUPO 2.**

A terapia de manutenção do Grupo B utiliza as mesmas drogas 6-MP/MTX administradas de maneira intermitente. A terapia de manutenção inicia-se na semana 22, a partir do início do tratamento.

Esta fase compreende:

*Metotrexato*: 200mg/m<sup>2</sup>/E.V. em infusão 6 h, a cada 21 dias. O resgate

do LCV será de 5mg/m<sup>2</sup>/dose x 2 doses, nas horas 36 e 42 após o início do MTX.

*6-Mercaptopurina*: 100mg/m<sup>2</sup>/dia V.O. por 10 dias, administrado 24h após a primeira dose do MTX. Dose máxima diária 175mg.

A cada 8 semanas, iniciando-se na 30ª semana, introduzir o pulso :

*Vincristina* : 1,5mg/m<sup>2</sup> EV (dose máxima de 2mg) ao redor das sem. 30, 38, 46, 54, 62, 70 e 78.

*Dexametasona*: 4mg/m<sup>2</sup>/dia VO em dias alternados por 3 dias.. sem. 30, 38, 46, 54, 62, 70 e 78.

*MADIT* a cada 8 sem., durante toda a manutenção.. Aqueles doentes com envolvimento leucêmico em SNC ao diagnóstico, receberão o *MADIT* a cada 4 sem. Neste grupo, não será feita a radioterapia em SNC.

Neste Grupo 2 da terapia de manutenção, **não são** previstos aumentos nas dosagens de 6-MP/MTX.

### **2.7.2 Planejamento terapêutico do grupo de Alto Risco do protocolo GBTLI-LLA 99**

O planejamento terapêutico global para o Grupo de Alto Risco, compreende 7 fases: a fase da indução com duração de 6 semanas, o Bloco A e o Bloco B com duração de uma semana cada um, a fase da intensificação com 8 semanas de duração, o Bloco C e o Bloco D com uma semana de duração cada, a fase de consolidação tardia (8 semanas) e a fase de manutenção com duração de um ano e meio.

Independentemente dos resultados dos mielogramas realizados nos dias 14, 28 e, se necessário, no dia 42 da terapia, os pacientes prosseguirão com o Bloco A e o Bloco B. Com a medula M2/M3 após o Bloco B, o paciente será excluído do presente estudo. Com a medula M1, receberá a fase da intensificação, com duração de 8 semanas. São programados, a seguir, um Bloco C e um Bloco D, seguindo-se da fase de consolidação tardia (8 semanas). A fase de manutenção terá um ano e meio de duração. O tempo total do tratamento será de dois anos. Somente para os pacientes com leucemia em SNC ao diagnóstico (CNS-3) será preconizada a Radioterapia craneo-espinhal com dose dependente da idade realizada na semana 56 do tratamento.

A indicação da realização do transplante alogênico de medula óssea, far-se-á no grupo dos maus respondedores (presença de blastos periféricos e/ou medula M3 D14) e, com achados citogenéticos de mau prognóstico (por ex. Ph +, t(14;11)) presentes nos blastos ao diagnóstico. Serão incluídos nesta indicação os pacientes com falha indutória. O primeiro momento oportuno para a realização do TMO será após a fase de intensificação ou, num segundo momento, após o Bloco D.

Nestes pacientes de AR, o tratamento em SNC será feito com a tripla terapia intratecal (MTX/ARA-C/DEXA) desde a 1ª punção ao diagnóstico e, por mais duas vezes, durante a indução. A cada bloco, excetuando-se o Bloco C, será feita uma injeção do MADIT (3 doses no total). Durante a fase da intensificação mais 3 doses do MADIT. Na fase da consolidação tardia, as crianças que não receberem radiação craniana, receberão 3 MADIT, e prosseguirão na terapia de manutenção com uma injeção do MADIT a cada 8 semanas, até o final do tratamento. Aquelas crianças alocadas para o grupo que receberá a RT, nesta fase da consolidação tardia, receberão 6 doses do MADIT, sendo 3 delas durante a radioterapia SNC com 12 Gy. Após a realização da RT não será mais administrada medicação intra-tecal.

### **Terapia de Indução para o Grupo AR**

A terapia nesta fase compõe-se de:

*Dexametasona* :6mg/m<sup>2</sup>/dia V.O , por 4 sem.

*Vincristina*: 1,5mg/m<sup>2</sup>/sem. E.V. (dose máxima de 2 mg) nos dias 0, 7, 14 e 21.

*Daunorrubicina*: 25mg/m<sup>2</sup>/sem E.V., em 1 hora nos dias 0, 7,14 e 21.

*L-Asparaginase* : 5.000 UI/m<sup>2</sup>/dose E.V. em 1 hora 9 doses durante a indução..

*MADIT*: nos dias 0,14 e 28. *Dexametasona* na dose de 2mg/m<sup>2</sup> (dose máxima 2mg).

|                 | < 1 ano | 2 anos | 3 a 8 anos | > 9 anos |
|-----------------|---------|--------|------------|----------|
| MTX (mg)        | 8       | 10     | 12         | 15       |
| ARA-C (mg)      | 16      | 20     | 24         | 30       |
| Vol. final (ml) | 5,3     | 6,7    | 8          | 10       |

Os doentes com envolvimento inicial em SNC recebem duas injeções adicionais do MADIT (dia 7 e dia 21).

Se a medula M1 no dia 28 prosseguir a quimioterapia com:

*Ciclofosfamida* : 1g/m<sup>2</sup> E.V. em 1 hora,

*Uromitexan* : 300mg/m<sup>2</sup>/dose nas horas 0 e 4 após o início da infusão da Ciclo.

*6-Mercaptopurina*: 60mg/m<sup>2</sup> V.O. por 14 dias (dia 28 a 42).

*Citarabina* : 75mg/m<sup>2</sup>/dia S. C. em dois blocos : D30-D33 e D38-D41.

**A terapia de indução do Grupo B** compõe-se das mesmas drogas definidas no Grupo A, com as seguintes modificações:

*Daunorrubicina* :35mg/m<sup>2</sup>/ dose (inf. 1h), nos dias 0, 28 e 42 da indução.

*Metotrexato* : 1 g/m<sup>2</sup>/ dose E. V. em 6 h, nos dias 7 e 21 da indução.

*Leucovorin*: 15mg/m<sup>2</sup>/dose EV ou VO em quatro doses de 6/6h, iniciando-se na hora 36

### **Terapia do Bloco A**

Para os doentes com medula de remissão (M1) este bloco deve-se iniciar tão rapidamente quanto possível e será composto de:

*Metotrexato* : 2 g/m<sup>2</sup>/dose E.V. em 6 h no 1º dia do bloco.

*Leucovorin* : 15 mg/m<sup>2</sup>/dose EV ou VO em 4 doses de 6/6h, iniciando-se na hora 36,

*6-Tioguanina*: 100 mg/m<sup>2</sup>/dia por 4 dias (D2-D5).

*Citarabina*: 2 g/m<sup>2</sup>/dose E.V. em 3 h cada 12h (2 doses) no dia 5 do Bloco A.

*Ciclofosfamida*: 200 mg/m<sup>2</sup> E.V. em 1 h , dias 6 a 8.

*MADIT* : no dia 8 do Bloco A

### **Terapia do Bloco B**

*Metotrexato* : 2 g/m<sup>2</sup>/dose E.V. em 6h, no dia 1 do Bloco.

*Leucovorin* : 15mg/m<sup>2</sup>/dose EV ou VO em 4 doses de 6/6h, iniciando-se na hora 36

*6-Mercaptopurina*: 150 mg/m<sup>2</sup>/dia V.O x 4 dias (D2 aD5). Máx. 175mg.

*Citarabina* : 1 g/m<sup>2</sup>/dose E.V. em 3 h a cada 12h nos dias 5 e 6 do Bloco B (4 doses).

*Metotrexato* : 50mg/m<sup>2</sup> E.V. em infusão de 4h, no dia 7 do bloco

*MADIT*: no dia 8 do Bloco B

### **Fase da Intensificação do Grupo de Alto Risco (AR)**

Esta fase da intensificação, com 8 semanas de duração, é composta de :

*Dexametasona* : 6mg/m<sup>2</sup>/ dia V.O. 7 dias

*Vincristina* : 1,5mg/m<sup>2</sup>/dose E.V. nos dias 1, 8, 15, 22 e 29. Dose máx. 2 mg.

*Doxorrubicina* : 30mg/m<sup>2</sup>/E.V. em 1h nos dia 8 e 22

*L-Asparaginase* : 5.000 U/m<sup>2</sup> I.M. nos dias 8, 11, 15 e 18.

*Ciclofosfamida*: 1.000mg/m<sup>2</sup>/dose, EV em 1 hora, no dia 36.

*Uromitexan* : 300mg/m<sup>2</sup> EV / V.O. nas horas 0 e 4 após início da infusão da Ciclo.

*Citarabina* : 75mg/m<sup>2</sup>/dose S.C x 4 dias nos dias 38-41, 45-49 e 52-55.

*6-Tioguanina*: 60mg/m<sup>2</sup>/dia V.O com intervalo de 12 h após o ARA-C

*MADIT*: nos dias 8, 36 e 56.

### **Terapia do Bloco C do Grupo de Alto Risco (AR)**

Com uma semana de duração, compõe-se de:

*Metotrexato*: 2 g/m<sup>2</sup>/dose em infusão de 6h.

*Leucovorin* : 15 mg/m<sup>2</sup>/dose EV ou VO em 4 doses de 6/6h, iniciando-se na hora 36,

*6-Mercaptopurina*: 150mg/m<sup>2</sup>/dia V.O x 4 dias dose máxima 175mg.

*Vepesid*: 150mg/m<sup>2</sup>/dia E.V. infusão de 1h, nos dias 5, 6 e 7 do bloco.

*Citarabina*: 2 g/m<sup>2</sup>/dose E.V. em 3 h a cada 12h (2 doses) no dia 8.

**Terapia do Bloco D do Grupo de Alto Risco (AR)** com uma sem de duração, compõe-se de:

*Ifosfamida* : 1,8g/m<sup>2</sup>/dia E.V., em 1 hora, por 5 dias

*Uromitexan* :400mg/m<sup>2</sup> / dose EV. 3 x nas horas 0, 4, e 8 após o início da IFO.

*Vepesid*: 150mg/m<sup>2</sup>/dia E.V. em 1 hora,

*MADIT*: no dia 8.

### **Fase da Consolidação Tardia**

*Dexametasona*: 6mg/m<sup>2</sup> V.O. x 7 dias, nos dias 1 a 8, 15 a 22 e 29 a 36.

*Vincristina*: 1,5mg/m<sup>2</sup> E.V. / sem. (dose máxima 2mg), nos dias 1, 8 , 15, 22 e 29.

*Doxorrubicina*: 30mg/m<sup>2</sup> E.V. em infusão de 1 hora, nos dias 8 e 22.

*L-Asparaginase* :5.000U/m<sup>2</sup> I.M. x 4. Iniciar entre os dias 8 - 10

*Ciclofosfamida*: 1.000mg/m<sup>2</sup> / dose E.V. em 1h.

*Uromitexan* :300mg/m<sup>2</sup> E.V. nas horas 0 e 4 após o início da infusão da Ciclo.

*6-Tioguanina*: 60mg/m<sup>2</sup>/dia V.O x 21 dias, do dia 36 a 56.

*Citarabine*: 75mg/m<sup>2</sup>/dose S. C. nos dias 36-39, 45-48 e 51-54.

*MADIT*: nos dias 8, 36 e 49 desta fase.

### **Radioterapia Craniana**

Os pacientes com neuroleucemia ao diagnóstico receberão a irradiação craneo-espinhal, ao final do 1º ano de tratamento (semana 56), com dose dependente de acordo com a idade da criança, administrada em 10 a 12 frações: > 3 anos -18 Gy, 2 - 3 anos - 12 Gy

Os pacientes menores de 1 ano, farão o MADIT mensal, durante a terapia de manutenção, até completarem 2 anos de idade.

### **Terapia de Manutenção para o Grupo AR.**

O tratamento básico da fase de manutenção será constituído da associação 6MP/MTX:

*Metotrexato* :25mg/m<sup>2</sup>/semana I. M. (não exceder 40 mg/m<sup>2</sup>)

*6-Mercaptopurina*: 50mg/m<sup>2</sup>/dia V.O. diariamente (não exceder 100 mg/m<sup>2</sup>/dia).

*Vincristina* 1,5mg/m<sup>2</sup> E.V. / sem. , no 1º dia do pulso.

*Dexametasona* :4mg/m<sup>2</sup> V.O. em dias alternados x 3 dias na sem

Durante a manutenção, serão administrados 7 pulsos, sendo o último previsto ao redor da semana 78. Após o 1º ano da terapia de manutenção os pulsos de VCR/DEXA serão suspensos, mantendo-se somente o MTX e a 6-MP no restante do tratamento.

Para os pacientes **com** envolvimento inicial em SNC ao diagnóstico, após a irradiação craneo-espinhal, não mais será feita a intra tecal.

### **3 OBJETIVOS**

#### **3.1 Objetivo Geral**

Avaliar a Sobrevida Global e Sobrevida Livre de eventos dos pacientes pediátricos portadores de Leucemia Linfóide Aguda tratados no CETOHI no período de janeiro de 2000 a dezembro de 2012.

#### **3.2 Objetivos Específicos**

1 – Avaliar a Sobrevida Global e Sobrevida Livre de Eventos em 1 ano, 5 anos e 12 anos estratificados por: gêneros, raça, idade, registrados e não registrados, pela contagem de leucócitos iniciais e imunofenótipos.

2 – Comparar a Sobrevida Global acumulada e Sobrevida livre de Eventos acumulada em 1 ano, 5 anos e 12 anos com o resultado do protocolo GBTLI-99 pelas variáveis: gêneros, raça, faixa de idade, protocolados e não protocolados, por faixa de leucócitos iniciais, imunofenótipos e genética

3 – Identificar os fatores que interferem na sobrevida.

4 – Identificar a incidência de alterações genéticas (por citogenética e biologia molecular).

5 – Avaliar a incidência de recidivas

6 – Avaliar a incidência de óbitos

7 – Avaliar a taxa de abandono do tratamento

## **4 CASUÍSTICA E METODOLOGIA**

Trata-se de um estudo retrospectivo e do tipo série de casos de pacientes tratados no CETOHI/ HRMS, Campo Grande / MS, portadores de Leucemia Linfoblástica Aguda, na faixa etária de 0 a 19 anos incompletos, no período de janeiro de 2000 a dezembro de 2012. As informações foram colhidas de dados dos prontuários dos pacientes.

Define-se como Sobrevida Livre de Eventos (SLE) a avaliação dos pacientes que estão vivos e sem recidiva da doença durante toda a evolução; e Sobrevida Global (SG) avaliação dos pacientes que estão vivos, sem doença, apesar de terem apresentado recidiva da doença ( precoce ou tardia);

A recidiva precoce é definida quando o paciente apresenta recidiva da doença até 36 meses do diagnóstico da leucemia e recidiva tardia aqueles que apresentam recidiva após os 36 meses da recidiva medular ou extra medular. Os pacientes em resposta clínica completa (RCC) são aqueles que apresentam remissão da doença após a fase da indução do tratamento.

