



Instituto Nacional de Câncer - INCA

Programa de Residência Médica em Hematologia Pediátrica

Trabalho de Conclusão de Curso

**Avaliação dos pacientes pediátricos diagnosticados com
leucemia linfoblástica aguda e tratados no INCA de janeiro de
2013 até janeiro de 2018**

Ariadne da Rocha Figueiredo

Orientadores: Marcia Trindade Schramm

Alexandre Gustavo Apa

Trabalho de Conclusão de Curso realizado no Instituto Nacional de Câncer (INCA), no Rio de Janeiro como requisito necessário para conclusão da residência médica em Hematologia Pediátrica 2017-2019.

Trabalho de Conclusão de Curso:

Avaliação dos pacientes pediátricos diagnosticados com leucemia linfoblástica aguda e tratados no INCA de janeiro de 2013 até janeiro de 2018

Orientadores: Márcia Trindade Schramm

Alexandre Gustavo Apa

REVISÃO REALIZADA POR:

Márcia Trindade Schramm, Graduação em Medicina pela Universidade Federal de Brasília (UnB), Residência em Pediatria pelo Hospital Universitário de Brasília - Universidade Federal de Brasília (HUB/UnB), Residência em Hematologia/Hemoterapia e Transplante de Medula Óssea pelo Instituto Nacional de Câncer (INCA), Mestranda em saúde materno-infantil pela Universidade Federal Fluminense (UFF), Médica do serviço de Hematologia do Instituto Nacional de Câncer (INCA)

Alexandre Gustavo Apa, Graduação em Medicina pela Universidade Federal Do Rio De Janeiro, Residência médica em Hematologia e Hemoterapia pela Universidade Federal Do Rio De Janeiro , Hospital Clementino Fraga Filho (HUCFF), Mestrando em Epidemiologia em Saúde Pública pela Escola Nacional de Saúde Pública (ENSP/Fiocruz) , Médico do serviço de Hematologia do Instituto Nacional de Câncer (INCA) e coordenador da residência em Hematologia e Hemoterapia Pediátrica do Instituto Nacional de Câncer (INCA).

EQUIPE

- Ariadne da Rocha Figueiredo; Instituto Nacional de Câncer/INCA. Correio Eletrônico: ariadne.figueiredo@gmail.com

- Márcia Trindade Schramm; Instituto Nacional de Câncer/INCA. Correio Eletrônico: marciaschramm@hotmail.com

- Alexandre Gustavo Apa; Instituto Nacional de Câncer/INCA. Correio Eletrônico: apagustavo@terra.com.br

INSTITUIÇÃO PARTICIPANTE

Instituto Nacional de Câncer/INCA.

FONTES DE FINANCIAMENTO

Recursos próprios.

AGRADECIMENTOS

Ao meu noivo, pela paciência e ajuda incondicional;

“Que os vossos esforços desafiem as impossibilidades, lembrai-vos de que as grandes coisas do homem foram conquistadas do que parecia impossível.”
Charles Chaplin

RESUMO

Introdução: A leucemia aguda é a neoplasia mais comum da infância e a leucemia linfoblástica aguda (LLA) é o subtipo mais comum nesta fase da vida, responsável por 75% dos casos. A LLA é de origem multifatorial e está relacionada a inúmeros fatores de risco. Sua patogênese é caracterizada pela presença de distúrbios clonais de maturação em uma fase inicial de diferenciação hematopoiética. O diagnóstico patobiológico é de extrema importância para estratificação prognóstica e para ajudar a definir abordagens terapêuticas específicas do paciente. **Objetivo:** Analisar as características clínicas e laboratoriais das crianças e adolescentes com diagnóstico de LLA tratados no INCA no período de Janeiro de 2013 a Janeiro de 2018 e assim definir o perfil da população afetada pela doença na Instituição e correlacionar os dados com a literatura. **Métodos:** Analisar as leucemias linfoblásticas agudas pediátricas diagnosticadas e tratadas no INCA através da busca ativa dos prontuários desses pacientes nos últimos cinco anos e correlacionar os dados com a literatura. **Resultado:** Foram analisados os dados de 50 pacientes com diagnóstico de LLA e tratados no INCA, sendo a maioria do sexo masculino (78%), na faixa etária escolar (38%) e com fenótipo B (66%). Hiperleucocitose e infiltração do sistema nervoso central (SNC) ao diagnóstico estavam presentes em 22% e 6% dos casos, respectivamente. 16% apresentaram cariótipo complexo. A maioria dos pacientes foi tratada de acordo com o protocolo BFM 2002. A taxa de recidiva foi de 18% e 26% dos pacientes foram submetidos ao transplante de medula óssea (TMO). A mortalidade global foi de 12%. **Conclusão:** A caracterização adequada do perfil de crianças e adolescentes com diagnóstico de LLA tratados no INCA é de extrema importância, pois, são dados de um centro de referência nacional no tratamento do câncer que, quando inseridos no cenário brasileiro da doença, irão acrescentar informações clínicas e epidemiológicas e, conseqüentemente, melhorias no contexto da doença.

ABSTRACT

Introduction: Acute leukemia is the most common childhood neoplasm, and acute lymphoblastic leukemia (ALL) is the most common subtype in this stage of life, accounting for 75% of cases. ALL has a multifactorial origin and is related to numerous risk factors. Its pathogenesis is characterized by the presence of clonal maturation disorders in an early stage of hematopoietic differentiation. The pathobiological diagnosis is of extreme importance for prognostic stratification and to help define specific therapeutic approaches for the patient. **Objective:** To analyze the clinical and laboratory characteristics of children and adolescents diagnosed with ALL treated in the period from January 2013 to January 2018 and thus define the profile of the population affected by the disease in the institution and correlate the data with the literature. **Methods:** To analyze pediatric acute lymphoblastic leukemias diagnosed and treated at INCA by actively searching the charts of these patients in the last five years and correlating the data with the literature. **Results:** Data from 50 patients diagnosed with ALL and treated at INCA were analyzed, the majority of them male (78%), in the school age group (38%) and with phenotype B (66%). Hyperleukocytosis and infiltration of the central nervous system (CNS) at diagnosis were present in 22% and 6% of cases, respectively. 16% presented a complex karyotype. The majority of patients were treated according to the BFM 2002 protocol. The relapse rate was 18% and 26% of patients underwent bone marrow transplantation (BMT). Overall mortality was 12%. **Conclusion:** The adequate characterization of the profile of children and adolescents with diagnosis of ALL treated at INCA is extremely important, since they are data from a national reference center in the treatment of cancer that, when inserted in the Brazilian scenario of the disease, will add information clinical and epidemiological aspects and, consequently, improvements in the context of the disease.

LISTA DE ABREVIACÕES E SIGLAS

LLA – leucemia linfoblástica aguda

INCA – Instituto Nacional de Câncer

OMS – Organização Mundial de Saúde

FAB - Franco-Americano-Britânico

SNC – Sistema nervoso central

Jan – Janeiro

BFM - Berlim-Frankfurt-Muster

Ph – Filadélfia

t – translocação

DRM – doença residual mínima

DECH - doença enxerto versus hospedeiro

Sumário

INTRODUÇÃO	10
OBJETIVOS	18
METODOLOGIA.....	19
RESULTADOS	20
DISCUSSÃO	27
CONCLUSÃO	31
REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	32
ANEXOS	36

INTRODUÇÃO

O câncer em crianças e adolescentes é uma condição rara. No entanto, a incidência desta patologia vem aumentando lentamente desde a década de 70, segundo dados do National Cancer Institute. Apesar disso, a mortalidade por câncer infantil diminuiu em mais de 50% nos últimos anos (1).

A leucemia linfoblástica aguda (LLA) é responsável por aproximadamente 75% de todos os casos de leucemia infantil e é o câncer pediátrico mais comum. A maior incidência ocorre entre 3 e 7 anos de idade, com pico em 4 anos de idade (2). É mais comum no sexo masculino (1,2:1) com exceção da LLA de lactentes que ocorre com maior frequência no sexo feminino. (3,18)

Estima-se que ocorrerão cerca de 12.500 casos novos de câncer em crianças e adolescentes no Brasil, por ano, em 2018. A estimativa da incidência de LLA infantil varia entre as regiões, de 9,2/1.000.000 a 28/1.000.000 novos casos por ano (18,19).

A leucemia aguda é uma doença de origem clonal, ou seja, é uma neoplasia primária da medula óssea na qual ocorre transformação leucêmica das células hematopoiéticas, com proliferação anormal, bloqueio na diferenciação, resistência a apoptose (morte celular programada) e capacidade de auto-renovação, levando a substituição dos elementos medulares e sanguíneos normais por células imaturas denominadas blastos, assim como o acúmulo destas células em outros tecidos (19). Na LLA, as células precursoras imaturas são os linfoblastos, de linhagem B ou T, que infiltram a medula óssea (acima de 25% de blastos) e o sangue periférico. Quando o envolvimento é extramedular (sistema nervoso central, linfonodos, mediastino, baço, fígado e testículos), esta neoplasia é chamada de linfoma linfoblástico (3).

