



**UNIVERSIDADE FEDERAL DE CAMPINA GRANDE
CENTRO DE CIÊNCIAS BIOLÓGICAS E DA SAÚDE
HOSPITAL UNIVERSITÁRIO ALCIDES CARNEIRO**

**KAMILLA OLIVEIRA DA CAMARA FONSECA DE MELO
RAFAELA MAIA LOBO MENEZES**

**PREVALÊNCIA DE LEUCEMIA LINFOIDE AGUDA CROMOSSOMO
PHILADÉLFIA POSITIVO EM SERVIÇO DE ONCOLOGIA PEDIÁTRICA DA
PARAÍBA.**

**CAMPINA GRANDE
2018**

**KAMILLA OLIVEIRA DA CÂMARA FONSECA DE MELO
RAFAELA MAIA LOBO MENEZES**

**PREVALÊNCIA DE LEUCEMIA LINFOIDE AGUDA CROMOSSOMO
PHILADÉLFIA POSITIVO EM SERVIÇO DE ONCOLOGIA PEDIÁTRICA DA
PARAÍBA.**

Trabalho de Conclusão do Curso de
Medicina da Universidade Federal de
Campina Grande para obtenção do
título de médico.

**ORIENTADORA: Mônica Trindade
COORIENTADORA: Januária Nunes Lucena**

**CAMPINA GRANDE – PB
2018**

Ficha Catalográfica elaborada pela Biblioteca Setorial do HUAC - UFCG

M528p

Melo, Kamilla Oliveira da Câmara Fonseca de

Prevalência de Leucemia Linfóide Aguda Cromossomo Filadélfia Positivo em Serviço de Oncologia Pediátrica da Paraíba / Kamilla Oliveira da Câmara Fonseca de Melo, Rafaela Maia Lobo Menezes – Campina Grande, 2018.

38f.; gráf; tab.

Monografia (Graduação em Medicina) - Universidade Federal de Campina Grande, Centro de Ciências Biológicas e da Saúde, Unidade Acadêmica de Ciências Médicas, Curso de Medicina, Campina Grande, 2018.

Orientadora: Mônica Trindade, Me.

Co-orientadora: Januária Nunes Lucena, Me.

1.Leucemia. 2.LLA. 3.Cromossomo Filadélfia. 4.Pediatria. I.Menezes, Rafaela Maia Lobo. II.Título.

BSHUAC/CCBS/UFCG

CDU 616.155.392-053.2(043.3)



UNIVERSIDADE FEDERAL DE
CAMPINA GRANDE

ANEXO VI

Ata da Defesa do Trabalho de Conclusão de Curso de Medicina da UAMED/CCBS/UFCG

Às 10:40 horas do dia 06/08/2018, nas dependências do Hospital Universitário Alcides Carneiro, da Universidade Federal de Campina Grande, Paraíba, realizou-se a defesa do TCC intitulado: Prevalência de Leishmaniose Tripanosomíase Parasitária Parasitária em
Parabara

de autoria dos discentes:

Kamilla Oliveira da Comara Ferreira do Melo
Rafaela Maia dos Santos

sendo orientado(s) por:

Mônica Cavalcanti Euzébio

e coorientado por:

Jenudria Nunes Guerra

Estiveram presentes os seguintes componentes da Banca Examinadora:

Mônica Cavalcanti Euzébio

Jenudria Nunes Guerra

Tacyana Raulino de Oliveira Castro Marques

Taís André de Dantas

Iniciados os trabalhos, o Presidente da Banca Examinadora sorteou o aluno:

Kamilla Oliveira da Comara Ferreira do Melo

passando a palavra ao mesmo para iniciar a apresentação, que teve 30 minutos para fazê-lo. A apresentação durou 20 minutos, após a qual foi iniciada a discussão e arguição pela Banca Examinadora. A seguir, os discentes retiraram-se da sala para que fosse atribuída a nota. Como resultado, a Banca resolveu aprovar o trabalho, conferindo a nota final de 9,7. Não havendo mais nada a tratar, deu-se por encerrada a sessão e lavrada a presente ata que vai assinada por quem de direito.

Campina Grande, 06/ Agosto / 2018.

Orientador

Mônica Cavalcanti Euzébio

Titular 1

Tacyana Raulino de Oliveira Castro Marques

Titular 2

Taís André de Dantas

Suplente Co-orientadora

CENTRO DE CIÊNCIAS BIOLÓGICAS E DA SAÚDE

Av. Juvêncio Arruda 795 - Bodocongó - Campina Grande - Paraíba - CEP 58109-790

Agradecimentos

Gostaríamos de agradecer primeiramente a Deus, nosso maior e mais fiel guia, pela proteção em mais uma etapa. Aos nossos pais, pelo apoio constante. À Dra. Januária Lucena, nossa coorientadora, que nos ajudou e nos guiou nesse processo, se tornando indispensável para a realização desse trabalho. Agradecemos carinhosamente à nossa orientadora, Dra. Mônica Trindade, pelo compromisso, orientação e amizade sincera, e às Dras. Taciana Raulino, Taís Andrade e Marília Medeiros, por terem aceitado fazer parte da nossa banca, nos engrandecendo nessa etapa final. Agradecemos também a Magda, pela disposição sempre presente em nos ajudar. Por fim, agradecemos aos nossos amigos e a todos aqueles que torceram pelo nosso sucesso. Essa realização é de todos nós. Muito obrigada!

“A tarefa não é tanto ver aquilo que ninguém viu, mas pensar o que ninguém ainda pensou sobre aquilo que todo mundo vê.”

(Arthur Schopenhauer)

SIGLAS E ABREVIATURAS

COG	Children Oncology Group
DI	Índice de DNA
DRM	Doença residual mínima
FAB	French-American-British
HUAC	Hospital Universitário Alcides Carneiro
LLA	Leucemia linfóide aguda
LMC	Leucemia mieloide crônica
mRNA	RNA mensageiro
PCR	Reação de cadeia de polimerase
Ph	Philadélfia
Ph+	Philadélfia positivo
Ph-	Philadélfia negativo
SG	Sobrevida global
SLE	Sobrevida livre de eventos
SNC	Sistema nervoso central
TKI	Inibidor da tirosina quinase
TMO	Transplante de medula óssea

RESUMO

No Brasil, o câncer representa a principal causa de morte por doenças em crianças e adolescentes. Nessa faixa etária, a leucemia aguda constitui a neoplasia maligna mais prevalente e é responsável pela maioria dos óbitos, sendo a leucemia linfóide aguda (LLA) o subtipo mais frequente. Entre as alterações genéticas relacionadas à pior prognóstico, está a presença do cromossomo Filadélfia (Ph), caracterizado pela translocação t(9;22) (q34; q11). O objetivo desse estudo é determinar a prevalência de LLA Filadélfia positivo (LLA Ph+) no Serviço de Oncologia Pediátrica do Hospital Universitário Alcides Carneiro entre Janeiro de 2015 e Dezembro de 2017 e determinar o perfil epidemiológico e laboratorial desses pacientes. As informações foram obtidas através da análise de prontuários de 23 pacientes, que foram estudados quanto à idade, sexo, subtipo de LLA, leucometria ao diagnóstico, infiltração do sistema nervoso central (SNC), cariótipo e translocações. A idade média ao diagnóstico foi de 6 anos. Houve discreto predomínio do sexo masculino, com uma razão de incidência de 1,3:1 (M:F). A maioria dos pacientes apresentava o subtipo B de LLA, menos de 50.000/mm³ leucócitos ao diagnóstico e não apresentava alteração na pesquisa do cariótipo; nenhum apresentava infiltração do SNC ao diagnóstico. Do total de pacientes, 13% possuíam a translocação t(9;22) e todos estes apresentavam a proteína p210. Houve 4 óbitos entre os pacientes estudados, correspondendo a 17% dos casos. As características epidemiológicas das crianças com LLA atendidas no Hospital Universitário Alcides Carneiro foram semelhantes às descritas na literatura; mas houve discordância no que diz respeito à prevalência de LLA Ph+ e quanto à proteína de fusão mais frequentemente identificada na LLA.