### **4.1 Aspectos éticos**

As informações dos dados retirados dos prontuários não sofreram nenhuma intervenção por parte dos pesquisadores. Os arquivos e papéis gerados por esta pesquisa serão armazenados por um período de 5 anos.

Visto que a característica deste estudo é retrospectivo e não envolver qualquer contato com o paciente ou responsáveis, sendo, inclusive, as vezes impossível o contato por morte ou inacessibilidade, foi pedido e autorizado pelo Comitê de Ensino e Pesquisa da UFMS a dispensa do Consentimento Livre e Esclarecido .

O projeto de pesquisa Intitulado “Estudo Epidemiológico dos Casos de Leucemia Linfoide Aguda nas Crianças e Adolescentes tratados no CETOHI” foi

aprovado pelo Comitê de Ética e Pesquisa da Universidade Federal de Mato Grosso do Sul, registro CAAE - 17058813.1.0000.0021, Número do Parecer: 355.036 (anexo 1).

Para o presente trabalho foram analisadas os prontuários retrospectivos das crianças portadoras de Leucemia Linfóide Aguda com diagnóstico entre os anos de 2000 e 2012. Para tanto foram feitas análises descritivas e aplicados testes *Qui-quadrado* ( $\chi^2$ ) e de diferença de médias (*t-student*) com 95% de confiabilidade.

#### **4.2 Critérios de Inclusão**

Portadores de Leucemia Linfóide Aguda sem tratamento prévio, com diagnóstico confirmado pela morfologia da medula óssea com ou sem imunofenotipagem e pesquisa de alterações genética (citogenética convencional por banda G e/ou biologia molecular), na faixa etária de 0 a 19 anos incompletos admitidos no CETOHI/HRMS.

#### **4.3 Critérios de Exclusão**

Diagnóstico de outros tipos de Leucemia Aguda e/ou crônica.

Portadores de Leucemia Linfóide Aguda tratados em outros serviços.

Pacientes com idade maior ou igual a 19 anos.

## 5 RESULTADOS

O estudo realizado foi retrospectivo e do tipo série de casos de pacientes tratados no CETOHI/ HRMS, Campo Grande / MS, portadores de Leucemia Linfóide Aguda, sem de tratamento prévio, diagnosticado por exame de mielograma e análise da morfologia e/ou imunofenotipagem, pesquisa de alterações genética (citogenética convencional por banda G e/ou biologia molecular), na faixa etária de 0 a 19 anos incompletos, no período de janeiro de 2000 a dezembro de 2012.

Neste período foram diagnosticados, no CETOHI, 250 casos de Leucemias, correspondendo em torno de 25% do total de casos de câncer. Destes, 194 casos foram de Leucemia Linfóide Aguda, 49 casos de Leucemia Mielóide Aguda e 7 casos de Leucemia Mielóide Crônica. Quinze casos já tinham recebido algum tipo de tratamento prévio ou vieram transferidos de outro centro de tratamento.

Conforme mostra a Tabela 5, foram elegíveis para este estudo 179 casos novos de Leucemia Linfóide Aguda. Sendo que 68 crianças (37,98%) foram classificadas com LLA de Baixo Risco (BR) e 111 crianças (62,01%) com LLA de Alto Risco (AR).

Em relação ao sexo, 107 (59,20%) pacientes do sexo masculino e 72 (40,2%) do sexo feminino.

Em relação a idade, 06 pacientes (2,8%) eram < 1 ano, 108 pacientes (61,23%) ≥ 1 ano e < 9 anos e 65 pacientes (35,95%) ≥ 9 anos ;

Setenta e dois pacientes (40,2%) foram da raça branca, 95 (53%) da raça não branca e 12 (6,7%) sem dados disponíveis.

Quanto ao local de procedência dos 179 pacientes analisados, 50 (27,93%) são da cidade de Campo Grande (capital), 124(69,80%) do interior do estado, 4(2,23%) de outros estados e 1(0,54%) de outro país.

**Tabela 5 - Distribuição Demográfica dos pacientes com LLA atendidos no CETOHI**

|                                            | Nº de pacientes | Frequência (%) |
|--------------------------------------------|-----------------|----------------|
| <b>Total de pacientes atendidos de LLA</b> | 194             |                |
| Nº total de pacientes analisados           | 179             |                |
| Nº de pacientes de Baixo Risco             | 68              | 37,07          |
| Nº de pacientes de Alto Risco              | 111             | 62,92          |
| Excluídos                                  | 15              |                |
| <b>Sexo</b>                                |                 |                |
| Masculino                                  | 107             | 59,8           |
| Feminino                                   | 72              | 40,2           |
| <b>Idade de diagnóstico</b>                |                 |                |
| < 1 ano                                    | 6               | 3,4            |
| ≥ 1ano e < 9 anos                          | 108             | 60,3           |
| ≥ 9 anos                                   | 65              | 36,3           |
| <b>Média de Idade</b>                      | 7 a 7 meses     |                |
| <b>Mediana de Idade</b>                    | 6 a 4 meses     |                |
| <b>Raça</b>                                |                 |                |
| Branca                                     | 72              | 40,2           |
| Não Branca                                 | 95              | 53,0           |
| Não disponível                             | 12              | 6,8            |
| <b>Naturalidade</b>                        |                 |                |
| Campo Grande/MS                            | 50              | 27,93          |
| Interior/MS                                | 124             | 69,80          |
| Outro estado                               | 4               | 2,23           |
| Outro país                                 | 1               | 0,54           |

A análise das taxas de sobrevida global (SG) e sobrevida livre de eventos (SLE) foi realizada nos períodos de 1 ano , 5 anos e 12 anos de seguimento.

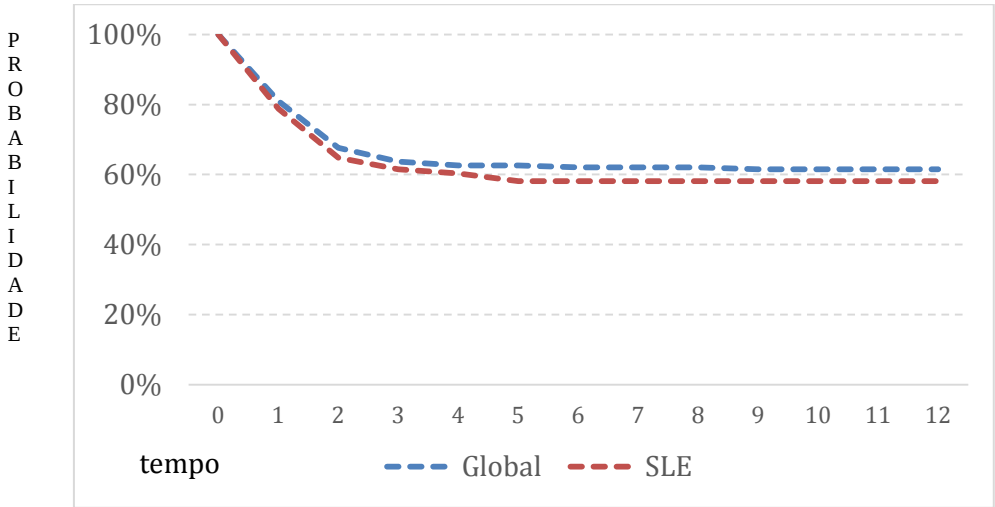
As análises estatísticas foram descritivas e os limites (inferior e superior) foram calculados através do pressuposto de normalidade dos dados, utilizando o teste Qui-quadrado ( $\chi^2$ ) com 95% de confiabilidade. Os valores significativos são aqueles com valor de p inferior a 0,05.

Em relação aos 179 pacientes analisados, a Sobrevida Global após o 1º ano de seguimento foi de 81,0%, após 5 anos 62,6% e após 12 anos 61,5% e a Sobrevida Livre de Eventos após o 1º ano de seguimento acumulados foi de 78,8%, 58,7% após 5 anos e 60,3% após 12 anos

**Tabela 6 - Sobrevida Global (SG)e Sobrevida Livre de Eventos(SLE) após 1 ano , 5 anos e 12 anos de seguimento.**

| Período | SG  |       |       |       | SLE |       |       |       |
|---------|-----|-------|-------|-------|-----|-------|-------|-------|
|         | N   | %     | LI    | LS    | N   | %     | LI    | LS    |
| Ano 1   | 145 | 81,0% | 75,3% | 86,7% | 141 | 78,8% | 72,8% | 84,8% |
| Ano 5   | 112 | 62,6% | 55,5% | 69,7% | 105 | 58,7% | 51,5% | 65,9% |
| Ano 12  | 110 | 61,5% | 54,4% | 68,6% | 108 | 58,7% | 53,1% | 67,5% |

**GRÁFICO 1 - Sobrevida Global e Sobrevida Livre de Eventos após 1 ano , 5 anos e 12 anos de seguimento acumulados**

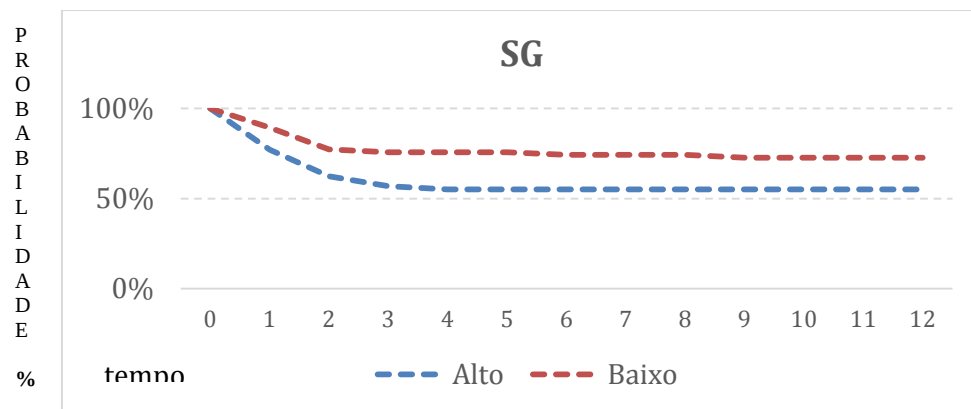


De acordo com os grupos de risco, os pacientes do grupo “Baixo Risco” possuem taxas de sobrevida significativamente superiores ao grupo de “Alto Risco” ( $p = 0,006$ ).

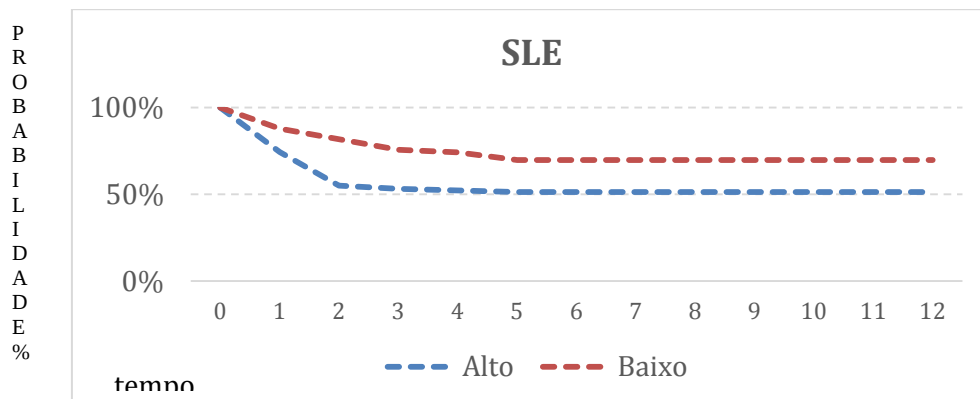
**Tabela 7 - Grupo de risco dos pacientes em relação a sobrevida global e livre de eventos em 1 ano, 5 anos e 12 anos seguimento**

| Grupo de Risco |          |            |       |             |       |       |
|----------------|----------|------------|-------|-------------|-------|-------|
| Período        | Situação | Alto Risco |       | Baixo Risco |       | P     |
|                |          | N          | %     | N           | %     |       |
| Ano 1          | Global   | 85         | 77,3% | 60          | 89,6% | 0,040 |
|                | SLE      | 82         | 74,5% | 59          | 88,1% | 0,030 |
| Ano 5          | Global   | 61         | 55,5% | 51          | 76,1% | 0,006 |
|                | SLE      | 58         | 52,7% | 47          | 70,1% | 0,022 |
| Ano 12         | Global   | 61         | 55,5% | 49          | 73,1% | 0,019 |
|                | SLE      | 58         | 52,7% | 47          | 70,1% | 0,022 |

**Gráfico 2 - Sobrevida Global em 1 ano, 5 anos e 12 anos de seguimento, para os pacientes de LLA de Alto Risco e de Baixo Risco**



**Gráfico 3 - Sobrevida Livre de Eventos em 5 anos e 12 anos seguimento, para os pacientes de LLA de Alto Risco e de Baixo Risco**

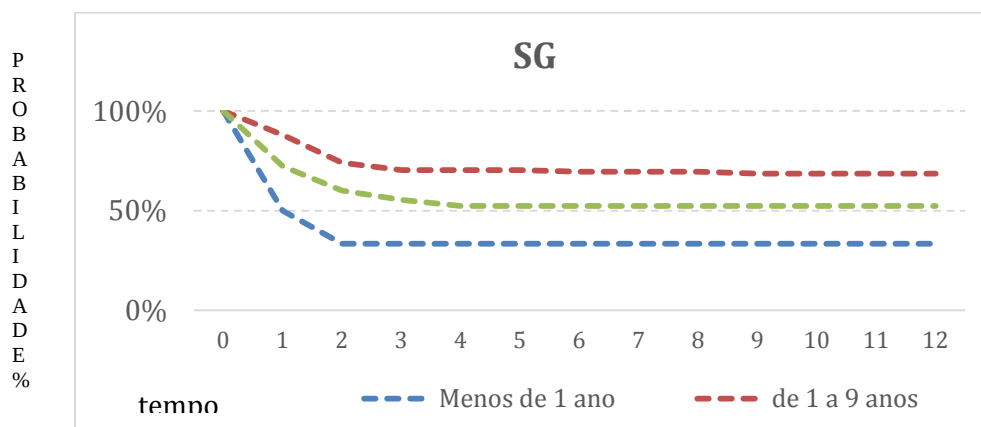


A análise de SG e SLE em relação à idade, utilizada como fator de risco de recaída mostra que os pacientes entre a faixa etária de maior ou igual a 1 a menor de 9 anos apresentam diferenças estatisticamente significativas nos 3 períodos , 1 ano, 5 anos e 12 anos de acompanhamento.