A patogênese da LLA ainda não está totalmente elucidada, mas envolve a interação entre suscetibilidade herdada, ambiente e desenvolvimento de células hematopoiéticas, ou seja, a LLA é resultante de um processo de múltiplas etapas, onde o evento inicial pode ser intraútero e envolver mais de uma alteração genômica. (7,1)

O desenvolvimento da LLA também pode estar associado a uma resposta anormal a uma infecção em indivíduos previamente não expostos. A ausência de

exposição precoce a infecções comuns pode resultar em um sistema imunológico ineficiente e consequente resposta imune protetora inadequada ou reação hiper-reativa e desequilibrada. (4)

Estudos genômicos cada vez mais demonstram que determinadas mutações de genes também estão associadas a um risco maior e ao desenvolvimento da leucemia (13).

Alguns fatores de risco estão associados ao desenvolvimento da LLA: (1)

- Exposição pré-natal a raios-x;
- Exposição pós-natal a altas doses de radiação;
- Tratamento prévio com quimioterapia;
- Síndrome de Down;
- Neurofibromatose;
- Síndrome de Bloom;
- Anemia de Fanconi;
- Ataxia telangiectasia;
- Síndrome de Li-Fraumeni;

Crianças com síndrome de Down apresentam risco maior de desenvolver leucemia aguda, sendo que aproximadamente metade dos casos é LLA. A distribuição etária é semelhante entre crianças com e sem síndrome de Down. (1)

Pacientes com LLA e síndrome de Down têm uma incidência menor de alterações citogenéticas, tanto as de bom [t(12; 21)(p13; q22) / ETV6-RUNX1 (TEL-AML1) e hiperdiploidia (51-65 cromossomos)] quanto as de mau [(t(9;22) (q34; q11.2) ou t(4; 11) (q21; q23) e hipodiploidia (<44 cromossomos)] prognóstico. Além disso, há quase ausência de fenótipo T. (1)

Aproximadamente 50% a 60% dos casos de LLA em crianças com síndrome de Down apresentam alterações genômicas que afetam o gene CRLF2 (cytokine receptor-like factor 2), mas não parecem ter relevância prognóstica nessa população. Essas

alterações são observadas em uma frequência muito menor em crianças com LLA-B que não têm síndrome de Down.

. No entanto, as deleções do gene IKZF1 (ikaros family zinc finger 1), observadas em até 35% dos pacientes com síndrome de Down e LLA, são associadas a um prognóstico pior nesse grupo de pacientes. (1)

Mutações do *JAK2* (janus kinase 2) estão presentes em 20% dos casos de LLA e síndrome de Down, um achado incomum entre crianças mais jovens com LLA, mas que é observado em um subgrupo de crianças e adolescentes com LLA-B de alto risco. Quase todos os casos de síndrome de Down com mutações do *JAK2* também apresentam alterações genômicas do *CRLF2*. Estudos preliminares sugerem que não há correlação entre o status da mutação do *JAK2* e a sobrevida livre de eventos em crianças com síndrome de Down e LLA. (1)

Os principais sinais e sintomas da LLA são atribuídos à substituição das células hematopoiéticas normais pelas células leucêmicas, os blastos, assim como pelo crescimento descontrolado destas células no tecido linfóide e em sítios extramedulares (5). Os sintomas mais comuns são inespecíficos e podem ser difíceis de distinguir dos sintomas das doenças comuns da infância (27,28).

Os sintomas mais frequentes são aqueles relacionados à anemia, como astenia, mal-estar e palidez cutâneo-mucosa; à presença de trombocitopenia, com petéquias e equimoses; e à neutropenia, como febre, pneumonia e sepsis.

A persistência inexplicada de quaisquer desses sinais ou sintomas deve ser considerada. Linfadenopatias, visceromegalias, dores ósseas, cefaléia, aumento testicular, alargamento mediastinal e outras anormalidades no sangue periférico (leucocitose) também são sinais e sintomas sugestivos característicos.

A metodologia padrão para o diagnóstico e classificação das leucemias inclui dados clínicos, morfológicos, estudo de marcadores celulares, citogenética e análise molecular e é de extrema importância para a estratificação prognóstica e para a definição da conduta terapêutica adequada. (2)

A avaliação preliminar inclui o hemograma, que fornece dados essenciais como a contagem global, diferencial, o comprometimento da hematopoiese e a morfologia dos leucócitos.

Uma vez que se tem a suspeita de leucemia, é indicado o aspirado de medula óssea. Este exame é necessário para a confirmação diagnóstica e avalia a morfologia e o percentual de blastos (mielograma), os marcadores celulares (imunofenotipagem por citometria de fluxo) e as alterações citogenéticas e moleculares (25).

A imunofenotipagem por citometria de fluxo nos permite detectar e quantificar antígenos celulares de superfície, citoplasmáticos e nucleares. Este exame é utilizado para a determinação da linhagem celular e análise da maturação das células nas neoplasias hematológicas através de um painel de anticorpos monoclonais de marcadores de diferenciação celular, o cluster of differentiation (CD). O resultado inclui a descrição técnica do padrão celular, valores percentuais de cada CD, análise multiparamétrica para revelar co-expressão e conclusão associada à patologia.

O exame também serve para monitorar o tratamento, avaliar resposta terapêutica e pesquisar doença residual mínima (DRM). A análise diagnóstica pode ser realizada em sangue periférico ou aspirado de medula óssea.

As células da leucemia na LLA, os linfoblastos, são classificadas de acordo com o imunofenótipo. Os linfoblastos B têm positividade para marcadores de células B, como o CD19, CD22, CD79, CD10, HLA-DR e TdT, na maioria dos casos; e os linfoblastos T têm positividade para marcadores T específicos, como o CD2, CD3, CD4, CD5, CD7 e CD8.

O grau de diferenciação dos linfoblastos da linhagem B e T tem importância para a correlação clínica e genética e são divididos em subtipos de acordo com a classificação EGIL (European Group for Immunophenotyping Leukemias). A classificação se baseia na expressão das moléculas de superfície celular de acordo com as etapas de maturação da célula normal (3,22,23):

1) LLA-B: LLA pró-B (precursor mais imaturo), LLA- B comum e LLA pré-B (precursor mais maduro);

2) LLA-T: LLA pró-T, LLA pré-T, LLA-T cortical e LLA-T medular.

As anormalidades cromossômicas detectadas por cariótipo são comuns na LLA da infância. Embora não sejam utilizadas para o diagnóstico, são essenciais para a estratificação de risco, definem o prognóstico e auxiliam na conduta terapêutica.

A análise citogenética das células leucêmicas convencional, através do bandeamento cromossômico, e a molecular, através de técnicas de hibridização por fluorescência in situ (FISH - fluorescence in situ hybridization), são as ferramentas utilizadas (28,29).

A definição da lesão genética associada a LLA tem importância na definição do tratamento, pois pacientes com alterações que conferem mau prognóstico devem ser tratados com regimes terapêuticos mais intensos.

Na LLA-B, anormalidades genéticas/moleculares recorrentes são associadas a características fenotípicas e clínicas e têm importância prognóstica (3). São elas:

-t(9;22)(q34;q11.2)->BCR-ABL1 (cromossomo philadelphia Ph+);

-t(v;11q23)->rearranjo MLL (mixed lineage leukemia);

-t(12;21)(p13;q22)->TEL-AML1 (ETV6-RUNX1);

-hiperdiploidia (>50 e <66 cromossomos);

-hipodiploidia (<46 cromossomos);

-t(5;14)(q31;q32)->IL3-IGH;

-t(1;19)(q23;p13.3)->E2A-PBX1 (TCF3-PBX1);

-BCR-ABL1-like, sem a t(9;22).

As alterações citogenéticas são encontradas em 50 a 70% dos casos de LLA-T. Translocações envolvendo o MLL também são importantes e estão presentes em cerca de 8% dos casos, mas não são específicas da linhagem T.

Anteriormente, os critérios do grupo cooperativo Franco-Americano-Britânico (FAB) eram os únicos utilizados para a classificação morfológica da LLA e estão descritos na tabela abaixo. (7)

	L1	L2	L3
Tamanho da célula	Pequena	grande	grande
Cromatina nuclear	Homogênea	variável	pontilhada
Formato do núcleo	Regular	irregular com indentação	regular e oval
Nucléolo	não visível ou pequeno	um ou mais presentes, geralmente grandes	proeminente
Citoplasma	Escasso	variável, muitas vezes moderadamente abundante	abundante
Basofilia do citoplasma	Leve	variável	profunda
Vacúolos no citoplasma	Variável	variável	proeminentes

Na classificação das neoplasias hematológicas da Organização Mundial da Saúde (OMS, 2016), os critérios FAB foram adaptados e a citogenética e a biologia molecular incluídas, parâmetros importantes para a estratificação de risco da doença (7).

As neoplasias linfoblásticas (leucemias e/ou linfomas) são divididas em leucemia/linfoma linfoblástico de células precursoras B (LLA-B) e leucemia/linfoma linfoblástico de células precursoras T (LLA-T) (3). As leucemias e os linfomas linfoblásticos são entidades com a mesma morfologia e a distinção entre as células T e B é realizada através da imunofenotipagem por citometria de fluxo.