Palavras-chave: leucemia; LLA; cromossomo Filadélfia; pediatria.

ABSTRACT

In Brazil, cancer represents the main cause of death due to diseases in children and adolescents. In this age group, acute leukemia is the most prevalent malignant neoplasm and accounts for most deaths, with acute lymphocytic leukemia (ALL) being the most frequent subtype. Among the genetic alterations related to a worse prognosis, there is the presence of the Philadelphia chromosome (Ph), characterized by the translocation t (9; 22) (q34; q11). The objective of this study was to determine the prevalence of Philadelphia ALL in the Pediatric Oncology Service of the Hospital Universitário Alcides Carneiro between January 2015 and December 2017 and to determine the epidemiological and laboratory profile of these patients. The information was obtained through the analysis of medical records from 23 patients, which were studied regarding age, sex, subtype of ALL, leucometry at diagnosis, infiltration of the central nervous system (CNS), karyotype and translocations. The mean age at diagnosis was 6 years. There was a discrete male predominance, with an incidence ratio of 1.3: 1 (M:F). The vast majority of patients had the B-subtype of ALL and less than 50,000/mm³ leukocytes at diagnosis. None of the patients presented CNS infiltration at diagnosis. The majority of the patients did not present alteration in the karyotype research. Of the total number of patients, 13% had the t (9; 22) translocation and all of them had the p210 protein. There were 4 deaths among the patients studied, corresponding to 17% of the cases. The epidemiological characteristics of children with ALL at the Hospital Universitário Alcides Carneiro were similar to those described in the literature, but a higher prevalence of Ph+ ALL was found when compared to the world literature, as well as a disagreement on the most frequently identified fusion protein in the ALL.

Keywords: Leukemia; ALL; Philadelphia chromossome; Pediatric.

ÍNDICE DE GRÁFICOS E TABELAS

Quadro 1 - Estratificação do envolvimento do sistema nervoso central.....	17
Gráfico 1 – Distribuição por gênero e tipo de LLA	23
Gráfico 2 – Distribuição da idade ao diagnóstico	24
.....	24
Gráfico 3 – Distribuição dos cariótipos	25
.....	
Gráfico 4 – Distribuição das translocações	
.....	

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	11
.....	13
2 OBJETIVOS	13
.....	13
2.1 Objetivo Geral	14
.....	14
2.2 Objetivos Específicos	14
.....	15
3 REVISÃO DA LITERATURA	16
.....	18
3.1 Epidemiologia	22
.....	23
3.2 Classificação das Leucemias Linfoides Agudas	27
.....	32
3.3 Apresentação	33
clínica.....	36
3.4 Fatores prognósticos	
.....	
3.5 LLA cromossomo Philadélfia positivo	
.....	
4 METODOLOGIA	
.....	
5 RESULTADOS	
.....	
6 DISCUSSÃO	
.....	
7 CONCLUSÕES	
.....	

8 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	
9 APÊNDICES	

1. INTRODUÇÃO

No Brasil, o câncer representa a principal causa de morte por doenças em crianças e adolescentes. Nessa faixa etária, a leucemia aguda, doença que afeta a maturação dos glóbulos brancos, levando ao acúmulo de células blásticas no sangue e na medula óssea (Nomura *et al*, 2011), constitui a neoplasia maligna mais prevalente. Ela é responsável por cerca de 30% dos casos (Horton *et al*, 2017), e pela maioria dos óbitos relacionados ao câncer em pediatria (Lee *et al*, 2017). A leucemia linfóide aguda (LLA) é o subtipo mais frequente, representando 70 a 85% dos indivíduos acometidos (Pinheiro, 2012).

A LLA é caracterizada pelo acúmulo de células imaturas da linhagem linfóide na medula óssea, sangue e órgãos linfóides. É mais prevalente no sexo masculino (Braga *et al*, 2002), e o pico de incidência ocorre entre os 2 a 5 anos de idade (Margolin *et al*, 2015), sendo cerca de 4 a 5 vezes mais frequente entre

crianças de 2 a 3 anos do que em maiores de 10 anos (NATIONAL CANCER INSTITUTE, 2013).

Fatores prognósticos bem estabelecidos incluem a idade do paciente, leucometria inicial, as características imunofenotípicas e genéticas da célula blástica e a velocidade de resposta ao tratamento (Lee *et al*, 2017).

A presença de mutações genéticas que diminuam a sobrevida, aumentem a taxa de recaídas e/ou a resistência ao tratamento permanece como alvo constante de estudos em busca de uma melhor terapêutica para que os desfechos sejam cada vez mais benéficos. As alterações genéticas relacionadas à pior prognóstico incluem o cromossomo Filadélfia (Ph), rearranjos do gene MLL (11q23) e hipodiploidia (Lee *et al*, 2017).

O cromossomo Ph, caracterizado pela translocação t(9;22) (q34; q11), cria um gene de fusão BCR-ABL1, codificando uma proteína BCR-ABL1 quimérica com atividade tirosinoquinase elevada (Bernt *et al*, 2014). Essa atividade aberrante perturba as vias de sinalização, causando maior proliferação, parada na diferenciação e resistência à morte celular. Com uma taxa de prevalência que varia de 2% a 4% na população pediátrica mundial, torna-se uma condição rara, em comparação com a taxa encontrada em adultos, a qual aumenta conforme a idade, chegando a mais de 50% nos casos de LLA após os 65 anos de idade (Schaffel *et al*, 2008). O diagnóstico requer a análise citogenética e a pesquisa do mRNA do gene BCR-ABL no sangue periférico ou na medula óssea. (Schaffel *et al*, 2008)

A sobrevida global (SG) em cinco anos de pacientes com LLA com presença de cromossomo Filadélfia é inferior a 20% quando tratados apenas com protocolos para LLA (Schaffel *et al*, 2008). A adição do imatinibe, um inibidor da tirosina quinase (TKI), à quimioterapia resultou em melhora na taxa de remissão completa, maior taxa de remissão molecular completa, maior número de pacientes aptos para realizar transplante de medula óssea (TMO) e, conseqüentemente, numa maior sobrevida (Schaffel *et al*, 2008).

O estudo COG AALL0031, que associou uso contínuo de imatinibe à quimioterapia intensiva, evidenciou sobrevida livre de eventos (SLE) em 3 anos

de $88\% \pm 11\%$, comparativamente a $57\% \pm 22\%$ para os pacientes com TMO de doador aparentado (Children's Oncology Group Study, 2009). Já os pacientes com LLA sem a mutação $t(9;22)$, com idade entre 1 e 18 anos, apresentam-se com uma SLE em 5 anos de mais de 90% (Mörnicke *et al*, 2005).

Apesar da significativa melhora na sobrevida após a introdução dos TKI, os pacientes com a presença da translocação $t(9;22)$ são estratificados como alto risco nos protocolos terapêuticos, devido a uma menor taxa de resposta ao tratamento e a maiores chances de recaída, mesmo após realização de transplante de medula óssea.

2. OBJETIVOS

2.1. Geral

Determinar a prevalência de LLA com a mutação BCR-ABL positiva na infância e adolescência no Serviço de Oncologia Pediátrica do Hospital Universitário Alcides Carneiro (HUAC) entre janeiro de 2015 e dezembro de 2017.

2.2 Específicos

- Comparar a prevalência de LLA com a mutação BCR-ABL positiva na população pediátrica do setor de oncologia do HUAC com o registrado na literatura.
- Determinar o perfil epidemiológico e laboratorial dos pacientes pediátricos com LLA Ph positivo no serviço de Oncologia Pediátrica do HUAC.

3. REVISÃO DA LITERATURA

A leucemia aguda é o câncer mais comum na idade pediátrica, representando cerca de 30% das neoplasias nessa faixa etária (Horton *et al*, 2017), sendo a LLA o subtipo mais frequente, totalizando 70 a 85% dos casos (Pinheiro, 2012).

A LLA caracteriza-se pelo acúmulo de células imaturas da linhagem linfóide na medula óssea, sangue periférico e órgãos linfóides. É a maior responsável pelas mortes relacionadas ao câncer em crianças e adolescentes (Lee *et al*, 2017).