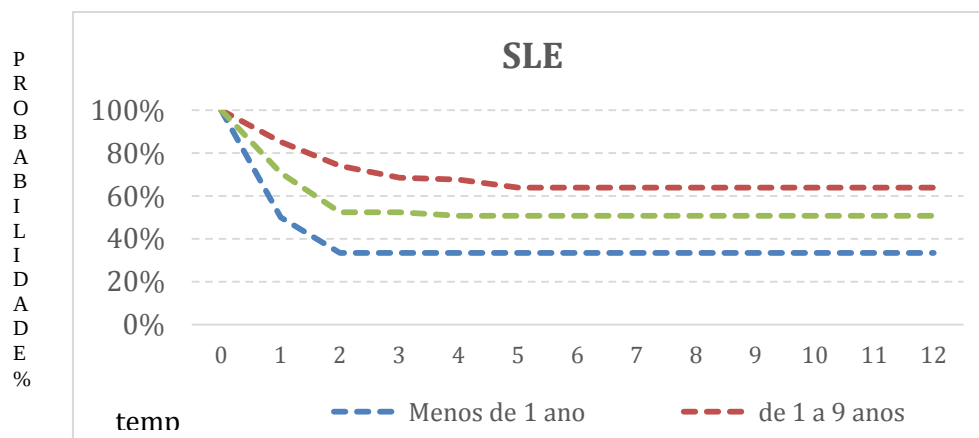
**Tabela 8 - Sobrevida Global e Sobrevida Livre de Eventos em relação a idade dos pacientes em 1 ano, 5 anos e 12 anos de seguimento.**

|         |          | Idade      |       |          |       |            |       |              |
|---------|----------|------------|-------|----------|-------|------------|-------|--------------|
| Período | Situação | Menos de 1 |       | De 1 a 9 |       | Acima de 9 |       | P*           |
|         |          | N          | %     | N        | %     | N          | %     |              |
| Ano 1   | SG       | 3          | 50,0% | 95       | 88,0% | 47         | 72,3% | <b>0,009</b> |
|         | SLE      | 3          | 50,0% | 92       | 85,2% | 46         | 70,8% | <b>0,002</b> |
| Ano 5   | SG       | 2          | 33,3% | 76       | 70,4% | 34         | 52,3% | <b>0,017</b> |
|         | SLE      | 2          | 33,3% | 70       | 64,8% | 33         | 50,8% | 0,068        |
| Ano 12  | SG       | 2          | 33,3% | 74       | 68,5% | 34         | 52,3% | <b>0,033</b> |
|         | SLE      | 2          | 33,3% | 70       | 64,8% | 33         | 50,8% | 0,068        |

**Gráfico 4 - Sobrevida Global em relação a Idade dos pacientes com LLA 1 ano, 5 anos e 12 anos seguimento .**



**Gráfico 5 - Sobrevida livre de Eventos em relação a Idade dos pacientes com 1 ano, 5 anos e 12 anos de seguimento.**

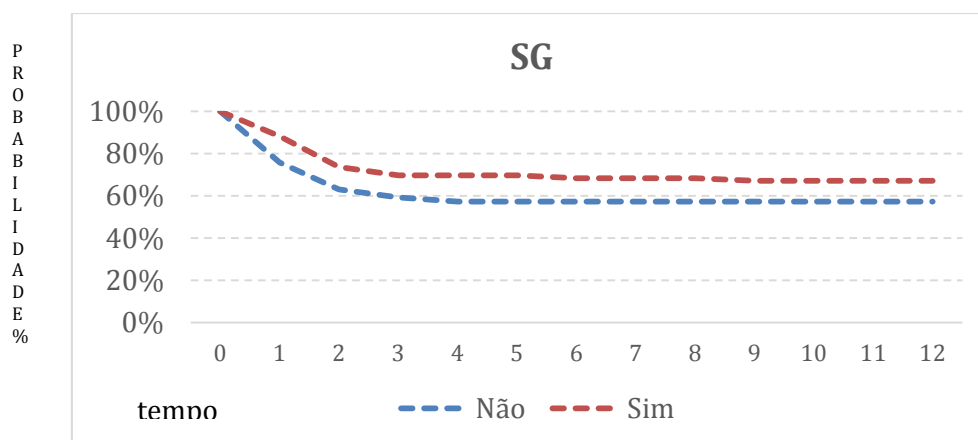


Dos 179 casos analisados, 76 foram matriculados no estudo do GBTLI-LLA 99 e 103 casos não foram matriculados, mas foram tratados com o protocolo GBTLI-LLA 99 ou BFM 95/02. A análise da SG em 1 ano de acompanhamento e a SLE em 5 anos e 12 anos dos pacientes matriculados são estatisticamente superior.

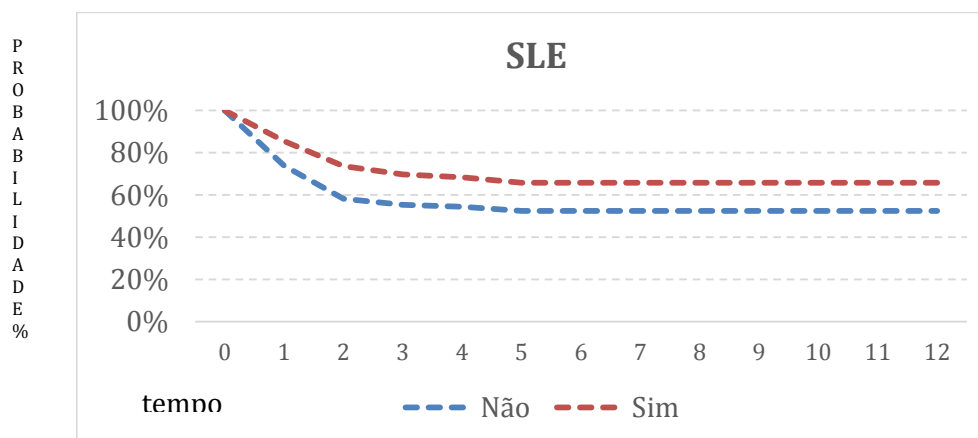
**Tabela 9 - Sobrevida Global e Sobrevida Livre de Eventos em 1 ano, 5 anos e 12 anos seguimento entre os pacientes que não foram e os que foram matriculados no estudo GBTLI- LLA 99.**

| Período       | Situação | Não Matriculados |       | Matriculados |       | P            |
|---------------|----------|------------------|-------|--------------|-------|--------------|
|               |          | N                | %     | N            | %     |              |
| <b>Ano 1</b>  | SG       | 78               | 75,7% | 67           | 88,2% | <b>0,036</b> |
|               | SLE      | 76               | 73,8% | 65           | 85,5% | 0,058        |
| <b>Ano 5</b>  | SG       | 59               | 57,3% | 53           | 69,7% | 0,089        |
|               | SLE      | 54               | 52,4% | 51           | 67,1% | <b>0,049</b> |
| <b>Ano 12</b> | SG       | 59               | 57,3% | 51           | 67,1% | 0,182        |
|               | SLE      | 54               | 52,4% | 51           | 67,1% | <b>0,049</b> |

**Gráfico 6 - Sobrevida Global em 1 ano, 5 anos e 12 anos seguimento entre os pacientes de LLA que não foram e os que foram matriculados no estudo GBTLI- LLA 99.**



**Gráfico 7 - Sobrevida Livre de Eventos em 1 ano, 5 anos e 12 anos seguimento entre os pacientes de LLA que não foram e os que foram matriculados no estudo GBTLI- LLA 99.**

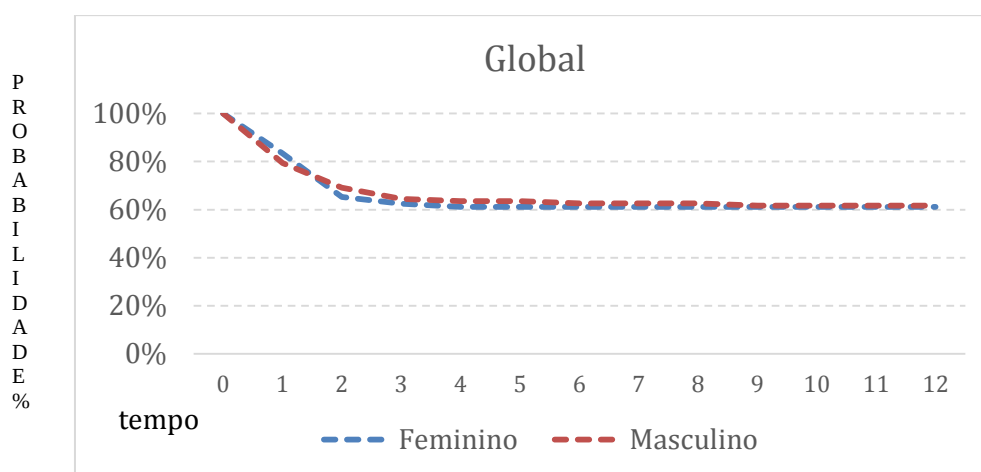


Em relação ao sexo não foram observadas diferenças estatísticas no decorrer dos anos, ou seja, o sexo não interfere nas taxas de sobrevida  $p > 0,394$ .

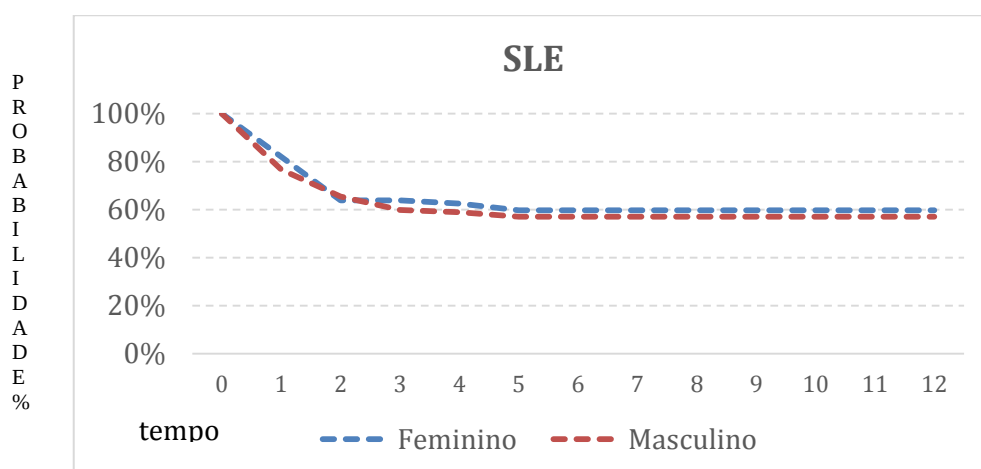
**Tabela 10 - Sobrevida Global e Sobrevida Livre de Eventos em 1 ano, 5 anos e 12 anos seguimento em relação ao Sexo masculino e feminino.**

|         |          | Sexo     |       |           |       |       |
|---------|----------|----------|-------|-----------|-------|-------|
| Período | Situação | Feminino |       | Masculino |       | P     |
|         |          | N        | %     | N         | %     |       |
| Ano 1   | Global   | 60       | 83,3% | 85        | 79,4% | 0,515 |
|         | SLE      | 59       | 81,9% | 82        | 76,6% | 0,394 |
| Ano 5   | Global   | 44       | 61,1% | 68        | 63,6% | 0,741 |
|         | SLE      | 43       | 59,7% | 62        | 57,9% | 0,813 |
| Ano 12  | Global   | 44       | 61,1% | 66        | 61,7% | 0,939 |
|         | SLE      | 43       | 59,7% | 62        | 57,9% | 0,813 |

**Gráfico 8 - Sobrevida Global em 1 ano, 5 anos e 12 anos seguimento acumulados em relação ao Sexo masculino e feminino.**



**Gráfico 9 - Sobrevida Livre de Eventos em 1 ano, 5 anos e 12 anos seguimento em relação ao Sexo masculino e feminino.**

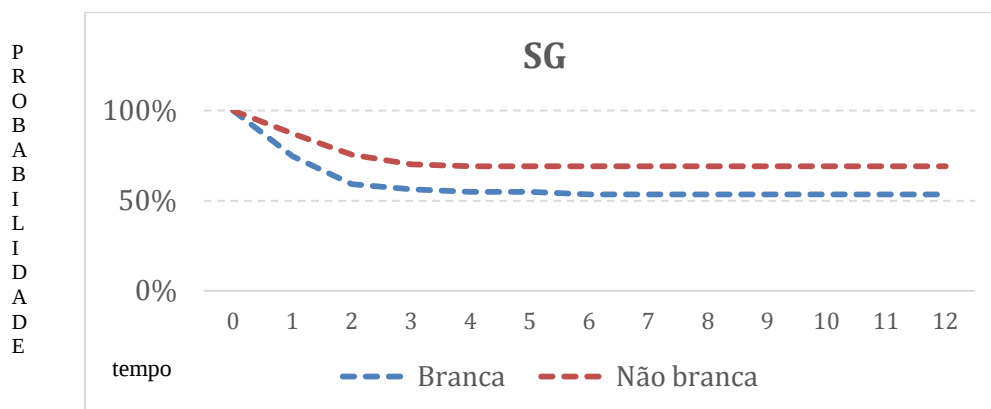


A análise da SG e SLE mostra a raça não branca com melhor sobrevida global com 12 anos de acompanhamento.  $p < 0,05$

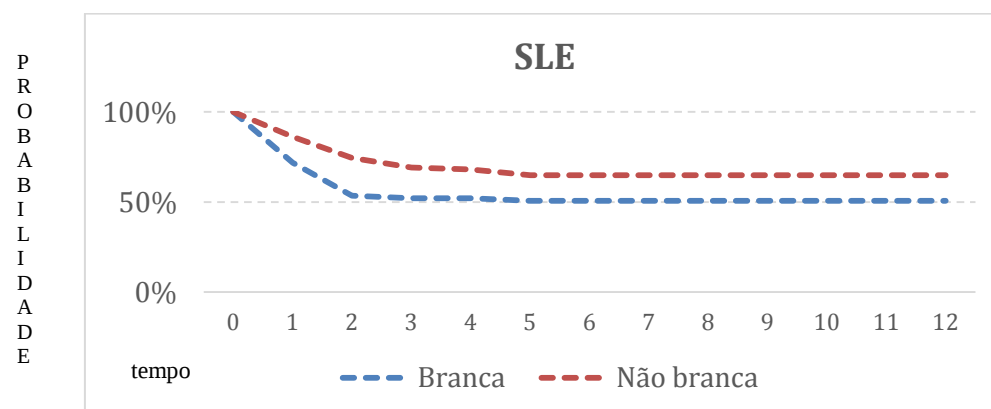
**Tabela 11 - Sobrevida Global e Sobrevida Livre de Eventos em 1 ano, 5 anos e 12 anos de seguimento acumulados em relação raça/cor dos pacientes**

| Raça/Cor |          |        |       |            |       |              |
|----------|----------|--------|-------|------------|-------|--------------|
| Período  | Situação | Branca |       | Não Branca |       | P            |
|          |          | N      | %     | N          | %     |              |
| Ano 1    | Global   | 54     | 75,0% | 83         | 87,4% | <b>0,039</b> |
|          | SLE      | 52     | 72,2% | 82         | 86,3% | <b>0,024</b> |
| Ano 5    | Global   | 40     | 55,6% | 66         | 69,5% | 0,064        |
|          | SLE      | 38     | 52,8% | 62         | 65,3% | 0,103        |
| Ano 12   | Global   | 39     | 54,2% | 66         | 69,5% | <b>0,043</b> |
|          | SLE      | 38     | 52,8% | 62         | 67,4% | 0,103        |

**Gráfico 10 - Sobrevida Global em 1 ano, 5 anos e 12 anos de seguimento acumulados em relação a raça/cor dos pacientes .**



**Gráfico 11 - Sobrevida Livre de Eventos 1 ano, 5 anos e 12 anos de seguimento em relação raça/cor dos pacientes**

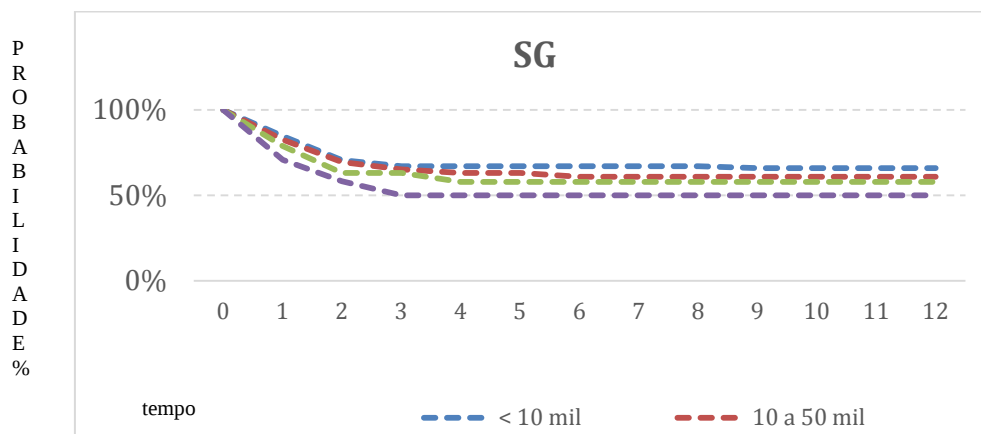


Em relação a Sobrevida Global e Sobrevida Livre de Eventos nos períodos analisados não foram estatisticamente significantes.