Leucemia linfoblástica B / linfoma não especificado
Leucemia linfoblástica B / linfoma com anormalidades genéticas recorrentes
Leucemia linfoblástica B / linfoma com t (9;22) (q34.1;q11.2); BCR-ABL 1
Leucemia linfoblástica B / linfoma com t (v; 11q23.3); rearranjo KMT2A
Leucemia linfoblástica B / linfoma com t (12;21) (p13.2; q22.1); ETV6-RUNX1

Leucemia linfoblástica B / linfoma com hiperdiploidia
Leucemia linfoblástica B / linfoma com hipodiploidia
Leucemia linfoblástica B / linfoma com t (5;14) (q31.1; q32.1); IGH / IL3
Leucemia linfoblástica B / linfoma com t (1;19) (q23; p13.3); TCF3-PBX1
Leucemia linfoblástica B / linfoma; BCR-ABL1-like
Leucemia linfoblástica B / linfoma com iAPM21
Leucemia linfoblástica T / linfoma
Leucemia linfoblástica de célula precursora “early T”
Leucemia linfoblástica NK / linfoma

Ao longo dos anos, o progresso no tratamento da LLA em crianças e adolescentes decorreu devido às melhorias na terapia direcionada ao risco (estratificação de risco) e na adaptação da quimioterapia (combinação mais efetiva de drogas já existentes e diminuição da toxicidade). Os avanços na avaliação genética e molecular de resposta ao tratamento e de resistência são o foco dos protocolos de tratamento da doença.

Com isso, as taxas de remissão completa e de sobrevida livre de doença em 5 anos aumentaram para 95% e 80%, respectivamente (19).

O tratamento é prolongado, variando de 2 a 3 anos. Embora os esquemas terapêuticos possam mudar entre os diversos centros, os protocolos invariavelmente são constituídos de 4 fases: indução de remissão, intensificação-consolidação, reindução e manutenção (34) . A profilaxia do sistema nervoso central (SNC) está presente em todas as fases.

Os protocolos adotam, como critério de risco, os dados clínico-laboratoriais pré-tratamento, adaptando a intensidade da quimioterapia e da radioterapia aos diferentes grupos, sendo aperfeiçoados continuamente (30).

Atualmente, aproximadamente 98% das crianças atingem a remissão da doença e a sobrevida global em 5 anos estimada mantém-se em mais de 85% (3,18). No

entanto, 85% dos pacientes entre 1 e 18 anos de idade são esperados como sobreviventes a longo prazo. (1)

Por isso, apesar dos avanços no tratamento, inúmeras questões biológicas e terapêuticas importantes ainda precisam ser respondidas até que o objetivo de curar todas as crianças com LLA com menor toxicidade associada possa ser alcançado.

É importante lembrar que sobreviventes de câncer na infância e adolescência exigem monitoramento cuidadoso, afinal os efeitos colaterais da terapia contra o câncer podem persistir ou se desenvolver meses ou anos após o tratamento. (1)

OBJETIVOS

Analisar as características clínicas e laboratoriais das crianças e adolescentes com diagnóstico de LLA tratados no serviço de Hematologia do INCA no período de Janeiro de 2013 a Janeiro de 2018 e assim definir o perfil da população afetada pela doença na Instituição e correlacionar os dados com a literatura.

Dessa forma, a caracterização adequada do perfil de crianças e adolescentes com diagnóstico de LLA tratados no INCA é de extrema importância, pois, são dados de um centro de referência nacional no tratamento do câncer que, quando inseridos no cenário brasileiro da doença, irão acrescentar informações clínicas e epidemiológicas e, conseqüentemente, melhorias no contexto da doença.

É importante ressaltar que os benefícios desse estudo não incidirão diretamente sobre os participantes, mas indiretamente, com melhorias para gerações futuras.

METODOLOGIA

- Tipo de Estudo:

Observacional, descritivo

- Local do estudo:

Serviço de Hematologia Pediátrica do Instituto Nacional de Câncer (INCA) e localizado na Praça da Cruz Vermelha número 23, Rio de Janeiro.

- População de estudo:

Pacientes com diagnóstico de LLA e idade inferior a 18 anos, acompanhados e tratados no serviço de Hematologia do Instituto Nacional de Câncer (INCA). Para ser incluído no estudo, o paciente deve ter recebido o diagnóstico, tratamento e acompanhamento no INCA.

- Material e Método:

Foi realizado um estudo observacional, descritivo de uma coorte de pacientes de pacientes diagnosticados com LLA, até 18 anos de idade, tratados no serviço de Hematologia do INCA, no período de Janeiro de 2013 a Janeiro de 2018. Os dados foram coletados dos prontuários de 50 pacientes, conforme a ficha de dados (anexo 1), e as informações foram inseridas no Microsoft Excel através do qual foram gerados gráficos e histogramas.

As variáveis observadas foram: sexo, idade, subtipo da LLA, acometimento do SNC, leucometria, citogenética e biologia molecular ao diagnóstico; se houve recaída de doença; realização de transplante de medula óssea e óbito. Essas variáveis permitiram a análise do perfil da doença nestes pacientes. Os dados obtidos foram comparados com os dados da literatura, através de revisão bibliográfica sistemática de artigos científicos e de revisões e protocolos sobre LLA. As palavras-chaves para a busca foram: “leucemia linfoblástica aguda”, “pediatria”, “perfil” e “mortalidade”.

A privacidade e o sigilo da identidade dos participantes do estudo foram garantidos, uma vez que foram criados códigos numéricos sequenciais para cada paciente, diferentes dos números de matrícula do INCA.

Este estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) do INCA (número CAAE: 02935318.8.0000.5274). O parecer de aprovação pelo CEP encontra-se no anexo 2 e o termo de compromisso de utilização de dados no anexo 3.

RESULTADOS

O total de pacientes diagnosticados com LLA, até 18 anos de idade, tratados no serviço de Hematologia do INCA, no período de Janeiro de 2013 a Janeiro de 2018, somam cinquenta. Desses pacientes, trinta e nove (78%) eram do sexo masculino e onze (22%) do sexo feminino (FIGURA 1).

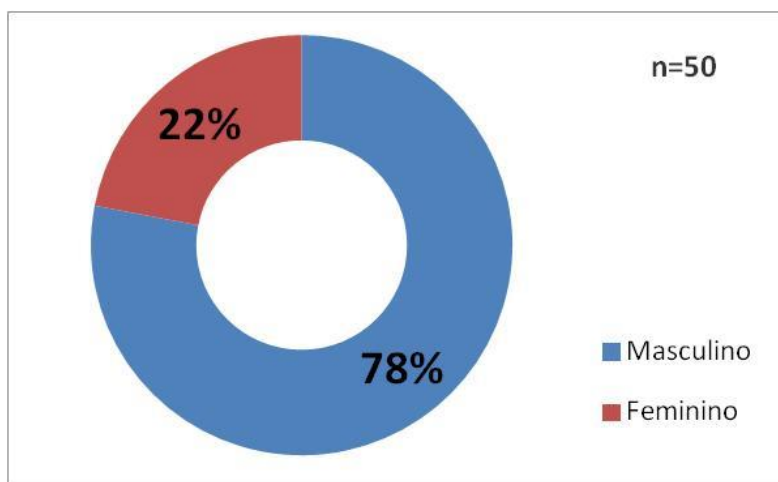


Figura 1. Distribuição por sexo de crianças e adolescentes portadores de LLA diagnosticados e tratados no INCA no período de Jan. 2013 a Jan. 2018.

A faixa etária predominante ao diagnóstico foi a escolar (FIGURA 2).

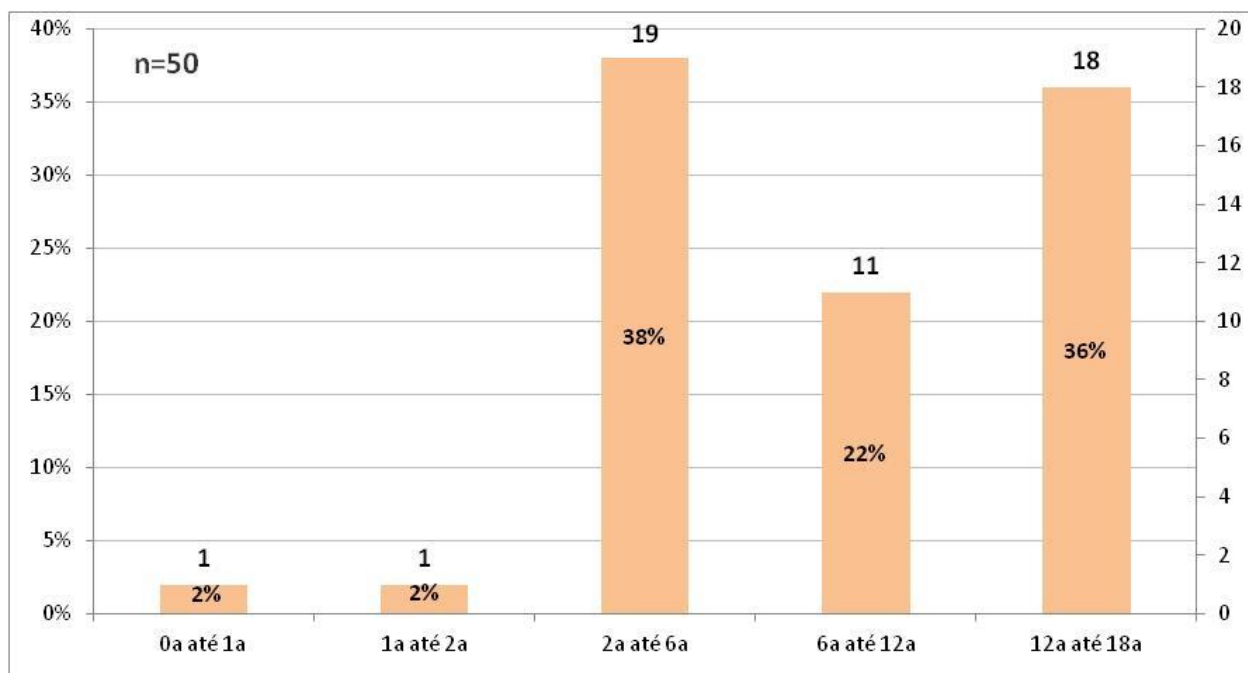


Figura 2. Distribuição de faixa etária de crianças e adolescentes portadores de LLA diagnosticados e tratados no INCA no período de Jan. 2013 a Jan. 2018.

