



**UNIVERSIDADE FEDERAL DE SERGIPE  
CENTRO DE CIÊNCIAS BIOLÓGICAS E DA SAÚDE  
DEPARTAMENTO DE MEDICINA**

**CAROLINA GOTARDO ALENCAR**

**SOBREVIDA E FATORES DE RISCO PARA MORTALIDADE NA LEUCEMIA  
LINFOBLÁSTICA AGUDA PEDIÁTRICA EM UM SERVIÇO PÚBLICO DE  
REFERÊNCIA NO NORDESTE DO BRASIL**

**ARACAJU**

**2019**

**CAROLINA GOTARDO ALENCAR**

**SOBREVIDA E FATORES DE RISCO PARA MORTALIDADE NA LEUCEMIA  
LINFOBLÁSTICA AGUDA PEDIÁTRICA EM UM SERVIÇO PÚBLICO DE  
REFERÊNCIA NO NORDESTE DO BRASIL**

Monografia apresentada à Universidade Federal de Sergipe como requisito parcial à conclusão da graduação de Medicina do Centro de Ciências Biológicas e da Saúde.

Orientadora: Prof.<sup>a</sup> Dr.<sup>a</sup> Rosana Cipolotti

**ARACAJU**

**2019**

**CAROLINA GOTARDO ALENCAR**

**SOBREVIDA E FATORES DE RISCO PARA MORTALIDADE NA LEUCEMIA  
LINFOBLÁSTICA AGUDA PEDIÁTRICA EM UM SERVIÇO PÚBLICO DE  
REFERÊNCIA NO NORDESTE DO BRASIL**

Monografia apresentada à Universidade Federal de Sergipe como requisito parcial à conclusão da graduação de Medicina do Centro de Ciências Biológicas e da Saúde.

---

**Autora: Carolina Gotardo Alencar**

---

**Orientadora: Prof.<sup>a</sup> Dr.<sup>a</sup> Rosana Cipolotti**

**CAROLINA GOTARDO ALENCAR**

**SOBREVIDA E FATORES DE RISCO PARA MORTALIDADE NA LEUCEMIA  
LINFOBLÁSTICA AGUDA PEDIÁTRICA EM UM SERVIÇO PÚBLICO DE  
REFERÊNCIA NO NORDESTE DO BRASIL**

Monografia apresentada à Universidade Federal de Sergipe como requisito parcial à conclusão da graduação de Medicina do Centro de Ciências Biológicas e da Saúde.

Aprovada em: \_\_\_\_ de \_\_\_\_\_ de \_\_\_\_

**BANCA EXAMINADORA**

---

Universidade Federal de Sergipe

---

Universidade Federal de Sergipe

---

Universidade Federal de Sergipe

A tia Dora, que me foi amor.

E ao Matheus, aprendizado.

## AGRADECIMENTOS

A Deus, por todas as bênçãos diárias, pelo encerramento de mais um ciclo e pelo sonho, agora tão perto de se tornar realidade.

Aos meus pais, Sandra e Leomar, e às minhas irmãs, Beatriz e Ana Paula. Vocês são minha base, conforto e paz; a razão da minha vida e do que sou. Obrigada por me apoiarem e vibrarem comigo por cada pequena conquista. É tudo por vocês!

A Mel, que insistiu em estar ao meu lado sempre que precisei me isolar. Poucas coisas no mundo se comparam a tamanha lealdade.

À Prof.<sup>a</sup> Dr.<sup>a</sup> Rosana Cipelotti, minha orientadora e grande exemplo – de profissional e de ser humano –, por ter me acolhido com tanto carinho e paciência, tornando a execução desse trabalho, embora desafiadora, tão empolgante e prazerosa.

A Leyla Manoella, mulher forte, corajosa, resolutiva, doce e paciente, que foi um grande presente do grupo de pesquisa. Minha eterna gratidão pelo companheirismo, fundamental para o desenvolvimento da monografia.

Ao meu grande amigo Wallace Marcelo, que foi parceiro durante todo o processo, me tranquilizou em todas as vezes que me desesperei e sofri comigo por aquele que foi o momento mais doloroso da pesquisa. Ter Wallace na vida é privilégio!

Aos meus amigos Átala, Flávia, Ionara, Lucas, Renan, Thaila e Wallace, a família que eu escolhi. Obrigada por fazerem de nós o melhor time que há – porque a união é o que nos impulsiona. Sorte a minha de poder compartilhar com vocês as dores e delícias dessa caminhada.

## LISTA DE TABELAS

### ARTIGO ORIGINAL

<b>Tabela 1.</b> Características demográficas e clínicas dos integrantes da coorte ao diagnóstico. .42	42
<b>Tabela 2.</b> Características socioeconômicas dos integrantes da coorte ao diagnóstico.....42	42
<b>Tabela 3.</b> Desfechos estudados para os pacientes desta coorte.....43	43
<b>Tabela 4.</b> Associação das características demográficas, clínicas e socioeconômicas dos pacientes estudados com a mortalidade geral e na indução.....44	44
<b>Tabela 5.</b> Avaliação do risco relativo das variáveis demográficas, clínicas e socioeconômicas para ocorrência de óbitos na coorte estudada. ....45	45
<b>Tabela 6.</b> Avaliação da sobrevida global em 3 anos para os pacientes da coorte em relação a algumas variáveis estudadas. ....46	46
<b>Tabela 7.</b> Análise multivariada dos fatores de risco para SG (3 anos). ....46	46

## LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

AR	Alto Risco
CF-DRM	Doença Residual Mínima por Citometria de Fluxo
D8	Dia 8 da Terapia de Indução
D15	Dia 15 da Terapia de Indução
D35	Dia 35 da Terapia de Indução
DRM	Doença Residual Mínima
GBTLI	Grupo Brasileiro de Tratamento da Leucemia da Infância
GBTLI – 09	Grupo Brasileiro de Tratamento da Leucemia da Infância – 2009
GBTLI – 93	Grupo Brasileiro de Tratamento da Leucemia da Infância – 1993
GBTLI – 99	Grupo Brasileiro de Tratamento da Leucemia da Infância – 1999
HIV	Vírus da Imunodeficiência Humana
LLA	Leucemia Linfoblástica Aguda
LLA-B	Leucemia Linfoblástica Aguda de células B
LLA-T	Leucemia Linfoblástica Aguda de células T
PCR	Reação em Cadeia da Polimerase
Ph+	Cromossomo Philadelphia Positivo
RB	Risco Baixo
RIL	Respondedor Inicial Lento
RIR	Respondedor Inicial Rápido
SG	Sobrevida Global
SLE	Sobrevida Livre de Eventos
SNC	Sistema Nervoso Central
TdT	Desoxinucleotidil Transferase

## SUMÁRIO

<b>1. LEUCEMIA LINFOBLÁSTICA AGUDA</b> .....	10
<b>1.1. Epidemiologia</b> .....	11
<b>1.2. Apresentação clínica e diagnóstico</b> .....	12
<b>1.3. Tratamento</b> .....	14
1.3.1. Protocolo do GBTLI – 2009 .....	15
1.3.1.1. Etapas do tratamento.....	16
1.3.1.1.1. Indução da remissão .....	16
1.3.1.1.2. Consolidação e intensificação.....	17
1.3.1.1.3. Manutenção.....	18
1.3.1.2. Doença Residual Mínima (DRM).....	18
<b>1.4. Complicações</b> .....	19
<b>1.5. Mortalidade</b> .....	24
<b>REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS</b> .....	29
<b>2. NORMAS DE PUBLICAÇÃO</b> .....	33
<b>3. ARTIGO ORIGINAL</b> .....	37

## 1. LEUCEMIA LINFOBLÁSTICA AGUDA

A leucemia linfoblástica aguda (LLA) é o câncer mais comum da infância, respondendo por 25% dos casos de neoplasia em idade pediátrica. Origina-se a partir de um distúrbio clonal de células-tronco hematopoiéticas, caracterizado por proliferação de blastos minimamente diferenciados de linhagem precursora de células B (LLA-B) – que corresponde a 85% da LLA pediátrica –, ou, menos comumente – 10% a 15% dos casos –, de linhagem precursora de células T (LLA-T). Suas manifestações clínicas decorrem do acúmulo de células linfoides malignas e pouco diferenciadas dentro da medula óssea, sangue periférico e, quando há acometimento extramedular, de locais como linfonodos, baço e fígado, de modo que há prejuízo da hematopoiese normal. Deste modo, os pacientes habitualmente apresentam anemia, fenômenos hemorrágicos e maior susceptibilidade a infecções (ALPERSTEIN; BOREN; MCNEER, 2015; HUNGER; MULLIGHAN, 2015; IACOBUCCI; MULLIGHAN, 2017; JALAL; AL-ALLAWI; AL DOSKI, 2017; SNODGRASS et al., 2018; TASIAN; LOH; HUNGER, 2015; TERWILLIGER; ABDUL-HAY, 2017).

Embora os eventos patogênicos exatos que levam ao seu desenvolvimento não sejam bem descritos, é conhecido que a LLA provavelmente seja produto da interação entre susceptibilidade genética e exposição ambiental. As alterações genéticas associadas a maior predisposição ao desenvolvimento da doença incluem as síndromes de Down e de Bloom, anemia de Fanconi e a presença de variantes polimórficas de diversos genes (ARID5B, GATA3, CEBPE e IKZF1). Outros fatores predisponentes são exposição à radiação ionizante, pesticidas, vírus como o da imunodeficiência humana (HIV) e o Epstein-Barr. Além disso, mutações genéticas raras em PAX5 e ETV6 estão relacionadas à LLA familiar. No entanto, a maioria dos casos ocorre em indivíduos previamente saudáveis (HUNGER; MULLIGHAN, 2015; TERWILLIGER; ABDUL-HAY, 2017).

Em ambos os subtipos, LLA-B e LLA-T, as lesões se iniciam a partir de alterações cromossômicas estruturais, como aneuploidia e rearranjos. Posteriormente, alterações secundárias no número de cópias do DNA somático e mutações em sequência contribuem para a leucemogênese (HUNGER; MULLIGHAN, 2015; IACOBUCCI; MULLIGHAN, 2017). As alterações variam com a idade e sua identificação é importante para diagnóstico, classificação de risco e, em alguns casos, para a definição de terapia alvo (HUNGER; MULLIGHAN, 2015; IACOBUCCI; MULLIGHAN, 2017; JALAL; AL-ALLAWI; AL DOSKI, 2017).

Na LLA-B, subtipo de melhor prognóstico, as células tumorais são positivas para desoxinucleotidil transferase (TdT) – enzima que é expressa somente em células B e T imaturas – e para certos antígenos de linhagem B, como CD19, CD22, CD20 e CD79a. Entre as alterações cromossômicas encontradas na LLA-B, assumem importância os rearranjos no gene KMT2A (MLL), frequentes em crianças abaixo de 1 ano de vida, a amplificação do cromossomo 21 (iAMP21), hipodiploidia e as fusões BCR-ABL1 (cromossomo Philadelphia) e TCF3-HLF, por se associarem a pior prognóstico. Em contrapartida, alterações como elevada hiperdiploidia (ganho de pelo menos 5 cromossomos) e fusão dos genes ETV6-RUNX1 estão relacionadas a desfechos favoráveis (ALPERSTEIN; BOREN; MCNEER, 2015; HUNGER; MULLIGHAN, 2015; IACOBUCCI; MULLIGHAN, 2017; TERWILLIGER; ABDUL-HAY, 2017).

A LLA de células T compreende um subtipo mais agressivo e heterogêneo da leucemia, que requer tratamento de maior intensidade. As células, nesses casos, expressam TdT e combinações variáveis de proteínas de superfície, como CD1a, CD3, CD4, CD5, CD7 e CD8. Aproximadamente 50% dos pacientes com LLA-T possuem translocações cromossômicas que envolvem mais comumente a fusão e receptores de células T a vários oncogenes. No entanto, embora sejam conhecidas diversas alterações genéticas possivelmente encontradas na LLA-T, estas não são bem estabelecidas como fatores preditores de prognóstico, sendo mais usados para este fim a invasão do sistema nervoso central (SNC) ao diagnóstico e análise de doença residual mínima (DRM) (ALPERSTEIN; BOREN; MCNEER, 2015; NORDLUND; SYVÄNEN, 2018; TASIAN; LOH; HUNGER, 2015).

### **1.1. Epidemiologia**

A leucemia é a neoplasia mais comum em indivíduos abaixo de 20 anos de idade, com taxa de incidência de 4,9 casos para cada 100.000 crianças entre 2007 e 2011 nos Estados Unidos (BARRINGTON-TRIMIS et al., 2016). A LLA é o câncer pediátrico mais prevalente, representando de 20% a 25% de todos os cânceres e aproximadamente 80% de todas as leucemias diagnosticadas em crianças e adolescentes (KATZ et al., 2015; SIEGEL et al., 2017; SNODGRASS et al., 2018). A doença exerce grande impacto em saúde pública devido à baixa sobrevida entre adultos e à elevada média de anos potenciais de vida perdidos, que entre as crianças brasileiras está estimada em 66,5 anos. Representa, ainda, a principal causa de morte por câncer abaixo dos 20 anos de idade, com incidência anual de 3 a 4 casos por 100.000

pessoas deste grupo etário (HUNGER; MULLIGHAN, 2015; KATZ et al., 2015; SNODGRASS et al., 2018; WANG; GOMEZ; YASUI, 2017).

O pico de incidência da LLA ocorre em crianças de 1 a 4 anos de idade, (75,2 casos por 1 milhão) com maior taxa entre brancos, hispânicos e asiáticos e com mais de 50% dos casos ocorrendo em menores de 10 anos. A incidência volta a aumentar em adultos, sobretudo a partir dos 50 anos, respondendo por menos de 1% das neoplasias e aproximadamente 20% das leucemias neste grupo (KATZ et al., 2015; SIEGEL et al., 2017; SNODGRASS et al., 2018; WANG; GOMEZ; YASUI, 2017).

As taxas de incidência mais altas são descritas para o sexo masculino (38 casos por 1 milhão, *versus* 29,7/milhão no sexo feminino) e etnia hispânica (com 42,9 casos por 1 milhão), seguida de caucasianos e descendentes de africanos, além de predominarem em países desenvolvidos. A variação entre os grupos étnicos não está claramente explicada, mas as taxas mais altas em populações hispânicas podem estar relacionadas a maior suscetibilidade genética e exposição exagerada a produtos químicos domésticos ou, por parte dos pais, a produtos químicos no trabalho (BARRINGTON-TRIMIS et al., 2016; SIEGEL et al., 2017; SNODGRASS et al., 2018).

Em diversos grupos étnicos, posição socioeconômica elevada parece estar associada a maior número de casos de LLA pediátrica. No entanto, os hispânicos parecem ser exceção a esta regra, tendo os indivíduos de menor posição socioeconômica apresentado incidência de LLA maior (WANG; GOMEZ; YASUI, 2017). A doença também ocorre com maior frequência entre pessoas que vivem em áreas metropolitanas com população acima de 1 milhão de habitantes e em municípios no percentil 25 de renda mais alto (SIEGEL et al., 2017).

## **1.2. Apresentação clínica e diagnóstico**

Os sinais e sintomas da LLA podem evoluir de forma insidiosa, ao longo de meses, ou aparecer de forma aguda. As manifestações clínicas iniciais podem ser inespecíficas, como febre baixa intermitente e linfadenopatia firme e indolor (comuns em aproximadamente metade dos pacientes), perda de peso, anorexia e irritabilidade (ALPERSTEIN; BOREN; MCNEER, 2015).