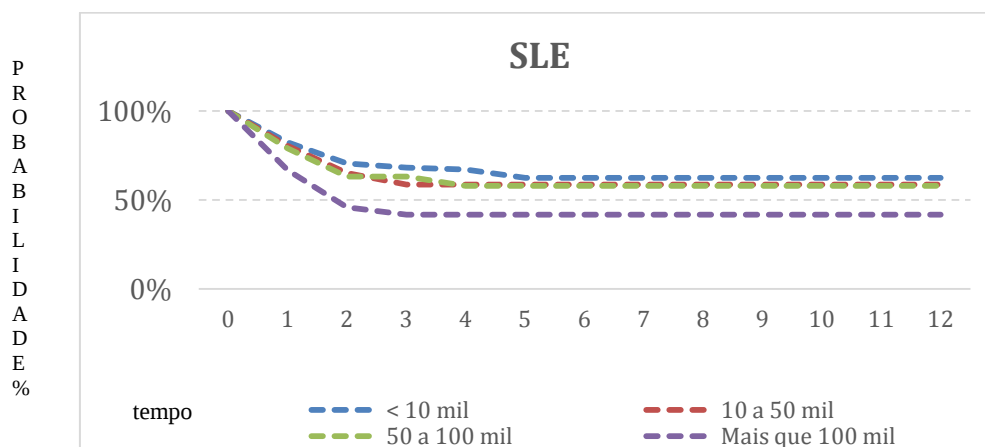
**Tabela 12 - Sobrevida Global e Sobrevida Livre de Eventos em 1 ano, 5 anos e 12 anos de seguimento acumulados em relação a contagem de Leucócitos ao diagnóstico.**

|         |          | Leucócitos |       |             |       |              |       |                 |       |       |
|---------|----------|------------|-------|-------------|-------|--------------|-------|-----------------|-------|-------|
| Período | Situação | Até 10mil  |       | 10 a 50 mil |       | 50 a 100 mil |       | Acima de 100mil |       | P     |
|         |          | N          | %     | N           | %     | N            | %     | N               | %     |       |
| Ano 1   | Global   | 73         | 84,9% | 39          | 83,0% | 15           | 78,9% | 17              | 70,8% | 0,451 |
|         | SLE      | 71         | 82,6% | 38          | 80,9% | 15           | 78,9% | 16              | 66,7% | 0,395 |
| Ano 5   | Global   | 58         | 67,4% | 30          | 63,8% | 11           | 57,9% | 12              | 50,0% | 0,441 |
|         | SLE      | 55         | 64,0% | 28          | 59,6% | 11           | 57,9% | 10              | 41,7% | 0,276 |
| Ano 12  | Global   | 57         | 66,3% | 29          | 61,7% | 11           | 57,9% | 12              | 50,0% | 0,518 |
|         | SLE      | 55         | 64,0% | 28          | 59,6% | 11           | 57,9% | 10              | 41,7% | 0,276 |

**Gráfico 12 - Sobrevida Global em 1 ano,5 anos e 12 anos de seguimento em relação à contagem dos leucócitos ao diagnóstico**



**Gráfico 13 - Sobrevida Livre de Eventos em 1 ano,5 anos e 12 anos de seguimento em relação a contagem dos leucócitos ao diagnóstico**



Quanto à leucometria inicial ao diagnóstico: 86 pacientes tinham  $< 10.000$  (48,9%) , 47 pacientes  $\geq 10.000 < 50.000$  (26,7%), 19 pacientes  $\geq 50.000 < 100.000$  (10,08%) e 24 casos  $> 100.000$  (13,6%) ( tabela 13).

Doze pacientes apresentaram envolvimento inicial do sistema nervoso central, correspondendo a 6,74 % do total. Nenhum paciente apresentou envolvimento inicial do testículo (tabela 13).

Dos 179 pacientes, 132 (73,74%) realizaram imunofenotipagem ao diagnóstico. Sendo que 19 pacientes (10,67%) apresentaram Leucemia T derivada, 113 pacientes (63,12%) apresentaram Leucemia precursora-B, 47 pacientes (26,96%) não realizaram imunofenotipagem. Quanto à presença do antígeno calla, 85(47,48%) foram calla positivo e 47(26,40%) foram calla negativo. Tabela 13.

Na análise da Sobrevida Global e Sobrevida Livre de Eventos em relação aos imunofenotipos de LLA precursor B e LLA-T e da positividade do marcador CALLA, não houve diferenças estatisticamente significativas em nenhum período estudado, devido o tamanho da amostra. Para estas análises foi usado o teste *Exato de Fisher*.

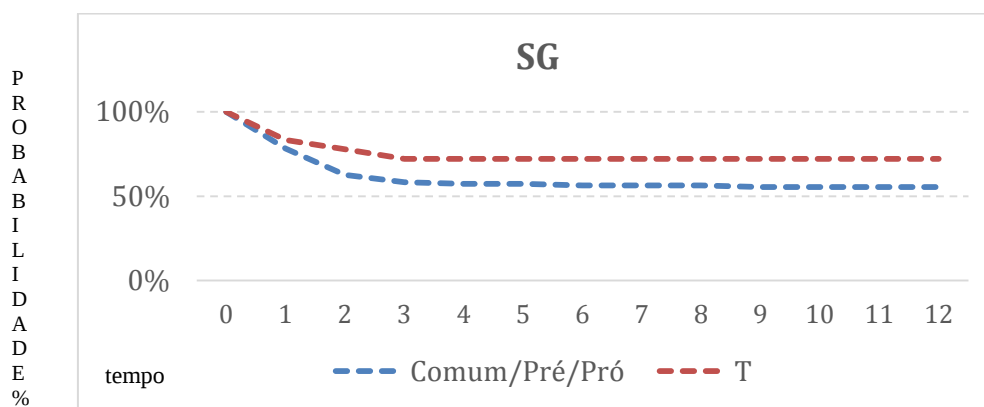
**Tabela 13 - Características clínico-laboratoriais dos 179 pacientes com LLA analisados**

|                                      | Frequência | (%)   |
|--------------------------------------|------------|-------|
| <b>Leucócitos (n=179)</b>            |            |       |
| < 10.000                             | 86         | 48,90 |
| ≥ 10.000 – < 50.000                  | 47         | 26,70 |
| ≥ 50.000 – <100.000                  | 19         | 10,08 |
| ≥ 100.000                            | 24         | 13,60 |
| <b>Envolvimento inicial SNC</b>      |            |       |
| Positivo                             | 12         | 6,74  |
| Negativo                             | 158        | 88,26 |
| Não disponível                       | 9          | 5,02  |
| <b>Imunofenotipagem</b>              | 131        | 73,74 |
| Precursor B                          | 113        | 62,12 |
| LLA T                                | 18         | 10,61 |
| Não realizado                        | 48         | 26,25 |
| Antígeno Calla positivo              | 83         | 46,62 |
| Antígeno Calla negativo              | 45         | 26,25 |
| Não realizado                        | 48         | 26,25 |
| <b>Achados Citogenéticos</b>         |            |       |
| Realizados                           | 39         | 21,34 |
| Não realizado                        | 140        | 78,65 |
| t(12;21)(p13;q22)                    | 4          | 2,23  |
| t(1;19)(q23,13) / (q23,p18) ,        | 4          | 2,23  |
| t(4;11) ,                            | 1          |       |
| trissomia 21(Síndrome Down) ,        | 1          |       |
| XXY(Sínd. Klinefelter)               | 1          |       |
| t(1;12)(q21;p13)                     | 1          |       |
| <b>Achados da Biologia Molecular</b> |            |       |
| Realizados                           | 45         | 25,28 |
| Não realizados                       | 134        | 74,71 |
| TEL/AML1                             | 1          |       |
| BCR/ABL P190                         | 1          |       |
| ETV6/RUNX1                           | 1          |       |

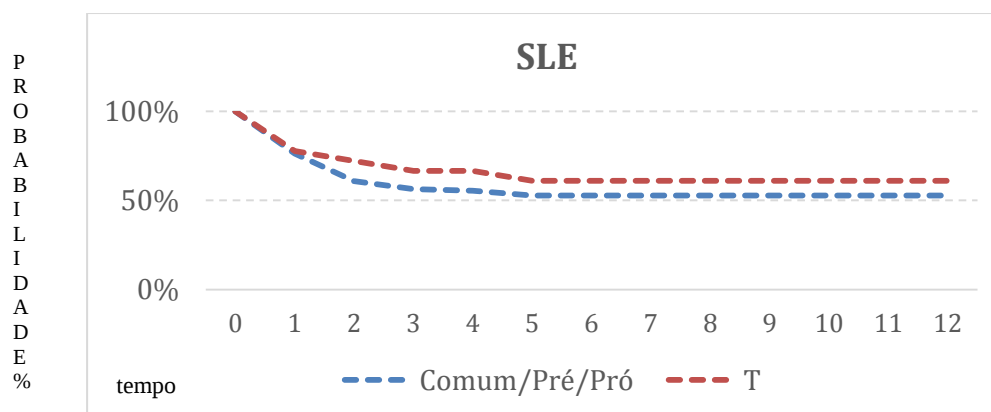
**Tabela 14 - Sobrevida Global e Sobrevida Livre de Eventos em 1 ano, 5 anos e 12 anos de seguimento em relação a Imunofenotipagem.**

| Imunofenotipagem |          |             |       |       |       |       |
|------------------|----------|-------------|-------|-------|-------|-------|
| Período          | Situação | Precursor B |       | LLA T |       | P*    |
|                  |          | N           | %     | N     | %     |       |
| Ano 1            | Global   | 86          | 78,2% | 15    | 83,3% | 0,763 |
|                  | SLE      | 84          | 76,4% | 14    | 77,8% | 1,000 |
| Ano 5            | Global   | 63          | 57,3% | 13    | 72,2% | 0,304 |
|                  | SLE      | 58          | 52,7% | 12    | 66,7% | 0,271 |
| Ano 12           | Global   | 61          | 55,5% | 13    | 72,2% | 0,208 |
|                  | SLE      | 58          | 52,7% | 12    | 66,7% | 0,315 |

**Gráfico 14 - Sobrevida Global em 1 ano, 5 anos e 12 anos de seguimento em relação a imunofenotipagem de LLA- precursor B (comum/pré/pró) e LLA-T**



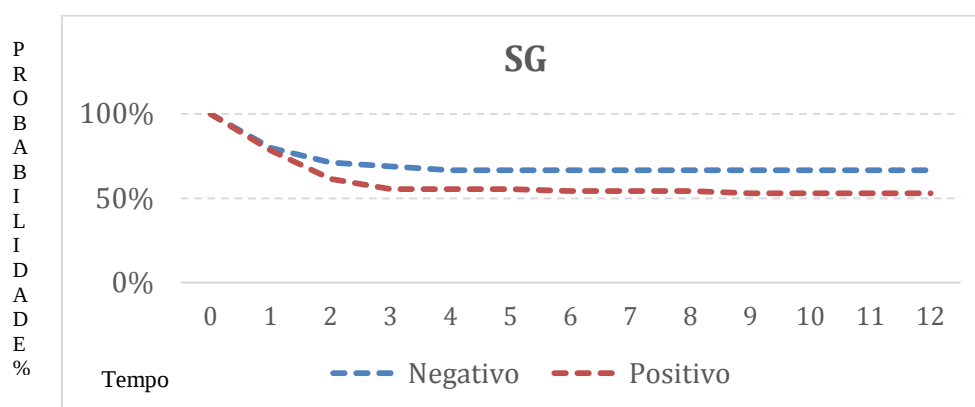
**Gráfico 15 - Sobrevida Livre de Eventos em 1 ano, 5 anos e 12 anos de seguimento em relação a imunofenotipagem de LLA- precursor B (comum/pré/pró) e LLA-T.**



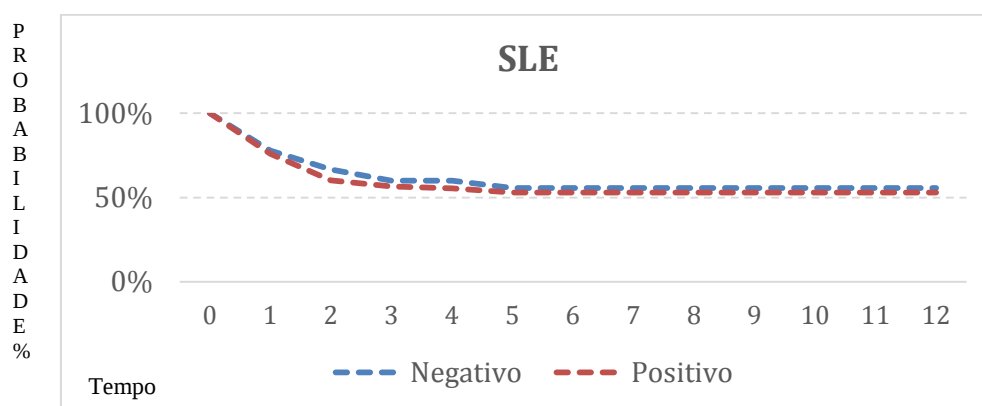
**Tabela 15 - Sobrevida Global e Sobrevida Livre de Eventos em 1 ano, 5 anos e 12 anos de seguimento em relação a positividade do marcador CALLA**

| Calla   |          |                |       |                |       |       |
|---------|----------|----------------|-------|----------------|-------|-------|
| Período | Situação | Calla Negativo |       | Calla Positivo |       | P     |
|         |          | N              | %     | N              | %     |       |
| Ano 1   | Global   | 36             | 80,0% | 65             | 78,3% | 0,823 |
|         | SLE      | 35             | 77,8% | 63             | 75,9% | 0,811 |
| Ano 5   | Global   | 30             | 66,7% | 46             | 55,4% | 0,216 |
|         | SLE      | 26             | 57,8% | 44             | 53,0% | 0,605 |
| Ano 12  | Global   | 30             | 66,7% | 44             | 53,0% | 0,135 |
|         | SLE      | 26             | 57,8% | 44             | 53,0% | 0,605 |

**Gráfico 16 - Sobrevida Global em 1 ano, 5 anos e 12 anos de seguimento acumulado em relação a positividade do marcador CALLA**



**Gráfico 17 - Sobrevida Livre de Eventos em 1 ano, 5 anos e 12 anos de seguimento em relação a positividade do marcador CALLA**



Dos 39 testes citogenéticos realizados, (21,78%), apenas 6,18% apresentaram anormalidades: 4 pacientes t(12;21)(p13;q22) ,4 pacientes t(1;19)(q23,13)/(q23,p18),1 t(4;11), 1 paciente t(1;12)(q21;p13), 2 pacientes com trissomia 21(Síndrome de Down) e 1 paciente com XXY(Sind. Klinefelter). Quarenta e cinco (25,28%) pacientes realizaram exames de Biologia Molecular ao diagnóstico e apenas 3 pacientes apresentaram alterações do tipo TEL/AML1 ; BCR/ABL p190 ; ETV6/RUNX1 (Tabela 13).

