



## Trabalho de conclusão de curso

Série de casos de pacientes pediátricos com diagnóstico de leucemia mielóide aguda no Instituto Nacional de Câncer (INCA) de 2006 a 2016

Maio/2018

KELLY CRISTINA DE ASSIS MONTESO

**SÉRIE DE CASOS DE PACIENTES PEDIÁTRICOS COM DIAGNÓSTICO DE  
LEUCEMIA MIELÓIDE AGUDA NO INSTITUTO NACIONAL DE CÂNCER  
(INCA) DE 2006 A 2016**

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 2016-2018.

Orientador: **Alexandre Gustavo Apa**

Colaboradores: Bernadete Evangelho Gomes

Isabela Gonçalves Antunes Pereira

Maria Kadma da Silva Carriço

Natália da Costa Amaral

Roberto Rodrigues Capela de Matos

Coordenação: **Yung Gonzaga**

Trabalho aprovado pelo CEP-CAAE: **87939917.9.0000.5274**

RIO DE JANEIRO

2018

## SUMÁRIO

|                                     |    |
|-------------------------------------|----|
| 1. RESUMO -----                     | 5  |
| 2. INTRODUÇÃO -----                 | 6  |
| 3. JUSTIFICATIVA -----              | 11 |
| 4. OBJETIVOS -----                  | 12 |
| 5. SÍNTESE DA METODOLOGIA -----     | 13 |
| 6. RESULTADOS -----                 | 14 |
| 7. DISCUSSÃO -----                  | 18 |
| 8. CONCLUSÃO -----                  | 22 |
| 9. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS ----- | 23 |
| 10. ANEXO 1 -----                   | 25 |
| 11. GRÁFICO 1 -----                 | 26 |
| 12. GRÁFICOS 2 e 3 -----            | 27 |
| 13. GRÁFICOS 4 e 5 -----            | 28 |
| 14. GRÁFICOS 6 e 7 -----            | 29 |
| 15. GRÁFICOS 8 e 9 -----            | 30 |

INCA  
INSTITUTO NACIONAL DE CÂNCER



“O cientista não é o homem que fornece as verdadeiras respostas; é quem faz as verdadeiras perguntas”. (Claude Lévi-Strauss)

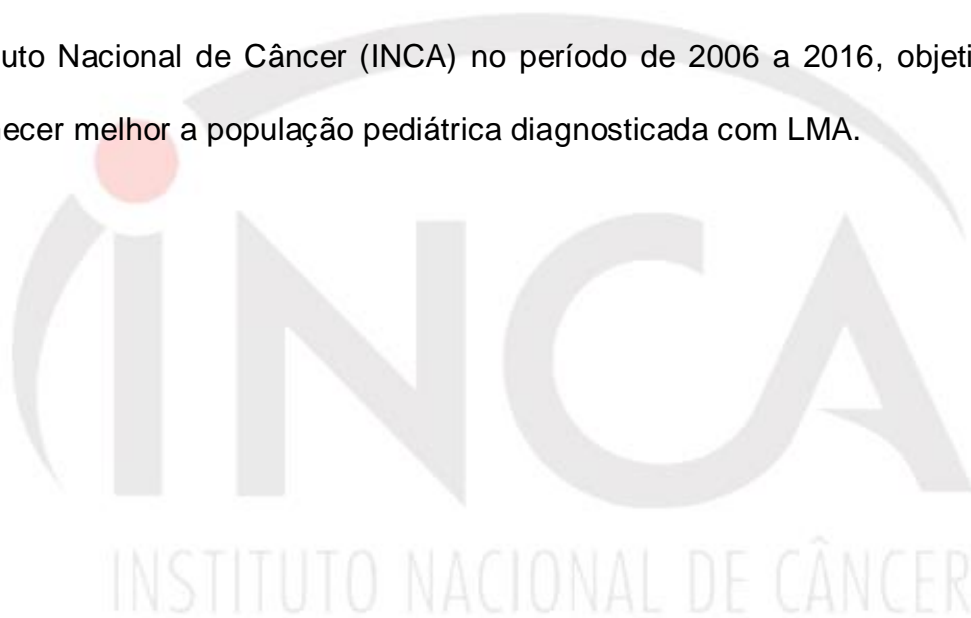
“Por vezes sentimos que aquilo que fazemos não é senão uma gota no mar. Mas o mar seria menor se lhe faltasse uma gota”. (Madre Teresa de Calcutá)