22% dos pacientes apresentaram hiperleucocitose (leucócitos $> 100.000/\text{mm}^3$) ao diagnóstico e 34%, leucometria menor que $10.000/\text{mm}^3$.

Três pacientes (6%) apresentaram infiltração de SNC ao diagnóstico (FIGURA 3).

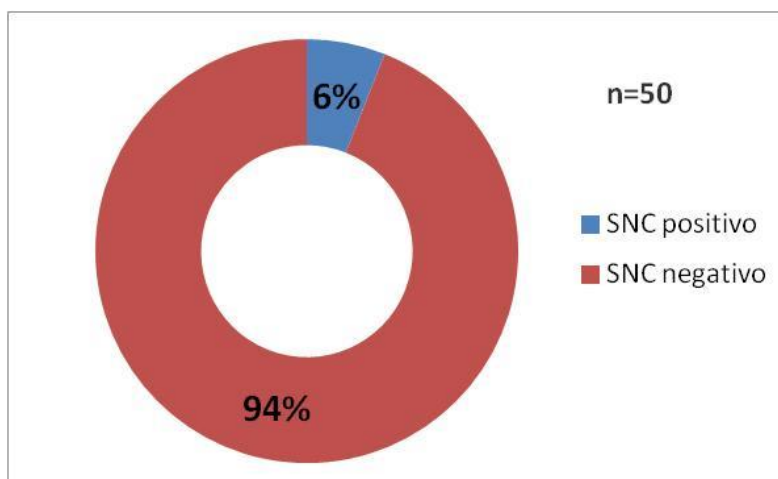


Figura 3. Distribuição do acometimento de SNC ao diagnósticos de crianças e adolescentes portadores de LLA no período de Jan. 2013 a Jan. 2018.

Dos cinquenta pacientes acompanhados, trinta e três receberam o diagnóstico de LLA-B, representando 66% do total de pacientes (FIGURA 4).

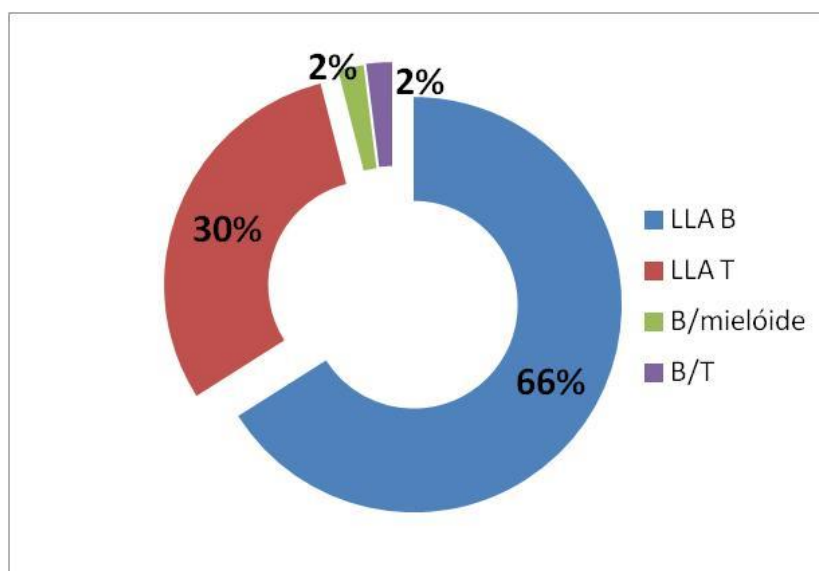


Figura 4. Distribuição dos fenótipos de LLA diagnosticados no período de Jan. 2013 a Jan. 2018. Frankfurt-

Munster), sendo a maioria (74%) tratada com a versão 2002.

Em relação a citogenética, oito (16%) pacientes apresentaram cariótipo complexo (três ou mais anormalidades citogenéticas) (FIGURA 5). Não foi identificada nenhuma translocação t(9;22) pela citogenética convencional, apenas pela biologia molecular, em 3 pacientes. 10% tiveram amostras insuficientes e em 44% o resultado não foi liberado.

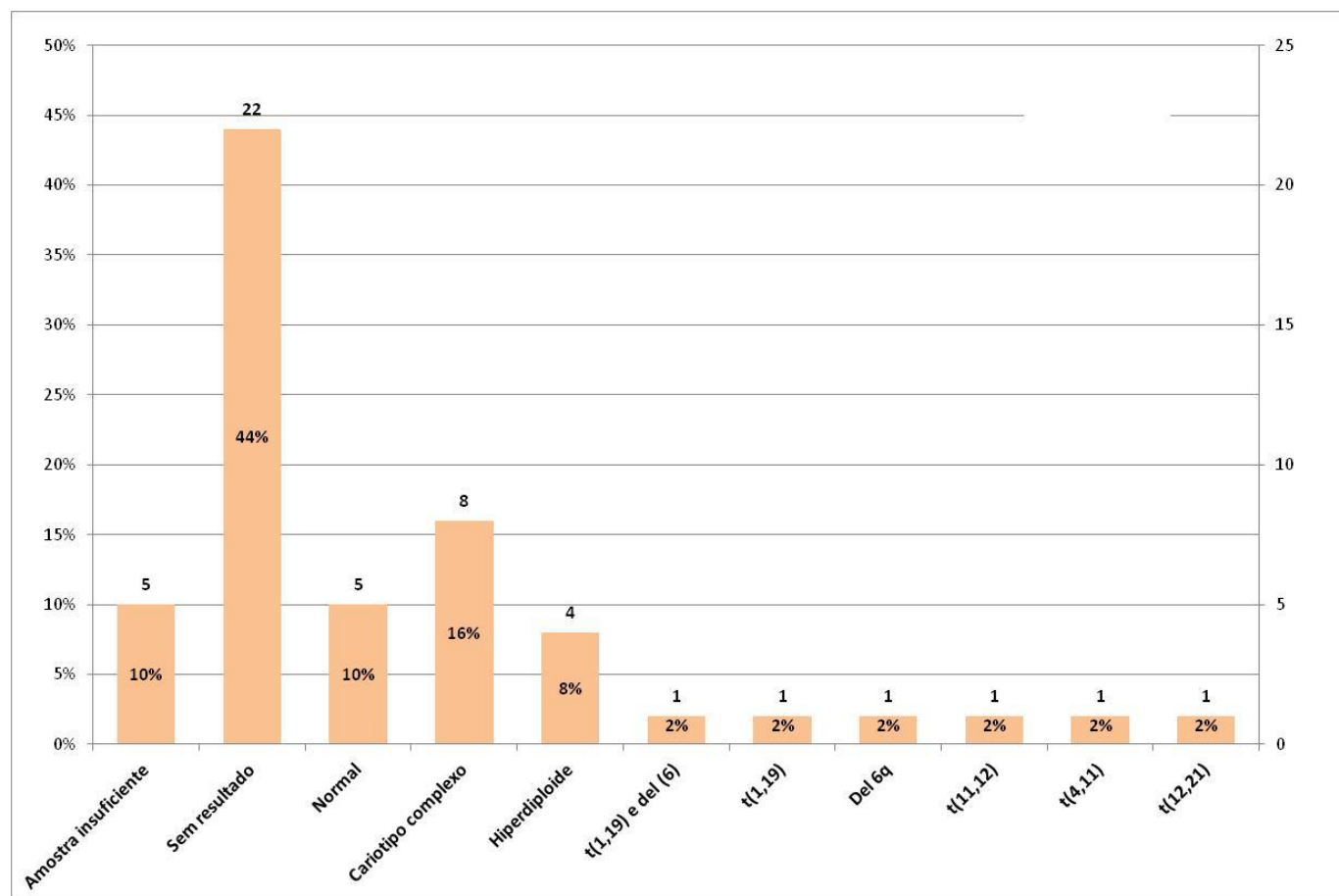


Figura 5. Citogenética das crianças e adolescentes portadores de LLA diagnosticados no período de Jan.

2013 a Jan. 2018.

Ao longo dos 5 anos de acompanhamento, 9 (18%) pacientes apresentaram recaída de doença (FIGURA 6).