### **Evolução Clínica**

Do total de pacientes analisados, 164( 91,02%) foram tratados com protocolo GBTLI-99 e 14(8,98%) tratados com protocolo BFM 83/95. 158 pacientes obtiveram remissão no final da indução, correspondendo a 88,26%, e 21 (12,35%) não alcançaram a remissão ( incluídos os óbitos em indução). Mantiveram em resposta clínica completa 110 pacientes (61,5%), 40 (22,3%) apresentaram recaída ( 16,8% medular, 3,93% em SNC, 1,12% outros locais e 3,37% recaída combinada – medular e SNC).

Em relação aos óbitos, vinte e um(12,35%) pacientes apresentaram óbitos na indução por infecção, destes, dezesseis (8,65%) são pacientes de alto risco, (correspondendo a 76,19% do total de óbitos nesta fase de tratamento) e 05 (2,80%) foram pacientes de baixo risco. Quatro(2,23%) óbitos foram por refratariedade. Três (1,67%) óbitos ocorridos na indução foram por infecção em portadores de Síndrome de Down. No estudo GBTLI-LLA 99 a taxa de óbitos na indução foi de 7,13%, destes, 67,9% também foram dos pacientes de alto risco.

Dos 45 pacientes recidivados, 38(85%) foram a óbito e apenas 07(15%) estão vivos em segunda remissão. Doze (6,70%) pacientes foram a óbito em resposta clínica completa (RCC).

A quantidade de pacientes que abandonaram o tratamento foi apenas 2, correspondendo a 1,12% dos casos .

Tabela 16 – Evolução Clínica dos 179 pacientes com LLA revisados.

|                                        | Frequência         | (%)          |
|----------------------------------------|--------------------|--------------|
| <b>Protocolo de Tratamento inicial</b> | <b>179</b>         | <b>100</b>   |
| GBTLI 99                               | 165                | 91,06        |
| BFM 95/02                              | 14                 | 8,94         |
| <b>Remissão na Indução</b>             | <b>154</b>         | <b>86,03</b> |
| <b>Óbitos</b>                          | <b>69</b>          | <b>38,76</b> |
| BR                                     | 18                 | 10,11        |
| AR                                     | 51                 | 28,65        |
| <b>Causa de óbitos</b>                 |                    |              |
| Infecção na Indução                    | 21                 | 11,73        |
| Doença refratária                      | 04                 | 2,23         |
| Recidiva                               | 32                 | 17,87        |
| RCC                                    | 12                 | 2,80         |
| <b>Óbitos na indução</b>               | <b>21</b>          | <b>11,73</b> |
| BR                                     | 05                 | 2,80         |
| AR                                     | 16                 | 8,65         |
| <b>Recidiva</b>                        | <b>45</b>          | <b>25,10</b> |
| Precoce                                | 39                 | 21,78        |
| Tardia                                 | 6                  | 3,35         |
| Recidiva                               | 45                 | 25,28        |
| BR                                     | 12                 | 6,70         |
| AR                                     | 33                 | 18,4         |
| Recidiva MO                            | 31                 | 17,3         |
| BR                                     | 05                 | 2,79         |
| AR                                     | 26                 | 14,5         |
| Recidiva SNC                           | 07                 | 3,93         |
| BR                                     | 03                 | 1,67         |
| AR                                     | 04                 | 2,25         |
| Combinado                              | 05                 | 2,79         |
| Outros                                 | 02                 | 1,12         |
| <b>Abandono trat/o</b>                 | <b>02</b>          | <b>1,12</b>  |
| <b>Média de seguimento</b>             | <b>6 a 2 meses</b> |              |
| <b>Mediana de seguimento</b>           |                    |              |

GBTLI–LLA 99 – Grupo Brasileiro de Tratamento de Leucemia na Infância, versão 99; BFM 95/02 – Berlin Frankfurt e Munique, versões 1995 e 2002; RCC- resposta clínica completa; BR – Baixo Risco; AR – Alto Risco; SNC – Sistema Nervoso Central; Trat/o – tratamento.

## 6 DISCUSSÃO

As combinações de drogas quimioterápicas, a introdução de esquema de manutenção e o tratamento profilático da doença do sistema nervoso central são responsáveis pela melhoria significativamente da sobrevida dos pacientes portadores de leucemia linfóide aguda, passando de 40-50% na década de 70 para 70-80% na década de 90<sup>(25)</sup>. Vários fatores também foram responsáveis por esta melhora, incluindo o conhecimento dos marcadores tumores pela imunofenotipagem, da biologia celular, o tratamento de suporte, a experiência clínica das instituições e a adequação dos protocolos<sup>(37)</sup>.

Em instituições especializadas, a sobrevida melhorou sensivelmente. Em Recife, a sobrevida global em cinco anos foi de 32%, durante o período de 1980 a 1989, para 63% entre 1997 a 2002. Durante o primeiro período houve 14% de recaídas e 16% de abandono de tratamento, enquanto no último foi observado 3,3% de recaída e 0,5% de abandono<sup>(25)</sup>.

No Hospital do Câncer de São Paulo também foi observada melhora da sobrevida em cinco anos, passando de 13% entre 1975 e 1979 para 55% de 1995 a 1999. Nesta casuística foram incluídos todos os casos admitidos no hospital, inclusive os já tratados e que apresentavam recorrência da doença<sup>(26)</sup>.

Com a utilização do protocolo alemão BFM-90 e 95 em um grupo de crianças brasileiras portadoras de leucemia linfóide aguda, a sobrevida livre de doença em cinco anos foi de 50,8% ( $\pm 7,2\%$ )<sup>(27)</sup>.

Estudar a sobrevida dos pacientes portadores de Leucemia Linfóide Aguda de uma única instituição pública foi um desafio para entender os fatores que influenciaram na Sobrevida Livre de Eventos (SLE) e Sobrevida Global (SG).

Foram analisados 179 pacientes portadores de leucemia linfóide aguda sem tratamento prévio, 91,06% foram tratados com o protocolo GBTLI-LLA 99 da Sociedade Brasileira de Oncologia Pediátrica<sup>(37)</sup>.

Dos 179 pacientes analisados 68 (37,07%) foram classificadas como LLA de Baixo Risco (BR) e 111 (62,92%) como LLA de Alto Risco (AR) destes, apenas 2 pacientes foram transferidos do grupo de Baixo Risco para o Alto Risco (do protocolo GBTLI-LLA 99) devido ser mal respondedor no D8. Enquanto que o estudo GBTLI-LLA 99 apresentou 53.6% dos pacientes classificados como Baixo Risco e 46,3% dos pacientes como de Alto Risco de Recaída.

Pode-se observar uma diferença nos grupos de risco de cada casuística entre os 2 estudos. Apesar do numero total de casos não ser muito expressiva na análise atual, esta diferença pode estar relacionada com o grande numero de crianças maiores de 9 anos (65 casos) e com grande número de casos com mais de 50.000 leucócitos ao diagnóstico ( 42 casos).

O pico de incidência de LLA na infância é de 2 a 5 anos<sup>(15,16)</sup>, no atual estudo a média de idade foi de 7anos e 7meses e mediana de 6 anos e 4 meses, um pouco a acima do encontrado nos países desenvolvidos, como Estados Unidos e Reino Unido<sup>(17)</sup>, que está entre 2 a 5 anos.

A análise da Sobrevida Global nos 3 períodos de seguimento foram estatisticamente significantes entre os grupos de idade  $\geq 1$  ano  $<$  de 9 anos e  $\geq 9$  anos. Em 1 ano de seguimento foi : 88% / 72,3% ( $p < 0,009$ ); de 5 anos: 70,4% / 52,3% ( $p < 0,017$ ) de 12 anos: 68,5% / 52,3% ( $p < 0,033$ ), respectivamente.

Apenas a Sobrevida Livre de Eventos em 1 ano de seguimento foi estatisticamente significativa entre os grupos de idade  $\geq 1$  ano  $<$  de 9 anos e  $\geq 9$  anos: 85,2% / 70,8% ( $p < 0,02$ ). No grupo de idade  $\geq 1$  ano  $<$  de 9 anos está composta pelos maioria dos pacientes de baixo risco de recaída com contagem de leucócitos menor de 50.000 e melhores condições clínicas ao diagnóstico, menores taxas de óbitos na indução de tratamento. Talvez este fato poderia explicar esta diferença.

No presente estudo tivemos 06 pacientes < 1 ano (3,4%), 108 pacientes ≥ 1 ano e < 9 anos (60,30%) e 65 pacientes ≥ 9 anos (36,3%) enquanto que no estudo GBTLI- LLA 99 a idade foi distribuída da seguinte forma: < 1 ano 2,33%; ≥ 1 ano < 9 anos 70,64% e ≥ 9 anos 27,01%. Os dados destas amostras são semelhantes.

Conforme os critérios do NCI os pacientes na faixa etária entre 1 ano a 9 anos são aqueles que apresentam melhores chances de sobrevida<sup>(98,99)</sup>. A análise dos pacientes estudados corresponde a esta definição, apresentando melhor sobrevida global em cinco anos de 70,64%, próximo ao estudo do grupo GBTLI- LLA 99 que foi de 75,8%.em 5 anos<sup>(37)</sup>.

Os pacientes na faixa etária >1 ano ≤ 9 anos são os que apresentam melhores taxa de sobrevida e que são tratados com protocolos de quimioterapia menos intensivos em relação aos pacientes > 9 anos, que são considerados de Alto Risco de recaída<sup>(104)</sup>.

A idade é um fator prognóstico independente que define risco de recidiva. Lactentes menores de 1 ano apresentam os piores resultados de sobrevida. A incidência de crianças menores de 1 ano com LLA corresponde apenas a 5% dos casos, é uma doença rara para este faixa etária<sup>(104)</sup>.

No presente estudo, a sobrevida Global em 5 anos, dos 6 pacientes menores de 1 ano foi de 33,3%, e no GBTLI-LLA 99 foi de 13,4%<sup>(104)</sup>. A leucemia linfóide aguda em menores de 1 ano está relacionada com alta contagem de leucócitos ao diagnóstico, maior taxa de infiltração do sistema nervoso central, fenótipo CD10 negativo e expressão de marcadores mielóides aberrantes. Mas, a presença do rearranjo genético MLL, é um dos fatores independentes de pior prognóstico. Lactentes com este rearranjo tem em torno de 4,7 vezes maior chance de má resposta ao tratamento e baixa sobrevida<sup>(89)</sup>.

Em relação ao sexo, neste estudo, a sobrevida global e a sobrevida livre de eventos não apresentaram diferenças estatísticas significativas. A relação entre sexo masculino/feminino foi de 1,48, semelhante a encontrada na Bahia de 1,4<sup>(121)</sup> e em Pernambuco 1,7<sup>(122)</sup>. No estudo do grupo GBTLI-LLA 99 foi 1,19<sup>(104)</sup> e também

não apresentou diferenças na sobrevida. Todos os estudos internacionais mostram este pequeno predomínio para o sexo masculino <sup>(107)</sup>.

Em relação à raça, 93,20% dos pacientes apresentam dados sobre a origem étnica. No presente estudo, 72 pacientes (40,20%) são da raça/cor branca, 95 pacientes (53,0%) da raça/cor não branca e apenas 12 pacientes (6,8%) não tinham dados disponíveis. A relação entre não branco e branco foi de 1,3. Ocorreu maior número de casos de LLA na população que se caracterizou de raça/cor não branca enquanto que no estudo GBTLI- LLA 99 foi inversa, 2,56. O maior número de casos foi naqueles que se caracterizaram como brancos. Não temos uma explicação para estes resultados, talvez possa ser devido aos casos de pacientes indígenas inclusos na casuística.

No presente estudo, somente a sobrevida global em 12 anos da raça/cor mostrou-se estatisticamente significante: branca 54,2%, não branco 69,5% ( $p < 0,043$ ).

Em recente publicação sobre incidência de leucemia na infância no Brasil, em diferentes cidades, se mostrou que é alta a porcentagem de categorias com etnia desconhecida, a maioria destes registros alcançaram 80%, como por exemplo, Recife, João Pessoa e Brasília. Apenas em quatro registros de base populacional foram observados que a porcentagem da categoria de etnia desconhecida foi menor que 12%. Nestas mesmas cidades a incidência de crianças brancas com leucemia foram 76%, 90%, 75% e 40% em Curitiba, Porto Alegre, Jaú e Natal, respectivamente <sup>(123)</sup>.

Dos 179 pacientes, 76 foram matriculados no estudo prospectivo do GBTLI- LLA 99 e mostraram que tanto a sobrevida global quanto a sobrevida livre de eventos em 5 anos são melhores do que aqueles pacientes que não foram matriculados (103 casos). SG - 69,7% e 57,3%; SLE - 67,1% e 52,4 ( $p < 0,05$ ), respectivamente.

Na análise feita por Pereira *et al* <sup>(124)</sup>, em relação aos pacientes que ingressam em protocolos prospectivos investigacionais, tanto a sobrevida livre de eventos como a sobrevida global foram estatisticamente significantes comparativamente a outros não inseridos em protocolos.

No presente estudo o índice de remissão na indução foi de 86,03%, resultado próximo ao grupo GBTLI-LLA 99 que foi de 92,15%. O número de óbitos na indução por infecção foi de 21(11,73%), principalmente para os pacientes de Alto Risco, correspondendo a 76,19% do total de óbitos nesta fase do tratamento. Quatro(2,23%) óbitos foram por refratariedade. Três (1,67%) óbitos ocorridos na indução foram por infecção em 2 portadores de Síndrome de Down e 1 portador de Síndrome de Klinefelter. No estudo GBTLI- LLA 99 a taxa de óbitos na indução foi de 7,13%, destes, 67,9% também foram dos pacientes de alto risco <sup>(104)</sup>.

Dos 45 pacientes recidivados, 38(85%) foram a óbito e apenas 07(15%) estão vivos em segunda remissão. Doze (6,70%) pacientes foram a óbito em primeira remissão clínica completa (RCC).