Entre os sintomas associados à invasão medular, estão hematomas, equimoses ou hemorragias (em decorrência de trombocitopenia), palidez, fadiga e letargia (devido à anemia) e infecções graves (associadas à neutropenia). Em até 20% dos pacientes, é possível observar,

ao diagnóstico, infiltração leucêmica de baço (causando esplenomegalia), fígado (hepatomegalia) ou linfonodos (linfadenomegalia). É importante investigar a existência de infiltração testicular nos meninos e, sobretudo nos casos de LLA-T, a presença de massa mediastinal. O acometimento de SNC pode estar presente no momento do diagnóstico em 5% a 8% dos pacientes, e manifesta-se por sinais de hipertensão intracraniana, como papiledema, hemorragia retiniana, paralisia de nervos cranianos. As crianças menores podem apresentar dor óssea e, menos comumente, dor articular, sobretudo em membros inferiores, que podem ser intensas a ponto de acordar o paciente durante a noite e causar limitação da deambulação (HUNGER; MULLIGHAN, 2015; RAO et al., 2013; TERWILLIGER; ABDUL-HAY, 2017).

O diagnóstico da LLA é estabelecido pelo envolvimento de 25% da celularidade da medula óssea por linfoblastos. A avaliação diagnóstica inclui, ainda, leucometria com contagem diferencial, revisão de esfregaço de sangue periférico com busca de blastos leucêmicos (presentes em cerca de 90% dos pacientes ao diagnóstico), aspirado e biópsia de medula óssea para avaliação da extensão do envolvimento medular e determinação do imunofenótipo da doença e análise citogenética.

A imunofenotipagem por citometria de fluxo (CF) permite a distinção entre LLA-B e LLA-T por meio da expressão de proteínas de superfície pelas células malignas (CD19, CD22, CD20 e CD79a pelas células B e CD1a, CD3, CD4, CD5 e CD8 pelas células T). Tal diferenciação assume importância devido à maior agressividade da LLA-T e, portanto, necessidade de tratamento de alta intensidade.

A investigação complementar da doença deve incluir radiografia de tórax – para pesquisa de massa mediastinal – e punção lombar com análise do líquido cefalorraquidiano, para avaliação de comprometimento de SNC. Entre os exames laboratoriais, assumem importância as dosagens de ácido úrico, cálcio, fosfato e lactato desidrogenase, para monitoração da síndrome de lise tumoral, sobretudo em pacientes com hiperleucocitose ( $>100.000$  células/mm<sup>3</sup>) (ALPERSTEIN; BOREN; MCNEER, 2015; TERWILLIGER; ABDUL-HAY, 2017).

O diagnóstico adequado possibilita a obtenção de informações importantes para a estratificação de risco, a qual é útil na determinação do tipo, intensidade e duração ideais do tratamento. Os critérios avaliados na estratificação de risco incluem idade, leucometria, presença ou não de anormalidades citogenéticas e o estado de comprometimento leucêmico extramedular. Entre as anormalidades citogenéticas, estão as translocações cromossômicas, duplicações ou deleções de grandes segmentos de DNA e mutações pontuais em oncogenes ou

supressores tumorais. Baseado em tais alterações, os pacientes com LLA-B e LLA-T devem ser estratificados em categorias de alto, intermediário e baixo risco (HEIKAMP; PUI, 2018).

Aproximadamente 50% dos pacientes com idade menor que 10 anos terão citogenética favorável: em 25 a 30% das crianças com LLA-B, as células leucêmicas apresentam hiperdiploidia (>50 cromossomos), subtipo associado a excelente prognóstico (ALPERSTEIN; BOREN; MCNEER, 2015; HUNGER; MULLIGHAN, 2015). Outros perfis citogenéticos de baixo risco são: translocação entre os cromossomos 12 e 21 [t(12;21)], que resulta na proteína de fusão ETV6-RUNX1, trissomias do 4 e do 10 e, em LLA-T, mutações em NOTCH/FBXW7.

Em contrapartida, entre as características de alto risco, estão inclusas: presença do cromossomo Philadelphia (LLA Ph+), que é produto da translocação t(9;22), LLA Ph-like (produto de alterações do IKZF1), rearranjos envolvendo o gene MEF2D, amplificação intracromossomal do cromossomo 21 (iAMP21), translocações cromossômicas envolvendo o gene da leucemia de linhagem mista (MLL/KMT2A), hipodiploidia (<44 cromossomos), presente em 2 a 3% das crianças com LLA-B, e presença de precursores precoces de células T na LLA-T (HEIKAMP; PUI, 2018).

### 1.3. Tratamento

Na década de 50 do século passado, a LLA era considerada uma doença intratável, com taxas de sobrevida muito baixas. Porém, em alguns países, verifica-se atualmente uma sobrevida global (SG) que chega a taxas de 80% a 90% e taxas de sobrevida livre de eventos (SLE) de 79% a 82%. Esses bons resultados se devem às constantes melhorias no tratamento de suporte aos pacientes em quimioterapia e nos esquemas terapêuticos atuais, que têm como foco a terapia ajustada ao grupo de risco. O próximo passo para seu aperfeiçoamento é reduzir a toxicidade do tratamento (GANAZZA, 2014; KATO; MANABE, 2018).

Quando uma criança ou adolescente é diagnosticada com LLA, os dois fatores que inicialmente determinam o prognóstico deste paciente são sua idade e a contagem de leucócitos ao diagnóstico. Outro fator que influencia o tratamento da LLA em muitos protocolos internacionais é a citogenética, levando em consideração fatores como o número de cromossomos das células leucêmicas (hiper ou hipodiploidia) e a presença de aberrações cromossômicas específicas, associadas a melhor ou pior prognóstico, como as translocações t(12;21), formadora do gene de fusão ETV6-RUNX1, t(1;19), que forma o TCF3-PBX1 e

t(9;22), responsável pelo BCR-ABL1 (TERWILLIGER; ABDUL-HAY, 2017).

A estratificação do tratamento pode ser feita considerando-se, ainda, a resposta à quimioterapia e, mais recentemente, a avaliação da presença de DRM, que é atualmente o principal fator prognóstico em LLA pediátrica (LEE; CHO, 2017; PUI et al., 2017).

### 1.3.1. Protocolo do GBTLI – 2009

O protocolo do ano de 2009 do Grupo Brasileiro de Tratamento da Leucemia Infantil (GBTLI LLA – 09) foi elaborado tomando como base os resultados dos protocolos anteriores a ele, GBTLI LLA – 93 e LLA – 99, que já adotavam a estratégia de adequação da intensidade da quimioterapia ao grupo de risco do paciente. Dessa forma, o GBTLI – 09 permite que os pacientes com LLA sejam classificados ao diagnóstico de acordo com os critérios prognósticos de risco de recidiva definidos pelos Consensos NCI/Roma em baixo ou alto risco.

No grupo de baixo risco ao diagnóstico (BR), estão os pacientes com idade acima de um ano e abaixo de 9 anos, com leucometria inicial inferior a 50.000 células/mm<sup>3</sup>, sem acometimento leucêmico em SNC, com LLA B-derivada, ausência de achados citogenéticos de risco [t(9;22) ou fusão BCR/ABL e t(4;11) ou fusão MLL/AF4]. Diante da ausência de qualquer um desses fatores, o paciente será classificado como de alto risco de recidiva ao diagnóstico (AR).

Durante a primeira semana após o diagnóstico, é realizada uma prefase do tratamento, com administração de corticosteroide. Ao final desta etapa, no dia 8 do tratamento (D8), é avaliada a quantidade de blastos em sangue periférico, e aqueles que apresentam contagem menor que 1.000/mm<sup>3</sup> são considerados respondedores iniciais rápidos (RIR), e têm melhor prognóstico. Do contrário, pacientes com contagem de blastos superior a 1.000/mm<sup>3</sup> no D8 são considerados respondedores iniciais lentos (RIL) e, por este critério, também são estratificados em AR.

No dia 15 do tratamento (D15), após a segunda semana, é feita avaliação citomorfológica e da doença residual mínima por citometria de fluxo (CF-DRM) da medula óssea, com nova reclassificação. Os pacientes com medula óssea com menos de 5% de blastos e CF-DRM negativa ( $< 10^{-3}$ ) são incluídos no subgrupo RIR, e os que apresentem medula óssea  $\geq 5\%$  e  $< 25\%$  de blastos e CF-DRM  $> 10^{-3}$ , no subgrupo RIL.

Outro critério de reclassificação para AR é a positividade da DRM por reação em cadeia da polimerase (PCR) – ou por CF em centros em que a PCR não esteja disponível – no dia 35 do tratamento (D35).

Em suma, os momentos decisivos para a definição do risco são o momento do diagnóstico, D8, D15 e D35. Ao diagnóstico, os critérios clínicos, assim como a análise da contagem de blastos em sangue periférico no D8, distinguem os grupos em BR e AR. Por sua vez, a avaliação citomorfológica e da CF-DRM no D15 e da DRM por PCR no D35 os categoriza em RIR e RIL. Esta estratificação é útil para o ajuste da intensidade da quimioterapia e, por consequência, para a redução das complicações relacionadas ao tratamento (GANAZZA, 2014).

#### 1.3.1.1. Etapas do tratamento

Os esquemas terapêuticos para LLA se constituem por uma pré-fase com corticosteroide, que tem por objetivo a diminuição dos linfoblastos e a redução da leucometria, seguida por 4 etapas principais, em que são usadas diferentes combinações de quimioterápicos, variando de acordo com o objetivo da etapa. De forma transversal, durante todo o tratamento, é realizada a profilaxia de recaída do SNC, com quimioterapia intratecal baseada em metotrexate, com ou sem corticosteroides e citarabina. Diferentemente do que era habitualmente aplicado no passado, a radioterapia profilática de SNC tem sido pouco utilizada nos protocolos atuais. A duração total do tratamento varia de 2 a 3 anos. (SANTIAGO et al., 2017).

##### 1.3.1.1.1. Indução da remissão

A indução da remissão é a primeira e principal fase do tratamento, e tem como objetivo o alcance da remissão clínica completa em 4 semanas, durante as quais nenhuma dose da quimioterapia pode ser reduzida ou atrasada. Neste período, são administradas dexametasona, vincristina e L-asparaginase, podendo ser associada uma antraciclina, como a daunorrubicina, a pacientes inicialmente classificados como alto risco. Imediatamente após o diagnóstico, deve ser aplicada a primeira quimioterapia intratecal, que consiste em terapia tripla de metotrexate, citarabina e hidrocortisona, e objetiva a profilaxia e tratamento de eventuais acometimentos de SNC. Durante esta fase, um grande limitador da adesão ao tratamento é a toxicidade da L-

asparaginase, que pode se associar a distúrbios metabólicos, pancreatite, coagulopatia e trombose, sobretudo em adolescentes.

Ao final da fase de indução, os pacientes devem ser classificados quando ao risco de recaída, com base nos fatores prognósticos ao diagnóstico e a resposta à terapia inicial. Esta classificação leva em consideração a contagem de blastos em sangue periférico após a prefase e o *status* de DRM em momentos específicos da indução. A maioria dos pacientes chega ao final da indução em remissão completa, e está apta para prosseguir no tratamento (GANAZZA, 2014; LEE; CHO, 2017).

A L-asparaginase distribuída pelo Ministério da Saúde aos hospitais brasileiros era, até 2016, proveniente de laboratórios dos Estados Unidos, Alemanha e Japão, com qualidade comprovada e eficácia de até 80%. No início de 2017, o Ministério passou a comprar a L-asparaginase do laboratório chinês Beijing SL *Pharmaceutical*, com alto percentual de contaminação por proteínas e impurezas e, assim, de qualidade inferior. Entidades médicas e oncologistas de todo o país se opuseram à mudança, sob a alegação de que a droga chinesa tem eficácia e segurança questionáveis.

Em agosto de 2018, foi publicado no *The Lancet Oncology* estudo desenvolvido com a L-asparaginase chinesa por pesquisadores do Hospital das Clínicas de Porto Alegre, da Universidade Federal do Rio Grande do Sul. Os resultados comprovaram a ineficácia da droga no combate à LLA e demonstraram que ela oferece riscos aos pacientes em tratamento, com piores desfechos – entre 10 pacientes que fizeram uso da medicação, 6 foram a óbito no seguimento de 12 meses, 5 deles com doença ativa (CECCONELLO et al., 2018). O Ministério da Saúde se posicionou questionando a metodologia utilizada e afirmando que os resultados relatados no texto não são suficientes para confirmar a inferioridade do medicamento. Ainda em 2018, os hospitais passaram a ser diretamente responsáveis pela compra da L-asparaginase.

#### 1.3.1.1.2. Consolidação e intensificação

As fases de consolidação e intensificação têm duração e intensidade variáveis de acordo com o grupo de risco do paciente. A etapa como um todo dura de seis meses a um ano, e consiste em administração combinada de metotrexate, vincristina, um análogo de purina, corticosteroides e L-asparaginase.

Durante a fase de consolidação, é enfatizada a profilaxia contínua do SNC, com intensiva terapia intratecal e sistêmica. Depois, os pacientes passam, por 8 semanas, pela fase de intensificação do tratamento. Pacientes de baixo risco recebem apenas um curso de

intensificação, enquanto aqueles classificados como alto risco são submetidos a dois cursos da quimioterapia (LEE; CHO, 2017; SANTIAGO et al., 2017).

#### 1.3.1.1.3. Manutenção

A manutenção, fase final do tratamento, tem duração média de 2 anos e é marcada pela associação de baixas doses semanais de metotrexate e mercaptopurina diária. Podem ser adicionados, ainda, pulsos de vincristina e corticosteroides a cada 4 semanas. A necessidade de ingestão diária de medicamentos, por período prolongado, torna a manutenção uma fase desafiadora do ponto de vista da adesão do paciente ao tratamento. Entretanto, é importante ressaltar aos pacientes e cuidadores que a interrupção da terapia, associada a outros fatores, pode elevar o risco de recaída (LEE; CHO, 2017; SANTIAGO et al., 2017).

#### 1.3.1.2. Doença Residual Mínima (DRM)

A DRM é uma medida da carga da doença após uma intervenção terapêutica específica, e se refere à presença de doença em casos em que não há células leucêmicas evidentes à análise patológica convencional. Entre os métodos que viabilizam esta análise, estão a reação em cadeia da polimerase (PCR), com análise dos rearranjos de imunoglobulinas ou de receptores de células T, que permite a detecção de DRM em níveis de 1 em 100.000 ou mais células, e a CF multiparamétrica (BERRY et al., 2017; CAMPANA; PUI, 2017; LEE; CHO, 2017).

O objetivo do tratamento da LLA é que os pacientes tenham alcançado, ao final da terapia de indução da remissão, a DRM negativa, definida como 0,01% de células leucêmicas na medula óssea e sangue periférico. Aqueles que não atingem a negatividade, permanecem com DRM em níveis que podem variar de 0,1% a 5% ou mais (CAMPANA; PUI, 2017). A positividade para DRM durante as fases iniciais da quimioterapia configura importante preditor prognóstico por fornecer uma medida confiável da resposta ao tratamento. Além disso, tem forte associação com desfechos desfavoráveis, como elevadas taxas de recaída e piores taxas de SG e SLE.

Desta forma, diversos protocolos para LLA pediátrica têm incluído a DRM pós-indução ou pós-consolidação entre seus critérios para estratificação de risco para orientar as decisões terapêuticas. Os tratamentos ajustados para o risco permitem melhores resultados levarem em consideração a possibilidade de reduzir a intensidade da quimioterapia nos

pacientes que atingiram a negatividade, de modo a reduzir também a sua toxicidade, e intensificar o tratamento naqueles em que permanecem níveis consideráveis de DRM. Os pacientes que possuem fatores genéticos conhecidamente associados a melhor prognóstico, como aqueles que apresentam  $t(12;21)$  – ETV6-RUNX1 – e hiperdiploidia, são particularmente beneficiados por esta abordagem. Estudos mostraram SLE de 10 anos de 95,8% e 91,3%, respectivamente para esses grupos (BERRY et al., 2017; CAMPANA; PUI, 2017; PUI et al., 2017).