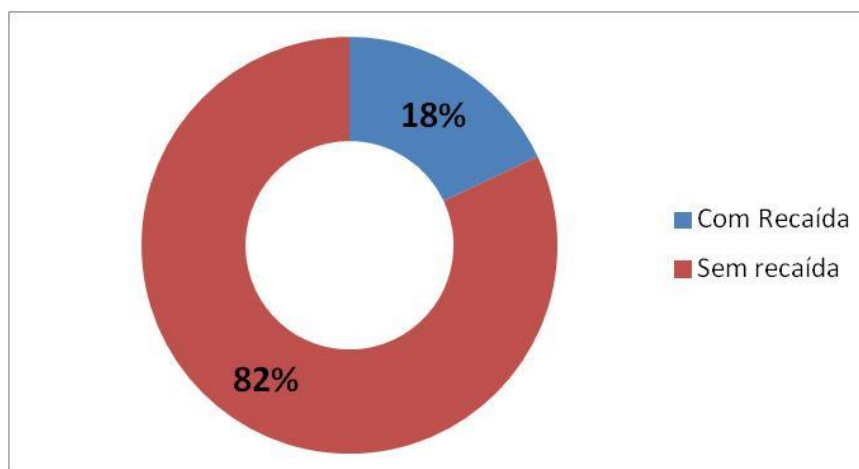


Figura 6. Distribuição de recaída de LLA.

Dentre os fenótipos de LLA avaliados, o tipo T é o que mais apresenta percentual de recaída (20%), como mostra a FIGURA 7.

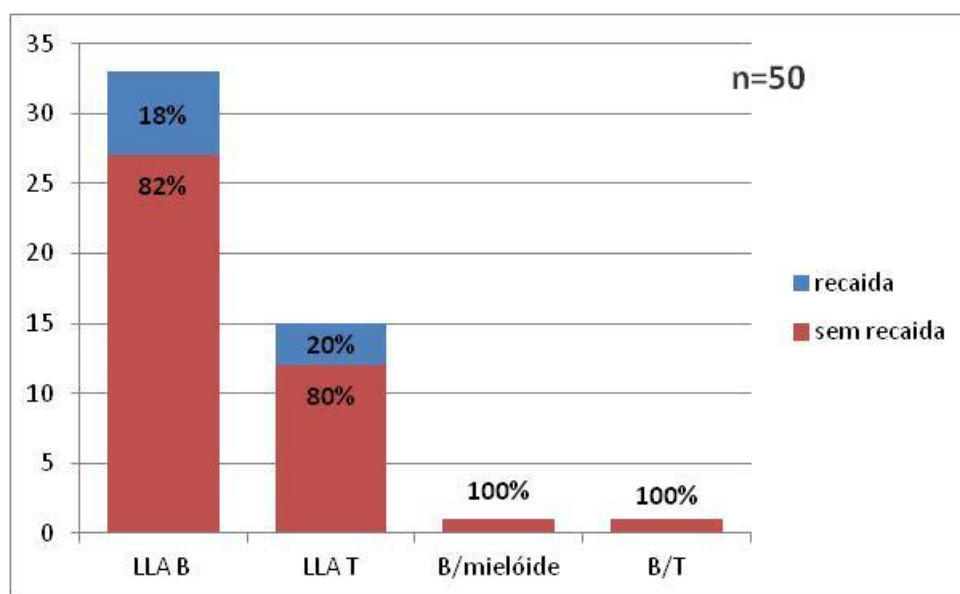


Figura 7. Relação de fenótipo de LLA com recaída de doença.

Treze (26%) pacientes foram submetidos a transplante de medula óssea (TMO), sendo a maioria alogênico não aparentado (FIGURA 8).

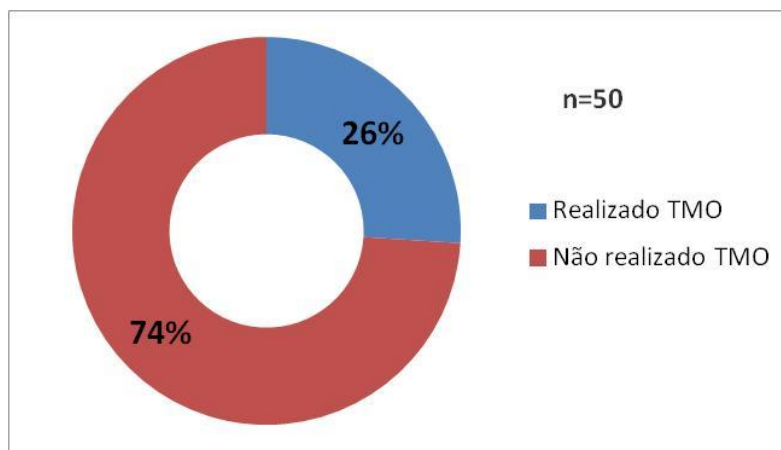


Figura 8. Proporção de TMO em crianças e adolescentes diagnosticados com LLA no período de Jan. 2013 a Jan. 2018.

A mortalidade foi de 12%. A LLA de fenótipo T apresentou mortalidade maior, de 20% (FIGURA 9).

Em relação a faixa etária, a mortalidade foi maior na faixa de 12 a 18 anos (FIGURA 10).

Considerando a leucometria, a mortalidade foi maior nos pacientes com leucometria entre 50.000 e 100.000 (FIGURA 11).

Com relação ao cariótipo, o cariótipo complexo foi o que apresentou porcentagem maior de mortalidade (FIGURA 12).

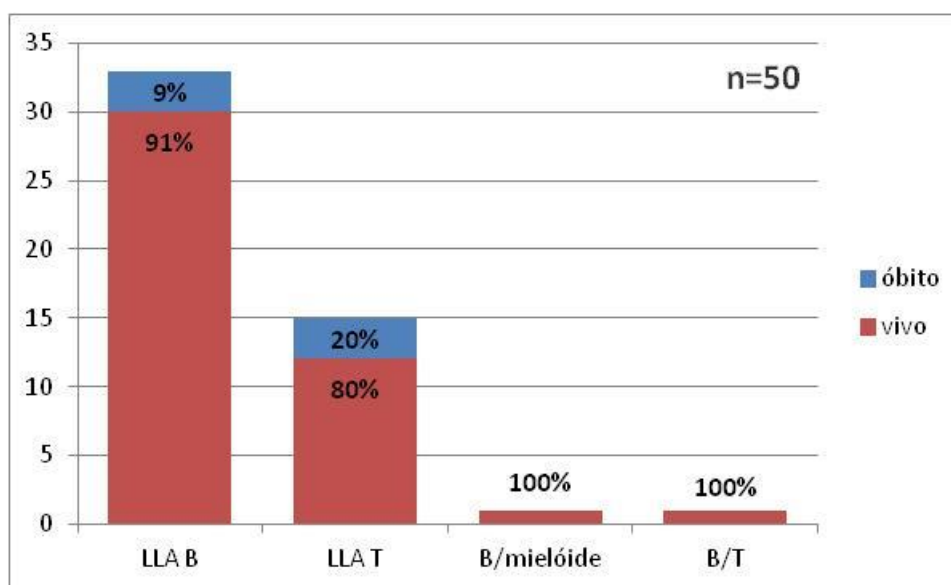


Figura 9. Relação de mortalidade por fenótipo de LLA .

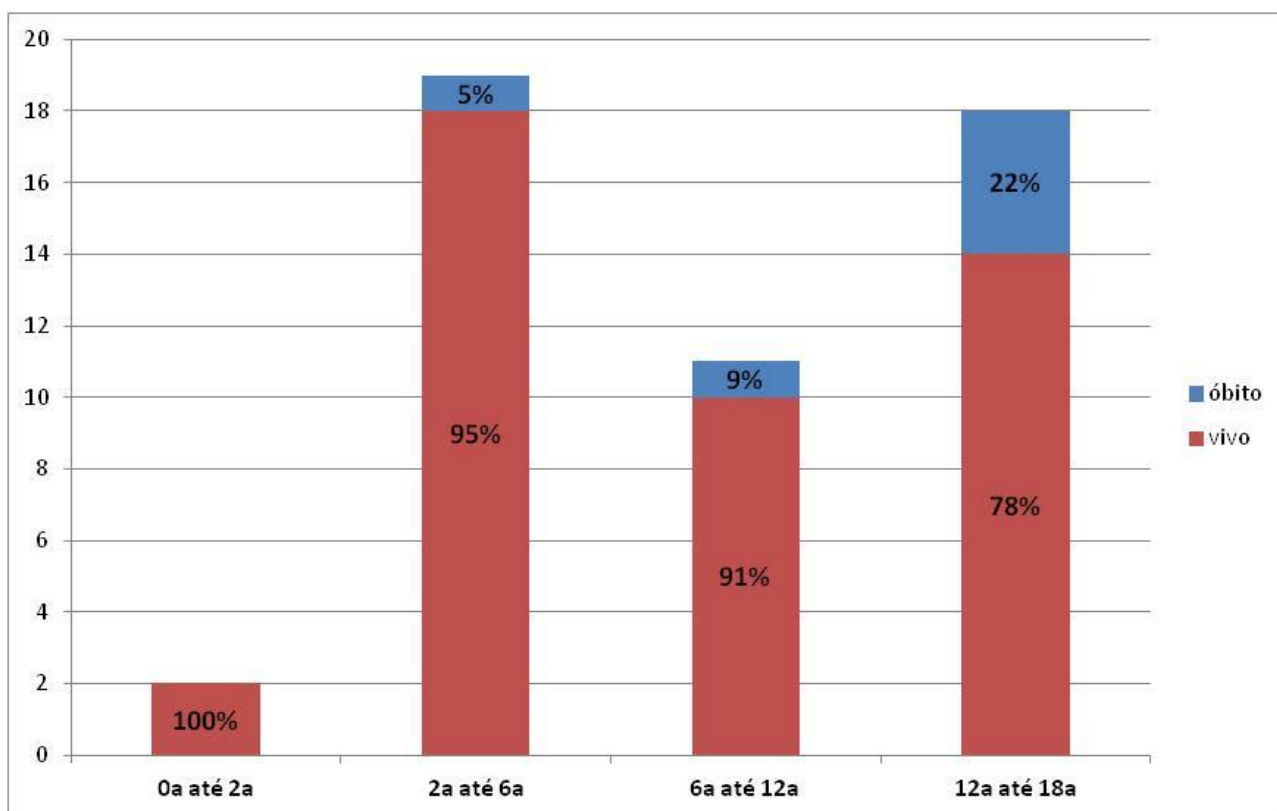


Figura 10. Relação de mortalidade por faixa etária ao diagnóstico de LLA .