3.1. Epidemiologia

A incidência anual é de, aproximadamente, 41 casos por milhão em crianças de 0 a 14 anos e 17 por milhão entre 15 a 19 anos (NCI 2013), o que corresponde a cerca de 30% de todos os cânceres pediátricos (NCI 2013; Horton *et al*, 2017).

O pico de incidência ocorre entre os 2 e 5 anos de idade (Margolin et al, 2015; Horton et al, 2017), sendo cerca de 4 a 5 vezes mais frequente entre crianças de 2 a 3 anos do que em maiores de 10 anos (NCI, 2013).

É mais prevalente no sexo masculino (Margolin et al, 2015; Horton et al, 2017). Em alguns estudos, o sexo masculino foi um fator de pior prognóstico, acredita-se que relacionado à maior incidência de fatores prognósticos adversos, como a maior prevalência de Leucemia T e menor incidência de hiperdiploidia (Margolin et al, 2015).

3.2. Classificação das Leucemias Linfoides Agudas

A LLA origina-se de linfoblastos T e B da medula óssea. O comprometimento medular é classificado como M1, quando há menos de 5% de células blásticas em medula óssea, M2 quando há entre 5 e 25%, e M3 quando há mais de 25% de blastos. Para o diagnóstico de LLA, é necessário comprometimento medular maior que 25% (medula M3) (NCI, 2013).

As características morfológicas, imunofenotípicas, citogenéticas e moleculares das células leucêmicas apontam para a heterogeneidade biológica da LLA (Margolin et al, 2015).

A classificação morfológica mais usual é a proposta pelo French-American-British (FAB) Cooperative Working Group, que define três categorias de blastos (L1, L2 e L3), de acordo com o tamanho da célula, citoplasma, nucléolos e presença de vacúolos (Margolin et al, 2015). Apesar de sua utilização, a classificação FAB perdeu o seu valor prognóstico com a melhor compreensão da biologia da doença (Horton et al, 2017).

A classificação imunofenotípica da LLA é baseada na expressão de antígenos específicos de linhagem e de estágios de maturação (Pinheiro, 2012) e demonstra que a transformação e expansão clonal podem ocorrer em diferentes estágios de maturação durante o processo de diferenciação linfóide. Além da classificação em subtipos B e T, é possível classificar os blastos de acordo com estágios de maturação e diferenciação celular. Há fatores prognósticos diferentes entre os vários subgrupos de LLA B-precursoros, como, por exemplo, os pacientes com LLA B com expressão do CALLA (CD10) que têm melhor prognóstico (Margolin et al, 2015).

Anormalidades cromossômicas são comuns em crianças com LLA (Horton *et al*, 2017) e envolvem tanto as alterações numéricas (ploidias) quanto os rearranjos estruturais (Pinheiro, 2012; Margolin *et al*, 2015). A ploidia na LLA B é reconhecida como um fator prognóstico determinante e é classificada de acordo com o índice de DNA (DI), sendo de melhor prognóstico quando o DI é maior que 1,16. Na maioria dos casos de LLA, observa-se uma diploidia ou hiperploidia. Os rearranjos estruturais com maior significância prognóstica são t(12;21), t(9;22), t(1;19) e t(4;11) (Margolin *et al*, 2015).

3.3. Apresentação clínica

Os sinais e sintomas clássicos são manifestações decorrentes da anemia, trombocitopenia e neutropenia, decorrentes da falha na hematopoiese devido à infiltração blástica. Os mais comuns são: palidez, fadiga, dor óssea, petéquias, sangramento e febre (Pinheiro, 2012; Margolin *et al*, 2015; Horton *et al*, 2017).

Manifestações comuns decorrentes de doença extra-medular compreendem as linfonodomegalias localizadas ou generalizadas, hepato e esplenomegalia (Horton *et al*, 2017). Aproximadamente 2/3 dos pacientes apresentam hepatomegalia, usualmente assintomática. Sinais e sintomas de comprometimento de infiltração em sistema nervoso central (SNC) são raramente observados ao diagnóstico (Margolin *et al*, 2015).

O envolvimento testicular ao diagnóstico ocorre aproximadamente em 2% dos meninos, sendo mais comum em LLA T. Atualmente, com a realização de terapias mais agressivas, isso não pareceu ter significância prognóstica (Sirvent *et al*, 2007; Pinheiro, 2012).

3.4. Fatores prognósticos

Alguns fatores relacionados ao paciente e às características das células leucêmicas influenciam no prognóstico (NCI, 2013). A identificação desses fatores é essencial para a estratificação terapêutica atual (Margolin *et al*, 2015).

Fatores prognósticos bem estabelecidos incluem a idade do paciente, sexo, leucometria inicial, envolvimento de SNC ao diagnóstico, envolvimento testicular, as características imunofenotípicas e genéticas da célula blástica e a velocidade de resposta ao tratamento (NCI, 2013; Margolin *et al*, 2015; Lee *et al*, 2017).

A idade ao diagnóstico tem um significado prognóstico importante (NCI, 2013). Pacientes com idade entre 1 e 10 anos possuem uma melhor sobrevida livre de doença do que os maiores de 10 anos (MÖRICKE *et al*, 2005). O melhor prognóstico em crianças mais novas é, em parte, explicada pela maior frequência de alterações genéticas favoráveis, como, por exemplo, hiperdiploidia (51-65 cromossomos) e/ou a presença de alguns tipos de trissomias e a t(12;21) (Forestier *et al*, 2006; Dastugue, 2013; NCI, 2013).

Na maioria dos estudos, houve melhor prognóstico no sexo feminino quando comparado ao masculino, o que pode estar relacionado ao risco de recaída testicular, maior incidência de LLA T e menor ploidia em meninos (Margolin *et al*, 2015).

A leucometria inicial maior que 50.000/mm³ é reconhecida como de pior prognóstico (NCI, 2013; Margolin *et al*, 2015) e geralmente usada como ponto de corte (Smith *et al*, 1996), apesar de a relação entre a contagem de leucócitos e o prognóstico ser uma função contínua e não progressiva. Pacientes com LLA-B e leucocitose ao diagnóstico têm um risco maior de falha ao tratamento comparado a pacientes com baixa contagem de leucócitos (Hastings *et al*, 2015). Pacientes com LLA T e lactentes costumam apresentar leucometria inicial alta e aumento da atividade de proliferação dos linfoblastos (Margolin *et al*, 2015).

A presença ou ausência de infiltração do SNC ao diagnóstico tem significância prognóstica (NCI, 2013), e o seu envolvimento ocorre em, aproximadamente, 3% dos casos (Pinheiro, 2012). A classificação do acometimento do SNC é demonstrada na TABELA 1. Crianças que se apresentam com infiltração do SNC ao diagnóstico possuem risco maior de falha ao tratamento (Vora *et al*, 2016).

A infiltração leucêmica no SNC ocorre por via hematogênica, por semeadura das meninges por blastos circulantes, ou por extensão direta a partir da medula óssea do crânio. É mais comum nos subtipos de LLA-T e de células B maduras, bem como em crianças com leucometria alta (Smith *et al*, 2006).

QUADRO1. ESTRATIFICAÇÃO DO ENVOLVIMENTO DO SISTEMA NERVOSO CENTRAL

SNC 1	SNC 2	SNC 3 (doença do SNC)
LCR com cytopspin negativo para blastos apesar da contagem de leucócitos.	LCR com menos de 5 leucócitos e cytopspin positivo para blastos.	LCR com mais de 5 leucócitos e cytopspin positivo para blastos.

As LLA precursor B apresentam positividade citoplasmática para CD79a, CD19, HLADR e outros antígenos associados à célula B (NCI, 2013). Há fatores prognósticos diferentes entre os vários subgrupos de LLA B-precursores (Margolin *et al*, 2015). Aproximadamente $\frac{3}{4}$ dos pacientes com LLA B apresentam o imunofenótipo precursor B comum (CD10 positivo), relacionados ao melhor prognóstico (NCI, 2013). A LLA T está frequentemente associada ao sexo masculino, crianças mais velhas, hiperleucocitose e massa mediastinal (NCI, 2013). Crianças com LLA T apresentam menor sobrevida quando comparadas com as com LLA B (NCI, 2013).