## RESUMO

A leucemia mielóide aguda (LMA) é uma doença hematológica que representa 15 a 20% das leucemias agudas na infância, com importante impacto de morbi-mortalidade nessa população. Trata-se de uma doença com grandes diferenças morfológicas e citogenéticas, essas últimas configuram a sua grande heterogenicidade de classificação, tratamento e prognóstico.

Nesse trabalho, através da coleta sistemática de dados de todos os pacientes com diagnóstico de leucemia mieloide aguda (LMA), entre 0 e 18 anos incompletos, que foram tratados no setor de hematologia pediátrica do Instituto Nacional de Câncer (INCA) no período de 2006 a 2016, objetivamos conhecer melhor a população pediátrica diagnosticada com LMA.



## INTRODUÇÃO

A LMA representa de 15-20% das leucemias agudas na população pediátrica abaixo de 15 anos e cerca de 5% de todos os tipos de cânceres pediátricos (1;5;6). A incidência anual é de 0,7 casos novos por 100.000 crianças abaixo de 18 anos de idade, com um pequeno pico durante os dois primeiros anos de vida e depois com um novo pico acima dos 13 anos de idade (3;5;11). Não há predileção entre os sexos ou etnia (1). O índice de massa corporal (IMC) parece ter efeito sobre o prognóstico. Em adultos, a obesidade está relacionada a um pior prognóstico, porém na pediatria essa associação ainda não foi bem definida (8).

Diferentemente do que ocorre na população adulta, a maioria dos casos de LMA pediátrica são *de novo*; e, poucos pacientes podem apresentar leucemia secundária a síndrome mielodisplásica (SMD) ou terapias prévias (5).

A LMA é caracterizada pela transformação de células precursoras hematopoéticas, que ocorre devido a diversas mutações cromossômicas e genéticas que, acrescidas de diminuição dos mecanismos de autodestruição celular, geram acúmulo de precursores clonais. A medula óssea e o sangue periférico são caracterizados pelo predomínio de células mielóides imaturas, denominadas mieloblastos. Quando os mieloblastos se acumulam na medula óssea, eles substituem as células hematopoéticas normais, resultando assim em uma insuficiência medular, clinicamente caracterizada por: anemia, plaquetopenia e neutropenia (3;9), associada a leucopenia, ou, na maioria dos casos, leucocitose.

O diagnóstico da doença é estabelecido através de estudos de amostras de sangue coletadas na medula óssea pelo aspirado (mielograma). Na análise

morfológica da medula óssea, são encontradas caracteristicamente mieloblastos: células grandes, com cromatina frouxa e citoplasma usualmente com grânulos ou bastonetes de Auer, gerado pela alta granularidade. Pode-se classificar o paciente morfológicamente através dos subtipos FAB:

| <b>Subtipo</b> | <b>FAB</b>                                     |
|----------------|--|
| <b>M0</b>      | Leucemia mieloide aguda indiferenciada         |
| <b>M1</b>      | Leucemia mieloide aguda com maturação mínima   |
| <b>M2</b>      | Leucemia mieloide aguda com maturação          |
| <b>M3</b>      | Leucemia promielocítica aguda                  |
| <b>M4</b>      | Leucemia mielomonocítica aguda                 |
| <b>M4eo</b>    | Leucemia mielomonocítica aguda com eosinofilia |
| <b>M5</b>      | Leucemia monocítica aguda                      |
| <b>M6</b>      | Leucemia eritróide aguda                       |
| <b>M7</b>      | Leucemia megacarioblástica aguda               |

Esse tipo de classificação era muito utilizado no passado, visto que se baseava apenas na morfologia das células encontradas na medula óssea ao diagnóstico, porém com os avanços de novas técnicas, a classificação das leucemias agudas sofreu grande avanço.