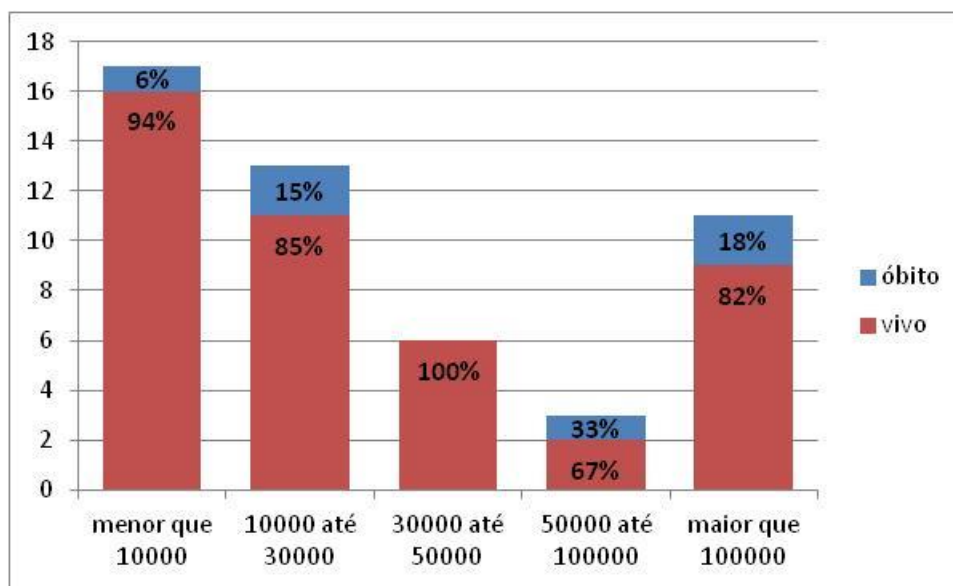


Figura 11. Relação de mortalidade por leucometria ao diagnóstico de LLA .

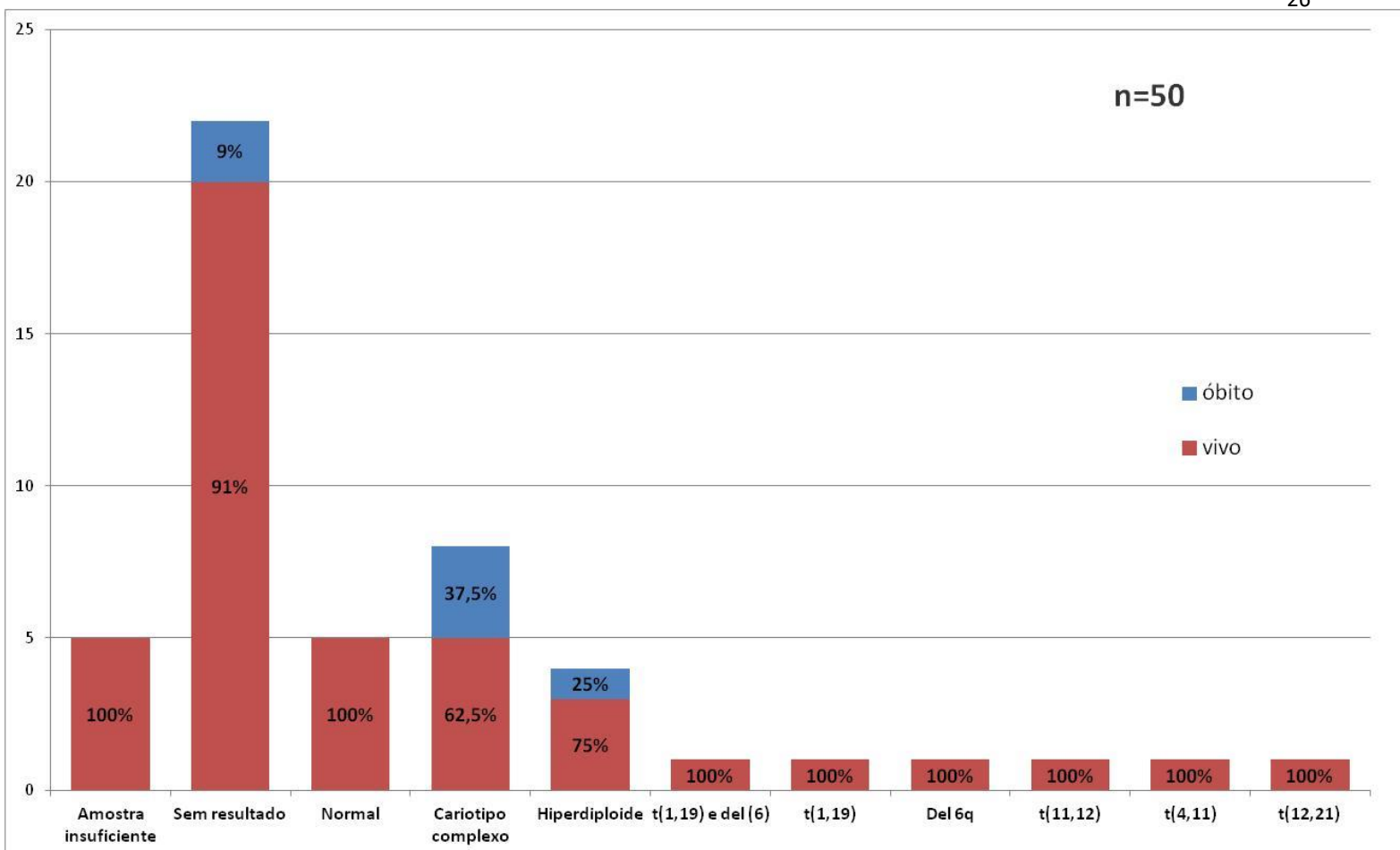


Figura 12. Relação de mortalidade por cariótipo ao diagnóstico de LLA .

DISCUSSÃO

A análise dos dados das leucemias linfoblásticas agudas em crianças e adolescentes no INCA mostrou uma prevalência maior em pacientes do sexo masculino (FIGURA 1). A relação foi de 3,2:1,0 (masculino:feminino). Estudos nacionais e internacionais prévios mostram discreto predomínio no sexo masculino (7,8,9). No entanto, é importante ressaltar que a variável sexo não é considerada para a estratificação de risco nos protocolos quimioterápicos atuais.

Os protocolos quimioterápicos, BFM 2002 e 2009, (10,11) consideram a idade como fator prognóstico, sendo a idade superior a 6 anos e inferior a 1 ano, ao diagnóstico, consideradas fator de risco. Já o BFM 2013, mais atualizado, não utiliza a idade para a estratificação de risco (12). No entanto, em nosso estudo, o protocolo mais utilizado para o tratamento da LLA em crianças e adolescentes foi a versão BFM 2002.

Observamos uma prevalência de 38% na faixa etária até 6 anos, de 22% de 6 a 12 anos e de 36% nas crianças acima de 12 anos (FIGURA 2). A mortalidade foi de 95% em crianças de 2 a 6 anos, 91% de 6 a 12 anos, 78% acima de 12 anos (FIGURA 10).

Dados da literatura internacional afirmam que aproximadamente 20% dos pacientes com LLA são diagnosticados com leucometria superior a 50mil/mm³ (7). No INCA, 28% apresentaram leucometria acima de 50mil/mm³ ao diagnóstico, sendo 22% acima de 100mil/mm³. Tanto o BFM 2002 quanto o BFM 2009 consideram leucometria elevada (>20mil/mm³) ao diagnóstico fator de mau prognóstico (10,11). A mortalidade no INCA foi maior nos pacientes com leucometria entre 50mil/mm³ e 100mil/mm³ (FIGURA 11). No entanto, o protocolo BFM 2013 não utiliza a leucometria, assim como não utiliza a idade, como fator de risco (12).

Todos os regimes de tratamento incluem a profilaxia do sistema nervoso central (5). A irradiação craniana em crianças é indicada para grupos restritos, a fim de evitar os efeitos colaterais causados por essa terapêutica (2).