Várias alterações genéticas correlacionam-se com o prognóstico, especialmente para as LLA B. Algumas alterações estão relacionadas à melhor prognóstico, como hiperdiploidia e a t(12;21). Entre as que conferem pior prognóstico destacam-se o cromossomo Ph t(9;22), rearranjos no gene MLL, hipodiploidia e amplificação do gene AML1 (iAMP21) (NCI, 2013).

A rápida resposta ao tratamento é um fator prognóstico importante. Remissão completa é definida como contagem de blastos em medula óssea menor que 5% com sinais de recuperação medular (Horton *et al*, 2017). Os pacientes que não obtêm remissão completa após 4-6 semanas de tratamento indutório apresentam altas taxas de recaída e menor sobrevida (Margolin *et al*, 2015). A velocidade de resposta ao tratamento é influenciada pela sensibilidade das células leucêmicas ao tratamento quimioterápico, pela farmacodinâmica e farmacogenômica (Pinheiro, 2012).

Atualmente, é possível quantificar a presença de células leucêmicas a nível submicroscópico, denominado doença residual mínima (DRM), redefinindo-se o conceito de remissão (Pui *et al*, 2001; Margolin *et al*, 2015). A DRM é um fator prognóstico independente e indica a necessidade de intensificação da terapia (Pui *et al*, 2001). DRM indetectável ou menor que 0,1% (remissão

molecular) ao final do tratamento de indução está associado a melhor prognóstico (Margolin *et al*, 2015).

3.5. LLA cromossomo Filadélfia positivo

O cromossomo Ph pode ser observado em LLA B e LLA T. Ocorre mais comumente em crianças mais velhas e está associado a leucemias mais elevadas (Margolin *et al*, 2015). É caracterizado pela translocação t (9; 22) (q34; q11), que cria um gene de fusão BCR-ABL1, codificando uma proteína BCR-ABL1 quimérica com atividade tirosinoquinase elevada (Bernt *et al*, 2014).

A prevalência dessa alteração citogenética é de apenas 3% em LLA de crianças com menos de 15 anos, aumenta para cerca de 30% a partir dos 30 anos e ocorre em mais de 50% dos casos de LLA diagnosticados após os 65 anos de idade (Schaffel *et al*, 2008; Bernt *et al*, 2014).

Na LLA, os pontos de quebra genômicos são tipicamente diferentes daqueles que ocorrem na Leucemia Mieloide Crônica (LMC). Aproximadamente 90% das crianças com LLA Ph+ apresentam pontos de quebra do “tipo LLA”, que produzem a proteína de fusão p190 BCR-ABL1, a qual tem atividade transformante mais potente que a p210 BCR. ABL1, típica da LMC (Hunger *et al*, 2011). Mais de 90% das crianças com LLA Filadélfia positivo apresentam a proteína de fusão p 190 (Arico *et al*, 2000).

O melhor método para o diagnóstico da LLA Ph+ é a técnica de reação de cadeia de polimerase (PCR) para BCR-ABL, podendo ser substituído pelo FISH quando a técnica PCR não estiver disponível. A citogenética convencional deve ser sempre realizada para o estudo de outras alterações citogenéticas, mas não é o exame de escolha para a detecção da t(9;22) (Schaffel *et al*, 2008; Bernt *et al*, 2014).

A LLA Ph+ apresenta uma SG em cinco anos inferior a 20% quando tratada com protocolos para LLA (Schaffel *et al*, 2008). Antes do advento dos inibidores de TKI, a LLA Ph+ foi associada a um prognóstico muito ruim, apesar do uso de quimioterapia intensiva e frequentemente de transplante de medula óssea (TMO) (Bernt *et al*, 2014).

O desenvolvimento de TKIs revolucionou a terapia do LLA Ph+. A inibição da tirosina quinase por um único agente não produziu respostas sustentadas na LLA Ph+, mas em combinação com a quimioterapia padrão revolucionou a terapia e o resultado para essa população de pacientes. A adição de imatinibe, TKI de primeira geração, à quimioterapia intensiva aumentou dramaticamente a sobrevida de crianças com LLA Ph+ e estabeleceu que muitos pacientes podem ser curados sem TMO (Bernt *et al*, 2014).

Antes da terapia com TKI, a base do tratamento era a quimioterapia convencional combinada com o TMO, apesar do desfecho ser extremamente desfavorável. O estudo do Children Oncology Group (COG) AALL0031 incorporou o imatinibe na pós-indução e descobriu que o uso contínuo de imatinibe resultou em taxas de SLE de 5 anos, comparáveis àquelas de pacientes que receberam TMO autólogo. Além disso, os doentes tratados com quimioterapia e imatinibe não apresentaram sinais de aumento da toxicidade em comparação com os doentes LLA Ph- tratados no mesmo estudo com quimioterapia idêntica sem imatinibe (Schultz *et al*, 2014).

No estudo EsPhALL, baseado no uso intermitente de imatinibe, a vantagem da adição da droga à quimioterapia foi menos clara. No entanto, o estudo confirmou ainda que o imatinibe poderia ser adicionado com segurança à quimioterapia para melhorar os resultados dos pacientes pediátricos LLA Ph+. Outro estudo do Grupo Cooperativo Espanhol mostrou que o imatinibe e a quimioterapia seguida por TMO melhoraram significativamente a sobrevida em comparação a controles históricos. (Hunger *et al*, 2011; Lee *et al*, 2017).

A adição do imatinibe à quimioterapia resultou em melhora na taxa de remissão completa, maior taxa de remissão molecular completa, maior número de pacientes aptos para realizar o TMO, uma maior SLE e maior SG (Schaffel *et al*, 2008; Hunger *et al*, 2011; Bernt *et al*, 2014; Lee *et al*, 2017).

Apesar da grande melhora na sobrevida, a LLA Ph+ continua sendo um subtipo de alto risco de LLA, com maior risco de recaída com ou sem transplante e uma sobrevida significativamente menor do que a de outros pacientes com LLA (Lee *et al*, 2017).

A taxa de recaídas e o aparecimento de mutações do BCR-ABL resistentes ao imatinibe ainda são preocupantes. Além das mutações no domínio da quinase, o aumento da quantidade de proteína BCR-ABL1 na célula pode

levar à resistência aos TKIs. Um mecanismo inclui a amplificação do gene de fusão BCR-ABL1 ou todo o cromossomo Ph+, que foram relatados em até 10% dos casos de LLA Ph+ (Schaffel *et al*, 2008; Bernt *et al*, 2014).

Ensaio clínico atuais estão testando TKIs de segunda geração em pacientes recém-diagnosticados com LLA Ph+. Ainda assim, muitas questões clínicas básicas e importantes sobre esses pacientes pediátricos permanecem sem resposta. Nem a duração ideal da terapia, nem a estrutura ideal da quimioterapia estão atualmente definidas.

Os papéis do TMO na terapia de primeira remissão e do TKI pós-transplante também não estão completamente esclarecidos. Além disso, o período de acompanhamento dos pacientes pediátricos com LLA Ph+ tratados com TKI é relativamente curto e os efeitos adversos a longo prazo do tratamento prolongado também requerem mais estudos (Schaffel *et al*, 2008; Hunger *et al*, 2011; Bernt *et al*, 2014; Lee *et al*, 2017).

4. METODOLOGIA

Estudo descritivo retrospectivo realizado no setor de oncopediatria do HUAC, Campina Grande - PB. Foram analisados prontuários de todos os pacientes com idade entre 0 a 19 anos e diagnóstico de LLA que foram admitidos na instituição no período de Janeiro de 2015 a Dezembro de 2017, através da avaliação dos seus prontuários e preenchimento de ficha clínica, com dados referentes às características epidemiológicas, hemograma admissional, perfil imunofenotípico, alterações citogenéticas, diagnóstico final e desfecho. Os prontuários foram identificados através de uma base de dados organizada pelo setor de oncopediatria da instituição.