Durante as ultimas 6 décadas os tratamentos da leucemia linfóide aguda na criança tem melhorado sensivelmente por causa das terapias citotóxicas e terapia de suporte <sup>(104)</sup>. As terapias citotóxicas mais intensivas levam a menores chances de recidiva, mas a maiores taxas de mielossupressão e toxicidade em geral. Os corticóides causam imunossupressão e distúrbios metabólicos e muitas crianças quando chegam para tratamento já são desnutridas, consequentemente estão propensas a maiores riscos de morbidade e mortalidade. É muito importante identificar e realizar melhorias na terapia de suporte que devem ser intensificadas para prevenir as mortes precoces relacionadas ao tratamento. Um estudo do Reino Unido mostrou uma redução da taxa de mortalidade de 9% em 1980 para 2% em 1997 <sup>(125)</sup> com melhorias na prevenção do sarampo e infecção por *Pneumocystis carinii*. A Associação Italiana de Hematologia e Oncologia Pediátrica (AIEOP)-ALL91 reportou uma taxa de morte na indução (MI) de 1-3% e na primeira remissão clínica completa(RCC) de 1-9%, sendo a infecção a causa mais comum nos dois grupos <sup>(105)</sup>. No instituto Dana Faber a taxa de morte em primeira RCC foi de 3% e no St Jude foi relatado uma taxa de 2% MI e 3% morte em primeira RCC em três

protocolos consecutivos <sup>(126)</sup>. No grupo dos países nórdicos (NOPHO-ALL92) a frequência de morte na indução foi de 1% e 2% em primeira RCC. Neste estudo meninas e Sind. de Down tiveram maior risco de morte relacionada ao tratamento, e infecção foi a maior causa de morte<sup>(127)</sup>.

A relação do risco/benefício do tratamento mais intensivo é um grande problema, principalmente para os países de baixa e média renda, pois podem acarretar um aumento na taxa de morte por toxicidade relacionada ao tratamento. Infecções virais e bacterianas, secundária a neutropenia severa e imunossupressão contribuem para uma significativa morbidade, maiores números de hospitalizações e mortes na indução e em primeira remissão clínica completa.

Em relação à recidiva, ocorreram 45(25,13%), sendo 39 (21,78%) recidiva precoce e 6 (3,35%) recidiva tardia. Dos 45 pacientes que recidivaram, 33(18,4%) foram do grupo de Alto Risco e 12(6,70%) foram do grupo de Baixo Risco. Estas taxas são o dobro das encontradas no estudo GBTLI-LLA 99, onde a taxa de recidiva foi de 12,32%.

Atualmente, nas maiorias dos protocolos, as taxas de recidiva ocorrem em torno de 20% dos casos. A taxa de remissão na reindução para estes pacientes varia de 71% a 93%, dependendo do tempo e do local da recidiva (Medula óssea ou extra medular). Em geral, quem apresenta recidiva medular precoce (< de 36 meses do diagnóstico inicial) tem pior prognóstico do que aqueles que apresentam recidiva extra medular ou recidiva tardia ( $\geq$  36 meses do diagnóstico inicial). Embora a maioria dos pacientes possa chegar a uma nova remissão da doença, a taxa de sobrevida prolongada está entre 40 a 50% dos casos. Richard *et al* <sup>(128)</sup> demonstrou a análise de pacientes recidivados e sobrevida livre de eventos em 5 anos para recidiva medular isolada de 27% em segunda remissão clínica completa, e 15% em terceira resposta clínica completa. No presente estudo, dos 45 casos de recidiva, 15,5% mantém remissão clínica completa em 5 anos de sobrevida.

Os exames de imunofenotipagem foram feitos em 73,74% dos pacientes, exames citogenéticos em 21,34%, exames de biologia molecular em 25,28% e investigação de doença residual mínima em nenhum. A não realização destes

exames para a maioria dos pacientes foi devido não existir um laboratório de citometria, citogenética e biologia molecular, em oncologia e hematologia, no serviço onde estes pacientes foram tratados e também devido a dificuldade de encaminhá-los para serem realizados fora do Estado.

Assim como no estudo do GBTLI-LLA 99<sup>(104)</sup>, a taxa de pacientes que apresentaram imunofenotipagem para LLA-B derivada e LLA-T, são semelhantes, bem como a taxa de pacientes com marcador calla positivo e calla negativo: Dezenove pacientes (10,61%) apresentaram Leucemia T derivada, 113 pacientes (63,12%) Leucemia B derivada e 47 pacientes (26,96%) não realizaram imunofenotipagem. Oitenta e cinco pacientes (47,48%) foram calla positivo e 47pacientes (26,40%) foram calla negativo (tabela 13).

Devido ao reduzido tamanho de amostras, não foram vistas diferenças estatísticas entre os casos de LLA B-derivada e LLA T-derivada, bem como na análise dos casos CALLA (CD10) positivo e negativo.

Os resultados do estudo GBTLI-LLA 99<sup>(104)</sup> mostraram que os pacientes com antígeno Calla negativo foram associados a menor SLE em 7 anos e os pacientes com LLA B-derivada e Calla negativos tiveram SLE de 49,8%, inferior àquela dos pacientes com imunofenótipo T (SLE de 60,5%). A melhoria nas taxas de cura da leucemia linfóide aguda na criança, observadas nos últimos 30 anos é devida as combinações de quimioterápicos oferecidos pelos mais modernos protocolos de tratamento que utilizam como fatores de risco de recidiva a idade, a contagem inicial de leucócitos<sup>(103,125-127)</sup> como também a resposta inicial à terapia, o perfil imunofenotípico e as translocações e rearranjos genéticos (por exemplo, a translocação t(9,21) com a presença do cromossomo Philadelphia, t(4;11) e a verdadeira hipodiploidia são associados ao alto risco de recaída)<sup>(108)</sup>. Atualmente, os mais recentes e modernos protocolos investigacionais têm inseridos a doença residual mínima como fator de risco de recidiva logo na fase inicial de tratamento<sup>(109-113)</sup>, o que proporcionará uma melhor definição prognóstica do que os fatores até agora utilizados e uma intervenção mais precoce na modificação do tratamento, com esquema de quimioterapia mais intensivo para aqueles que apresentarem doença residual mínima positiva ainda na indução do tratamento.

Um dos fatores que poderia interferir nas taxas de sobrevida é o abandono do tratamento, que está relacionado com a cultura e status socioeconômico do paciente e sua família.

Conforme Pedrosa relata “A idéia do atendimento global, na qual a estratégia do tratamento é de atender a família como um todo e não somente as crianças doentes, oferecendo suporte psicológico e socioeconômico para que o tratamento possa ser realizado, com percentuais cada vez menores de abandono, faz parte desse conjunto de avanços que tem permitido ser a LLA uma doença cada vez mais curável.”<sup>(119)</sup>

Assim como em Recife, o CETOHI conta com a parceria da Associação dos Amigos das Crianças com Câncer/AACC-MS. Uma organização não governamental, sem fins lucrativos, com a finalidade de oferecer suporte de alojamento, alimentação, transporte para os hospitais, assistência social, psicológico e educacional sem custo para os familiares. Desde o início dos trabalhos da AACC/MS em 1998, a taxa de abandono do tratamento reduziu drasticamente. Neste estudo, dos 197 pacientes avaliados, apenas 1,12% (2 casos) abandonaram o tratamento proposto (tabela 15).

## 7 CONCLUSÕES

A Sobrevida Livre de Eventos em 5 anos de seguimento para os pacientes de Baixo Risco foi de 70,1%

A Sobrevida Global em 5 anos de seguimento para os paciente de Baixo Risco foi de 76,1%

A Sobrevida Global em 5 anos para os pacientes  $\geq 1$  ano  $< 9$  anos foi de 70,4%

A Sobrevida Livre de Eventos em 12 anos de seguimento foi de 58,7%.

A Sobrevida Global em 12 anos de seguimento foi de 61,5%

A Sobrevida Global e Sobrevida Livre de Eventos para os pacientes de Baixo Risco são semelhantes aos alcançados no estudo do protocolo GBTLI- LLA 99.

A Sobrevida Global em 12 anos de seguimento da raça/cor não branca foi estatisticamente significativamente em relação à raça/cor branca.

A Sobrevida Global e a Sobrevida Livre de Eventos em 5 anos de seguimento dos pacientes matriculados no estudo GBTLI-LLA 99 são superiores aos não matriculados.

A Sobrevida Global e Sobrevida Livre de Eventos para os pacientes de Alto Risco em todos os períodos de seguimento são semelhantes aos encontrados na literatura.

Os fatores que podem ter interferido na Sobrevida Global e Sobrevida Livre de Eventos são: as altas taxas de infecção, as altas taxas de óbitos na indução do tratamento e as altas taxas de recidivas precoces.

Os índices de óbitos na indução do tratamento são altos.

Os índices de recidivas são altos.

Os índices de óbitos após a recidiva são altos e semelhantes aos da literatura

A taxa de abandono durante o tratamento foi mínima. Pode-se inferir que o suporte assistencial foi um dos grandes responsáveis para isso.

## 8 BIBLIOGRAFIA

1. Veupeau A. Sur la reabsorption du pus et sur l'altération du sang dans les maladies cliniques de persécution néfaste. Premier observation. Rev Med 1827;2:216.
2. Virchow R. Weisses Blut. Notiz Geb Natur Heik 1845;36:152-6.
3. Bennett JH. Case of hypertrophy of the spleen and liver in which death took from suppuration of the blood. Edinburgh Med Surg J 1845;64:413-423.
4. Craigie D. Case of disease of the spleen in which death took place in consequence of the presence of purulent matter in the blood. Edinburgh Med Surg J 1845;64:400-13.
5. Friederich N. Ein neuer Fall von Leukämie. Virchow's Arch Pathol Anat 1857; 12:37-58.
6. Neumann E. Ueber myelogene Leukämie. Ber Klin wochenschr 1878;15:69-72.
7. Ehrlich P. Farbenanalytische Untersuchungen zur Histologie und Klinik des Blutes. Berlin Hirschwald, 1891:137 pp.
8. Reschad H, Schilling-Torgau v. Ueber eine neue Leukämie durch echte Übergangsformen und ihre Bedeutung für die Selbstständigkeit dieser Zellen. Munch Med Wochenschr 1913; 60:1981-4.
9. Ward G. The infective theory of acute leukemia. Br J Child Dis 1917;14:10-20.
10. Bennett JM, Catovsky D, Daniel M-T, et al. Criteria for the diagnosis of acute leukemia of megakaryocytic lineage (M7). A report of the French-American-British Cooperative Group. Ann Intern Med 1985; 103:460-2.
11. Cerezo L, Shuster JJ, Pullen DJ, et al. Laboratory correlates and prognostic significance of granular acute lymphoblastic leukemia in children: a Pediatric Oncology Group study. Am J Clin Pathol 1991; 95:526-531.
12. Bennett JM, Catovsky D, Daniel M-T, et al. Proposal for the recognition of minimally differentiated acute myeloid leukaemia (AML-M0). Br J Haematol 1991;78:325-329.
13. Parkin DM, Muir CS. Cancer Incidence in Five Continents, Vol. IX - IARC Sci Publ. 1992;(120):45-173.

14. Registros de Câncer de Base Populacional/ MS/INCA/CGPV/Divisão de Vigilância e Análise de Situação.  
<http://www2.inca.gov.br/wps/wcm/connect/estatisticas/site/home/rcbp/>
15. Pizzo PA, Poplack DG. Principles and practice of pediatric oncology. 6<sup>a</sup> edition, Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2011.
16. Rebecca Siegel MPH, Deepa Naishadham MA, Ahmedin Jemal DVM. Cancer statistics, 2013. CA: A Cancer Journal for Clinicians Volume 63, Issue 1, pages 11–30, January/February 2013
17. Pollock BH, DeBaun MR, Camitta BM, et al. Racial differences in the survival of childhood B-precursor acute lymphoblastic leukemia: a Pediatric Oncology Group Study. J Clin Oncol 2000;18:813–823.
18. Kadan-Lottick NS, Ness KK, Bhatia S, et al. Survival variability by race and ethnicity in childhood acute lymphoblastic leukemia. JAMA 2003; 290:2008–2014.
19. Pui CH, Relling MV, Downing JR. Acute lymphoblastic leukemia. N Engl J Med 2004;350: 1535–1548.
20. Greaves MF, Colman SM, Beard ME, et al. Geographical distribution of acute lymphoblastic leukaemia subtypes: second report of the collaborative group study. Leukemia 1993; 7:27–34.
21. Coordenação de Prevenção e Vigilância de Câncer da criança e adolescente no Brasil: dados dos registros de base populacional e de mortalidade. / Instituto Nacional de Câncer. – Rio de Janeiro: INCA, 2008. 220
22. Little J. Introduction In: Little J. Epidemiology of childhood cancer. Lyon: International Agency for Research on Cancer. World Health Organization;1999.p1-9 (iarc scientific publications,149).
23. La Vecchia C, Levi F, Lucchini F, Lagiou P, Trichopoulos D, Negri E. Trends in childhood cancer mortality as indicators of the quality of medical care in the developed world. Cancer. 1998;83(10):2223-7.
24. Linet MS, Ries LAG, Smith MA, Tarone RE, Devesa SS. Cancer surveillance series: recent trends in childhood cancer incidence and mortality in the United States. J Natl Cancer Int. 1999;91(12):1051-8.