A frequência de infiltração do SNC encontrada foi de 6% (FIGURA 3), semelhante à descrita em outros estudos que foi de 8% (11).

A LLA-T corresponde a 15% dos casos de LLA na infância. Em nosso estudo, a prevalência de LLA-T foi de 30% (FIGURA 4), reflexo provável da maior faixa etária dos pacientes tratados no INCA. Leucocitose, massa mediastinal, derrame pleural e acometimento do SNC são importantes características deste subtipo de LLA (2,5).

Regimes prévios consideravam a LLA-T como fator de pior prognóstico. No entanto, o uso intensivo da asparaginase e do metotrexato em altas doses melhoraram a sobrevida desses pacientes e esse subtipo foi abolido da estratificação de risco (5). No INCA, no entanto, a mortalidade foi maior nos pacientes portadores de LLA-T (20%) quando comparada a LLA-B (9%), como mostra a FIGURA 9.

A análise citogenética é importante fator prognóstico nas leucemias linfóides agudas. A estratificação de risco considera o número de cromossomos das células tumorais e anormalidades genéticas moleculares específicas.

Células hiperdiplóides (mais de 50 cromossomos) estão associadas a leucometria baixa, faixa etária de 1 a 10 anos, maior sensibilidade a agentes antimetabólicos e, portanto, a melhor prognóstico. Já as células hipodiplóides (menos de 44 cromossomos) são associadas a mau prognóstico (2,5), assim como o cariótipo complexo (mais que uma anormalidade genética).

Em nosso estudo, a mortalidade foi maior nos pacientes com cariótipo complexo (37,5%), conforme mostra a FIGURA 12.

A anormalidade genética mais comum da LLA infantil é a t(12;21) (ETV6-RUNX1). No entanto, essa anormalidade foi encontrada em apenas um paciente (FIGURA 5). Porém devemos ressaltar que houve um grande percentual de amostras sem resultado liberado pelo laboratório do INCA, o que dificultou a análise desse parâmetro.

Alterações genéticas como a t(9;22) e translocações do cromossomo 11q23 que envolvem o gene MLL, esta última mais comum nos primeiros anos de vida, estão associadas a prognóstico desfavorável (2,5).

As características genéticas não respondem totalmente pelo resultado do tratamento e o seu impacto prognóstico também depende da eficácia do tratamento. A variabilidade interindividual na farmacocinética e farmacodinâmica de muitos agentes

antileucêmicos também contribui para a heterogeneidade de resposta ao tratamento em pacientes com anormalidades genéticas específicas (5).

A utilização de testes de genética molecular como o FISH, possibilita a identificação de anormalidades específicas. Através da biologia molecular foi possível identificar 3 casos de t(9;22) e 8 de t(12,21) não identificados através da citogenética convencional.

A maioria das recaídas ocorre durante o tratamento ou nos primeiros dois anos após o término. O sítio mais comum de recaída é a medula óssea. As recaídas extramedulares, como o SNC e testículos, correspondem a menos de 5% e 2%, respectivamente. Ocasionalmente, a recaída pode ocorrer em outros locais, como olho, ovário, útero, osso, músculo, amígdala, rim, mediastino, pleura e seio paranasal.

A recaída extramedular em crianças com LLA frequentemente é um achado clínico isolado. Uma pequena fração dos pacientes apresenta recidiva de leucemia aguda com um fenótipo diferente daquele do diagnóstico. Clones de recaída podem estar presentes em menor quantidade no momento do diagnóstico e podem ser selecionados, emergindo como clone predominante na recidiva e apresentando alterações genéticas relacionadas a resistência ao tratamento (5,14).

As recaídas de LLA no INCA corresponderam a 18% (FIGURA 6), concordante com a literatura, que varia entre 15% e 20% (1,2,5,9).

Todos os pacientes do estudo apresentaram leucocitose acima de 20mil /mm³ ao diagnóstico e a maioria com cariótipo associado a mau prognóstico (cariótipo complexo em 8 pacientes). Os cariótipos de 22 pacientes não foram liberados pelo laboratório (FIGURA 5). O fenótipo T apresentou maior percentual de recaída (FIGURA 7), o que foi concordante com a literatura (1,2,5,9).

A recaída medular confere pior prognóstico quando comparada a extramedular isolada, assim como a recaída precoce quando comparada a tardia (mais de 30 meses após o diagnóstico). Alguns fatores indicam prognóstico desfavorável na recaída e incluem: remissão inicial curta, fenótipo T, t(9; 22) e presença de doença residual mínima (DRM) ao final da terapia de indução.

Embora a quimioterapia possa garantir uma segunda remissão prolongada, a recaída tardia e a maioria das LLA-T devem realizar transplante de medula óssea (TMO) como complementação do tratamento (5,8).

Treze pacientes do estudo foram submetidos a transplante de medula óssea (TMO), sendo a maioria alogênico não aparentado (FIGURA 8) e 3 haploidênticos.

A quimioterapia associada ao transplante alogênico de medula óssea é curativa em aproximadamente 30 a 50% dos casos de crianças com recaída da doença. No entanto, a grande maioria ainda morre, apesar da intensificação do tratamento (15). No presente estudo, apenas dois dos pacientes submetidos a transplante faleceram. Doença enxerto versus hospedeiro (DECH) e infecção foram as causas dos óbitos.

Avanços na compreensão da biologia molecular, assim como combinações adequadas de quimioterápicos no tratamento ocasionaram uma queda importante da mortalidade da LLA infantil. No entanto, a sobrevida em países em desenvolvimento ainda é menor do que em países desenvolvidos. Um estudo indiano mostrou que a taxa de mortalidade desse grupo de pacientes no país foi de 24% e as principais causas relacionadas foram infecções, recaídas, falta de terapêutica adequada e falha no seguimento do tratamento (17). No INCA, a mortalidade foi menor, 12%, e não houve nenhuma morte relacionada à terapia de indução, dado semelhante ao de países desenvolvidos (17). Na Europa, a taxa de mortalidade relacionada à indução é de 4%, enquanto na Índia a taxa é de 7,3% (17). A principal causa de óbito no INCA foi a recaída de doença (67%). No estudo indiano, essa taxa foi de apenas 15%, sendo sepse a principal causa.

Dados de países em desenvolvimento como os do estudo indiano, reforçam que, embora as estratégias de tratamento sejam adequadas e iguais as de países desenvolvidos, há diferenças entre as populações, na biologia da doença e na qualidade do atendimento, o que pode resultar também em diferenças nos resultados alcançados (17).

CONCLUSÃO

A caracterização adequada do perfil de crianças e adolescentes com diagnóstico de LLA tratados no INCA é de extrema importância, pois, são dados de um centro de referência nacional no tratamento do câncer que, quando inseridos no cenário brasileiro da doença, irão acrescentar informações clínicas e epidemiológicas e, conseqüentemente, melhorias no contexto da doença.

Com a disponibilidade de diversos indicadores prognósticos, torna-se cada vez mais claro que o tratamento da LLA na infância não seja o mesmo para todos os pacientes. Deve-se enfatizar a terapia baseada em risco para reduzir a toxicidade em pacientes com baixo risco de recaída e intensificar a terapia para aqueles que possuem alto risco.

A estratificação de risco adequada juntamente com o desenvolvimento de novas estratégias terapêuticas, como as terapias moleculares, devem aumentar a eficácia do tratamento e reduzir sequelas tardias.

O estudo teve limitações para a correta categorização de risco devido a falta de dados de citogenética, em torno de 44% das amostras não possuem laudo liberado no sistema do INCA.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. **CHILDHOOD Acute Lymphoblastic Leukemia Treatment.** Disponível em: <<https://www.cancer.gov/types/leukemia/hp/child-all-treatment-pdq>>. Acesso em: 04 mar. 2019.
2. HOFFBRAND, A. V.; MOSS, P.A.H. **Fundamentos em Hematologia.** 6°. ed. UK: Artmed, 2011.
3. **CLASSIFICATION of Tumors of Haematopoietic and Lymphoid Tissue.** 4°. ed. Lyon: International Agency For Research On Cancer, 2017. 581 p.
4. S. POMBO DE OLIVEIRA, Maria et al. **Biological diversity variations of pediatric acute leukemia in Brazil: contribution of immunophenotypic profiles to epidemiological studies.** Rev. Bras. Hematol. Hemoter: [s.n.], 2005. 21-26 p
5. HOFFMAN, Ronald et al. **Hematology - Basic Principles & Practice.** 6°. ed. Philadelphia: Elsevier, 2013. 2679 p.
6. LANZKOWSKY, Philip. **Manual of Pediatric Hematology and Oncology.** [S.l.: s.n.], 2010. 1058 p.
7. Silverman LB, Gelber RD, Dalton VK, Asselin BL, Barr, RD, Clavell LA, Urwitz CA, Moghrabi A, Samson Y, Schorin MA, Arkin S, Declerck L, Cohen HJ, Sallan SE. **Improved outcome for children with acute lymphoblastic leukemia: results of Dana-Farber Consortium Protocol 91-01.** Blood. 2001; 97: 1211-8.
8. PEREIRA LEITE, Edinalva et al. **Fatores prognósticos em crianças e adolescentes com Leucemia Linfóide Aguda.** Rev. Bras. Saúde Matern. Infant, 2007.