A introdução da imunofenotipagem: técnica de citometria de fluxo que permite estudo celular baseado na avaliação dos antígenos celulares através da utilização de anticorpos monoclonais, foi imprescindível para o diagnóstico, principalmente os subtipos M0 e M7. Nessa técnica, espera-se isolar células com marcações de mieloperoxidase (MPO), CD13, CD33 e CD117, que

caracterizam o blasto mielóide. Com o avanço para o estudo dessa doença, ocorreu a introdução das técnicas de citogenética por bandeamento G, que permite o estudo do cariótipo, com identificação cromossômica nas células em metáfase, assim com os diagnósticos de monossomias, deleções, translocações e suas associações, o cariótipo complexo. Também foi iniciada uma nova técnica, o método de FISH (Hibridização *in situ* por fluorescência), capaz de diagnosticar translocações em células que não são capazes de um diagnóstico por bandeamento G por insuficiência de metáfase na amostra.

Sendo assim, uma nova classificação foi proposta, a World Health Organization (WHO), na versão mais recente, do ano de 2016, as doenças mieloides se subdividem nos grupos abaixo:

| <b>LMA com anormalidades genéticas recorrentes</b>          |
|---|
| LMA com t(8;21)(q22;q22.1);RUNX1-RUNX1T1                    |
| LMA com inv(16)(p13.1q22) ou t(16;16)(p13.1q22); CBFβ-MYH11 |
| APL com PML-RARA  |
| LMA com t(9;11)(p21.3;q23.3); MLLT3-KMT2                    |
| LMA com t(6;9)(p23;q34.1); DEK-NUP217                       |
| LMA inv(3)(q21.3q26.2) ou t(3;3)(q21.3;q26.2); GATA2 MECOM  |
| LMA megacarioblástica com t(1;21)(p13.3;q13.3); RBM15-MKL1  |
| <i>Entidade provisória: LMA com BCR-ABL 1</i>               |
| LMA com mutação do NPM1                                     |
| LMA com mutação bialélica do CEBPA                          |
| <i>Entidade provisória: LMA com mutação do RUNX1</i>        |
| LMA com mutações mielodisplásicas relacionadas              |



|  |
|--|
| Neoplasia mieloide relacionada a terapia             |
| <b>LMA, NOS</b>                                      |
| LMA com mínima diferenciação                         |
| LMA sem maturação                                    |
| LMA com maturação                                    |
| Leucemia mielomonocítica aguda                       |
| Leucemia monoblástica/monocítica aguda               |
| Leucemia eritróide pura                              |
| Leucemia megacarioblástica aguda                     |
| Leucemia basofílica aguda                            |
| Panmielose aguda com mielofibrose                    |
| Sarcoma mielóide                                     |
| Proliferação mieloide relacionada a Síndrome de Down |
| Mielopoiese transitória anormal (TAM)                |
| Leucemia mieloide associada a Síndrome de Down       |

Algumas doenças genéticas aumentam significativamente o risco de desenvolvimento de LMA. A Síndrome de Down eleva o risco de LMA subtipo FAB M7 (megacarioblástica) em até 600 vezes nos pacientes abaixo de 4 anos de idade quando comparada a pacientes que não possuem essa síndrome. Pode-se citar outras doenças genéticas que se associam a um risco aumentado de desenvolvimento de LMA, são elas: Anemia de Fanconi, Síndrome de Bloom, Síndrome de Noonan e Neurofibromatose (1).

O tratamento dessa patologia é baseado em protocolos consolidados e com resultados confiáveis. Os pacientes são subdivididos em grupos de risco.