25. Howard SC, Pedrosa M, Lins M, Pedrosa A, Pui CH, Ribeiro RC, et al. Establishment of a pediatric oncology program and outcomes of childhood acute lymphoblastic leukemia in a resource-poor area. JAMA. 2004;291(20):2471-5
26. De Camargo B. Sobrevida e mortalidade da criança e adolescente com câncer: 25 anos de experiência em uma instituição brasileira [Tese]. São Paulo (SP): Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo; 203.
27. Laks D, Longhi F, Wagner MB, Garcia PCR. Avaliação da sobrevida de crianças com leucemia linfocítica aguda tratadas com o protocolo Berlim-Frankfurt-Munique. J Pediatr. 2003;79(2):149-58
28. Walters TR, Bushore M, Simone J. Poor prognosis in Negro children with acute lymphoblastic leukemia. Cancer. 1972; 29 (1): 210-4.
29. Viana MB, Murao M, Ramos G, Oliveira HM, de Carvalho RI, de Bastos M, et al. Malnutrition as a prognostic factor in lymphoblastic leukaemia: a multivariate analysis. Arch Dis Child. 1994; 71(4):304-10. Comment in: Arch Dis Child. 1995; 72(1):98.
30. Pedrosa F, Bonilla M, Liu A, Smith K, Davis D, Ribeiro RC, Wilimans JA. Effect of malnutrition at the time of diagnosis on the survival of children treated for cancer in El Salvador and Northern Brazil. JPediatr Hematol Oncol. 2000;22(6):502-6. Comment in: J Pediatr Hematol Oncol. 2000;22(6):491-4.
31. Melo MB, Ahmad NN, Lima CS, Pagnano KB, Bordin S, Lorand-Metze I, et al. Mutations in the p53 gene in acute myeloid leukemia patients correlate with poor prognosis. Hematology. 2002; 7(1):13-9.
32. Silva ML, Ornellas de Souza MH, Ribeiro RC, Land MG, Boulhosa de Azevedo AM, Vasconcelos F, et al. Cytogenetic analysis of 100 consecutive newly diagnosed cases of acute lymphoblastic leukemia in Rio de Janeiro. Cancer Genet Cytogenet. 2002; 137(2):85-90.
33. Instituto Nacional de Câncer [homepage na Internet]. Rio de Janeiro (Brasil): Instituto Nacional de Câncer; c1996-2008 [citado em 2008 Out 17]. Origem das informações; [aproximadamente 8 telas] . Disponível em: <http://www.inca.gov.br/cgi/notatecnica11012007.pdf>

34. Pombo-de-Oliveira MS, Koifman S; Brazilian Collaborative Study Group of Infant Acute Leukemia. Infant acute leukemia and maternal exposures during pregnancy. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2006;15(12):2336-41.  
Comment in: *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2006;15(12):2331.
35. Koifman S, Pombo-de-Oliveira MS; Brazilian Collaborative Study Group of Infant Acute Leukemia. Highbirth weight as an important risk factor for infant leukemia. *Br J Cancer.* 2008;98(3):664-7.
36. Brandalise S, Odone V, Pereira W, Andréa M, Zanichelli M, Aranega V. Treatment results of three consecutive Brazilian cooperative childhood ALL protocols: GBTLI-80, GCBTLI-82 and -85. ALLBrazilian Group. *Leukemia.* 1993;7 Suppl 2:S142-5.
37. Brandalise SR. Comparison of intermittent versus continuous methotrexate plus 6-MP in maintenance regimen for standard risk acute lymphoblastic leukemia in children (GBTLI ALL-99). *J Clin Oncol (Meeting Abstracts).* 2007;25 Suppl 18:S9512
38. Campos A, Pochman M, Amorin R, Silva R, editores. *Altas da exclusão social no Brasil.* 2a ed. São Paulo: Cortez; 2004. vol 2.
39. Ribeiro KCB, Lopes LF, de Camargo B. Trends in childhood leukemia mortality in Brazil and correlation with social inequalities. *Cancer.* 2007; 110(8):1823-31.
40. Ries LAG, Smith MA, Gurney JG, eds. *Cancer incidence and survival among children and adolescents: United States SEER program 1975-1995.* Bethesda, MD: National Cancer Institute, SEER Program, 1999. NIH Pub. No. 99-4649.
41. Pui CH, Robison LL, Look AT. Acute lymphoblastic leukaemia. *Lancet* 2008;371: 1030-1043
42. Zwaan MC, Reinhardt D, Hitzler J, et al. Acute leukemias in children with Down syndrome. *Pediatr Clin North Am* 2008;55:53–70, x.
43. Hasle H, Clemmensen IH, Mikkelsen M. Risks of leukemia and solid tumours in individuals with Down's syndrome. *Lancet* 2000;355:165-169.
44. Avet-Loiseau H, Mechinaud F, Harousseau JL. Clonal hematologic disorders in Down syndrome. A review. *J Pediatr Hematol Oncol* 1995;17:19–24.
45. Hasle H. Pattern of malignant disorders in individuals with Down's syndrome. *Lancet Oncol* 2001;2:429–436.

46. Linabery AM, Blair CK, Gamis AS, et al. Congenital abnormalities and acute leukemia among children with Down syndrome: a Children's Oncology Group study. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2008;17:2572–2577.
47. Bercovich D, Ganmore I, Scott LM, et al. Mutations of JAK2 in acute lymphoblastic leukaemias associated with Down's syndrome. *Lancet* 2008;372:1484–1492.
48. Whitlock JA, Sather HN, Gaynon P, et al. Clinical characteristics and outcome of children with Down syndrome and acute lymphoblastic leukemia: a Children's Cancer Group study. *Blood* 2005;106:4043–4049.
49. Arico M, Ziino O, Valsecchi MG. Acute lymphoblastic leukemia and Down syndrome: presenting features and treatment outcome in the experience of the Italian Association of Pediatric Hematology and Oncology (AIEOP). *Cancer* 2008; 113:515–521.
50. Wagner JE, Tolar J, Levrán O. Germline mutations in BRCA2: shared genetic susceptibility to breast cancer, early onset leukemia, and Fanconi anemia. *Blood* 2004;103:3226–3229.
51. Shearer P, Parham D, Kovnar E, et al. Neurofibromatosis type I and malignancy: review of 32 pediatric cases treated at a single institution. *Med Pediatr Oncol* 1994;22:78–83.
52. Killen MW, Stults DM, Adachi N, et al. Loss of Bloom syndrome protein destabilizes human gene cluster architecture. *Hum Mol Genet* 2009;18(18):3417–3428.
53. Hasle H, Møllemaard A, Nielsen J, et al. Cancer incidence in men with Klinefelter syndrome. *Br J Cancer* 1995;71:416–420.
54. Wiemels J, Kang M, Greaves M. Backtracking of leukemic clones to birth. *Methods Mol Biol* 2009;538:7–27.
55. Ford AM, Ridge SA, Cabrera ME, et al. In utero rearrangements in the trithorax-related oncogene in infant leukaemias. *Nature* 1993;363:358–360.
56. Mullighan CG, Goorha S, Radtke I, et al. Genome-wide analysis of genetic alterations in acute lymphoblastic leukaemia. *Nature* 2007;446:758–764.
57. Papaemmanuil E, Hosking FJ, Vijayakrishnan J, et al. Loci on 7p12.2, 10q21.2 and 14q11.2 are associated with risk of childhood acute lymphoblastic leukemia. *Nat Genet* 2009;41:1006–1010.

58. Rivard C, Guiguet M. Family history of hematopoietic and other cancers in children with acute lymphoblastic leukemia. *Cancer Detect Prev* 2004;28:83-87.
59. Greaves MF, Maia AT, Wiemels JL, et al. Leukemia in twins: lessons in natural history. *Blood* 2003; 102:2321–2333.
60. Moloney WC. Leukemia in survivors of atomic bombing. *N Engl J Med* 1955; 253:88–90.
61. National Research Council. Health Effects of Low Dose Irradiation. National Academic Press 1990:352–354.
62. Neglia JP, Robison LL. Epidemiology of the childhood acute leukemias. *Pediatr Clin North Am* 1988;35:675–692.
63. Bone CM, Hsieh GH. The risk of carcinogenesis from radiographs to pediatric orthopaedic patients. *J Pediatr Orthop* 2000;20:251–254.
64. Buffler PA, Kwan ML, Reynolds P, et al. Environmental and genetic risk factors for childhood leukemia: appraising the evidence. *Cancer Invest* 2005; 23:60–75.
65. Tucker MA, Meadows AT, Boice JD Jr, et al. Leukemia after therapy with alkylating agents for childhood cancer. *J Natl Cancer Inst* 1987;78:459–464.
66. Greaves M, Buffler PA. Infections in early life and risk of childhood ALL. *Br J Cancer* 2009;100:863
67. Greaves MF. Biological models for leukaemia and lymphoma. *IARC Sci Publ* 2004: 351-372
68. Greaves M, Buffler PA. Infections in early life and risk of childhood ALL. *Br J Cancer* 2009;100:863
69. McClain KL, Leach CT, Jenson HB, *et al.* Association of Epstein-Barr virus with leiomyosarcomas in children with AIDS. *N Engl J Med* 1995;332:12–18.
70. Felix CA, Reaman GH, Korsmeyer SJ, *et al.* Immunoglobulin and T cell receptor gene configuration in acute lymphoblastic leukemia of infancy. *Blood* 1987;70:536-541
71. Konior GS, Leventhal BG. Immunocompetence and prognosis in acute leukemia. *Semin Oncol* 1976;3:283–288.
72. Mustafa MM, Buchanan GR, Winick NJ, *et al.* Immune recovery in children with malignancy after cessation of chemotherapy. *J Pediatr Hematol Oncol* 1998;20: 451-457

73. Kasprzyk A, Harrison CJ, Secker-Walker LM. Investigation of clonal involvement of myeloid cells in Philadelphia-positive and high hyperdiploid acute lymphoblastic leukemia. *Leukemia* 1999;13:2000-2006.
74. Bacher U, Haferlach C, Schnittger S, Kern W, Ott MM, Haferlach T. [Diagnostics of acute leukemias: interaction of phenotypic and genetic methods]. *Pathologe*. 2012 Nov;33(6):528-38.
75. Laura Villarreal-Martínez, José Carlos Jaime-Pérez, Marisol Rodríguez-Martínez, Oscar González-Llano, and David Gómez-Almaguer. Acute lymphoblastic leukemia of childhood presenting as aplastic anemia: report of two cases. *Rev Bras Hematol Hemoter*. 2012; 34(2): 165–167.
76. Pui CH, Behm FG, Singh B, et al. Heterogeneity of presenting features and their relation to treatment outcome in 120 children with T-cell acute lymphoblastic leukemia. *Blood* 1990;75:174-179
77. Steinherz PG, Gaynon PS, Breneman JC, et al. Treatment of patients with acute lymphoblastic leukemia with bulky extramedullary disease and T-cell phenotype or other poor prognostic features: randomized controlled trial from the Children's Cancer Group. *Cancer* 1998;82:600-612
78. Lee RG et al. *Wintrobe Hematologia Clínica*. 12th. ed. São Paulo: Manole, 2008
79. Belurkar S, Mantravadi H, Manohar C, Kurien A. Correlation of morphologic and cytochemical diagnosis with flow cytometric analysis in acute leukemia. *J Cancer Res Ther*. 2013 Jan-Mar;9(1):71-9.
80. Pui CH; Evans W. *Acute Lymphoblastic Leukemia*. *New England Journal of Medicine*, v.339, 1998. p. 605-615.
81. Farias MG.; Castro SM. Diagnóstico laboratorial das leucemias linfóides agudas. *Jornal Brasileiro de Patologia e Medicina Laboratorial*, v.40, n.2, p. 91-98, 2004
82. Pui CH, Rubnitz JE, Hancock ML, et al. Reappraisal of the clinical and biologic significance of myeloid-associated antigen expression in childhood acute lymphoblastic leukemia. *J Clin Oncol* 1998; 16:3768–3773.
83. Borowitz MJ, Chan JKC. B lymphoblastic leukaemia/lymphoma with recurrent genetic abnormalities. In: WHO classification of tumours of haematopoietic and lymphoid tissues. Lyon, France: IARC Press, 2008:171–175.

84. Swerdlow SH, Campo E, Harris NL, et al., eds. WHO classification of tumours of haematopoietic and lymphoid tissues. Lyon, France: IARC Press, 2008
85. Vardiman JW, Thiele J, Arber DA, et al. The 2008 revision of the WHO classification of myeloid neoplasms and acute leukemia: rationale and important changes. *Blood* 2009; 114:937-951.
86. Heerema NA, Arthur DC, Sather H, et al. Cytogenetic features of infants less than 12 months of age at diagnosis of acute lymphoblastic leukemia: impact of the 11q23 breakpoint on outcome: a report of the Childrens Cancer Group. *Blood* 1994;83:2274–2284.
87. Heerema NA, Sather HN, Ge J, et al. Cytogenetic studies of infant acute lymphoblastic leukemia: poor prognosis of infants with t(4;11)—a report of the Children's Cancer Group. *Leukemia* 1999;13:679–686.
88. Mirro J JR, Kitchingman G, Behm FG, et al. T cell differentiation stages identified by molecular and immunologic analysis of the T cell receptor complex in childhood lymphoblastic leukemia. *Blood* 1987;69:908-912.
89. Armstrong SA, Mabon ME, Silverman LB, et al. FLT3 mutations in childhood acute lymphoblastic leukemia. *Blood* 2004;103:3544–3546.
90. Romana SP, Mauchauffe M, Le Coniat M, et al. The t(12;21) of acute lymphoblastic leukemia results in a tel-AML1 gene fusion. *Blood* 1995; 85:3662–3670.
91. Raynaud S, Mauvieux L, Cayuela JM, et al. TEL/AML1 fusion gene is a rare event in adult acute lymphoblastic leukemia. *Leukemia* 1996; 10:1529–1530.
92. Pui CH, Rubnitz JE, Hancock ML, et al. Reappraisal of the clinical and biologic significance of myeloid-associated antigen expression in childhood acute lymphoblastic leukemia. *J Clin Oncol* 1998; 16:3768–3773.
93. Borkhardt A, Cazzaniga G, Viehmann S, et al. Incidence and clinical relevance of TEL/AML1 fusion genes in children with acute lymphoblastic leukemia enrolled in the German and Italian multicenter therapy trials: Associazione Italiana Ematologia Oncologia Pediatrica and the Berlin-Frankfurt-Munster Study Group. *Blood* 1997; 90:571-577
94. Borowitz MJ, Rubnitz J, Nash M, et al. Surface antigen phenotype can predict TEL-AML1 rearrangement in childhood B-precursor ALL: a Pediatric Oncology Group study. *Leukemia* 1998; 12:1764–1770.

95. Whitehead VM, Vuchich MJ, Lauer SJ, et al. Accumulation of high levels of methotrexate polyglutamates in lymphoblasts from children with hyperdiploid (greater than 50 chromosomes) B-lineage acute lymphoblastic leukemia: a Pediatric Oncology Group study. *Blood* 1992;80:1316–1323.
96. Schultz KR, Pullen DJ, Sather HN, et al. Risk- and response-based classification of childhood B-precursor acute lymphoblastic leukemia: a combined analysis of prognostic markers from the Pediatric Oncology Group (POG) and Children's Cancer Group (CCG). *Blood* 2007;109:926–935.
97. Crist WM, Carroll AJ, Shuster JJ, et al. Poor prognosis of children with pre-B acute lymphoblastic leukemia is associated with the t(1;19)(q23;p13): a Pediatric Oncology Group study. *Blood* 1990;76:117–122.
98. Hunger SP, Galili N, Carroll AJ, et al. The t(1;19)(q23;p13) results in consistent fusion of E2A and PBX1 coding sequences in acute lymphoblastic leukemias. *Blood* 1991;77:687–693.
99. Schneider NR, Carroll AJ, Shuster JJ, et al. New recurring cytogenetic abnormalities and association of blast cell karyotypes with prognosis in childhood T-cell acute lymphoblastic leukemia: a Pediatric Oncology Group report of 343 cases. *Blood* 2000;96:2543–2549.
100. Pillozzi E, Pulford K, Jones M, et al. Co-expression of CD79a (JCB117) and CD3 by lymphoblastic lymphoma. *J Pathol* 1998;186:140–143.
101. Schneider NR, Carroll AJ, Shuster JJ, et al. New recurring cytogenetic abnormalities and association of blast cell karyotypes with prognosis in childhood T-cell acute lymphoblastic leukemia: a Pediatric Oncology Group report of 343 cases. *Blood* 2000;96:2543–2549.
102. Vardiman JW, Thiele J, Arber DA, Brunning Rd, Borowitz MJ, Porwit A, Harris NL, Le Beau MM, Hellstrom-lindberg E, Tefferi A, Bloomfield CD. The 2008 revision of the world health organization (who) classification of myeloid neoplasms and acute leukemia: rationale and important changes. *Blood* <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19357394>. 2009 Jul 30;114(5):937-51.

103. Smith M, Arthur D, Camitta B, Carroll AJ, Crist W, Gaynon P, Gelber R, Heerema N, Korn EL, Link M, Murphy S, Pui CH, Pullen J, Reamon G, Sallan SE, Sather H, Shuster J, Simon R, Trigg M, Tubergen D, Uckun F, Ungerleider R. Uniform approach to risk classification and treatment assignment for children with acute lymphoblastic leukemia. *J Clin Oncol.* 1996 Jan;14(1):18-24.
  