9. NARCISA SILVA ALMEIDA, Clara et al. **Leucemia linfoide aguda: perfil clínico e epidemiológico de crianças e adolescentes atendidos em um hospital de referência do Belém - PA.** 2016.
10. CAMPBELL, Prof Dr Myriam et al. **ALL IC-BFM 2002:** A Randomized Trial of the I-BFM-SG for the Management of Childhood non-B Acute Lymphoblastic Leukemia. [S.l.: s.n.], 2002. 198 p.
11. CAMPBELL, Prof Dr Myriam et al. **ALL IC-BFM 2009:** A Randomized Trial of the I-BFM-SG for the Management of Childhood non-B Acute Lymphoblastic Leukemia. [S.l.: s.n.], 2002. 178 p.
12. CAMPBELL, Prof Dr Myriam et al. **ALL IC-BFM 2013:** A Randomized Trial of the I-BFM-SG for the Management of Childhood non-B Acute Lymphoblastic Leukemia. [S.l.: s.n.], 2002. 417 p.
13. GREER, J.P et al. **Classification and differentiation of the acute leucemias.** 11. ed. Wintrobe's Clinical Hematology: Bippincott Willians & Wilkins, 2004. 2063-2076 p.
14. BOUSFIELD DA SILVA, Denise et al. **Epidemiologia das Leucemias em crianças de um Centro de Referência Estadual.** Bousfield da Silva, 2000. 1-4 p. v. 29.
15. YILMAZ, Ozgur et al. **Investigation of Epidemiologic Factors in Children with Acute Lymphoblastic Leukemia.** Blood:, 2008. 112:3948 p.
16. LOCATELLI, Franco et al. **How I treat relapsed childhood acute lymphoblastic leukemia.** Blood 2012: [s.n.], 2012. 2807-2816 p.

17. MARWAHA, RK et al. **Pattern of mortality in childhood acute lymphoblastic leukemia: experience from a single center in northern India.** J Pediatr Hematol Oncol.: [s.n.], 2010. 32(5):366-9 p.
18. Ward E, DeSantis C, Robbins A, et al. **Childhood and adolescent cancer statistics**, 2014CA Cancer J Clin 2014; 64-83.
19. Pui, C-H. **Acute lymphoblastic leukemia** Childhood leukemias, 3rd edition, chapter 13.
20. Jeha S, Pui C-H. **Clinical manifestations and treatment of acute lymphoblastic leukemia in children**, Hematology basic principles and practice, 6th edition, chapter 64.
21. **Introduction and overview of the classification of the lymphoid neoplasms.** WHO Classification of tumours of haematopoietic and lymphoid tissues, 2008, chapter 8.
22. **Precursor lymphoid neoplasms**, WHO classification of tumours of haematopoietic and lymphoid tissues, 2008, chapter 9.
23. Siegel R et al., **Cancer statistics, 2011: the impact of eliminating socioeconomic and racial disparities on premature cancer deaths** , CA Cancer J Clin 2011; 61-212.
24. Hunger SP et al., **Acute lymphoblastic leukemia in children** , N Engl J Med 2015; 373:1541.
25. Smith OP., **Clinical features and treatment of lymphoblastic leukemia**, Pediatric Hematology, 2006; 450-481.

26. Principles and practice of pediatric oncology, **Epidemiologic research methods and childhood cancer**, Pizzo PA, 4th edition.
27. Clarke RT, **Clinical presentation of childhood leukaemia: a systematic review and meta-analysis**, Arch Dis Child 2016; 101:894.
28. Chiaretti S., **Clinico-biological features of 5202 patients with acute lymphoblastic leukemia enrolled in the Italian AIEOP and GIMEMA protocols and stratified in age cohorts.**, Haematologica 2013; 98:1702.
29. Harrison CJ et al, **The detection and significance of chromosomal abnormalities in childhood acute lymphoblastic leukaemia**, Blood Rev 2001; 15:49.
30. Instituto Nacional de Câncer, Ministério da Saúde, Rio de Janeiro, Brasil

ANEXOS

Anexo 1: Ficha de coleta de dados

Ficha de dados	
Código do paciente:	
Data de nascimento:	
Data do diagnóstico:	
Sexo:	
Raça:	
Subtipo:	
Leucometria inicial:	
Sistema nervoso central acometido: () SIM () NÃO	
Resposta no D8:	
DRM D15:	Medula D15:
DRM D33:	Medula D33:
DRM semana 12:	Medula semana 12:
Resultado de biologia molecular:	
Resultado de citogenética:	
Protocolo de tratamento utilizado:	
Recaída? Data:	
Necessidade de Transplante de medula óssea: () SIM () NÃO – Tipo? Data?	
Data da última visita ou segmento:	
Status na última visita: () Óbito () Vivo sem doença () Vivo com doença	

Anexo 2: Parecer consubstanciado do CEP:

INSTITUTO DE
PUERICULTURA E PEDIATRIA
MARTAGÃO GESTEIRA - RJ



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: Avaliação dos pacientes pediátricos diagnosticados com leucemia linfoblástica aguda e tratados no INCA de janeiro de 2013 até janeiro de 2018

Pesquisador: ARIADNE DA ROCHA FIGUEIREDO

Instituição Proponente: Instituto Nacional de Câncer/ INCA/ RJ

Versão: 4

CAAE: 02935318.8.0000.5274

Área Temática:

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 3.099.167

Considerações Finais a critério do CEP:

Diante do exposto, o Comitê de Ética em Pesquisa do Instituto Nacional de Câncer (CEP-INCA), de acordo com as atribuições definidas na Resolução CNS Nº 466/2012 e na Norma Operacional CNS Nº 001/2013, manifesta-se pela aprovação do projeto de pesquisa proposto.

Endereço: RUA DO RESENDE, 128 - SALA 203

Bairro: CENTRO

CEP: 20.231-092

UF: RJ

Município: RIO DE JANEIRO

Telefone: (21)3207-4550

Fax: (21)3207-4556

E-mail: cep@inca.gov.br

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_PROJETO_1143422.pdf	19/12/2018 18:14:50		Aceito
Outros	PendenciasResolvidas3.doc	19/12/2018 18:14:26	ARIADNE DA ROCHA	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	ResumoAriadne.doc	19/12/2018 18:13:43	ARIADNE DA ROCHA FIGUEIREDO	Aceito
Outros	INCAassinado.pdf	14/12/2018 19:55:41	ARIADNE DA ROCHA	Aceito
Outros	fichadados.docx	14/12/2018 19:38:33	ARIADNE DA ROCHA	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLEassinado.doc	13/12/2018 21:46:17	ARIADNE DA ROCHA FIGUEIREDO	Aceito
Folha de Rosto	folhaDeRostoassinadapdf.pdf	13/12/2018 21:13:08	ARIADNE DA ROCHA	Aceito

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

RIO DE JANEIRO, 20 de Dezembro de 2018

Assinado por:

**Carlos Henrique Debenedito Silva
(Coordenador(a))**

Anexo 3: Termo de compromisso de Utilização de Dados



Solicitação de Isenção do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido

Referência: Avaliação dos pacientes pediátricos diagnosticados com leucemia linfoblástica aguda e tratados no INCA de janeiro de 2013 até janeiro de 2018

Pesquisador Responsável: Ariadne da Rocha Figueiredo

Ao Comitê de Ética em Pesquisa do Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva (INCA):

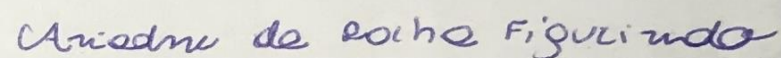
Vimos por meio deste documento solicitar a dispensa de obtenção de um Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE) para o estudo intitulado “Avaliação dos pacientes pediátricos diagnosticados com leucemia linfoblástica aguda e tratados no INCA de janeiro de 2013 até janeiro de 2018” proposto por Ariadne da Rocha Figueiredo.

A dispensa do uso de TCLE se fundamenta: **i)** por ser um estudo observacional, analítico ou descritivo retrospectivo, que empregará apenas informações de prontuários médicos, sistemas de informação institucionais e/ou demais fontes de dados e informações clínicas disponíveis na instituição sem previsão de utilização de material biológico; **ii)** porque todos os dados serão manejados e analisados de forma anônima, sem identificação nominal dos participantes de pesquisa; **iii)** porque os resultados decorrentes do estudo serão apresentados de forma agregada, não permitindo a identificação individual dos participantes, e **iv)** porque se trata de um estudo não intervencionista (sem intervenções clínicas) e sem alterações/influências na rotina/tratamento do participante de pesquisa, e conseqüentemente sem adição de riscos ou prejuízos ao bem-estar dos mesmos.

O investigador principal e demais colaboradores envolvidos no estudo acima se comprometem, individual e coletivamente, a utilizar os dados provenientes deste,

apenas para os fins descritos e a cumprir todas as diretrizes e normas regulamentadoras descritas na Res. CNS Nº 466/12, e suas complementares, no que diz respeito ao sigilo e confidencialidade dos dados coletados.

Rio de Janeiro, 22 de junho de 2018

A handwritten signature in blue ink that reads "Ariadne da Rocha Figueiredo". The signature is written in a cursive style and is contained within a light gray rectangular box with a thin yellow border on the right side. Below the box is a solid black horizontal line.

Ariadne da Rocha Figueiredo
RG21204443-2