Entretanto, é importante ressaltar que interpretação e o impacto dos níveis de DRM variam de acordo com o momento do tratamento em que é feita a sua análise e o subtipo de leucemia. Além disso, a variabilidade genotípica e fenotípica das diferentes neoplasias e de seus portadores podem promover, em alguns casos, uma dissonância entre os achados de DRM e o desfecho clínico do paciente (BERRY et al., 2017; PUI et al., 2017).

#### **1.4. Complicações**

Os desfechos da LLA para pacientes com apresentações agressivas da doença, com alto risco de recaída e morte, têm melhorado com o passar dos anos devido ao desenvolvimento de protocolos quimioterápicos mais intensos. A consequência disso é o aumento da toxicidade do tratamento, levando a complicações que se associam a considerável morbidade e mortalidade, sobretudo em países de baixa renda, onde desempenham papel importante devido à precariedade das condições de suporte e à dificuldade de acesso aos serviços de saúde. A ocorrência de complicações específicas pode levar a atrasos na administração ou mesmo reduções de dose de diferentes quimioterápicos, com potencial prejuízo na eficácia do tratamento. Além disso, entre os pacientes que atingem a cura, estima-se que aos 45 anos, a maioria já tenha desenvolvido ao menos uma comorbidade crônica (AGUILAR-HERNANDEZ et al., 2017; HOUGH; VORA, 2017; JIMÉNEZ-HERNÁNDEZ et al., 2015; TAY et al., 2017).

Os principais efeitos adversos associados à quimioterapia incluem infecções, hemorragias, síndrome de lise tumoral, neuropatia periférica, trombose, leucostase e toxicidade a diversos órgãos. É importante que tais complicações sejam reconhecidas e abordadas precocemente, de modo a reduzir o seu impacto sobre a qualidade de vida e morbimortalidade dos pacientes (AGUILAR-HERNANDEZ et al., 2017).

O risco global de uma criança apresentar uma manifestação grave de toxicidade durante a terapia de LLA é de 30% a 50%. Considerando o paciente individualmente, este risco depende de fatores de ordem genética, como alterações cromossômicas conhecidas, e de fatores de risco adquiridos (HOUGH; VORA, 2017). Os pacientes desnutridos, por exemplo, têm menor tolerância aos quimioterápicos e, portanto, maior risco de toxicidade (MARTÍN-TREJO et al., 2016).

A neutropenia febril e as infecções a ela associadas são as complicações com risco de vida mais frequentes da quimioterapia para LLA (HOUGH; VORA, 2017; KUMAR et al., 2018). Um estudo observacional realizado com pacientes com idade entre 16 e 20 anos, no México, demonstrou incidência de neutropenia febril em 24,6% dos pacientes (JAIME-PÉREZ et al., 2016). O quadro, mais comum durante as fases intensivas do tratamento, é responsável por considerável morbidade, com 20% a 30% dos pacientes apresentando complicações que exigem manejo intra-hospitalar. Cursa com mortalidade hospitalar geral de aproximadamente 10%, sendo assim a principal causa de mortalidade relacionada ao tratamento. Um grupo do Reino Unido demonstrou que a incidência cumulativa de mortalidade relacionada à infecção, em um período de 5 anos, foi de 2,4%, e foi responsável por 30% de todas as mortes e 64% das mortes relacionadas ao tratamento (HOUGH; VORA, 2017; KLASTERSKY et al., 2016).

A neutropenia é definida como uma contagem absoluta de neutrófilos menor que 500 células/mm<sup>3</sup> ou menor que 1.000 células/mm<sup>3</sup> com perspectiva de queda nas próximas 48 horas. Para caracterizar a neutropenia febril, deve estar associada a febre, estabelecida por aferição de temperatura oral única maior que 38,3 °C ou temperatura maior que 38,0 °C mantida por um período de 1 hora. Devido à elevada morbimortalidade a ele associada, o quadro exige abordagem imediata, com introdução de antibioticoterapia empírica de amplo espectro, considerando-se que até 50% dos pacientes neutropênicos podem apresentar a febre como sinal único de infecção (KEBUDI; KIZILOCAK, 2018; KLASTERSKY et al., 2016).

As bactérias são os principais agentes etiológicos nesses casos, e a bacteremia pode ser detectada em 20% dos pacientes. O padrão de patógenos varia de acordo com o centro estudado; de modo geral, predominam os microrganismos Gram-negativos, sobretudo onde não é feita profilaxia com fluoroquinolonas. No entanto, tem havido, nas últimas décadas, o aumento da proporção de Gram-positivos nas infecções em neutropênicos. Observa-se, ainda, um maior número de cepas resistentes a antibióticos, como Gram-negativos produtores de  $\beta$ -lactamase de espectro estendido, enterococos resistentes à vancomicina e *Staphylococcus aureus* resistente à meticilina. Os principais sítios de infecção são as vias aéreas superiores, o trato gastrointestinal e a corrente sanguínea, e a presença de foco de infecção presumida está

associada a pior prognóstico. Também há piores resultados naqueles pacientes com bacteremia comprovada, com taxas de mortalidade de 18% em bacteremia por Gram-negativos e 5% por Gram-positivos. No Reino Unido, 68% das mortes relacionadas à infecção se deveram à etiologia bacteriana e 20% à fúngica. (HOUGH; VORA, 2017; KEBUDI; KIZILOCAK, 2018; KLASTERSKY et al., 2016; KUMAR et al., 2018).

As infecções fúngicas, que raramente são detectadas no início de um episódio neutropênico febril, são mais frequentes em pacientes com tempo prolongado de febre neutropênica. Diversos estudos mostraram que a incidência de infecção fúngica invasiva varia de 2% a 36,5%, e os microrganismos mais comuns são espécies de *Candida* não-albicans (como *Candida krusei*, *Candida parapsilosis* e *Candida glabrata*) e de *Aspergillus*. Os principais focos de infecção fúngica são o trato respiratório e sangue, e a mortalidade relacionada varia de 5% a 9,5% (KEBUDI; KIZILOCAK, 2018; KUMAR et al., 2018).

A abordagem da neutropenia febril exige a avaliação do risco de complicações e óbito. Os principais preditores de alto risco são a duração (sobretudo >10 dias) e gravidade da neutropenia (celularidade <100/mm<sup>3</sup>). Outros fatores incluem idade (maior risco entre lactentes e adolescentes), tipo de câncer (tumor sólido, linfoma, LLA, leucemia mieloide aguda), status da doença (remissão, recidiva, doença progressiva), presença de comorbidades, histórico de neutropenia febril prévia, mucosite, ausência de antibioticoprofilaxia e alterações genéticas, como síndrome de Down, em que o risco de mortalidade por sepse relacionada ao tratamento é até sete vezes maior. Estudo realizado em Nova Déli associou, ainda, sinusite clínica e radiografia torácica alterada ao risco aumentado de infecção fúngica invasiva (FISHER et al., 2017; HOUGH; VORA, 2017; KEBUDI; KIZILOCAK, 2018; KLASTERSKY et al., 2016; KUMAR et al., 2018).

A crianças neutropênicas febris de alto risco devem ser hospitalizadas e tratadas com urgência com antibióticos empíricos intravenosos de amplo espectro, abrangendo Gram-positivos e Gram-negativos, inclusive *Pseudomonas aeruginosa*. O tratamento pode ser inicialmente realizado sob monoterapia, com penicilinas (como piperacilina-tazobactam), cefalosporinas (como cefepima e ceftazidima), ou carbapenêmicos (como meropenem e imipenem). A associação de aminoglicosídeos ou adição de glicopeptídeos (como a vancomicina), devem ser consideradas em pacientes clinicamente estáveis ou em que haja suspeita de infecção resistente. Em crianças com alto risco para infecção fúngica invasiva, na presença de febre persistente, deve ser iniciado tratamento antifúngico empírico (KEBUDI; KIZILOCAK, 2018).

Em pacientes que apresentam tumores com alta taxa de proliferação, representada por hiperleucocitose significativa ( $>100.000$  leucócitos/mm<sup>3</sup>), presença de grande massa mediastinal e desidrogenase láctica elevada, ou que tenham comprometimento renal prévio, deve-se atentar ao risco de síndrome de lise tumoral. Esta complicação pode ocorrer espontaneamente ou com o início da quimioterapia, e consiste na destruição simultânea de um grande número de células neoplásicas, o que causa a liberação súbita de substâncias intracelulares na circulação. Por consequência, ocorre um distúrbio metabólico agudo, caracterizado por hiperfosfatemia, hipercalemia, hipocalcemia e hiperuricemia, que pode ser assintomático ou cursar com convulsões, arritmias cardíacas, insuficiência renal aguda e mesmo a morte. Todo paciente com LLA deve receber alopurinol profilático e hiperidratação antes e durante alguns dias após o início do tratamento (ALPERSTEIN; BOREN; MCNEER, 2015; HOUGH; VORA, 2017).

A vincristina é um quimioterápico de grande importância nos protocolos de tratamento da LLA, e apresenta elevada neurotoxicidade dose-dependente (LIN; PAUL; KUO, 2018). A forma mais comum de neuropatia relacionada à vincristina é a periférica, com incidência variável de 23,5% a 96%. Podem estar presentes também a neuropatia autonômica e a craniana, que pode ser grave e acometer múltiplos nervos, demandando reconhecimento precoce e tratamento imediato (NAZIR et al., 2017; TAY et al., 2017).

Os quadros de neuropatia periférica costumam se manifestar com perda de reflexos tendinosos profundos, dor neuropática, parestesia e queda do punho e do pé. Na neuropatia autonômica, há retenção urinária, distúrbios ortostáticos, cardiovasculares, eréteis ou gastrointestinais, incluindo constipação. O acometimento craniano, menos frequente, se caracteriza pelas paralisias de nervos cranianos, com disfunção do nervo oculomotor, dor mandibular, paralisia facial, perda auditiva sensorio-neural e paresia do nervo laríngeo (NAZIR et al., 2017).

O uso concomitante de outras drogas, como L-asparaginase, eritromicina, isoniazida, fenitoína e antifúngicos azólicos, como itraconazol e voriconazol, intensifica os efeitos tóxicos da vincristina, aumentando o risco de neuropatia (NAZIR et al., 2017). De modo geral, as complicações se resolvem após a cessação da administração da droga, e o tempo de recuperação varia de meses a anos. Algumas sequelas neurológicas, entretanto, podem ser permanentes, como perda de reflexos tendinosos profundos e déficits motores, gerando impacto sobre a qualidade de vida dos pacientes a longo prazo (NAZIR et al., 2017; TAY et al., 2017).

O tromboembolismo venoso sintomático é uma complicação grave do tratamento da LLA, que tem como causa o uso da L-asparaginase (KLAASSEN et al., 2017). Sua prevalência varia de 0% a 36%, devido aos diferentes protocolos aplicados em todo o mundo; a maioria dos casos ocorre em SNC e está associada ao uso de cateter venoso central (NOWAK-GÖTTL; KENET; MTCHELL, 2009).

Embora seja um quimioterápico fundamental, a L-asparaginase parece perturbar o equilíbrio fisiológico entre as vias de hemostasia e de anticoagulação, por meio da redução da síntese de proteínas como a antitrombina e o fibrinogênio. Desta forma, contribui para um aumento do risco de trombose, que é potencializado pela administração concomitante com antraciclinas e corticosteroides (GOYAL; BHATT, 2015; HOUGH; VORA, 2017).

Os eventos trombóticos em crianças com LLA estão associados a elevada mortalidade e morbidade, incluindo o risco de recorrência, perda de acesso venoso e desenvolvimento de síndrome pós-trombótica. O quadro também pode levar a atrasos no tratamento e, possivelmente, a desfechos desfavoráveis (GOYAL; BHATT, 2015; HOUGH; VORA, 2017; NOWAK-GÖTTL; KENET; MTCHELL, 2009).

O anticoagulante habitualmente utilizado nesses casos é a heparina de baixo peso molecular. O medicamento, no entanto, deve ter sua dose reduzida ou suspensa em situações de risco de hemorragias, a exemplo dos períodos de trombocitopenia e quando da realização de procedimentos – como punção lombar e aspirado de medula óssea. Assim que os sintomas tenham remitido e o paciente estiver adequadamente anticoagulado, a L-asparaginase pode voltar a ser administrada (HOUGH; VORA, 2017).

Outra importante complicação do tratamento da LLA é a pancreatite. Com incidência variável, ocorre em 1,5% a 10% das crianças devido à ação tóxica da asparaginase. A pancreatite apresenta-se, entre outros sintomas, com dor abdominal, náusea, vômitos e febre, que se iniciam em média de 6 a 14 dias após a administração da medicação. O quadro pode ser autolimitado ou cursar de forma fulminante, podendo evoluir para falência de múltiplos órgãos, com cerca de um terço dos pacientes necessitando de cuidados intensivos. Fatores como elevada dose cumulativa ou exposição prolongada à droga, idade avançada, administração concomitante com corticosteroides e antraciclinas, hipertrigliceridemia grave e predisposição genética se associam a maior risco de desenvolvimento da pancreatite (HOUGH; VORA, 2017).

## 1.5. Mortalidade

A LLA é uma das principais causas de morte de crianças com idade entre 5 e 14 anos, embora seja altamente responsiva à quimioterapia. A aplicação de protocolos de tratamento específicos, com intensidades ajustadas de acordo com a gravidade da doença e risco de recaída, contribuiu para aumento considerável da sobrevida ao longo dos anos. Atualmente, as taxas de indução da remissão em países desenvolvidos passam dos 95%. Entretanto, nos países em desenvolvimento os resultados são menos promissores, a exemplo das Filipinas, onde a taxa de sobrevida não atinge 20% (DUJUA; HERNANDEZ, 2017).

Os desfechos inferiores do tratamento da LLA pediátrica em países em desenvolvimento têm razões multifatoriais, podendo estar associados a questões não relacionadas à própria doença ou à qualidade do tratamento prestado, como a diversidade biológica dos clones leucêmicos, o esquema quimioterápico e mesmo com a variabilidade no metabolismo das drogas. No entanto, diversos estudos têm mostrado o impacto dos fatores socioeconômicos sobre os resultados. Estes fatores incluem baixa qualidade de atenção médica, atrasos no diagnóstico, abandono do tratamento devido a restrições financeiras ou logísticas, baixo nível de escolaridade dos cuidadores, distância entre a residência e o centro de tratamento, levando a dificuldade de acesso ao cuidado médico, além do manejo de comorbidades e da própria mortalidade relacionada ao tratamento, sobretudo durante a indução. (DUJUA; HERNANDEZ, 2017; JABEEN et al., 2016; JAIME-PÉREZ et al., 2016; JIMÉNEZ-HERNÁNDEZ et al., 2015).

A fase de indução da remissão concentra o maior número de óbitos pela leucemia, e maioria deles se relaciona a doença infecciosa e à própria progressão da LLA (JIMÉNEZ-HERNÁNDEZ et al., 2015). No México, a taxa de mortalidade durante a indução é 7% para crianças e 10,3% entre adolescentes tratados com protocolos pediátricos. No Egito, 23% dos pacientes foram a óbito na fase de indução, tendo infecção como principal causa, em conformidade com outros estudos. Na Guatemala, por exemplo, onde 6,6% dos pacientes morreram antes de atingir a remissão completa, 65,5% dos óbitos ocorreram por doença infecciosa e 19,2% por hemorragia (ABDELMABOOD et al., 2018; ANTILLÓN et al., 2016; JAIME-PÉREZ et al., 2016; JIMÉNEZ-HERNÁNDEZ et al., 2015).

Tendo em vista o importante papel exercido pelas infecções nas taxas de mortalidade durante a indução, se faz necessária a elaboração de estratégias para seu controle, desde medidas simples, como orientar família e paciente acerca de práticas de higiene doméstica, ao

desenvolvimento de protocolos objetivos para o manejo da neutropenia febril. (ABDELMABOOD et al., 2018; ANTILLÓN et al., 2016).