O baixo risco é caracterizado por pacientes com LMA FAB M3 e t(15;17), LMA associada a Síndrome de Down, LMA FAB M1/2 com bastões de Auer, LMA FAB M4eo, LMA com t(8;21) e LMA com inv(16). Esses últimos 4 são avaliados no décimo quinto dia de tratamento (D15) e se o percentual de blastos na morfologia for igual ou superior a 5% eles são redirecionados para o grupo de alto risco, junto com os pacientes LMA FAB M0, M1/2 sem bastonetes de Auer, M4, M5, M6 e M7 e as alterações citogenéticas: cariótipos complexos, com três ou mais alterações de mal prognósticos, monossomia do 7, monossomia do 5, alteração do 3q, FLT3-ITD e t(9;21) – KMT2A (antigo MLL). De forma sucinta, o tratamento é dividido em: indução de remissão, cujo objetivo é a reconstrução da hematopoiese, quando o paciente se torna assintomático e com percentual inferior a 5% de blastos na medula óssea; terapia de consolidação de remissão, e manutenção de remissão. O uso de transplante de medula óssea (TMO) em crianças é restrito aos pacientes que apresentam recaída de doença ou aqueles sabidamente com pior prognóstico, definido pelo grupo de risco.

No nosso serviço, o tratamento da LMA não M3 baseia-se no protocolo Berlin-Frankfurt-Munich (BFM) e nas suas atualizações; enquanto o tratamento dos pacientes com LMA M3 baseia-se no Gruppo Italiano per le Malattie Ematologiche dell'Adulto (GIMEMA) - Italian Pediatric Hematology and Oncology Group (AIEOP) e suas atualizações.

Atualmente, 90% de todos os pacientes com LMA pediátrica alcançam, em algum momento, remissão completa, e a sobrevida global é de aproximadamente 60%-70%, sendo menor nos pacientes que apresentam recaída, que condiz com a maior causa de falência de tratamento (3;7;10).

## JUSTIFICATIVA

No Brasil existem poucos estudos baseados em pacientes pediátricos com diagnóstico de LMA, tratados em uma instituição única, tornando-se assim difícil categorizar nossos pacientes e conhecer nosso perfil de doença.

Tendo-se em vista que a LMA, apesar de menos prevalente, apresenta uma maior taxa de letalidade se comparada a leucemia linfoblástica aguda (LLA) em crianças, deve-se questionar o porquê desse fenômeno. Dentre as explicações para esse fato, encontra-se o conhecimento ainda limitado da sua biologia, a menor definição da doença residual mínima (DRM) através das técnicas de imunofenotipagem, e a maior prevalência de alterações citogenéticas que conferem prognóstico mais reservado.

A devida caracterização do cariótipo das células leucêmicas é de extrema importância para categorização de risco, demonstrada pelas atualizações da WHO 2016, e está estabelecido como um forte fator preditivo para a resposta a indução de remissão assim como a sobrevida dos pacientes com LMA (4).

O correto e completo estudo citogenético permite, não só a melhor alocação dos pacientes em seus grupos de risco, como também a escolha do tratamento mais adequado e individualizado, caminho para o qual rumam as novas terapias.

## **OBJETIVOS**

1. Objetivo primário:

Avaliar o perfil dos pacientes pediátricos (menores de 18 anos incompletos) com diagnóstico de LMA tratados na hematologia pediátrica do INCA desde 2006.

2. Objetivo secundário:

Avaliar as características individuais e clínicas de cada paciente e relacionar com o desfecho.



## SÍNTESE DE METODOLOGIA

Estudo observacional, descritivo e retrospectivo que incluirá pacientes pediátricos de 0 a 18 anos incompletos com diagnóstico de LMA tratados no setor de hematologia pediátrica de um único centro - INCA - de 2006 a 2016.