O diagnóstico foi realizado por meio de mielograma e imunofenotipagem, de acordo com a classificação da Organização Mundial de Saúde. As alterações genéticas foram avaliadas através de exame de cariótipo com a técnica de cultura de linfócitos por bandeamento G e a pesquisa das translocações foi realizada por método de reação de cadeia de polimerase (PCR).

As análises estatísticas foram realizadas a partir dos dados coletados em uma ficha clínica (em anexo). As variáveis categóricas foram resumidas em frequência e porcentagem e as variáveis numéricas em média.

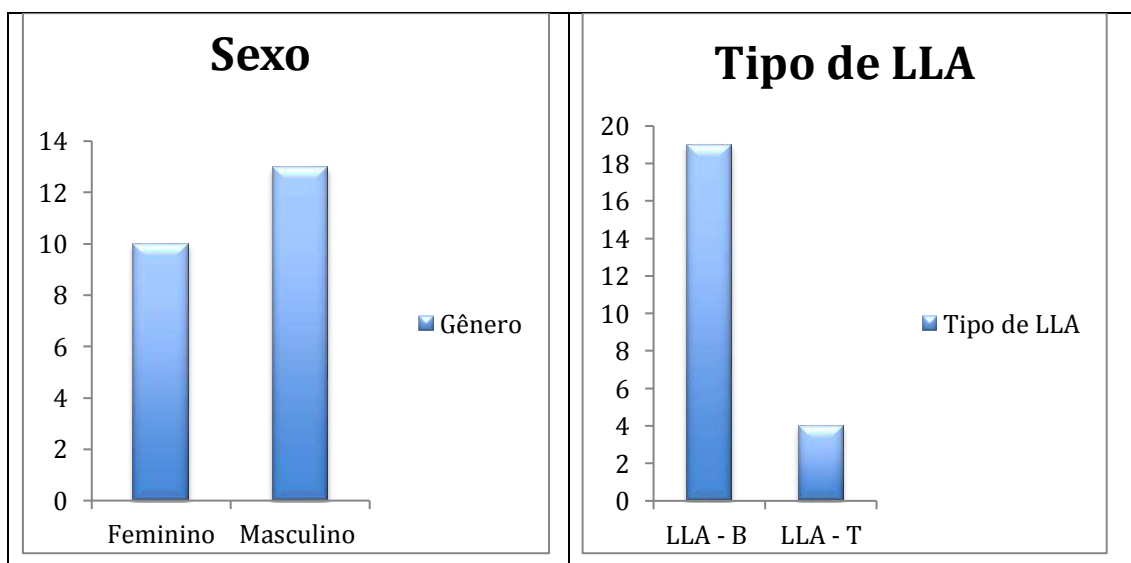
Esse estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética e Pesquisa da Universidade Federal de Campina Grande sob o registro de número 93852518.1.0000.5182.

5. RESULTADOS

Foram analisados, retrospectivamente, dados de prontuários de todos os pacientes com diagnóstico de LLA admitidos no período de 2015 a 2017, sendo incluídos 23 pacientes no estudo.

Quanto ao sexo, 13 (56,52%) pacientes eram do sexo masculino, evidenciando discreta predominância masculina e uma razão de incidência de 1,3:1 (M:F). Em relação ao subtipo de LLA, a LLA B foi a mais frequente, correspondendo a 19 casos (83%) LLA-B (GRÁFICO 1).

GRÁFICO 1 – DISTRIBUIÇÃO POR GÊNERO E TIPO DE LLA.



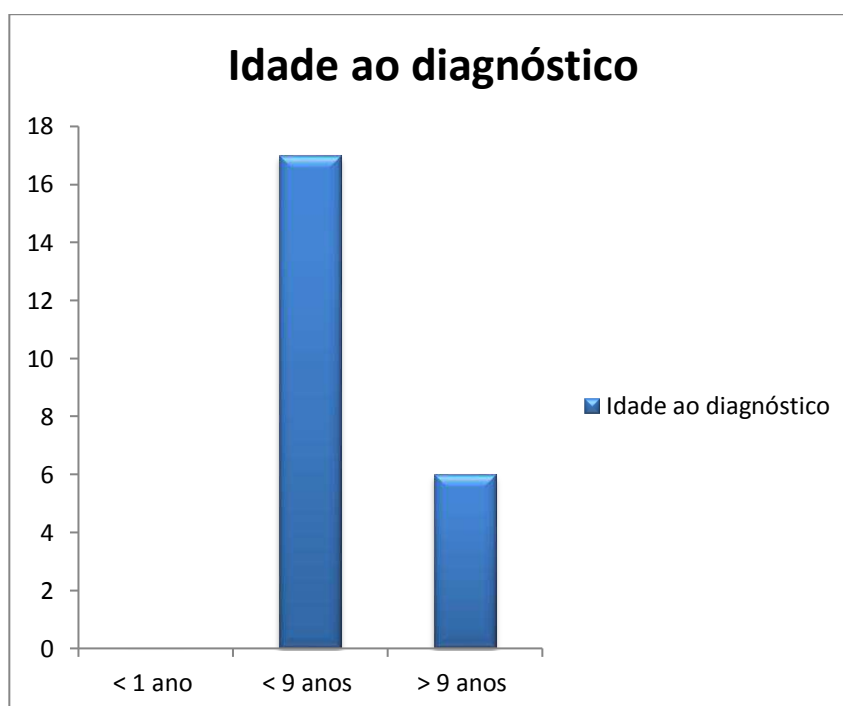
A idade ao diagnóstico variou de 1 a 16 anos, com uma idade média de 6 anos. Crianças entre 1 a 9 anos representaram o maior grupo, totalizando 17

(74%) pacientes, destes 15 estavam na faixa etária de 2 a 5 anos. Não houve lactentes no estudo (GRÁFICO 2).

Em relação à leucometria ao diagnóstico, 17 pacientes (74%) apresentavam menos de 50.000/mm³ leucócitos e 6 (26%) tinham mais de 50.000/mm³ leucócitos, destes, 4 eram LLA T.

Nenhum paciente em nosso estudo apresentou infiltração do sistema nervoso central (SNC) ao diagnóstico. Todos os pacientes foram classificados como SNC 1.

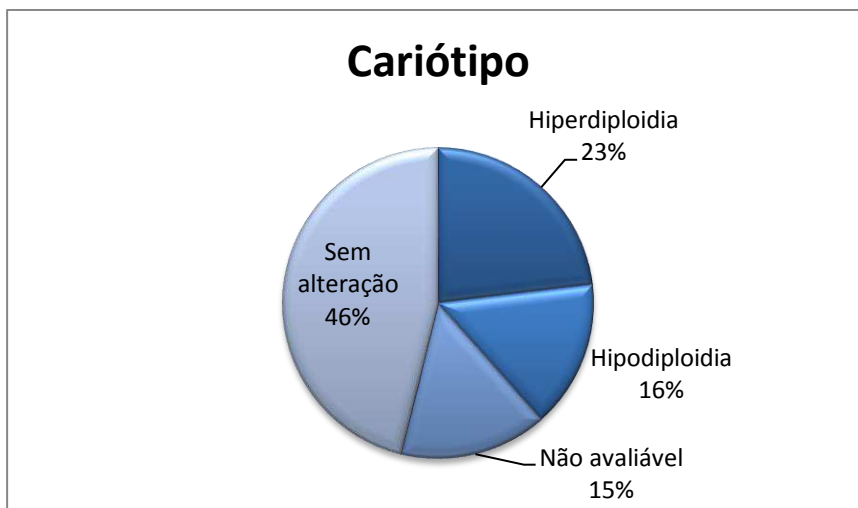
GRÁFICO 2 – DISTRIBUIÇÃO DA IDADE AO DIAGNÓSTICO



As alterações genéticas pesquisadas nos pacientes foram realizadas através da análise do cariótipo e através da pesquisa das t(9;22) e t(4;11) por método de reação de cadeia de polimerase (PCR).

A análise do cariótipo das células leucêmicas foi realizada em 13 casos. Pacientes com cariótipo normal representaram o maior grupo, totalizando 46% dos casos, seguido por 23% que apresentaram hiperdiploidia (GRÁFICO 3).