Nos países de baixa e média renda, uma medida potencialmente benéfica é o uso de antibioticoprofilaxia. Levando-se em conta a escassez de recursos para suporte adequado em casos de infecção e sepse, esta abordagem contribui para a redução da mortalidade relacionada a essas causas, como demonstrado no Egito. Crianças em fase de indução receberam um esquema profilático com ciprofloxacina oral e voriconazol oral ou micafungina intravenosa e tiveram menos episódios de febre e neutropenia e menor tempo de permanência em unidade de terapia intensiva. Os episódios de infecções da corrente sanguínea e infecções fúngicas invasivas nos períodos de neutropenia também foram reduzidos, e não houve mortes por infecções graves (ABDELMABOOD et al., 2018).

Os pacientes oriundos de localidades mais distantes do centro de tratamento e com histórico de pobreza, tendem a ter pior estado nutricional e, devido à combinação de fatores, apresentam menor tolerância à doença e à sua terapia. Estes pacientes também tendem a apresentar maiores taxas de abandono de tratamento (JABEEN et al., 2016).

A redução da incidência de abandono do tratamento deve ser buscada por meio de combinação de esforços de toda a equipe multidisciplinar. Em alguns países, o envolvimento do serviço psicossocial para o reconhecimento das condições de vida dos pacientes no momento do diagnóstico e fornecimento de apoio, por meio de auxílios para transporte, moradia e alimentação, tem levado a excelentes resultados (ANTILLÓN et al., 2016; VIANA et al., 2015).

Apresentando prevalência de 21% a 52% nos países em desenvolvimento, a desnutrição desperta preocupação, por afetar significativamente a saúde das crianças pequenas. Em países do sul da Ásia, como o Paquistão, onde é expressa em sua maior prevalência em todo o mundo, a desnutrição severa e crônica representa importante fator associado a gravidade em pacientes submetidos a tratamento para LLA. Estes são pacientes mais suscetíveis a quadros infecciosos devido à constituição corpórea débil, associada à carga adicional de imunossupressão induzida pela quimioterapia e à quebra de barreira mucosa. Além disso, pacientes desnutridos apresentam menor tolerância à quimioterapia, com alto risco de toxicidade, o que pode levar à redução das doses de quimioterápicos administradas e consequente inadequação terapêutica. Desta forma, a presença de desnutrição no momento do diagnóstico de LLA pode prever o risco de morte em pacientes pediátricos (JABEEN et al., 2016; MARTÍN-TREJO et al., 2016).

O México, com uma das mais elevadas taxas mortalidade infantil por LLA relatadas, tem estudos que demonstram maior risco de morte no seguimento de 5 anos de crianças

desnutridas ao diagnóstico do que naquelas bem nutridas. No que diz respeito à mortalidade durante o primeiro ano de tratamento, o papel da desnutrição não foi observado (MARTÍN-TREJO et al., 2016). O estabelecimento de um programa nutricional bem definido e adequado pode superar o risco de mau prognóstico para pacientes desnutridos em tratamento de LLA pediátrica, como demonstrado na Guatemala, em que a desnutrição não influenciou nos resultados (ANTILLÓN et al., 2016).

Os principais fatores associados ao maior risco de morte durante a indução são idade igual ou maior que 9 anos e hiperleucocitose ( $>50.000$  células/mm<sup>3</sup>) ao diagnóstico. Estes, juntamente com *status* positivo do SNC são, ainda, preditores significativos para redução da SG em cinco anos (ABDELMABOOD et al., 2018; ANTILLÓN et al., 2016; JIMÉNEZ-HERNÁNDEZ et al., 2015). Para os adolescentes com LLA, a presença de organomegalia relaciona-se a menores taxas de SLE e SG (JAIME-PÉREZ et al., 2016).

A ocorrência de recidivas reduz a sobrevida das crianças com LLA. Enquanto em países desenvolvidos elas ocorrem em 10% a 20% dos pacientes, naqueles em desenvolvimento sua incidência após a remissão completa ultrapassa os 20%: 22,6%, 26,2% e 27%, na Guatemala, México e Egito, respectivamente. Este contraste pode estar associado às baixas taxas de adesão ao tratamento observadas nos países de baixa renda (ABDELMABOOD et al., 2018; ANTILLÓN et al., 2016; HEIKAMP; PUI, 2018; JIMÉNEZ-HERNÁNDEZ et al., 2015; TAKAHASHI et al., 2018).

Têm maiores taxas de recidiva os pacientes que residem em áreas rurais e aqueles que apresentam fatores de alto risco ao diagnóstico, como idade  $<1$  ano e  $>10$  anos, hiperleucocitose e anormalidades cromossômicas específicas. Considerando que os tratamentos de resgate para estes pacientes são, por vezes, insuficientes, a morte por recaída continua sendo uma das principais causas de mortalidade por câncer em crianças (ABDELMABOOD et al., 2018; HEIKAMP; PUI, 2018; TAKAHASHI et al., 2018).

As recidivas são mais frequentes durante a terapia e os principais sítios acometidos são medula óssea, com mais de 50% dos casos, e SNC, respondendo por taxas comparativamente mais baixas, como 2,6% no México e 2,1% em Tóquio. A SG em cinco anos varia com o tipo de recidiva, sendo maior para os pacientes com recidiva isolada em SNC e menor naqueles em que acomete medula óssea (ABDELMABOOD et al., 2018; ANTILLÓN et al., 2016; JIMÉNEZ-HERNÁNDEZ et al., 2015; TAKAHASHI et al., 2018).

Nas últimas décadas, atenção especial à melhora da qualidade e do acesso à terapia tem sido desprendida para crianças diagnosticadas com LLA em todo o mundo. A SLE está intimamente ligada à educação dos pais, ao status financeiro e à distância percorrida entre o

domicílio do paciente e o centro de tratamento, de modo que se fazem fundamentais os investimentos em estruturas adequadas de apoio e educação dos cuidadores para melhorar sua compreensão da doença e das necessidades especiais de cuidado, aumento dos orçamentos em saúde para manutenção dos estoques de medicamentos essenciais e melhora do treinamento médico e do controle de infecções (ABDELMABOOD et al., 2018; ANTILLÓN et al., 2016; JABEEN et al., 2016).

Para as crianças diagnosticadas com LLA durante 2010–14, a sobrevida em 5 anos variou de 49,8%, no Equador, a 95,2%, na Finlândia. A sobrevida final em cinco anos padronizada por idade neste grupo esteve em torno de 90% em Porto Rico, Canadá, EUA, Dinamarca, Finlândia, Reino Unido, Portugal, Bélgica, Alemanha, Holanda, Suíça, Austrália e Nova Zelândia, ao passo que em países da América Latina, como Brasil, Chile, Colômbia e Peru, foi inferior a 70%. Em estudo realizado no Egito, as taxas foram de 63,1% e 46%, respectivamente, para SG e SLE em 5 anos. No que tange a LLA-T, a taxa de SLE varia de 62% a 85%, podendo, em alguns países, ser comparável aos resultados obtidos em LLA-B (ABDELMABOOD et al., 2018; ALLEMANI et al., 2018; TAKAHASHI et al., 2018).

Entre os adolescentes, é sabido que os resultados são mais promissores quando aplicados protocolos de tratamento pediátrico, em detrimento dos utilizados em adultos. As taxas de SLE internacional e de SG para o grupo dos 16 aos 20 anos com LLA estão em torno de 80%, com taxas de remissão para esta faixa etária nos países desenvolvidos em torno de 90%. Em contrapartida, o México apresentou SLE e SG de 23,3% e 48,9%, respectivamente, e taxa de remissão de 71,9% (JAIME-PÉREZ et al., 2016).

Investimentos governamentais em saúde per capita representam fator importante, relacionado ao aumento da SG em 5 anos. Isso porque regimes quimioterápicos de alta intensidade demandam cuidados adequados de suporte para manejo das complicações oriundas de sua toxicidade. A situação contrária culmina em menor taxa de SLE (ABDELMABOOD et al., 2018).

Em estudo de coorte previamente realizado no estado de Sergipe, foi avaliada a tendência secular de mortalidade para crianças com LLA, levando em consideração variáveis socioeconômicas. Foram encontradas taxas de mortalidade geral de 45,3% entre os pacientes tratados no serviço público e 26,3% para aqueles tratados em serviço de saúde privado, ambos no período entre os anos de 2005 e 2014. Houve, no grupo tratado no serviço público, 22,6% de mortalidade durante a indução, ao passo que entre aqueles do segundo grupo não houve óbitos nesta fase do tratamento. As principais causas de morte foram infecção (64,6% dos casos) e complicações hemorrágicas (8,3%) (VIANA et al., 2015).

A mortalidade na indução foi significativamente maior em pacientes que vivem em lares com mais de 4 pessoas, o que sugere que o *status* socioeconômico, por esta variável representado, esteja relacionado à mortalidade nesta fase. Além disso, considerando que os pacientes de ambas as coortes foram tratados simultaneamente pela mesma equipe e com o mesmo protocolo de tratamento, é provável que as diferenças entre os desfechos se devam a condições específicas dos pacientes e estrutura dos serviços. No tocante à SG, não houve diferença significativa entre os grupos. Entretanto, a sobrevida média após o diagnóstico foi menor no grupo tratado no serviço público, comparado ao serviço privado e, de modo geral, menor do que a obtida em países desenvolvidos, em consonância com o que é demonstrado por outros estudos (VIANA et al., 2015).

Os achados demonstram a importância da adoção de medidas que protejam os pacientes vulneráveis do ponto de vista socioeconômico do risco de infecção e viabilizem uma intervenção rápida nos casos já instaurados. Tais medidas consistem em prolongar a permanência das crianças que residem em locais remotos no hospital ou nas casas de apoio, fornecer orientação aos pais ou aos cuidadores sobre a importância de medidas adequadas de temperatura e retorno imediato ao hospital ao primeiro episódio de febre, treinamento intensivo dos médicos do atendimento de urgência, para que, durante as complicações, seja feita a administração imediata da primeira dose de terapia antibiótica empírica em casos suspeitos de neutropenia febril (VIANA et al., 2015).

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- ABDELMABOOD, S. et al. Treatment outcomes of children with acute lymphoblastic leukemia in a middle-income developing country: high mortalities, early relapses, and poor survival. **Jornal de Pediatria**, n. xx, 2018.
- AGUILAR-HERNANDEZ, M. et al. Principales causas de mortalidad durante la fase de inducción a la remisión en los pacientes pediátricos con leucemia linfoblástica aguda. **Revista medica del Instituto Mexicano del Seguro Social**, v. 55, n. 3, p. 286–291, 2017.
- ALLEMANI, C. et al. Global surveillance of trends in cancer survival 2000–14 (CONCORD-3): analysis of individual records for 37 513 025 patients diagnosed with one of 18 cancers from 322 population-based registries in 71 countries. **The Lancet**, v. 391, n. 10125, p. 1023–1075, 2018.
- ALPERSTEIN, W.; BOREN, M.; MCNEER, J. L. Pediatric Acute Lymphoblastic Leukemia: From Diagnosis to Prognosis. **Pediatric annals**, v. 44, n. 7, p. e168-74, 2015.
- ANTILLÓN, F. G. et al. The treatment of childhood acute lymphoblastic leukemia in Guatemala: Biologic features, treatment hurdles, and results. **Cancer**, v. 123, n. 3, p. 436–448, 2016.
- BARRINGTON-TRIMIS, J. L. et al. Rising rates of acute lymphoblastic leukemia in Hispanic children: trends in incidence from 1992 to 2011. **Blood**, v. 125, n. 19, p. 3033–3035, 2016.
- BERRY, D. A. et al. Association of minimal residual disease with clinical outcome in pediatric and adult acute lymphoblastic leukemia: A meta-analysis. **JAMA Oncology**, v. 3, n. 7, p. 1–9, 2017.
- CAMPANA, D.; PUI, C. Evidence-Based Focused Review Minimal residual disease – guided therapy in childhood acute lymphoblastic leukemia Case presentations. **Blood**, v. 129, n. 14, p. 1913–1919, 2017.
- CECCONELLO, D. K. et al. Monitoring asparaginase activity in middle-income countries. **The Lancet. Oncology**, v. 19, n. 9, p. 1149–1150, set. 2018.
- DUJUA, A. C. C.; HERNANDEZ, F. G. Survival Outcome of Filipino Children with Acute Lymphoblastic Leukemia Treated with Modified Berlin-Frankfurt-Muenster/Hong Kong Acute Lymphoblastic Leukemia (BFM95/HKALL97) Protocol in a Tertiary General Hospital from January 2005 to December 2009: A Re. **Journal of Pediatric Hematology/Oncology**, v. 39, n. 3, p. e116–e123, 2017.
- FISHER, B. T. et al. Risk Factors for Invasive Fungal Disease in Pediatric Cancer and Hematopoietic Stem Cell Transplantation: A Systematic Review. **Journal of the Pediatric Infectious Diseases Society**, v. 7, n. 3, p. 191–198, 2017.
- GANAZZA, M. A. Estudo de doença residual mínima em leucemia linfóide aguda da criança e do adolescente. 2014. 116 p. **Tese (doutorado) - Universidade Estadual de Campinas, Faculdade de Ciências Médicas, Campinas, SP. Disponível em: <<http://www.repositorio.unicamp.br/handle/REPOSIP/312738>>. Acesso em: 24 ago. 2018.**

GOYAL, G.; BHATT, V. R. L-asparaginase and venous thromboembolism in acute lymphocytic leukemia. v. 11, p. 2459–2470, 2015.

HEIKAMP, E. B.; PUI, C. H. Next-Generation Evaluation and Treatment of Pediatric Acute Lymphoblastic Leukemia. **Journal of Pediatrics**, 2018.

HOUGH, R.; VORA, A. Crisis management in the treatment of childhood acute lymphoblastic leukemia: Putting right what can go wrong (emergency complications of disease and treatment). **American Society of Hematology**, v. 2017, n. 1, p. 251–258, 2017.

HUNGER, S. P.; MULLIGHAN, C. G. Acute lymphoblastic leukemia in children. **The New England Journal of Medicine**, v. 16, n. 1, p. 1541–1552, 2015.

IACOBUCCI, I.; MULLIGHAN, C. G. Genetic basis of acute lymphoblastic leukemia. **Journal of Clinical Oncology**, v. 35, n. 9, p. 975–983, 2017.

JABEEN, K. et al. The Impact of Socioeconomic Factors on the Outcome of Childhood Acute Lymphoblastic Leukemia (ALL) Treatment in a Low/Middle Income Country (LMIC). **Journal of Pediatric Hematology/Oncology**, v. 38, n. 8, p. 587–596, 2016.

JAIME-PÉREZ, J. C. et al. Real-world outcomes of treatment for acute lymphoblastic leukemia during adolescence in a financially restricted environment: Results at a single center in Latin America. **Pediatric Blood and Cancer**, v. 64, n. 7, 2016.

JALAL, S. D.; AL-ALLAWI, N. A. S.; AL DOSKI, A. A. S. Immunophenotypic aberrancies in acute lymphoblastic leukemia from 282 Iraqi patients. **International Journal of Laboratory Hematology**, v. 39, n. 6, p. 625–632, 2017.

JIMÉNEZ-HERNÁNDEZ, E. et al. Survival of Mexican Children with Acute Lymphoblastic Dana-Farber Cancer Institute 00-01. **BioMed Research International**, 2015.

KATO, M.; MANABE, A. Treatment and biology of pediatric acute lymphoblastic leukemia. **Pediatrics International**, v. 60, n. 1, p. 4–12, 2018.

KATZ, A. J. et al. Acute lymphoblastic leukemia: an assessment of international incidence, survival, and disease burden. **Cancer Causes and Control**, v. 26, n. 11, p. 1627–1642, 2015.

KEBUDI, R.; KIZILOCAK, H. Febrile Neutropenia in Children with Cancer: Approach to Diagnosis and Treatment. **Current Pediatric Reviews**, v. 14, p. 204–209, 2018.