Será feita a revisão de prontuário com coleta sistemática de dados conforme o Anexo 1, bem como revisão dos dados laboratoriais, imunofenotípicos, moleculares e citogénéticos, caso disponíveis. Visa-se a correta identificação dos pacientes com diagnóstico firmado de LMA, assim como avaliação do tratamento utilizado. Será realizada análise da sobrevida e serão distinguidas duas doenças com características genético/moleculares bastante diferentes – LMA não M3 e LMA M3.

O diagnóstico das neoplasias mielóides relacionadas ao tratamento será feito de acordo com os critérios estabelecidos pela organização mundial de saúde e delineados pela nova classificação da WHO de 2016.

## RESULTADOS

No total foram encontrados 59 pacientes com diagnóstico de LMA pediátrico no período de janeiro de 2006 a dezembro de 2016. Um paciente foi excluído da análise pois nenhuma etapa de seu tratamento foi realizada no INCA, o mesmo foi transferido em fase de controle, após o fim da terapia, do estado de Vitória-ES.

Dos 58 pacientes remanescentes, 25 (43,1%) eram do sexo feminino e 33 (56,9%) do sexo masculino. Quanto a etnia, os pacientes brancos eram 36 (62,0%), negros eram 9 (15,5%) e pardos eram 13 (22,4%).

A média de idade ao diagnóstico foi de 8,4 anos (intervalo de 8 dias a 17 anos), sendo 20 pacientes adolescentes – considerados acima de 12 anos completos – que representavam 34,5% do total e 9 pacientes eram menores de 2 anos ao diagnóstico, representando 15,5% do total; dessa maneira, pacientes com idade inferior a 2 anos e maiores de 12 anos representavam 50% do total de pacientes.

A média de leucócitos ao diagnóstico foi de  $67.302/\text{mm}^3$  (intervalo de 760 a 415.000), assim distribuídos: 18 (31%) pacientes com leucometria inferior a 10.000, 18 (31%) pacientes com leucometria entre 10.000 e 50.000, 7 (12%) pacientes com leucometria entre 50.000 e 100.000, 12 (20,7%) pacientes com leucometria maior que 100.000 e 3 (5,2%) pacientes sem dados de leucometria inicial no prontuário. A média de hemoglobina ao diagnóstico foi de 8,4g/dl (intervalo de 3,9 a 13,5). A média de plaquetas ao diagnóstico foi de 107.000/L (intervalo de 3.500 a 1.429.000).

Dentre os 58 pacientes, 2 apresentavam síndrome mielodisplásica prévia e evoluíram com LMA secundária.

Quinze pacientes apresentavam acometimento extramedular ao diagnóstico; sendo eles: sarcoma granulocítico (11), hipertrofia gengival (2) e infiltração de sistema nervoso central (2), com taxas respectivas de: 73,3%, 13,3% e 13,3% do total.

Quinze pacientes foram submetidos a esquema de citorredução com duração de 1 a 8 dias, com esquema único ou combinado de Citarabina, Hiroxiuréia e Tioguanina. Três pacientes foram submetidos a transfusão de troca, todos com leucometria inicial superior a 119.000/mm<sup>3</sup>.

A distribuição de pacientes conforme a classificação WHO está apresentada no *gráfico 1* em anexo.

Dos 58 pacientes acompanhados, 18 receberam o diagnóstico de LMA promielocítica (LMA M3), representando 31% do total de pacientes.

Do total de pacientes, 3 apresentavam cariótipo complexo (com 3 ou mais anormalidades citogenéticas), e, dentre eles, todos se encontram em remissão, sendo que 2 foram submetidos a transplante de medula óssea (TMO).

Dentre os 51 pacientes que iniciaram o protocolo de tratamento, a taxa de remissão após a indução foi de 66,7% e a taxa de remissão após a primeira consolidação foi de 84,3%.