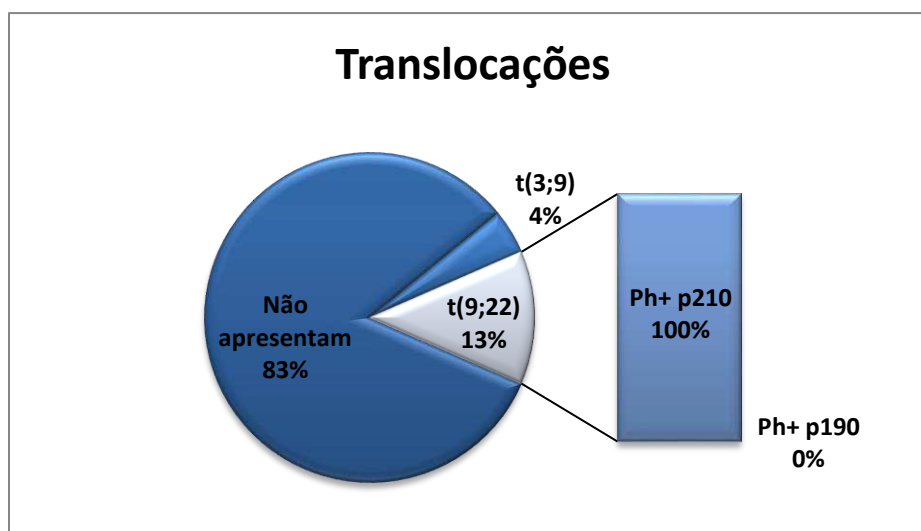
GRÁFICO 3 – DISTRIBUIÇÃO DOS CARIÓTIPOS.



Dos 23 pacientes analisados, três (13%) possuíam a translocação t(9;22) e um paciente a t(3;9) detectada na análise do cariótipo.

Em nossa análise, foi pesquisada a t(9;22) p190 e p210. Todos os pacientes com presença do cromossomo Ph+ apresentavam a proteína p210 (GRÁFICO 4).

GRÁFICO 4 – DISTRIBUIÇÃO DAS TRANSLOCAÇÕES



Os pacientes foram estratificados em risco de acordo com o protocolo terapêutico utilizado. Dos pacientes estudados, 16 (70%) foram classificados como alto risco, 5 (21%) como baixo risco, e 2 (9%) como risco intermediário.

Em relação à resposta ao tratamento, a análise mostrou que 8 pacientes (35%) apresentavam blastos acima de 1000 e 15 (65%) abaixo de 1000 no oitavo

dia da terapia de indução. Ao término da terapia de indução, 14 pacientes (61%) estavam em remissão morfológica e molecular.

Dos demais pacientes que não entraram em remissão completa ao término da indução, quatro estavam em remissão morfológica, porém com doença residual mínima positiva. Esses pacientes foram novamente analisados no 52º dia de tratamento, dos quais 3 permaneceram com DRM positiva.

Dos 23 pacientes analisados, dois (9%) evoluíram com recaída de doença, um apresentou recaída medular, em sistema nervoso central e em testículo e outro recaída medular. Uma recaída ocorreu em um paciente classificado ao diagnóstico como baixo risco e outro como alto risco. De acordo com a duração da remissão, ambas as recidivas foram classificadas como muito precoce (< 18 meses do diagnóstico).

Houve quatro óbitos entre os pacientes estudados, correspondendo a 17% dos casos. Dos óbitos, dois foram por progressão de doença e dois por infecção. Ocorreu um óbito entre os pacientes com LLA com cromossomo Ph+ devido a quadro infeccioso durante a terapia de consolidação.

6. DISCUSSÃO

A LLA é subclassificada em três categorias, de acordo com suas características imunofenotípicas: derivada de célula B, derivada de célula B madura e derivada de célula T. A LLA B corresponde a cerca de 80 a 85% dos casos em crianças (Pinheiro, 2012). No presente estudo, a grande maioria dos pacientes apresentava LLA-B.

A LLA T costuma estar associada a alguns fatores, como sexo masculino, idade mais avançada ao diagnóstico, leucocitose e massa mediastinal (Pinheiro, 2012; NCI, 2013). Nessa análise, a prevalência da LLA T foi 100% no sexo masculino e a maioria dos pacientes (75%) tinham mais de 9 anos ao diagnóstico. Os quatro pacientes com LLA T apresentaram hiperleucocitose ao diagnóstico, o que representa 66,6% dos pacientes com hiperleucocitose.

Alguns estudos associam a LLA-T a um pior prognóstico. Entretanto, com uma terapia apropriadamente avançada, as crianças com LLA-T obtêm desfechos parecidos com os das crianças com LLA-B (Schrappe *et al*, 2000; Goldberg *et al*, 2003; Gaynon *et al*, 2010; Möricke *et al*, 2010).

Vários autores referem um pico de incidência da LLA entre os 2 a 5 anos de idade (Margolin *et al*, 2015; Horton *et al*. 2017). De forma semelhante, em nosso estudo, houve maior incidência no grupo de crianças de 1 a 9 anos.

É descrito na literatura uma maior frequência de LLA no sexo masculino (Margolin *et al*, 2015; Horton *et al*. 2017). Essa análise também evidenciou um discreto predomínio do sexo masculino. Apesar de o sexo masculino ter sido um fator de pior prognóstico em alguns estudos, essa característica não tem grande

relevância prognóstica isoladamente, e os mais reconhecidos grupos internacionais de tratamento não consideram essa variável na estratificação dos grupos de risco (Leite *et al*, 2007).

No tocante à leucometria inicial, a maioria apresentava menos de 50.000/mm³ leucócitos. A leucometria inicial e a idade são fatores de risco independentes. Vários estudos mostram uma relação entre leucometria e desfecho. Leucometrias acima de 50.000/mm³ estão associadas a piores prognósticos (Horton *et al*, 2017). Dos pacientes com hiperleucocitose ao diagnóstico, 4 (66,6%) não atingiram remissão morfológica e/ou molecular ao término do tratamento indutório.

Nenhum dos pacientes estudados apresentou infiltração de SNC ao diagnóstico, sendo, portanto, classificados como SNC 1. É descrito envolvimento do SNC ao diagnóstico em, aproximadamente, 3% dos casos (Pinheiro, 2012). Um único paciente apresentou recaída para SNC, sendo estratificado como SNC 3, associado a recidiva medular e testicular.

As alterações genéticas, tanto numéricas quanto estruturais, têm significado prognóstico na LLA (Pinheiro, 2012). A hiperdiploidia ocorre em cerca de 20 a 25% dos casos de LLA B, é rara na LLA T (NCI, 2013) e é relacionada à melhor prognóstico (Pinheiro, 2012; NCI, 2013). Geralmente ocorre em casos com fatores prognósticos favoráveis, como a idade de 1 a 10 anos e leucometria inicial baixa (Dastugue *et al*, 2013).

A presença de hipodiploidia carrega consigo um risco elevado de falha terapêutica quando comparado com grupos não-hipodiploides (Nachman *et al*, 2007). Treze pacientes foram submetidos ao estudo do cariótipo em nosso estudo, dos quais três (23%) apresentavam hiperdiploidia. Todos os pacientes com hiperdiploidia tinham LLA B e menos de 9 anos ao diagnóstico.

Em relação à resposta ao tratamento, ao término do tratamento de indução, 17 (74%) pacientes estavam em remissão morfológica, porém quatro ainda apresentavam DRM positiva, totalizando, assim, 13 pacientes (56,5%) em remissão morfológica e molecular. Múltiplos estudos têm demonstrado que a DRM ao final da indução é um preditor independente de desfecho.

Um estudo clínico, com pacientes tratados com o protocolo terapêutico do grupo BFM (Berlin – Frankfurt – Munster), mostrou que uma DRM maior ou igual a 0,1% tanto no D33 quanto no D78 do tratamento está associado à taxa de recaída de 75% (van Dongen *et al*, 1998).

Tal dado também é corroborado pelo COG, no qual uma DRM maior ou igual a 0,01% no D29 prediz um pior desfecho, sendo um grande indicador prognóstico.