KLAASSEN, I. L. M. et al. TropicALL study: Thromboprophylaxis in Children treated for Acute Lymphoblastic Leukemia with Low-molecular-weight heparin: a multicenter randomized controlled trial. p. 1–8, 2017.

KLASTERSKY, J. et al. Management of febrile neutropaenia: ESMO clinical practice guidelines. **Annals of Oncology**, v. 27, n. August, p. v111–v118, 2016.

KUMAR, J. et al. Prevalence and Predictors of Invasive Fungal Infections in Children with Persistent Febrile Neutropenia Treated for Acute Leukemia – A Prospective Study. **Indian Journal of Pediatrics**, p. 1–6, 2018.

LEE, J. W.; CHO, B. Prognostic factors and treatment of pediatric acute lymphoblastic leukemia. **Korean Journal of Pediatrics**, v. 60, n. DEC, p. 129–137, 2017.

LIN, M. J.-Y.; PAUL, M. R.; KUO, D. J. Severe Neuropathic Pain With Concomitant Administration of Vincristine and Posaconazole. **The Journal of Pediatric Pharmacology and Therapeutics**, v. 23, n. 5, p. 417–420, 2018.

MARTÍN-TREJO, J. A. et al. Early mortality in children with acute lymphoblastic leukemia in a developing country: the role of malnutrition at diagnosis. A multicenter cohort MIGICCL study. **Leukemia and Lymphoma**, v. 58, n. 4, p. 898–908, 2016.

NAZIR, H. F. et al. Vincristine-induced neuropathy in pediatric patients with acute lymphoblastic leukemia in Oman: Frequent autonomic and more severe cranial nerve involvement. **Pediatric Blood and Cancer**, v. 64, n. 12, p. 1–5, 2017.

NORDLUND, J.; SYVÄNEN, A. C. Epigenetics in pediatric acute lymphoblastic leukemia. **Seminars in Cancer Biology**, v. 51, n. August, p. 129–138, 2018.

NOWAK-GÖTTL, U.; KENET, G.; MTCHELL, L. G. Thrombosis in childhood acute lymphoblastic leukaemia: epidemiology, aetiology, diagnosis, prevention and treatment. **Best Practice & Research Clinical Haematology**, v. 22, p. 103–114, 2009.

PUI, C. et al. Clinical Impact of Minimal Residual Disease in Children with Different Subtypes of Acute Lymphoblastic Leukemia Treated with Response-Adapted Therapy. v. 31, n. 2, p. 333–339, 2017.

RAO, D. G. et al. Acute Lymphoblastic Leukemia in Children. **Journal of Indian Academy of Oral Medicine and Radiology**, p. 178–183, 2013.

SANTIAGO, R. et al. Novel therapy for childhood acute lymphoblastic leukemia. **Expert Opinion on Pharmacotherapy**, v. 18, n. 11, p. 1081–1099, 2017.

SIEGEL, D. A. et al. Rates and Trends of Pediatric Acute Lymphoblastic Leukemia - United States, 2001-2014. **Morbidity and Mortality Weekly Report Rates**, v. 66, n. 36, p. 950–954, 2017.

SNODGRASS, R. et al. Incidence of acute lymphocytic leukemia in Calgary, Alberta, Canada: A retrospective cohort study. **BMC Research Notes**, v. 11, n. 1, p. 9–12, 2018.

TAKAHASHI, H. et al. Treatment outcome of children with acute lymphoblastic leukemia: the Tokyo Children's Cancer Study Group (TCCSG) Study L04-16. **International Journal of Hematology**, v. 108, n. 1, p. 98–108, 2018.

TASIAN, S. K.; LOH, M. L.; HUNGER, S. P. Childhood acute lymphoblastic leukemia: Integrating genomics into therapy. **Cancer**, v. 121, n. 20, p. 3577–3590, 2015.

TAY, C. G. et al. Vincristine-induced peripheral neuropathy in survivors of childhood acute lymphoblastic leukaemia. **Pediatric Blood and Cancer**, v. 64, n. 8, p. 1–7, 2017.

TERWILLIGER, T.; ABDUL-HAY, M. Acute lymphoblastic leukemia: a comprehensive

review and 2017 update. **Blood cancer journal**, v. 7, n. 6, p. e577, 2017.

VIANA, S. S. et al. Secular trends and predictors of mortality in acute lymphoblastic leukemia for children of low socioeconomic level in Northeast Brazil. **Leukemia Research**, v. 39, n. 10, p. 1060–1065, 2015.

WANG, L.; GOMEZ, S. L.; YASUI, Y. Racial and Ethnic Differences in Socioeconomic Position and Risk of Childhood Acute Lymphoblastic Leukemia. **American Journal of Epidemiology**, v. 185, n. 12, p. 1263–1271, 2017.

## 2. NORMAS DE PUBLICAÇÃO

### REVISTA BRASILEIRA DE HEMATOLOGIA E HEMOTERAPIA

#### Forma e preparação de manuscritos

A **Revista Brasileira de Hematologia e Hemoterapia**, ISSN 1516 8484, publicação científica oficial da Associação Brasileira de Hematologia, Hemoterapia e Terapia Celular, Sociedade Brasileira de Transplante de Medula Óssea e Associazione Italo-Brasiliana di Ematologia e Sociedade Brasileira de Oncologia Pediátrica, tem como objetivo registrar e promover o desenvolvimento científico da Hematologia e Hemoterapia e áreas afins. Todos os manuscritos, após aprovação dos Editores, serão encaminhados para avaliação de dois revisores, sendo o anonimato garantido em todo o processo de julgamento. Os comentários serão devolvidos aos autores para modificações no texto ou justificativas de sua conservação. A responsabilidade pelos conceitos emitidos nos artigos é exclusiva dos autores.

Os trabalhos devem destinar-se exclusivamente à **Revista Brasileira de Hematologia e Hemoterapia**, não sendo permitida sua apresentação simultânea a outro periódico. Os artigos são de acesso aberto e distribuídos sob os termos do *Creative Commons Attribution Non-Commercial License* ([http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/deed.pt\\_BR](http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/deed.pt_BR)) que permite livre uso não-comercial, distribuição e reprodução em qualquer meio, desde que a obra original esteja devidamente mantida.

A revista publica as sessões: Artigo Original, Especial, Revisão, Atualização, Relato de Caso, Carta ao Editor, Imagem em Hematologia Clínica, Editorial, Comentário Científico e Qual a Evidência, podendo a qualquer momento publicar outro tipo de informação de interesse da comunidade hematológica. O artigo deverá ser submetido em inglês.

#### Preparação dos manuscritos

#### Informações gerais

**Todos os manuscritos para serem avaliados obrigatoriamente deverão enviar a seguinte documentação:**

- Conflito de interesses: devem ser mencionadas as situações que podem influenciar de forma inadequada o desenvolvimento ou as conclusões do trabalho tais como a participação societária nas empresas produtoras das drogas ou dos equipamentos citados ou utilizados no trabalho, assim como em concorrentes da mesma. São também consideradas fontes de conflito os auxílios recebidos, as consultorias, as relações de subordinação no trabalho, etc.
- Aprovação do estudo por um Comitê de Ética em Pesquisa reconhecido pelo Comitê Nacional de Ética em Pesquisa (CONEP);
- Artigo que trate de pesquisa clínica com seres humanos deve incluir na seção Métodos, declaração de que os sujeitos do estudo assinaram o termo de consentimento livre e informado. Os autores devem informar, também, que a pesquisa foi conduzida de acordo com a Declaração de Helsinque revisada em 2008;

- No caso de trabalhos envolvendo experimentação animal, os autores devem indicar na seção Métodos que foram seguidas as normas contidas no CIOMS (Council for International Organization of Medical Sciences) Ethical Code for Animal Experimentation (WHO Chronicle 1985; 39(2):51-6) e os preceitos do Colégio Brasileiro de Experimentação Animal - COBEA ([www.cobea.org.br](http://www.cobea.org.br)). Deverão completar a “Declaração dos Direitos do Homem e Animal”.
- Todos os ensaios controlados aleatórios (randomized controlled trials) e clínicos (clinical trials) submetidos à publicação devem ter o registro em uma base de dados de ensaios clínicos. Essa é uma orientação da Plataforma Internacional para Registros de Ensaios Clínicos (ICTRP) da Organização Mundial da Saúde (OMS), e do International Committee of Medical Journal Editors (ICMJE). As instruções para o registro estão disponíveis no endereço eletrônico do ICMJE ([http://www.icmje.org/clin\\_trialup.htm](http://www.icmje.org/clin_trialup.htm)) e o registro pode ser feito na base de dados de ensaios clínicos da National Library of Medicine, disponível em <http://clinicaltrials.gov/ct/gui>.

## Requisitos técnicos

**1. Identificação do artigo:** a) título do artigo em inglês, que deverá ser conciso, porém informativo; b) nome completo de cada autor, sem abreviações; c) afiliação institucional (nome completo da instituição que está afiliado); d) nome, endereço, telefone e e-mail do autor correspondente; e) fontes de auxílio à pesquisa.

**2. Resumo e Abstract:** resumo em português e abstract em inglês, de não mais que 250 palavras. Para os artigos originais, os mesmos devem ser estruturados, destacando o(s) objetivo(s) do estudo, método(s), resultado(s) e a(s) conclusão (ões). Para as demais categorias de artigos, o resumo não necessita ser estruturado, porém deve conter as informações importantes para reconhecimento do valor do trabalho. Especificar cinco descritores, em português e em inglês, que definam o assunto do trabalho. Os descritores deverão ser baseados no DeCS (Descritores em Ciências da Saúde) publicado pela BIREME, traduzidos do MeSH (Medical Subject Headings) da National Library of Medicine e disponível no endereço eletrônico: <http://decs.bvs.br>. Ensaios Clínicos: ao final do resumo indicar o número de registro onde o trabalho está cadastrado.

**3. Texto:** a) **Artigo Original:** devem conter: Introdução, Objetivo(s), Método(s), Resultado(s), Discussão, Conclusão (ões) e Referências. O trabalho deverá ter no máximo 4.000 palavras (incluindo as referências), autores até seis, tabelas, ilustrações e fotos até sete e conter até 30 referências; b) **Artigo Especial:** devem ter a mesma estrutura dos artigos originais, porém poderão ser submetidos somente a convite ou inclusão nesta categoria após análise do editor; c) **Artigo de Revisão:** revisões narrativas abordando tema de importância para a área. Deverá ter até 5.000 palavras (incluindo as referências), tabelas, ilustrações e fotos até o número de sete e no máximo 60 referências; d) **Artigo de Atualização:** sobre um tema, um método, um tratamento, etc., devendo conter um breve histórico do tema, seu estado atual de conhecimento e as razões do trabalho, métodos de estudo (fontes de consulta, critérios de seleção), hipóteses, linhas de estudo, etc. Critérios idênticos ao artigo de revisão; e) **Relato de Caso:** deve conter: Introdução, com breve revisão da literatura, relato do caso, os resultados importantes para o diagnóstico, evolução, discussão, conclusão e referências. Deverá ter no máximo 1.800 palavras, tabelas, ilustrações e fotos até o número de duas, autores até quatro com 10 referências; f) **Carta ao Editor:** máximo de 1000 palavras (incluindo referências), com três autores, contendo no máximo duas ilustrações; g) **Imagem em Hematologia Clínica:** máximo de 100 palavras, uma ou duas imagens no máximo, até três autores e três citações em

referências; h) **Comentário Científico:** esta contribuição só será aceita por convite do Editor, que orientará a forma de envio do manuscrito.

**4. Agradecimentos:** devem ser dirigidas a colaboradores que mereçam reconhecimento, mas que não justificam suas inclusões como autores, como apoio financeiro ou auxílio técnico, recebidos na elaboração do trabalho.

**5. Referências:** em todas as categorias de artigos, as referências citadas devem ser numéricas e inseridas segundo a ordem de entrada no texto. A apresentação deverá estar baseada no formato proposto pelo International Committee of Medical Journal Editors "Uniform Requirements for Manuscripts Submitted to Biomedical Journals" atualizado em 2009, conforme exemplos abaixo: os títulos de periódicos deverão ser abreviados de acordo com o estilo apresentado pela List of Journals Indexed in Index Medicus da National Library of Medicine (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/sites/entrez>). Cite todos os autores, se houver até seis e após o sexto acrescente a expressão et al.

### **Exemplos de referências:**

#### **Documentos impressos**

**Artigos de Periódicos:** Padley DJ, Dietz AB, Gastineau DA. Sterility testing of hematopoietic progenitor cell products: a single-institution series of culture-positive rates and successful infusion of culture-positive products. *Transfusion*. 2007; 47(4):636-43.

**Livros:** Chalmers J. Clinician's manual on blood pressure and stroke prevention. 3rd ed. London: Science Press; 2002. 70 p.

Richardson MD, Warnock DW. Fungal Infection Diagnosis and Management. 2nd ed. Oxford: Blackwell Science Ltd Editorial Offices; 1997. 249 p.

**Capítulos de livros:** F. Reyes. Lymphocyte differentiation. In P Solal-Céligny, N Brousse, F Reyes, C Gisselbrecht, B Coiffier. *Non-Hodgkin's Lymphomas*. Paris: Éditions Frison-Roche; 1993. p.19-29.

**Anais:** Souza AM, Vaz RS, Carvalho MB, Arai Y, Hamerschilak N. Prevalência de testes sorológicos relacionados à hepatitis B e não-A, não-B em doadores de sangue. In: 19º Congresso Brasileiro de Hematologia e Hemoterapia / 26º Congresso da Sociedade Brasileira de Hematologia e Hemoterapia; 2003 Ago 6-9; São Paulo, 2003. Anais. p.103.

**Teses:** Sandes AF. Caracterização imunofenotípica da diferenciação eritrocitária, granulocítica e megacariótica em pacientes com síndromes mielodisplásicas [tese]. São Paulo: Universidade Federal de São Paulo; 2009. 126p.

#### **Documentos Eletrônicos**

**Artigos de Periódicos:** Almeida ID, Coitinho AS, Juckowsky CA, Schmalfluss T, Balsan AM, Röhsig LM. Controle de esterilidade de produtos de células progenitoras hematopoéticas do sangue periférico. *Rev Bras Hematol Hemoter* [Internet] 2010 [citado 2010 Jun 10]; 32(1): 23-8. Disponível em: <http://www.scielo.br/pdf/rbhh/v32n1/aop03010.pdf>

**Livros:** Walker HK, Hall WD, Hurst JW, editors. Clinical methods. The history, physical, and laboratory examinations. 3rd ed. [Internet]. Boston: Butterworths; 1990. [cited 2010 Jun 10]. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/bookshelf/br.fcgi?book=cm>

**Ilustrações e fotos:** Devem ter pelo menos 1000 dpi de resolução. Figuras coloridas devem ser em CMYK e serão publicadas em cores somente se for essencial. Devem estar no formato TIFF, JPG ou CDR. Não inserir as figuras dentro do texto. Enviar separadamente.

**Tabelas e Quadros:** Devem ser numeradas consecutivamente, com algarismos arábicos e citadas no texto em ordem numérica. Se a tabela requerer símbolos especiais, deve ser enviada como uma imagem em um arquivo TIFF ou JPG, em alta resolução.

### **Submissão**

A submissão do manuscrito deve ser feita obrigatoriamente na forma eletrônica no site da Revista Brasileira de Hematologia e Hemoterapia, [www.rbhh.org](http://www.rbhh.org). No link de submissão <http://ees.elsevier.com/bjhh>, existem informações de auxílio e é imprescindível o preenchimento do documento de transferência de direitos autorais para a Revista Brasileira de Hematologia e Hemoterapia.

O documento deve ser assinado por todos os autores e encaminhado a secretaria da revista pelo e-mail [secretaria@rbhh.org](mailto:secretaria@rbhh.org) e pelo link de submissão: <http://ees.elsevier.com/bjhh>.

Os autores também devem preencher e enviar a declaração de conflito de interesse.

É de responsabilidade dos autores a obtenção de carta de permissão para a reprodução de algum material incluso no trabalho, que porventura tenha sido publicado e ficará arquivado eletronicamente.