104. Sociedade Brasileira de Oncologia Pediatrica . Protocolo de Tratamento da Leucemia Linfóide Aguda na Infância-GBTLI-LLA-2009. Campinas; 2009.
105. Conter, V, Arico, M, Valsecchi, MG, Rizzari, C, Testi A, Miniero R, Di Tullio, MT, Lo NL, Pession A, Rondelli R, Messina C, Santoro N, Mori PG, De Rossi G, Tamaro P, Silvestri D, Biondi A, Basso G & Masera G. Intensive BFM chemotherapy for childhood ALL: interim analysis of the AIEOP-ALL91 study. *Associazione Italiana Ematologia Oncologia Pediatrica. Haematologica*, 1998; 83, 791–799.
106. Sociedade Brasileira de Oncologia Pediatrica . Protocolo de Tratamento da Leucemia Linfóide Aguda na Infância-GBTLI-LLA-1999. Campinas ; 2000.
107. Paolucci G, Vecchi V, Favre C, Miniero R, Madon E, Pession A, Rondelli R, Rossi G, Lo Nigro L., Porta F, Santoro N, Indolfi P, Basso G, Conter V, Arico M. Treatment of childhood acute lymphoblastic leukemia Long-term results of the AIEOP-ALL 87 study. *Haematology*. 2001;86; 478-84.
108. Hunger SP, Sung L, Howard SC: Treatment strategies and regimens of graduated intensity for childhood acute lymphoblastic leukemia in low-income countries. A proposal. *Pediatr Blood Cancer* 52:559-565,2009
109. V H J Van der Velden, L Corral, M G Valsecchi, M W J C Jansen, P De Lorenzo, G Cazzaniga, E R Panzer-Grümayer, M Schrappe, A Schrauder, C Meyer, R Marschalek, L L Nigro, M Metzler, G Basso, G Mann, M L Den Boer, A Biondi, R Pieters and J J M Van Dongen. Prognostic significance of minimal residual disease in infants with acute lymphoblastic leukemia treated within the Interfant-99 protocol Prognostic significance of MRD in infant ALL. *Leukemia* 23, 1073-1079 (June 2009)

110. Moricke A, Zimmermann M, Reiter A, Gadner H, Odenwald E, Harbott J, et al. Prognostic impact of age in children and adolescents with acute Lymphoblastic leukemia: data from the trials ALL-BFM 86, 90, and 95. *Klin Padiatr.* 2005 Nov-Dec;217(6):310-20. Yanmin Z., He H., Guoqing W. Novel agents and biomarkers for acute lymphoid leukemia *Journal of Hematology & Oncology* 2013, 6:40
111. Campana D. Minimal residual disease in acute lymphoblastic leukemia. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program.* 2010;2010:7-12.
112. Mejstříková E, Fronková E, Kalina T, Omelka M, Batinić D, Dubravčić K, Pospíšilová K, Vásková M, Luria D, Cheng SH, Ng M, Leung Y, Kappelmayer J, Kiss F, Izraeli S, Stark B, Schrappe M, Trka J, Starý J, Hrusák O. Detection of residual B precursor lymphoblastic leukemia by uniform gating flow cytometry. *Pediatr Blood Cancer.* 2010 Jan;54(1):62-70.
113. Borowitz MJ, Devidas M, Hunger SP, Bowman WP, Carroll AJ, Carroll WL, Linda S, Martin PL, Pullen DJ, Viswanatha D, Willman CL, Winick N, Camitta BM; Clinical significance of minimal residual disease in childhood acute lymphoblastic leukemia and its relationship to other prognostic factors: Children's Oncology Group Blood. 2008 Jun 15;111(12):5477-85.
114. Pui CH, Campana D. New definition of remission in childhood acute lymphoblastic leukemia. *Leukemia* 2000;14:783-785.
115. Frei E III, Karon M, Levin RH, et al. The effectiveness of combinations of antileukemic agents in inducing and maintaining remission in children with acute leukemia. *Blood* 1965;26:642-656
116. Schrappe M, Reiter A, Riehm H. cyto reduction and prognosis in childhood acute lymphoblastic leukemia. *J Clin Oncol* 1996;14:2403-2406.
117. Pui CH, Campana D, Pei D, et al. Treating childhood acute leucemia without cranial irradiation. *N Engl J Med* 2009;360:2730-2741.
118. Aur RJ, Simone JV, Hustu HO, et al. A comparative study of central nervous system irradiation and intensive chemotherapy early in remission of childhood acute lymphoblastic leukemia. *Cancer* 1972;29:381-389.

119. Harris MB, Shuster JJ, Pullen DJ, et al. Consolidation therapy with antimetabolite-based therapy in standard-risk acute lymphoblastic leukemia of childhood: a Pediatric Oncology Group Study. *J Clin Oncol* 1998;16:2840-2847
120. Frei E III. Acute leukemia in children. Model for the development of scientific methodology for clinical therapeutic research in cancer. *Cancer* 1984; 53:2013- 2025.
121. Barreto LHS. Estudo de sobrevida em crianças portadoras de leucemia linfoblastica aguda. [dissertação de mestrado]. Salvador: Universidade Federal da Bahia;2001
122. Leite EP, Muniz MTC, Azevedo ACA, Souto FR, Maia ACL, Gondim CMF, Bandeira FMGC, Melo RAM. Prognostic factors in children and adolescents with acute lymphoblastic leucemia. *Rev. Bras. Saúde Matern Infant.* Recife,7(4):413-421,out/dez.2007.
123. Reis RS, Camargo B, Santos MO, Oliveira JM, Silva FA, Pombo-de-Oliveira MS. Childhood leucemia incidence in Brazil according to diferent geografic regions. *Pediatric Blood Cancer.*2011;56: 58-64.
124. Pereira WV. Aspectos epidemiológicos, biotipologia e evolução do tratamento da leucemia linfocitica aguda na infância e adolescência no Rio Grande do Sul. [Tese de Doutorado].São Paulo. Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo. Departamento de Pediatria; 2010
- 125.Hargrave, D.R., Hann, I.M., Richards, S.M., Hill, F.G., Lilleyman, J.S.,Kinsey, S., Bailey, C.C., Chessells, J.M., Mitchell, C. & Eden, O.B. Progressive reduction in treatment-related deaths in Medical Research Council childhood lymphoblastic leukemia trials from1980 to 1997 (UKALL VIII, X and XI). *British Journal of Haematology*,112, 293–299.

126. Pui, C.H., Boyett, J.M., Rivera, G.K., Hancock, M.L., Sandlund, J.T., Ribeiro, R.C., Rubnitz, J.E., Behm, F.G., Raimondi, S.C., Gajjar, A., Razzouk, B., Campana, D., Kun, L.E., Relling, M.V. & Evans, W.E. Long-term results of Total Therapy studies 11, 12 and 13A for childhood acute lymphoblastic leukemia at St Jude Children's Research Hospital. *Leukemia*. 2000 Dec; 14(12): 2286–2294.
127. Christensen MS, Heyman M, Möttönen M, Zeller B, Jonmundsson G, Hasle H; Nordic Society of Paediatric Haematology and Oncology (NOPHO). Treatment-related death in childhood acute lymphoblastic leukaemia in the Nordic countries: 1992-2001 *Br J Haematol*. 2005 Oct;131(1):50-8.
128. Richard H. Ko, Lingyun Ji, Phillip Barnette, Bruce Bostrom, Raymond Hutchinson, Elizabeth Raetz, Nita L. Seibel, Clare J. Twist, Elena Eckroth, Richard Sposto, Paul S. Gaynon, and Mignon L. Loh. Outcome of Patients Treated for Relapsed or Refractory Acute Lymphoblastic Leukemia: A Therapeutic Advances in Childhood Leukemia Consortium Study *Journal of Clinical Oncology*. 28(4). February 1 2010
129. Pedrosa F., Lins M. Leucemia linfóide aguda: uma doença curável. *Rev. bras. saúde matern. infant.*, Recife, 2 (1): 63-68, jan. - abril, 2002

## APENDICES

### Apêndice I – Questionário de coleta e dados

1 – Identificação - \_\_\_\_\_

2 – Informações Sócio-demográficas

Data Nascimento - \_\_/\_\_/\_\_\_\_ idade –

Raça - Branca ( ) Não Branca ( )

3 – Procedência

Cidade - \_\_\_\_\_ Estado - \_\_\_\_\_ País - \_\_\_\_\_

4 – Dados Relacionados à Leucemia

Diagnóstico - LLA ( ) LMA ( ) LMC ( )

Data do Diagnóstico - \_\_/\_\_/\_\_\_\_ Idade ao Diagnóstico - \_\_\_\_\_

5 – Dados do Hemograma ao diagnóstico

Hemoglobina - \_\_\_\_ ; Leucócitos- \_\_\_\_ ; Plaquetas- \_\_\_\_\_

6 – Status do Líquor - positivo ( ) negativo ( )

7 – Protocolo de Tratamento

GBTLI 99 ( ) BFM 83 ( ) BFM 95 ( )

8 - Imunofenotipagem - LLA – B calla positivo ( ) ; LLA – B calla negativo ( )

9 – Biologia Molecular –

10 – Citogenética –

11 – Início de Tratamento - \_\_/\_\_/\_\_\_\_

12 – Término de Tratamento - \_\_/\_\_/\_\_\_\_

13 – Recidiva - Medula Óssea ( ) Líquor ( ) MO e Líquor ( ) extra medular ( )

14 – Data da Recidiva - \_\_/\_\_/\_\_\_\_

15 – Status Atual - RCC ( ) ; Recidiva Vivo em RCC ( ) ; Recidiva Óbito ( ) ; Óbito ( )

Data do Óbito - \_\_/\_\_/\_\_\_\_

16 – Causa do Óbito – Recidiva ( ) ; Infecção Indução ( ) ; Infecção ( ) ;

## Apendice II – Aprovação do comitê de ética e pesquisa

|                                                                                                                                                                                                                                                                           |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <div style="display: flex; justify-content: space-between; align-items: center;"> <div style="text-align: center;"> <b>UFMS</b> </div> <div style="text-align: right;">  </div> </div> |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|

### PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

#### DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

**Título da Pesquisa:** Estudo Epidemiológico dos casos de Leucemia Linfóide Aguda nas crianças e adolescentes tratados no Centro de Tratamento Oncohematológico Infantil - CETOHI, do Hospital Regional de Mato Grosso do Sul

**Pesquisador:** MARCELO DOS SANTOS SOUZA

**Área Temática:**

**Versão:** 2

**CAAE:** 17058813.1.0000.0021

**Instituição Proponente:** Universidade Federal de Mato Grosso do Sul - UFMS

**Patrocinador Principal:** Financiamento Próprio

#### DADOS DO PARECER

**Número do Parecer:** 355.036

**Data da Relatoria:** 08/08/2013

#### Apresentação do Projeto:

O estudo é retrospectivo e do tipo série de casos de pacientes tratados no CETOHI/ HRMS, Campo Grande / MS, portadores de Leucemia Linfoblástica Aguda, na faixa etária de 0 a 18 anos, no período de janeiro de 2000 a dezembro de 2012.

Neste período foram diagnosticados 185 casos novos de LLA. O CETOHI é o Centro de Tratamento Oncohematológico Infantil do Hospital Regional de Mato grosso do Sul e recebe em torno de 90% dos casos de câncer infanto juvenil diagnosticados no Estado.

Oitenta e cinco por cento dos casos de LLA foram tratados com o protocolo do Grupo Brasileiro de Tratamento de Leucemia na Infância GBTLI 99, portando também faremos uma comparação dos resultados deste estudo.

As variáveis analisadas são : idade ; leucometria, Hemoglobina e plaquetas ao diagnóstico; líquor; imunofenótipo( subclassificação imunofenotípica da LLA B ; LLA T; genética ) biologia molecular e citogenética ao diagnóstico); grupo de risco ; taxa de remissão; recaída; sobrevida livre de eventos;

|                                                                |                                |                                       |                        |
|----------------------------------------------------------------|--------------------------------|---------------------------------------|------------------------|
| <b>Endereço:</b> Pró Reitoria de Pesquisa e Pós Graduação/UFMS |                                |                                       |                        |
| <b>Bairro:</b> Caixa Postal 549                                |                                |                                       | <b>CEP:</b> 79.070-110 |
| <b>UF:</b> MS                                                  | <b>Município:</b> CAMPO GRANDE |                                       |                        |
| <b>Telefone:</b> ( (67) 33)45-7-187                            | <b>Fax:</b> ((67) 33)45-7-187  | <b>E-mail:</b> bioetica@propp.ufms.br |                        |

UFMS



Continuação do Parecer: 355.036

sobrevida global; óbito, local de origem ( Campo Grande ou cidades do interior); abandono do tratamento.

**Objetivo da Pesquisa:**

Caracterizar os pacientes infanto-juvenil de 0 a 18 anos tratados no Centro de tratamento OncoHematológico Infantil/ CETOHI/HRMS portadores de leucemia linfóide aguda do ponto de vista clínico epidemiológico, bem como determinar os fatores que interferiram na sobrevida.

**Objetivo Secundário:**

Estas informações além de identificar características locais de apresentação da doença, permite avaliar os resultados do tratamento em uma instituição pública de referência, contribuindo no conhecimento da assistência à criança e adolescente com câncer no Estado de Mato Grosso do Sul e no Brasil.

**Avaliação dos Riscos e Benefícios:**

Não há riscos inerentes a participação posto tratar-se de pesquisa retrospectiva sobre base de dados secundários. Os benefícios são inerentes à compreensão da epidemiologia da doença, a taxa de sucesso do tratamento e outras variáveis e contribuirão para a melhoria do tratamento

**Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:**

Trata-se de pesquisa relevante e conduzida por profissional da área técnica. O cronograma compatível. Não foram detectados conflitos de interesse.

**Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:**

O pesquisador solicita dispensa de utilização do TCLE, o que foi aceito. Não há previsão de orçamento posto que o estudo é documental. Foi anexado ao protocolo em atendimento a diligência por nós solicitada a autorização institucional do CETOHI.

**Recomendações:**

Nada consta.

**Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:**

Não há óbices do ponto de vista ético que impeçam a sua aprovação. Somos de parecer favorável a aprovação e desta forma submetemo-lo novamente a plenária.

**Situação do Parecer:**

Aprovado

Endereço: Pró Reitoria de Pesquisa e Pós Graduação/UFMS

Bairro: Caixa Postal 549

CEP: 79.070-110

UF: MS

Município: CAMPO GRANDE

Telefone: ( (67) 33)45-7-187

Fax: ((67) 33)45-7-187

E-mail: bioetica@propp.ufms.br

UFMS



Continuação do Parecer: 355.036

**Necessita Apreciação da CONEP:**

Não

**Considerações Finais a critério do CEP:**

CAMPO GRANDE, 09 de Agosto de 2013

---

**Assinador por:**  
**Edilson dos Reis**  
**(Coordenador)**

**Endereço:** Pró Reitoria de Pesquisa e Pós Graduação/UFMS  
**Bairro:** Caixa Postal 549 **CEP:** 79.070-110  
**UF:** MS **Município:** CAMPO GRANDE  
**Telefone:** ( (67) 33)45-7-187 **Fax:** ((67) 33)45-7-187 **E-mail:** bioetica@propp.ufms.br