Em nossa casuística, houve dois casos de recaída, ambas muito precoces em relação ao tempo de remissão. Ambos haviam atingido a remissão ao final da indução. Um paciente do sexo masculino recaiu para SNC, medula óssea e testículo e apresentou nova recaída para medula óssea. O outro paciente, sexo feminino, recaiu para medula óssea, indo a óbito por progressão da doença. Ambos os pacientes eram LLA-B e não portavam qualquer alteração citogenética.

Pacientes com idade superior a nove anos apresentam pior prognóstico (Leite *et al*, 2007). Na análise do estudo, tivemos 74% dos pacientes abaixo dos 9 anos de idade, dos quais 73,3% apresentaram remissão completa ao final do tratamento indutório.

A rápida resposta ao tratamento é um indicador extremamente importante de prognóstico, tanto em sangue periférico quanto em medula óssea (Margolin *et al*, 2015). Na avaliação da velocidade de resposta ao tratamento, no oitavo dia da terapêutica de indução, 65% dos pacientes apresentaram-se com menos de 1000 blastos em sangue periférico, enquanto 35% ainda possuíam mais de 1000. Esse achado condiz com os relatos da literatura de que a maioria dos pacientes são bons respondedores ao tratamento (Möricke, 2016).

Ainda no tocante à avaliação da resposta ao tratamento, quando avaliados com a DRM, 39% dos pacientes possuíam DRM positiva ao término da indução, dos quais 33% permaneceram positivos no 52º dia de tratamento. Dos nove pacientes com DRM positiva, seis pacientes eram do sexo masculino, seis tinham menos de 9 anos e sete eram LLA-B. Dois pacientes com DRM

positiva eram LLA Ph+ e maiores de 9 anos. Outros dois possuíam cariótipo hiperdiploide, e um com hipodiploidia. Portanto, havia seis pacientes com alterações que são descritas na literatura como fatores para um prognóstico mais reservado, como presença de Ph+, hipodiploidia, subtipo LLA-T, e idade acima de 9 anos.

Em nosso estudo, 23% dos pacientes analisados apresentavam a translocação t(9;22), sendo evidenciada uma frequência mais alta que a descrita na literatura, que refere uma prevalência de 2% a 4% de LLA Filadélfia positivo na população pediátrica mundial. Outro dado importante, que difere dos achados da literatura, é que 100% dos pacientes Ph+ do nosso estudo apresentavam a proteína gerada pela fusão do BCR-ABL1 (Ph+) de peso molecular p210. Em geral, a p210 é a proteína predominante na leucemia mieloide crônica, sendo evidenciada na LLA em, aproximadamente, 10% dos casos (Arico *et al*, 2000).

A t(9;22) na LLA está associada à alta leucometria, sexo masculino e crianças com idade mais avançada (Pinheiro, 2012; Margolin *et al*, 2015). Em nosso estudo, dos 3 pacientes com LLA Ph+, dois eram do sexo masculino, dois eram adolescentes e apenas um apresentou hiperleucocitose ao diagnóstico.

A LLA Ph+ é associada a um prognóstico muito ruim (Bernt *et al*, 2014) e, até pouco tempo atrás, antes da introdução dos inibidores de tirosina quinase, era considerada a alteração genética de pior prognóstico na LLA (Margolin *et al*, 2015). Quando tratados em grupos de baixo risco, apresentam baixas taxas de remissão, maior frequência de leucemia em SNC e maior incidência de recidiva precoce (Margolin *et al*, 2015). Em nossa casuística, apenas um paciente com LLA Ph+ entrou em remissão morfológica e molecular após a terapia de indução, o qual era do sexo masculino, LLA-B e com idade ao diagnóstico de 2,2 anos. Houve também um óbito de paciente com LLA Ph+ por choque séptico.

Apesar da grande melhora na sobrevida, os pacientes com LLA Ph+ continuam sendo estratificados como subtipo de alto risco, devido ao maior risco de recaída com ou sem transplante e a uma sobrevida significativamente menor do que a de outros pacientes com LLA (Lee *et al*, 2017), a despeito da intensificação de tratamento quimioterápico, que acarreta em maior toxicidade aguda e maior incidência dos efeitos tardios relacionados ao tratamento. Como

o nosso estudo foi realizado com pacientes diagnosticados a partir de 2015, não foi possível determinar a sobrevida em longo prazo, pois os pacientes ainda estão em tratamento quimioterápico. Houve um caso de óbito de um paciente com LLA Ph+ devido a choque séptico.

A pesquisa da t(9;22) em pacientes com LLA e o conhecimento da incidência na população atendida são relevantes para introdução de cuidados e políticas que possam diminuir a morbimortalidade e complicações durante o tratamento, mesmo realizando tratamentos quimioterápicos intensivos, assim como avaliação criteriosa e precoce de indicação de transplante de medula óssea para esses pacientes, buscando melhora nas curvas de sobrevida desses pacientes.

Não há estudos relatando a incidência de pacientes com LLA e com a t(9;22) na população brasileira.

7. CONCLUSÕES

1. As características epidemiológicas das crianças com LLA atendidas no Hospital Universitário Alcides Carneiro são semelhantes às descritas na literatura, exceto pela maior prevalência de t(9;22) evidenciada em nosso estudo;
2. 50% dos pacientes com idade maior que 9 anos apresentaram DRM positiva ao final da indução;
3. A LLA T foi mais frequente em pacientes com idade acima de 9 anos, e houve DRM positiva ao final da indução em um caso. Todos os casos de LLA T ocorreram no sexo masculino;
4. Em todos os casos de hiperdiploidia e hipodiploidia os pacientes eram LLA-B;
5. Todos os pacientes com LLA Ph+ apresentaram a proteína de fusão p210, achado discordante com os dados da literatura, que apontam que a p210 é mais frequente na leucemia mieloide crônica e está associada a LLA em apenas 10% dos casos;
6. Dos pacientes com LLA Ph+, 66,6% apresentaram DRM positiva ao final da indução, semelhante aos dados da literatura, que referem menor taxa de remissão e menor sobrevida nesses pacientes, a despeito da intensificação da terapia.

REFERÊNCIAS

ARICÒ, M. et al. Outcome of Treatment in Children with Philadelphia Chromosome–Positive Acute Lymphoblastic Leukemia. **N Engl J Med**, v. 342, p. 998-1006, 2000.

ALVARNAS, J. C. et al. Acute Lymphoblastic Leukemia, Version 2.2015. **J Natl ComprCancNetw**; 13:1240–1279. 2015.

BERNT, K. M. et al. Current concepts in pediatric Philadelphia Chromosome positive acute lymphoblastic leukemia. **Frontiers in Oncology**, v. 4, n. 54, 2014.

BRAGA, P. E. et al. Câncer na infância: análise comparativa da incidência, mortalidade e sobrevida em Goiânia (Brasil) e outros países. **Cad. Saúde Pública**, Rio de Janeiro, 18(1), p. 33-44, 2002.

CAMPANA D, PUI CH. Detection of minimal residual disease in acute leukemia: methodologic advances and clinical significance. **Blood**. 1995;85:1416–1434.

CAMPANA, D. **Minimal residual disease in acute lymphoblastic leukemia**. Doi: [10.1053/j.seminhematol.2008.09.001](https://doi.org/10.1053/j.seminhematol.2008.09.001). Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2632881/#FN2> acessado em 09 de Julho de 2018.

CAVE H, et al. Clinical significance of minimal residual disease in childhood acute lymphoblastic leukemia. European Organization for Research and Treatment of Cancer--Childhood Leukemia Cooperative Group. **N Engl J Med**. 1998;339:591–598.

DONGEN V, et al. Prognostic value of minimal residual disease in acute lymphoblastic leukaemia in childhood. **Lancet**. 1998;352:1731–1738.

CRIST, W. et al. Philadelphia Chromosome Positive Childhood Acute Lymphoblastic Leukemia: Clinical and Cytogenetic Characteristics and Treatment Outcome. A Pediatric Oncology Group Study. **Blood**, v. 36, n. 3, p. 489-494, 1990.