O editor poderá publicar manuscritos que não estejam exatamente nas instruções após avaliação criteriosa sempre voltada para o interesse e progresso da RBHH/JHH.

### **Envio de correspondência:**

Ao Editor Fernando Ferreira Costa

Rua Dr. Diogo de Faria, 775/ conj. 114 - Vila Clementino

São Paulo/SP

CEP. 04037-002

Telefones: (11) 2369-7767 / (11) 2338-6764

[abhh@abhh.org](mailto:abhh@abhh.org)

Não há taxa para submissão e avaliação de artigos.

### 3. ARTIGO ORIGINAL

## Sobrevida e fatores de risco para mortalidade na Leucemia Linfoblástica Aguda Pediátrica em um serviço público de referência no nordeste do Brasil

### *Survival and Risk factors for Mortality in Pediatric Acute Lymphoblastic Leukemia in a public reference service in northeastern Brazil*

Autores: Carolina Gotardo Alencar<sup>1</sup>, Leyla Manoella Maurício Rodrigues de Lima<sup>1</sup>, Thayse Santos Barros<sup>1</sup>, Simone Santana Viana<sup>1</sup>, Wallace Marcelo Almeida Silva<sup>1</sup>, Rosana Cipolotti<sup>1</sup>

1. Departamento de Medicina, Universidade Federal de Sergipe (UFS), Aracaju, SE, Brasil.

**Autor correspondente:** Carolina Gotardo Alencar

Endereço: Rua Francisco de Assis Delmondes Pereira Freitas, 170, Cond. Ecoville Park, Bloco Jaú, apt 504. Bairro Ponto Novo. CEP: 49097-710 – Aracaju, SE, Brasil.

Telefone: (77) 99157-3345

E-mail: [carolinagotardo@gmail.com](mailto:carolinagotardo@gmail.com)

O estudo não recebeu financiamento.

Os autores declaram não haver conflito de interesse.

#### ABSTRACT

Survival rates for pediatric acute lymphoblastic leukemia (ALL) are now close to 90% in many developed countries and evidence suggests that early response to treatment, measured by minimal residual disease (MRD) in bone marrow, is the prognostic factor with the greatest impact on ALL. However, in developing countries low survival rates are still observed, regardless of treatment protocol used. The objective of this study was to evaluate mortality rate and overall survival for children with ALL treated with a protocol that includes MRD as a risk stratifier at a reference public oncology center in northeast Brazil; compare results to previous studies at the same center after the implementation of a set of simple measures aimed at reducing deaths from infection in the first weeks of treatment and investigate any association of mortality with variables that relate to socioeconomic status.

**Method:** This study evaluated all patients diagnosed as ALL who were less than 19 years of age and treated according to GBTLI-09 protocol at Dr. Osvaldo Leite Oncology Center from 2015 to 2018. Biological and socioeconomic variables were collected at diagnosis and early response to treatment was assessed by measure of MRD on the 15th and 35th days of treatment.

**Results:** We analyzed 52 patients. It was observed a decrease in overall mortality rate (38,5%) and in mortality during induction (13,5%) compared to previous studies. Infection was still the main cause of mortality (75% of deaths). Patients living in houses with more than 4 inhabitants had higher mortality rate during induction ( $p = 0,0122$ ). Patients with positive MRD at the end of induction had an increased risk of mortality ( $RR = 3,16$ ;  $p = 0,0483$ ). Survival at 3 years was still low (59,6%), specially for high risk patients (39,9%,  $p = 0,0017$ ). Risk status at diagnosis was the only independent prognostic factor in this cohort ( $p = 0,0238$ ).

**Conclusion:** Although we must keep seeking for increasingly better protocols to modulate treatment according to risk in ALL, in the developing world the search for simple strategies to reduce the risk of death from infection is still an equally important challenge.

**Keywords:** Acute lymphoblastic leukemia, Mortality, Infection, Low socioeconomic level, Children.

#### RESUMO

A sobrevida para leucemia linfoblástica aguda (LLA) pediátrica está próxima de 90% em muitos países desenvolvidos e evidências sugerem que a resposta precoce ao tratamento, medida pela doença residual mínima (DRM) na medula óssea, é o fator prognóstico com maior impacto na LLA. No entanto, nos países em desenvolvimento ainda se observam baixas taxas de sobrevida, independentemente do protocolo de tratamento utilizado. O objetivo deste estudo foi avaliar a taxa de mortalidade e a sobrevida global de crianças com LLA tratadas com um protocolo que inclui a DRM como estratificador de risco em um centro público de referência em oncologia pediátrica no nordeste do Brasil; comparar os resultados com estudos anteriores no mesmo centro após

a implementação de um conjunto de medidas simples destinadas a reduzir as mortes por infecção nas primeiras semanas de tratamento e investigar a associação da mortalidade com variáveis socioeconômicas.

**MÉTODO:** Este estudo avaliou todos os pacientes com diagnóstico de LLA menores de 19 anos e tratados de acordo com o protocolo GBTLI-09 no Centro de Oncologia Dr. Osvaldo Leite de 2015 a 2018. As variáveis biológicas e socioeconômicas foram coletadas no momento do diagnóstico e a resposta precoce ao tratamento foi avaliado pela medida da DRM no 15º e 35º dias de tratamento.

**Resultados:** Analisamos 52 pacientes. Observou-se uma diminuição na taxa de mortalidade geral (38,5%) e na mortalidade durante a indução (13,5%) em comparação com estudos anteriores. A infecção ainda é a principal causa de mortalidade (75% das mortes). Pacientes residentes em domicílios com mais de 4 habitantes apresentaram maior taxa de mortalidade durante a indução ( $p = 0,0122$ ). Pacientes com DRM positiva ao final da indução apresentaram risco aumentado de mortalidade ( $RR = 3,16$ ;  $p = 0,0483$ ). A sobrevida aos 3 anos ainda é baixa (59,6%), especialmente para os pacientes de alto risco (39,9%,  $p = 0,0017$ ). O status de risco ao diagnóstico foi o único fator prognóstico independente nessa coorte ( $p = 0,0238$ ).

**Conclusão:** Embora devam continuar buscando protocolos cada vez melhores para modular o tratamento de acordo com o risco na LLA, no mundo em desenvolvimento a busca por estratégias simples para reduzir o risco de morte por infecção ainda é um desafio igualmente importante.

**Palavras-chave:** Leucemia Linfoblástica Aguda, infância, sobrevida, mortalidade, infecção, nível socioeconômico.

## 1. Introdução

A Leucemia Linfóide Aguda (LLA) era considerada, até há cerca de meio século, uma doença praticamente incurável, com sobrevida em torno de 10% a 20%. Atualmente, os ensaios clínicos têm mostrado melhora significativa na sobrevida dos pacientes com esta afecção, com taxas de sobrevida em cinco anos que chegam 90%<sup>1,2</sup>. Isso se deve, em grande parte, ao acúmulo de evidências produzidas por ensaios clínicos colaborativos multinacionais que permitiram o desenvolvimento de estratégias de tratamento mais eficazes, adaptadas ao risco do paciente, o qual é definido por características clínicas e biológicas ao diagnóstico e a pela resposta precoce ao tratamento<sup>3</sup>.

Os estudos mais recentes sugerem que a resposta precoce ao tratamento, avaliada pela medição da doença residual mínima (DRM) na medula óssea, em etapas iniciais do tratamento, é o fator prognóstico de maior impacto na LLA pediátrica<sup>4</sup>. Dessa forma, a maioria dos protocolos modernos incluem essa avaliação na estratificação do tratamento da LLA infantil.

Apesar dos notáveis progressos no tratamento da LLA na faixa etária pediátrica, em países em desenvolvimento o prognóstico dos pacientes pediátricos com LLA continua abaixo do esperado, pois ainda são observadas altas taxas de mortalidade, recaídas precoces e sobrevida baixa<sup>5-7</sup>. As causas para esses resultados inferiores são multifatoriais, podendo estar associadas a má adesão ao tratamento, abandonos, atraso no diagnóstico, baixo nível socioeconômico das famílias, indisponibilidade de quimioterápicos nos serviços, comorbidades e mortalidade relacionada ao tratamento (MRT)<sup>8,9</sup>. Por MRT entende-se óbitos relacionados a complicações potencialmente preveníveis relacionadas ao tratamento intensivo da LLA e à malignidade da

própria doença, sendo as principais complicações as infecções, as hemorragias e a síndrome de lise tumoral<sup>10</sup>.

Estudo de coorte prospectivo anterior<sup>11</sup> avaliou a tendência secular e os fatores de risco associados à mortalidade dos pacientes com LLA tratados, no período de 2005 a 2014, na mesma instituição do atual estudo. Os resultados apontaram para uma alta taxa de mortalidade, sobretudo nas primeiras semanas de tratamento e tendo como causa principal a infecção, além de indicar uma possível relação de desfechos desfavoráveis com baixo nível socioeconômico do paciente. Por esse motivo, foram propostas medidas de intervenção visando proteger os pacientes em vulnerabilidade social e reduzir a mortalidade por infecção nas primeiras semanas de tratamento.

O objetivo do corrente estudo foi avaliar os preditores de mortalidade clínicos e socioeconômicos de crianças e adolescente com LLA e os desfechos do tratamento destes pacientes e compará-los com os resultados do estudo anterior realizado no mesmo serviço.

## 2. Materiais e Métodos

Este estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa em Humanos do Hospital Universitário da Universidade Federal de Sergipe. Todos dos pacientes com mais de 18 anos assinaram um formulário de consentimento esclarecido e, para os pacientes menores de 18 anos, o formulário foi assinado pelo cuidador.

O estudo foi realizado no Centro de Oncologia Pediátrica Dr. Osvaldo Leite, o qual está localizado na cidade de Aracaju-Sergipe e faz parte de um hospital geral da região, o Hospital de Urgências de Sergipe (HUSE). Este centro consiste no único serviço público para tratamento de crianças e adolescentes com diagnóstico de câncer do estado.

Foi realizada uma coorte prospectiva constituída por todos os pacientes diagnosticados com LLA e que apresentavam até 19 anos de idade. O diagnóstico de LLA foi confirmado por imunofenotipagem de aspirado de medula óssea. Todos os pacientes foram tratados por oncologistas pediátricos e seguiram o protocolo quimioterápico proposto pelo Grupo Brasileiro de Tratamento da Leucemia Infantil 2009 (GBTLI-09)<sup>12</sup>.

O protocolo GBTLI-09 substituiu o GBTLI-99, que era anteriormente adotado na nossa instituição. Pelo GBTLI-99 a estratificação dos pacientes em alto risco de recaída (AR) e baixo risco de recaída (BR) era realizada de acordo com as seguintes variáveis ao diagnóstico: idade, leucometria e imunofenotipagem do aspirado de medula óssea. O GBTLI-09 passou a incluir na classificação de risco, além das variáveis anteriormente citadas, a resposta precoce do paciente à terapia. Esta foi medida morfológica pela porcentagem de blastos leucêmicos

identificados em sangue periférico no oitavo dia da indução da remissão (D8) e pela avaliação de DRM em medula óssea por citometria de fluxo no décimo quinto (D15) e no trigésimo quinto (D35) dias da indução da remissão. O GBTLI-09 foi encerrado em 2018 e, em seu lugar, foi adotado um protocolo internacional na nossa instituição, cujos pacientes participantes não foram incluídos neste estudo.

Todos os pacientes inseridos na coorte contaram com a parceria de uma Casa de Apoio, instituição não governamental que fornece suporte aos pacientes oncológicos, como: acomodação, alimentação e transporte durante o tratamento e o seguimento, além de algumas medicações e exames complementares eventualmente indisponíveis no serviço estatal.

As seguintes intervenções foram adotadas a partir da instituição do GBTLI-09 para proteger os pacientes em vulnerabilidade social e reduzir a mortalidade precoce por infecção: (1) Manter os pacientes clinicamente estáveis, mas que residem em locais remotos, alojados nas casas de apoio durante as primeiras duas semanas de tratamento. A decisão sobre a melhor hora para voltar para casa deve ser feita em conjunto com a equipe multidisciplinar; (2) Fornecer orientações aos pais ou cuidadores durante as consultas médicas sobre a importância da medição adequada da temperatura corporal e, em caso de febre, retorno imediato ao hospital. Além disso, estimular o contato telefônico com a equipe multidisciplinar em caso de dúvidas; (3) Realizar treinamento dos médicos da urgência para realização de condutas padronizadas nos casos de pacientes sabidamente oncológicos ou suspeitos, para rápido diagnóstico e manejo adequado das complicações; (4) Administração imediata da primeira dose de antibioticoterapia empírica em casos suspeitos de neutropenia febril.

### 2.1. Potenciais preditores

Foram colhidos dados clínicos e socioeconômicos de todos os pacientes ao ser realizado o diagnóstico de LLA. Os dados clínicos consistiram em: idade, sexo, tipo de LLA pela imunofenotipagem (B ou T) e classificação de risco ao diagnóstico (AR ou BR). Além disso, foi registrada também a contagem de blastos no sangue periférico no D8 e a presença de DRM na medula óssea no D15 e no D35. As variáveis socioeconômicas, obtidas através de entrevista padrão no início do tratamento, foram: renda familiar, nível educacional do cuidador principal, número de pessoas residentes no domicílio do paciente, condições de moradia (presença ou ausência de água tratada e rede de esgoto) e localização da residência (capital ou interior e zona urbana ou rural). Para fins de análise, foi considerada a Lei 8742, de 07 de dezembro de 1993, para definição de “baixa renda” como a pessoa integrante de grupo familiar cuja renda per capita corresponde a um quarto de salário mínimo atual, estabelecido em R\$ 954,00.

## 2.2. Desfechos analisados

Foram considerados desfechos a morte durante a terapia de indução, a falha indutória, a MRT, o abandono e a recaída. Foi definida como falha indutória a ausência de remissão completa (DRM positiva) no D35 ou a recaída em período inferior a 60 dias após o término da indução. A MRT foi avaliada segundo sua causa (infecção, síndrome de lise tumoral ou recaída). O abandono foi definido como a recusa do paciente ou do seu cuidador em continuar o tratamento, ou a falha em participar das sessões de quimioterapia por mais de oito semanas. Recaída foi definida como recidiva da doença após remissão completa da LLA.

Foram avaliadas ainda a sobrevida global em 3 anos e as principais complicações que ocorreram durante o tratamento.

## 2.3. Análise Estatística

Os dados foram analisados usando o programa BioEstat 5.0. As variáveis categóricas foram descritas pelas frequências absoluta e relativa e as variáveis contínuas pela média e desvio padrão. O teste exato de Fisher foi usado para avaliar associação entre as variáveis categóricas. Foi calculado também o Risco Relativo para mortalidade para os possíveis preditores. A sobrevida global foi estimada usando o método de Kaplan Meier e comparada usando o teste Log-rank. Análise multivariada da sobrevida foi realizada usando o modelo de Regressão de Cox. Um valor de p menor do que 0,05 foi considerado estatisticamente significativo.

## 3. Resultados

Este estudo analisou todos os 52 pacientes portadores de LLA matriculados no protocolo GBTLI-09 no serviço de oncologia pediátrica do Hospital de Urgências de Sergipe, sendo o primeiro paciente matriculado neste protocolo em 29 de abril de 2015 e o último em 12 de agosto de 2018. Todos os pacientes foram acompanhados até o dia 31 de dezembro de 2018.

A média de idade dos pacientes ao diagnóstico foi de 8,7 ( $\pm$  5,3) anos, sendo a maioria com idade entre 1 e 9 anos (59,6%), do sexo masculino (57,7%), com menos de 50.000 leucócitos/mm<sup>3</sup> no sangue periférico (51,9%), classificados como AR ao diagnóstico (61,5%) e com imunofenotipagem compatível com LLA do tipo B-derivada (86,5%), sendo que um paciente apresentou fenótipo misto (B/T). Em relação à citogenética, 13 pacientes (25,0%) apresentaram cariótipo normal, 6 (11,5%) apresentaram alterações e 33 pacientes (63,5%) não tiveram esse resultado disponível, pois não houve metáfase na amostra colhida. As

características demográficas e clínicas dos integrantes desta coorte, ao diagnóstico, estão detalhadas na tabela 1.