A mortalidade geral foi de 36,2%, sendo após, subdividido os pacientes com LMA não M3, que apresentaram mortalidade de 35%; e os pacientes LMA M3 com mortalidade de 33,3%, dessa parcela, a maior porção está relacionada a mortalidade precoce (menos de 30 dias após o diagnóstico) todas ocasionadas devido a sangramentos espontâneos, representando 66,7%, e a mortalidade tardia (maior ou igual a 30 dias do diagnóstico) representando

33,3% dos casos. Um paciente chegou em estado crítico ao Hospital, com sangramento de sistema nervoso central (SNC) e o seu diagnóstico presuntivo foi de leucemia promielocítica, FAB LMA M3, realizado apenas com a morfologia, pois não houve tempo viável para coleta de amostra para citogenética ou biologia molecular para estudo, porém, devido a ausência de confirmação da t(15;17) – PML-RARA, esse paciente foi classificado com *leucemia não classificada*. Outros 4 pacientes também receberam esse diagnóstico visto que o estudo imunofenotípico e os estudo genético-molecular também não foram conclusivos.

É conhecido que o *core-binding fator (CBF) mutation*, exemplificado pela inv(16)(p13;1q22), t(16;16)(p13;q22) e a t(8;21)(q22;q22) são marcadores de prognóstico favorável (11). Do total de pacientes estudados, 12 (20%) apresentavam mutações CBF, desses, apenas 2 (16,7%) evoluíram para óbito e em 1 (8,3%) caso houve perda de seguimento após transferência para outro serviço; os 9 (75%) pacientes restantes encontram-se em remissão.

Por outro lado, são reconhecidas algumas mutações de mau prognóstico, são elas: cariótipo complexo, a monossomia do 7, a monossomia do 5, FLT3/ITD e o rearranjo KMT2A (previamente conhecido como MLL) (11). Na nossa amostra, 3 pacientes apresentavam cariótipo complexo, sendo que a totalidade encontra-se em remissão; 1 paciente era FLT3/ITD positivo e o mesmo evoluiu a óbito; 1 paciente apresentava a inv(16) e FLT3/IDT e se encontra em remissão; 2 pacientes eram MLL e ambos evoluíram para óbito; e 2 pacientes apresentavam a combinação MLL e FLT3/IDT, estando 1 em primeira remissão e o outro em segunda remissão pós TMO. Nessa amostra



nenhum paciente apresentava monossomia do 5 ou monossomia do 7 ao diagnóstico.

O percentual de óbito durante a indução dos pacientes com LMA não M3 representa 7,5% do total, percentual equivalente a 3 pacientes – 2 foram a óbito no quarto dia de tratamento, um devido a coagulação intravascular disseminada (CIVD) e outro por insuficiência renal aguda (IRA) e 1 foi a óbito na chegada ao hospital devido a sangramento intracraniano.

O percentual de recaídas foi de 25,9% que representa 15 pacientes; destes, 2 tinham diagnóstico inicial de LMA M3 e ambos apresentaram recaída em SNC e molecular combinadas. As 13 recaídas que ocorreram entre os pacientes com LMA não M3 foram distribuídas em: 10 casos (77%) com recaída medular isolada, 2 (15,4%) com recaída isolada em SNC e 1 paciente (7,8%) recaiu após transplante que havia sido realizado em primeira remissão. Um paciente com LMA M3 evoluiu com SMD e posteriormente com LMA secundária e foi a óbito.

INCA  
INSTITUTO NACIONAL DE CÂNCER

## DISCUSSÃO

Após o estudo da amostra de pacientes tratados no INCA de 2006-2016 é possível realizar uma análise comparativa com dados da literatura e, a partir desses dados e dos resultados obtidos, avaliar o serviço baseado em dados internacionais, visando o aprimoramento e busca da excelência do serviço e do cuidado com o paciente.

São esperados 2 picos de incidência de LMA, um abaixo de 2 anos e um em adolescentes maiores de 12 anos (3;5;11). Nota-se no *gráfico 2*, conforme na observação dos pacientes que essa frequência se reproduz em nossa realidade, com um pico em lactentes e, em seguida, acima de 12 anos, ambos os grupos totalizando 50% do total de pacientes analisados.