DASTUGUE N, Suciú S, Plat G, et al.: Hyperdiploidy with 58-66 chromosomes in childhood B-acute lymphoblastic leukemia is highly curable: 58951 CLG-EORTC results. **Blood** 121 (13): 2415-23, 2013.

DREXLER, H. G. et al. Leukemia cell lines: in vitro models for the study of Philadelphia chromosome-positive leukemia. **Leukemia Research** v. 23,p. 207–215, 1999.

FERRANDO, A. A. et al. Clinical implications of recurring chromosomal and associated molecular abnormalities in acute lymphoblastic leukemia. **SeminHematol**; v. 37, n. 4, p. 381-395, 2000.

FORGHIERI, F. et al. Philadelphia chromosome-positive Acute Lymphoblastic Leukemia. **Hematology**, 20:10, 618-619. 2015.

GAYNON PS, Angiolillo AL, Carroll WL, et al.: Long-term results of the children's cancer group studies for childhood acute lymphoblastic leukemia 1983-2002: a Children's Oncology Group Report. **Leukemia** 24 (2): 285-97, 2010.

GOLDEBERG JM, Silverman LB, Levy DE, et al.: Childhood T-cell acute lymphoblastic leukemia: the Dana-Farber Cancer Institute acute lymphoblastic leukemia consortium experience. **J Clin Oncol** 21 (19): 3616-22, 2003.

HOWLADER, N. et al. SEER **Cancer Statistics Review**, 1975-2011, National Cancer Institute. Available at: https://seer.cancer.gov/csr/1975_2011/. Acessado em 17 de Abril de 2018.

HORTON, T. M, Steuber CP. Risk group stratification and prognosis for acute lymphoblastic leukemia in children and adolescents. **UpToDate**. 2018. Disponível em: <http://www.uptodate.com/online>. Acesso em: 28/07/2018.

HUNGER, S. P. **Tyrosine Kinase Inhibitor Use in Pediatric Philadelphia Chromosome – Positive Acute Lymphoblastic Anemia**. American Society of Hematology, p. 361-365, 2011.

KANG et al.The Philadelphia chromosome in leukemogenesis.**Chin J Cancer**; 35:48. 2016.

LEE, J. W. et al. Prognostic factors and treatment of pediatric acute lymphoblastic leukemia.**Korean J Pediatr**, v. 60, n. 5, p. 129-137, 2017.

LEITE, E. P et al. Fatores prognósticos em crianças e adolescentes com Leucemia Linfóide Aguda. **Rev. Bras. Saúde Matern. Infant.**, Recife, 7 (4): 413-421, 2007.

MARGOLIN, JF, RABIN KR, STEUBER CP et al. Acute Lymphoblastic Leukemia. In: PIZZO, AP, POPLACK DG. **Principles and practice of pediatric oncology**. 7. ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2015. p 518-565.

MORICKE A, Zimmermann M, Reiter A, et al.: Long-term results of five consecutive trials in childhood acute lymphoblastic leukemia performed by the ALL-BFM study group from 1981 to 2000. **Leukemia** 24 (2): 265-84, 2010.

NACHMAN JB, Heerema NA, Sather H, et al.: Outcome of treatment in children with hypodiploid acute lymphoblastic leukemia. **Blood** 110 (4): 1112-5, 2007.

PINHEIRO, VRP. Diagnóstico clínico e laboratorial das leucemias na infância. In: LOGGETTO, SR, PARK MVF, BRAGA JAP. **Oncologia para o pediatra**. 1. ed. São Paulo: Editora Atheneu, 2012.

Protocolo de Tratamento da LLA na infância. Grupo Alemão de Tratamento de Leucemia BFM 95 (Berlim-Frankfurt-Munique), 1995.

PUI, C. H, Campana D, Evans, W.E. Childhood acute lymphoblastic leukaemia – current status and future perspectives. **The Lancet Oncology**. V 2, 597-605, 2001.

RAFIEL, A. et al. (2015) **The Functional Interplay Between the t(9;22) - Associated Fusion Proteins BCR/ABL and ABL/BCR in Philadelphia Chromosome-Positive Acute Lymphatic Leukemia**. PLoSGenet 11(4): e1005144. 2015.

SCHAFFEL R et al. Leucemia Linfoblástica Aguda Filadélfia positiva. **Rev. bras. hematol. hemoter.** v. 30(Supl. 1), p. 52-58, 2008.

SCHRAPPE M, Reiter A, Ludwig WD, et al.: Improved outcome in childhood acute lymphoblastic leukemia despite reduced use of anthracyclines and cranial radiotherapy: results of trial ALL-BFM 90. German-Austrian-Swiss ALL-BFM Study Group. **Blood** 95 (11): 3310-22, 2000.

SCHULTZ KR, CAROLL A, HEEREMA NA, et al.: Long-term follow-up of imatinib in pediatric Philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic leukemia: Children's Oncology Group study AALL0031. **Leukemia** 28 (7): 1467-71, 2014.

SMITH, O. P HIM. Clinical features and treatment of lymphoblastic leukemia. In: Arceci RJ HISO, editor. **Pediatric Hematology**. Massachusetts: Blackwell Publishing, 2006: 450-481.

APÊNDICES

APÊNDICE 1 – FORMULÁRIO DA PESQUISA

• IDENTIFICAÇÃO DO PACIENTE

Iniciais:	
Sexo:	Procedência:

• ASPECTOS CLÍNICOS E LABORATORIAIS

2.1 Data do Diagnóstico:

2.2 Idade ao diagnóstico:

2.3 Sinais e sintomas iniciais:

• Exames (hemograma admissional do serviço):

Hemoglobina	Leucócitos	Blastos	Plaquetas
-------------	------------	---------	-----------

2.4 Tipo de LLA*:

2.5 Filadélfia positivo? () Sim () Não

* LLA - Leucemia Linfoblástica Aguda

2.6 Perfilimunofenotípico

2.7 Alteração citogenética

2.8 SNC infiltrado: SIM () NÃO ()

2.9 Alteração Cariótipo: HIPODIPLOIDE () HIPERDIPLOIDE () OUTRAS ()

QUAIS?

3. Biologia molecular:

3.1 Translocações: SIM () NÃO () QUAIS?

4. AVALIAÇÃO RESPOSTA AO TRATAMENTO:

4.1 BLASTOS D8: () > 1000 () <1000

4.2 MIELOGRAMA D15:

4.3 MIELOGRAMA D33: DRM:

4.4 MIELOGRAMA D52: DRM:

5. DATA DA REMISSÃO:

EM QUAL FASE DO PROTOCOLO?

6. DESFECHO

6.1 Diagnóstico Final:

6.2 Data do diagnóstico: ___/___/___

6.3 Desfecho: () Em tratamento; há quanto tempo?.....

() Fora de tratamento; há quanto tempo?

() Recída/data:

() Óbito/motivo:

Data:/...../.....

Preenchido por:

**APÊNDICE 2 – SOLICITAÇÃO DE DISPENSA DO
TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO**

**UNIVERSIDADE FEDERAL DE CAMPINA GRANDE
HUAC – HOSPITAL UNIVERSITÁRIO ALCIDES CARNEIRO**

Ao Coordenador do Comitê de Ética em Pesquisa em Seres Humanos

Solicito dispensa do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido referente ao projeto de pesquisa intitulado "**PREVALÊNCIA DE LEUCEMIA LINFÓIDE AGUDA CROMOSSOMO FILADÉLFIA POSITIVO EM SERVIÇO DE ONCOLOGIA PEDIÁTRICA DA PARAÍBA**", pois trata-se de pesquisa retrospectiva com uso de prontuários de pacientes e banco de dados como fontes de informação. Em alguns casos, inclusive, os pacientes já vieram a óbito. Em outros casos, há dificuldade da localização de pacientes e familiares, pois os mesmos não frequentam o hospital regularmente.

É garantido preservar a privacidade dos pacientes cujos dados serão coletados, e as informações coletadas serão usadas exclusivamente para a execução do projeto em questão.

Atenciosamente,

Campina Grande, ____ / ____ / _____

Kamilla Oliveira da Câmara Fonseca de Melo
Pesquisadora

Rafaela Maia Lobo Menezes
Pesquisadora