**Tabela 1.** Características demográficas e clínicas dos integrantes da coorte ao diagnóstico.

<b>Características</b>	<b>Quantidades</b>
<b>No. Pacientes inscritos</b>	52
<b>No. Pacientes excluídos</b>	-
<b>No. Pacientes analisados</b>	52
<b>Idade (anos)</b>	8,7 ( $\pm$ 5,3)
< 1	-
$\geq$ 1 e < 9	31 (59,6%)
$\geq$ 9	21 (40,4%)
<b>Sexo</b>	
Masculino	30 (57,7%)
Feminino	22 (42,3%)
<b>Imunofenotipagem</b>	
LLA B-derivada	45 (86,5%)
LLA T-derivada	06 (11,5%)
LLA B/T (Fenótipo Misto)	01 (1,9%)
<b>No. Leucócitos (<math>\times 10^3</math>)</b>	50,6 ( $\pm$ 95,6)
< 50 / mm <sup>3</sup>	27 (51,9%)
$\geq$ 50 / mm <sup>3</sup>	16 (30,8%)
Não disponível	09 (17,3%)
<b>Risco ao diagnóstico</b>	
Alto Risco	32 (61,5%)
Baixo Risco	20 (38,5%)
<b>Achados citogenéticos</b>	
Cariótipo normal	13 (25,0%)
Alterações numéricas e estruturais	06 (11,5%)
Não houve metáfase na amostra	33 (63,5%)

Na tabela 2, está descrito o perfil socioeconômico dos participantes do estudo. A renda familiar média foi de  $1,0 \pm 0,5$  salários mínimos, sendo a maioria dos pacientes classificados como de baixa renda (52,4%). Percebeu-se também uma predominância de pacientes que residem no interior do estado (77,5%), em zona urbana (73,5%), com acesso a água tratada (88,6%) e a saneamento básico (68,7%), que apresentam cuidador principal com menos de oito anos de escolaridade (95,7%) e quatro ou menos moradores no domicílio (64,6%).

**Tabela 2.** Características socioeconômicas dos integrantes da coorte ao diagnóstico.

<b>Característica</b>	<b>No.</b>	<b>Quantidade</b>
<b>Renda Familiar (salários mínimos)</b>	42	$1,0 \pm 0,5$
<b>Residência em zona urbana</b>	49	36 (73,5%)
<b>Residência no interior do estado</b>	49	38 (77,5%)
<b>Baixa Renda</b>	42	22 (52,4%)
<b>Escolaridade do cuidador &lt; 8 anos</b>	47	45 (95,7%)
<b>Acesso a água tratada</b>	44	39 (88,6%)
<b>Acesso a saneamento básico</b>	48	33 (68,7%)
<b><math>\leq</math> 4 moradores no domicílio</b>	48	31 (64,6%)

Neste estudo, a avaliação da resposta precoce do paciente à quimioterapia foi realizada nos marcos D8, D15 e D35 da indução da remissão. No D8, observou-se que 42% dos pacientes que atingiram esse marco apresentavam mais que 1000 blastos/mm<sup>3</sup> no sangue periférico; no D15, 49% dos pacientes apresentavam DRM positiva na medula óssea e no D35, esse número caiu para 37,8%, conforme detalhado na tabela 3.

De todos os pacientes matriculados no estudo, 28 (53,8%) atingiram remissão completa e 17 (37,8%) apresentaram falha da indução, sendo que 3 pacientes (6%) apresentaram infiltração medular maciça no D35. As principais complicações não infecciosas observadas durante o tratamento foram: neuropatia periférica, com 4 pacientes (8%) acometidos; infiltração do SNC e hipertensão ocular, 3 pacientes (6%) cada e diabetes mellitus, 1 paciente (2%).

Quanto aos desfechos analisados, a taxa de mortalidade global foi de 38,5% e a de mortalidade na indução, 13,5%, sendo que 57,1% dos óbitos na indução aconteceram após o D15. A principal causa de óbito foi infecção, com 75% dos óbitos por essa causa e 25% relacionados à recidiva da doença. A taxa de recaída foi de 15,4% e a sobrevida global em 3 anos, 59,6%, IC 95% [0.46 – 0.73]. Não houve abandono do tratamento nesta coorte.

**Tabela 3.** Desfechos estudados para os pacientes desta coorte.

<b>Desfechos estudados</b>	<b>Quantidade</b>
<b>Pacientes incluídos no protocolo</b>	52
<b>Abandonos</b>	Não houve
<b>Pacientes analisados</b>	52
<b>Blastos no sangue periférico no D8</b>	
<b>No. Pacientes*</b>	50
<b>Presente</b>	21 (42,0%)
<b>Ausente</b>	11 (22,0%)
<b>Não relatado</b>	18 (36,0%)
<b>DRM no D15</b>	
<b>No. Pacientes*</b>	49
<b>Positiva</b>	24 (49,0%)
<b>Negativa</b>	8 (16,3%)
<b>Não realizado</b>	17 (34,7%)
<b>DRM no D35</b>	
<b>No. Pacientes*</b>	45
<b>Positiva</b>	17 (37,8%)
<b>Negativa</b>	23 (51,1%)
<b>Não realizado</b>	5 (11,1%)
<b>Óbitos na indução</b>	7 (13,5%)
<b>Antes do D15</b>	3 (42,8%)
<b>Após o D15</b>	4 (57,1%)
<b>Pacientes em remissão clínica completa</b>	28 (53,8%)
<b>Falha da indução</b>	17 (37,8%)
<b>Infiltração de SNC</b>	3 (5,8%)
<b>Principais complicações não infecciosas do tratamento</b>	
<b>Neuropatia Periférica</b>	4 (7,7%)
<b>Hipertensão ocular</b>	3 (5,8%)

<b>Diabetes Mellítus</b>	1 (1,9%)
<b>Recaídas</b>	8 (15,4%)
<b>Óbitos</b>	20 (38,5%)
<b>Causas de óbito</b>	
<b>Infecção</b>	15 (75,0%)
<b>Recaída</b>	5 (25,0%)
<b>Sobrevida Global (3 anos)</b>	59,6%
<b>Tempo médio de seguimento (meses)</b>	15 ± 12

\*Exclui os pacientes que foram a óbito antes do dia da indução especificado.

A tabela 4 mostra a relação da mortalidade geral e na indução, de acordo com as características demográficas, clínicas e socioeconômicas dos pacientes do estudo. Observa-se que houve relação estatisticamente significativa entre a mortalidade global e as seguintes características demográficas e clínicas ao diagnóstico: idade maior ou igual a nove anos ( $p = 0,0409$ ), número de leucócitos maior que  $50.000/\text{mm}^3$  ( $p = 0,0453$ ), classificação AR ( $p = 0,0011$ ). Não houve relação significativa com as variáveis socioeconômicas e nem com a presença de DRM no D15 e D35. Já com a mortalidade na indução, só houve relação estatisticamente significativa com a variável socioeconômica número de moradores no domicílio ( $p = 0,0122$ ).

**Tabela 4.** Associação das características demográficas, clínicas e socioeconômicas dos pacientes estudados com a mortalidade geral e na indução.

<b>Características</b>	<b>N</b>	<b>Mortalidade</b>	<b>p*</b>	<b>Mortalidade na Indução</b>	<b>p*</b>
<b>Idade</b>	52		0,0409		0,9991
< 9 anos		8/31 (25,8%)		4/31 (12,9%)	
≥ 9 anos		12/21 (57,1%)		3/21 (14,3%)	
<b>Sexo</b>	52		0,7895		0,9987
<b>Masculino</b>		11/30 (36,7%)		4/30 (13,3%)	
<b>Feminino</b>		9/22 (40,9%)		3/22 (13,6%)	
<b>Imunofenotipagem</b>	51		0,9994		0,9724
<b>Tipo B</b>		17/45 (37,8%)		6/45 (13,3%)	
<b>Tipo T</b>		2/6 (33,3%)		1/6 (16,7%)	
<b>No. Leucócitos (<math>\times 10^3</math>)</b>	43		0,0453		0,0556
< 50 / $\text{mm}^3$		6/27 (22,2%)		1/27 (3,7%)	
≥ 50 / $\text{mm}^3$		9/16 (56,2%)		4/16 (25,0%)	
<b>Risco ao diagnóstico</b>	52		0,0011		0,2280
<b>Alto Risco</b>		18/32 (56,2%)		6/32 (18,7%)	
<b>Baixo Risco</b>		2/20 (10,0%)		1/20 (5,0%)	
<b>DRM no D15</b>	32		0,3858		1,0000
<b>Presente</b>		8/24 (33,3%)		1/24 (4,2%)	
<b>Ausente</b>		1/8 (12,5%)		0/8 (0%)	
<b>DRM no D35</b>	41		0,0663		NA
<b>Presente</b>		7/17 (41,2%)		NA	
<b>Ausente</b>		3/23 (13,0%)		NA	
<b>Renda Familiar</b>	45		0,2115		0,6110
<b>Baixa Renda</b>		11/24 (45,8%)		3/24 (12,5%)	
<b>Não Baixa Renda</b>		5/21 (23,8%)		1/20 (5,0%)	
<b>Local da Residência</b>	49		0,7458		0,3300

<b>Zona Rural</b>		5/13 (38,5%)		0/13 (0%)	
<b>Zona Urbana</b>		12/36 (33,3%)		4/36 (11,1%)	
<b>Cidade de residência</b>	49		0,2871		0,9688
<b>Interior do estado</b>		15/38 (39,5%)		3/38 (7,9%)	
<b>Capital</b>		2/11 (18,2%)		1/11 (9,0%)	
<b>Escolaridade do cuidador</b>	47		1,0000		0,6115
< 8 anos		9/25 (36,0%)		3/25 (12,0%)	
≥ 8 anos		7/22 (32,8%)		1/22 (4,5%)	
<b>Qualidade da água</b>	46		0,3363		1,0000
<b>Tratada</b>		14/42 (33,3%)		4/42 (9,5%)	
<b>Não tratada</b>		3/5 (60,0%)		0/5 (0%)	
<b>Saneamento básico</b>	48		0,5207		0,2945
<b>Presente</b>		13/33 (39,4%)		4/33 (12,1%)	
<b>Ausente</b>		4/15 (26,7%)		0/15 (0%)	
<b>No. Moradores no domicílio</b>	48		1,0000		0,0122
≤ 4 moradores		10/31 (32,3%)		0/31 (0%)	
> 4 moradores		7/17 (41,2%)		4/17 (23,5%)	

\* Teste Exato de Fisher.

NA (não calculado por número insuficiente de pacientes para a variável em questão).

Na tabela 5, foi analisado o risco relativo das variáveis demográficas, clínicas e socioeconômicas em relação à mortalidade. Observa-se que houve aumento significativo do risco relativo para as seguintes variáveis: idade maior ou igual a nove anos (RR = 2,21; IC 95% [1,10 – 4,47]; p = 0,0234), presença de mais de 50.000 leucócitos/mm<sup>3</sup> no sangue periférico (RR = 2,53; IC 95% [1,11 – 5,79]; p = 0,0267), classificação alto risco (RR = 5,63; IC 95% [1,46 – 21,7]; p = 0,0012) ao diagnóstico e DRM positiva no D35 (RR = 3,16; IC 95% [0,95 – 10,5]; p = 0,0483). Não houve aumento significativo da mortalidade em relação às variáveis socioeconômicas.

**Tabela 5.** Avaliação do risco relativo das variáveis demográficas, clínicas e socioeconômicas para ocorrência de óbitos na coorte estudada.

Variáveis	Óbito		
	RR	IC (95%)	p
<b>Idade ≥ 9 anos</b>	2,21	[1,10 – 4,47]	0,0234
<b>Sexo feminino</b>	1,12	[0,56 – 2,22]	0,4911
<b>Imunofenotipagem Tipo T</b>	1,13	[0,45 – 2,89]	0,4362
<b>No. Leucócitos ≥ 50 x10<sup>3</sup>/mm<sup>3</sup></b>	2,53	[1,11 – 5,79]	0,0267
<b>Alto Risco</b>	5,63	[1,46 – 21,7]	0,0012
<b>DRM positiva no D15</b>	2,67	[0,39 – 18,2]	0,2479
<b>DRM positiva no D35</b>	3,16	[0,95 – 10,5]	0,0483
<b>Baixa Renda Familiar</b>	1,64	[0,66 – 4,07]	0,2222
<b>Residência em Zona Rural</b>	1,15	[0,50 – 2,64]	0,4972
<b>Residência no Interior do estado</b>	2,17	[0,58 – 8,08]	0,1719
<b>Escolaridade do cuidador &lt; 8 anos</b>	1,13	[0,51 – 2,53]	0,4974
<b>Ausência de água tratada</b>	1,67	[0,73 – 3,83]	0,2897
<b>Ausência de saneamento básico</b>	0,68	[0,26 – 1,73]	0,2984
<b>&gt; 4 moradores no domicílio</b>	1,28	[0,59 – 2,74]	0,3812

Avaliou-se também a relação da sobrevida global com as variáveis que se mostraram estatisticamente significativas na análise do risco relativo para mortalidade global. Esses resultados são mostrados na tabela 6. O subgrupo com maior sobrevida global em 3 anos foi o de pacientes de baixo risco ao diagnóstico, com um resultado de 89,4% (IC 95% [0,75-1,00],  $p = 0.0017$ ), já o subgrupo com menor sobrevida foi o de pacientes com mais de 9 anos de idade ao diagnóstico, com sobrevida de 38,4% (IC 95% [0,16-0,61],  $p = 0.0327$ ).

**Tabela 6.** Avaliação da sobrevida global em 3 anos para os pacientes da coorte em relação a algumas variáveis estudadas.

Variáveis	Sobrevida (3 anos)	IC (95%)	Tempo médio (meses)	p*
<b>Sobrevida Global</b>	59,6%	[0,46 – 0,73]	15 ± 12	-
<b>Idade</b>				0,0327
< 9 anos	72,9%	[0,57 – 0,89]	24,4 ± 15	
≥ 9 anos	38,4%	[0,16 – 0,61]	13,2 ± 12	
<b>No. Leucócitos (x10<sup>3</sup>)</b>				0,0275
< 50 / mm <sup>3</sup>	76,9%	[0,60 – 0,96]	24,9 ± 13	
≥ 50 / mm <sup>3</sup>	40,0%	[0,14 – 0,66]	10,8 ± 12	
<b>Risco ao diagnóstico</b>				0,0017
Baixo Risco	89,4%	[0,75 – 1,00]	26,0 ± 13	
Alto Risco	39,9%	[0,22 – 0,58]	12,7 ± 13	
<b>DRM no D35</b>				0,0745
Negativa	86,5%	[0,72 – 1,00]	13,4 ± 9	
Positiva	50,7%	[0,24 – 0,78]	13,4 ± 9	

\* Teste Log-rank

Ajustando-se as variáveis estatisticamente significativas na análise univariada para sobrevida global em um modelo de análise multivariada, observa-se que apenas a classificação de risco ao diagnóstico se mostrou um preditor independente de sobrevida global, com pacientes de alto risco apresentando uma taxa de risco de óbito 8,43 vezes maior em 3 anos do que os pacientes de baixo risco (HR = 8,43; IC 85% [1,32-53,61];  $p = 0,0238$ ), conforme destacado na tabela 7.

**Tabela 7.** Análise multivariada dos fatores de risco para SG (3 anos).

Variáveis	HR	IC (95%)	p*
<b>Idade</b>			
< 9 anos	1	Ref.	
≥ 9 anos	0,70	[0,23 – 2,12]	0,5342
<b>No. Leucócitos (x10<sup>3</sup>)</b>			
< 50 / mm <sup>3</sup>	1	Ref.	
≥ 50 / mm <sup>3</sup>	1,23	[0,37 – 4,10]	0,7291
<b>Risco ao diagnóstico</b>			
Baixo Risco	1	Ref.	
Alto Risco	8,43	[1,32 – 53,61]	0,0238

\*Regressão de COX  
HR = Hazard Ratio

#### 4. Discussão

Diversas variáveis que influenciam o prognóstico dos pacientes com LLA na pediatria já foram identificadas. A idade e a contagem de glóbulos brancos ao diagnóstico têm sido comumente usadas para estratificar os pacientes em alto ou baixo risco de recaída, assim como a imunofenotipagem das células leucêmicas na medula óssea e a presença de anormalidades genéticas específicas<sup>13</sup>. Mais recentemente, a resposta precoce do paciente à terapia, pela monitorização da DRM, tem sido incorporada com sucesso aos protocolos modernos para determinar a intensidade do tratamento da LLA<sup>14</sup>.

No entanto, os desfechos de pacientes com LLA estão relacionados não apenas à leucemia em si, mas também às complicações infecciosas e tóxicas decorrentes do tratamento. Isso é especialmente verdadeiro durante a terapia de indução. Embora os óbitos nesta fase tenham apresentado importante redução nas últimas décadas nos países desenvolvidos, a mortalidade na indução nos países em desenvolvimento ainda é muito alta e a maioria dos óbitos que ocorrem nessa fase ainda são devidos a causas infecciosas<sup>15-17</sup>.

Estudo de coorte prospectivo anterior<sup>11</sup>, conduzido na nossa instituição entre 2005-2014, reportou uma taxa de mortalidade na indução igual a 22,6%, sendo que 66,7% desses óbitos se deram antes do D15 da indução. No atual estudo, observamos uma queda da mortalidade global para 13,5%, com redução dos óbitos muito precoces (antes do D15) para 42,8% do total. Embora estes ainda sejam valores elevados, quando comparados aos ensaios clínicos em países desenvolvidos, nos quais a mortalidade na indução é menor que 1%<sup>18</sup>, trata-se de uma melhora expressiva em relação aos nossos resultados prévios. Tal melhora associou-se à implementação de estratégias de apoio aos pacientes em maior vulnerabilidade social durante a fase de indução e à melhor assistência aos pacientes durante as complicações febris, conforme descrito anteriormente. Porém, a principal causa de mortalidade ainda foi a infecção, sendo esta responsável por todos os óbitos na indução e por 75% dos óbitos que ocorreram nesta coorte, o que indica necessidade de melhorias contínuas na abordagem aos pacientes neutropênicos febris durante o tratamento.

Quando realizada análise univariada da relação da mortalidade na indução com variáveis clínicas e socioeconômicas ao diagnóstico, não se observou relação significativa com a classificação de risco, a idade ou o número de leucócitos, variáveis classicamente associadas com prognóstico na LLA infantil. Observou-se, no entanto, associação significativa com uma variável socioeconômica, a quantidade de pessoas no domicílio ( $p = 0,0122$ ). Esse resultado já tinha sido encontrado no nosso estudo anterior e sugere que o número de pessoas no domicílio

pode ser um indicador mais sensível do que a renda familiar em populações homogêneas de baixa renda.

Em relação aos demais desfechos estudados, observou-se queda da taxa de mortalidade global de 45,3% para 38,5%, quando comparada com o nosso estudo anterior. De acordo com a literatura, as principais causas de mortalidade na LLA infantil são recaídas, abandono do tratamento e mortes relacionadas à toxicidade do tratamento<sup>19,20</sup>. Nesse estudo não houve abandono do tratamento, resultado idêntico ao observado no nosso estudo anterior, porém diferente do reportado na literatura, em que as taxas de abandono variam de 5,0 a 11,5%<sup>5,19,21</sup>. Nesse ponto, é importante ressaltar o papel das casas de apoio na adesão dos pacientes ao tratamento, já que elas fornecem estadia, alimentação e transporte para os pacientes de baixa renda e/ou que moram no interior do estado.

Observou-se uma taxa de recaída de 15,4%, similar à observada no estudo anterior (17,9%) e ao relatado em outros estudos, incluindo países desenvolvidos, que apresentam taxa de recaída entre 15-20%<sup>18,21</sup>, porém melhor do que outros países da América Latina, que apresentam taxas de até 35%<sup>19</sup>. Embora alguns estudos reportem que a recaída é a principal causa de mortalidade na LLA pediátrica<sup>2</sup>, nesse estudo ela contribuiu para apenas 25% da mortalidade global.

Na análise dos fatores de risco para mortalidade global, constatou-se relação significativa da mortalidade com as seguintes variáveis ao diagnóstico: idade ( $p = 0,0409$ ), número de leucócitos ( $p = 0,0453$ ) e a classificação de risco ( $p = 0,0011$ ) e verificou-se também aumento do risco relativo para mortalidade com os características ao diagnóstico a seguir: idade maior ou igual a 9 anos ( $RR = 2,21$ ;  $p = 0,0234$ ); leucometria maior ou igual a  $50.000/mm^3$  ( $RR = 2,53$ ;  $p = 0,0267$ ); classificação AR ( $RR = 5,63$ ;  $p = 0,0012$ ) e com DRM positiva no D35 ( $RR = 3,1$ ;  $p = 0,0483$ ), que todos são fatores sabidamente relacionados com pior prognóstico na LLA infantil<sup>22-24</sup>. Não houve relação significativa da mortalidade com as variáveis socioeconômicas estudadas.

Observou-se sobrevida global em 3 anos de 59,6%, valor ainda muito inferior ao reportado na literatura para países desenvolvidos, em que a sobrevida global chega a 90%. Analisando-se a sobrevida em relação aos subgrupos de risco na análise univariada, nota-se que o subgrupo com maior sobrevida global em 3 anos foi o de pacientes de baixo risco ao diagnóstico, 89,4% (IC 95% [0,75-1,00],  $p = 0,0017$ ), valor que se assemelha ao reportado na literatura dos países desenvolvidos, enquanto o subgrupo de alto risco apresentou um resultado muito inferior, 39,9% (IC 95% [0,22-0,58]). A regressão de COX mostrou que nessa coorte, a classificação de risco ao diagnóstico foi o único fator de risco independente para mortalidade ( $HR = 8,43$ ; IC95% [1.32-53.61];  $p = 0,0238$ ).

Existem na literatura subgrupos de LLA sabidamente com prognóstico muito ruim, a depender de alterações genéticas específicas encontradas e da resposta individual ao tratamento<sup>25,26</sup>. Dessa forma, a tendência atual dos tratamentos modernos é integrar a DRM com alterações genóticas identificadas para a estratificação do tratamento<sup>27-29</sup>. No nosso estudo, embora a amostra para citogenética tenha sido colhida para a quase totalidade dos pacientes, 64% deles não tiveram esses dados disponíveis por ausência de metáfase na amostra colhida. A falta dessa informação pode ter contribuído para a não identificação de anormalidades genéticas importantes que poderiam ter redirecionado o tratamento desses pacientes e, assim, melhorado seu prognóstico.

## 5. Conclusões

Neste estudo, observou-se queda na taxa de mortalidade na indução após a implementação de um conjunto de medidas simples que visaram proteger os pacientes em vulnerabilidade social e reduzir os óbitos por infecção nas primeiras semanas de tratamento. Os resultados obtidos justificam a manutenção e o aperfeiçoamento dessas medidas como rotina no serviço. Verificou-se também que, numa população homogeneamente de baixa renda, a variável número de pessoas no domicílio é um candidato a preditor de risco de mortalidade na indução.

A queda na taxa de mortalidade global também foi observada, com a implementação de um novo protocolo que utiliza, além das variáveis tradicionalmente relacionadas com prognóstico na LLA infantil, a análise da DRM nas semanas iniciais do tratamento para estratificar o risco de recaída e a partir dele, modular a intensidade do tratamento. A baixa sobrevida global dos pacientes de alto risco de recaída reflete um problema global que aponta para a necessidade de melhor conhecer as características biológicas desse subgrupo de pacientes e assim, a partir de abordagens cada vez mais individualizadas, melhorar a sobrevida desses pacientes.

Embora devam continuar buscando protocolos cada vez melhores para modular o tratamento de acordo com o risco na LLA, no mundo em desenvolvimento a busca por estratégias simples para reduzir o risco de morte por infecção ainda é um desafio igualmente importante.

## 6. Bibliografia

1. Kato M, Manabe A. Treatment and biology of pediatric acute lymphoblastic leukemia. *Pediatr Int.* 2018;60(1):4-12.
2. Lee JW, Cho B. Prognostic factors and treatment of pediatric acute lymphoblastic leukemia. *Korean J Pediatr.* 2017;60(5):129-137.
3. Heikamp EB, Pui CH. Next-Generation Evaluation and Treatment of Pediatric Acute Lymphoblastic Leukemia. *J Pediatr.* 2018.
4. Berry DA, Zhou S, Higley H, et al. Association of Minimal Residual Disease With Clinical Outcome in Pediatric and Adult Acute Lymphoblastic Leukemia: A Meta-analysis. *JAMA Oncol.* 2017;3(7):e170580.
5. Abdelmabood S, Fouda AE, Boujettif F, Mansour A. Treatment outcomes of children with acute lymphoblastic leukemia in a middle-income developing country: high mortalities, early relapses, and poor survival. *J Pediatr (Rio J).* 2018.
6. Antillón FG, Blanco JG, Valverde PD, et al. The treatment of childhood acute lymphoblastic leukemia in Guatemala: Biologic features, treatment hurdles, and results. *Cancer.* 2017;123(3):436-448.
7. Douamba S, Diallo F, Nagalo K, et al. [Acute lymphoblastic leukemia among children in Ouagadougou (Burkina Faso): the results of treatment according to the protocol of the Franco-African Pediatric Oncology Group 2005]. *Pan Afr Med J.* 2018;29:44.
8. Jabeen K, Ashraf MS, Iftikhar S, Belgaumi AF. The Impact of Socioeconomic Factors on the Outcome of Childhood Acute Lymphoblastic Leukemia (ALL) Treatment in a Low/Middle Income Country (LMIC). *J Pediatr Hematol Oncol.* 2016;38(8):587-596.
9. Acharya S, Hsieh S, Shinohara ET, DeWees T, Frangoul H, Perkins SM. Effects of Race/Ethnicity and Socioeconomic Status on Outcome in Childhood Acute Lymphoblastic Leukemia. *J Pediatr Hematol Oncol.* 2016;38(5):350-354.
10. Christensen MS, Heyman M, Möttönen M, et al. Treatment-related death in childhood acute lymphoblastic leukaemia in the Nordic countries: 1992-2001. *Br J Haematol.* 2005;131(1):50-58.
11. Viana SS, de Lima LM, do Nascimento JB, et al. Secular trends and predictors of mortality in acute lymphoblastic leukemia for children of low socioeconomic level in Northeast Brazil. *Leuk Res.* 2015;39(10):1060-1065.

12. Ganazza, Mônica A. *Estudo de doença residual mínima em leucemia linfóide aguda da criança e do adolescente*. Campinas, SP: Faculdade de Ciências Médicas, Universidade Estadual de Campinas; 2014.
13. Jaime-Pérez JC, Fernández LT, Jiménez-Castillo RA, et al. Age Acts as an Adverse Independent Variable for Survival in Acute Lymphoblastic Leukemia: Data From a Cohort in Northeast Mexico. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk*. 2017;17(9):590-594.
14. O'Connor D, Enshaei A, Bartram J, et al. Genotype-Specific Minimal Residual Disease Interpretation Improves Stratification in Pediatric Acute Lymphoblastic Leukemia. *J Clin Oncol*. 2018;36(1):34-43.
15. Aguilar-Hernández M, Fernández-Castillo G, Núñez-Villegas NN, Pérez-Casillas RX, Núñez-Enríquez JC. [Leading causes of death during the induction therapy in pediatric patients with acute lymphoblastic leukemia]. *Rev Med Inst Mex Seguro Soc*. 2017;55(3):286-291.
16. Asim M, Zaidi A, Ghafoor T, Qureshi Y. Death analysis of childhood acute lymphoblastic leukaemia; experience at Shaukat Khanum Memorial Cancer Hospital and Research Centre, Pakistan. *J Pak Med Assoc*. 2011;61(7):666-670.
17. Prucker C, Attarbaschi A, Peters C, et al. Induction death and treatment-related mortality in first remission of children with acute lymphoblastic leukemia: a population-based analysis of the Austrian Berlin-Frankfurt-Münster study group. *Leukemia*. 2009;23(7):1264-1269.
18. Takahashi H, Kajiwara R, Kato M, et al. Treatment outcome of children with acute lymphoblastic leukemia: the Tokyo Children's Cancer Study Group (TCCSG) Study L04-16. *Int J Hematol*. 2018;108(1):98-108.
19. Jaime-Pérez JC, Pinzón-Uresti MA, Jiménez-Castillo RA, Colunga-Pedraza JE, González-Llano Ó, Gómez-Almaguer D. Relapse of childhood acute lymphoblastic leukemia and outcomes at a reference center in Latin America: organomegaly at diagnosis is a significant clinical predictor. *Hematology*. 2018;23(1):1-9.
20. Cui L, Li ZG, Chai YH, et al. Outcome of children with newly diagnosed acute lymphoblastic leukemia treated with CCLG-ALL 2008: The first nation-wide prospective multicenter study in China. *Am J Hematol*. 2018;93(7):913-920.
21. Dujua AC, Hernandez FG. Survival Outcome of Filipino Children With Acute Lymphoblastic Leukemia Treated With Modified Berlin-Frankfurt-Muenster/Hong Kong Acute Lymphoblastic Leukemia (BFM95/HKALL97) Protocol in a Tertiary General Hospital From January 2005 to December 2009: A Retrospective Cohort Study. *J Pediatr Hematol Oncol*. 2017;39(3):e116-e123.

22. Pui CH, Pei D, Raimondi SC, et al. Clinical impact of minimal residual disease in children with different subtypes of acute lymphoblastic leukemia treated with Response-Adapted therapy. *Leukemia*. 2017;31(2):333-339.
23. O'Connor D, Moorman AV, Wade R, et al. Use of Minimal Residual Disease Assessment to Redefine Induction Failure in Pediatric Acute Lymphoblastic Leukemia. *J Clin Oncol*. 2017;35(6):660-667.
24. Schrappe M, Bleckmann K, Zimmermann M, et al. Reduced-Intensity Delayed Intensification in Standard-Risk Pediatric Acute Lymphoblastic Leukemia Defined by Undetectable Minimal Residual Disease: Results of an International Randomized Trial (AIEOP-BFM ALL 2000). *J Clin Oncol*. 2018;36(3):244-253.
25. Ifversen M, Turkiewicz D, Marquart HV, et al. Low burden of minimal residual disease prior to transplantation in children with very high risk acute lymphoblastic leukaemia: The NOPHO ALL2008 experience. *Br J Haematol*. 2019.
26. Mohseni M, Uludag H, Brandwein JM. Advances in biology of acute lymphoblastic leukemia (ALL) and therapeutic implications. *Am J Blood Res*. 2018;8(4):29-56.
27. Hunger SP. Integrated Risk Stratification Using Minimal Residual Disease and Sentinel Genetic Alterations in Pediatric Acute Lymphoblastic Leukemia. *J Clin Oncol*. 2018;36(1):4-6.
28. Chiaretti S, Gianfelici V, O'Brien SM, Mullighan CG. Advances in the Genetics and Therapy of Acute Lymphoblastic Leukemia. *Am Soc Clin Oncol Educ Book*. 2016;35:e314-322.
29. Gutierrez-Camino A, Martin-Guerrero I, García-Orad A. Genetic susceptibility in childhood acute lymphoblastic leukemia. *Med Oncol*. 2017;34(10):179.