Em diversos trabalhos, a idade ao diagnóstico já foi relacionada como fator prognóstico; sabe-se que crianças em idades mais avançadas, principalmente adolescentes apresentam pior prognóstico (12). No *gráfico 3* notamos que o desfecho óbito ocorreu numa faixa etária mais elevada, nos pacientes com média de idade de 10 anos.

Dentre os 58 pacientes totais, 25 (43,1%) eram do sexo feminino e 33 (56,9%) do sexo masculino. Portanto dado compatível com a literatura que descreve que não há predileção entre sexos (1). No *gráfico 4*, a distribuição de desfecho: óbito é cruzada com o sexo. Sendo que 22 pacientes no total evoluíram para óbito (37,9%), distribuído pelo sexo, 40% das meninas e 36% dos meninos, não havendo diferença significativa entre ambos.

Quanto a etnia, os pacientes brancos eram 36 (62,0%), negros eram 9 (15,5%) e pardos eram 13 (22,4%), percebe-se um maior número de

diagnóstico em pacientes caucasianos, o que não é esperado pela literatura que apresenta que não há predileção entre sexos (1). No *gráfico 5* nota-se que do total de 58 pacientes, apenas entre os pardos o número de óbitos superou o de pacientes vivos. O total de brancos que evoluiu para óbito foi de 30,5%, entre negros 33,5% e entre pardos 61,5%.

Do total de 58 pacientes, 56 (96,5%) apresentavam leucemia *de novo*, conforme esperado pela literatura, e apenas 2 (3,5%) apresentavam síndrome mielodisplásica prévia e evoluíram com LMA secundária.

Ao diagnóstico, 15 (25,9%) pacientes apresentavam acometimento extramedular; sendo o sarcoma granulocítico presente em 11 (73,3%) do total de 15 casos.

A distribuição de pacientes conforme a classificação WHO está apresentada no *gráfico 1*. Percebe-se que nossa amostra apresenta dados que coincidem com a literatura (12). O casos de t(8;21) são esperados em 5-12% dos casos, em nossa amostra representa 12% do total; inv(16) tem um percentual de 7-9%, e em nossa amostra equivale a 8% dos pacientes, t(9;21)/KMT2A engloba 5-6% dos pacientes e nossa casuística aponta 7% do total, enquanto os pacientes com PML-RARA são esperados em 7% dos casos e em nossa população representaram um valor muito acima, totalizando 31% dos pacientes.

Alterações de mau prognóstico como a monossomia do 5 ou do 7 estão descritas, respectivamente, em 2 e 4% da população pediátrica (12), porém não foram descritas em nenhum paciente na amostra apresentada. A mutação FLT3 é de mau prognóstico, porém é menos comum na faixa etária pediátrica quando comparado com os adultos e representa 5-10% dos casos (12) nossa

amostra apresentou 3 casos, totalizando 5,2% do total de pacientes. Por último, o cariótipo complexo é esperado em 6% do total de pacientes e nossa mostra apresenta 3 casos, equivalente a 5,2%.

Sabe-se que atualmente a literatura não relaciona dados do hemograma inicial (leucometria, valor de hemoglobina e plaquetometria) com a classificação de risco, ou mesmo com o prognóstico. Porém, realizamos a análise de cada uma dessas variáveis em relação ao desfecho: vivo e óbito. Na amostra analisada de pacientes, a média de leucócitos ao diagnóstico foi de  $67.302/\text{mm}^3$  (intervalo de 760 a 415.000), porém realizamos análise, conforme o *gráfico 6*, e percebemos dentre os pacientes, um maior percentual de óbito naqueles com leucometria inicial maior que  $100.000/\text{mm}^3$ . Quanto a média de hemoglobina ao diagnóstico dentre os pacientes estudados, o valor foi de 8,4g/dl (intervalo de 3,9 a 13,5); analisando o *gráfico 7*, o desfecho baseado nos níveis de hemoglobina, observa-se que pacientes com níveis de hemoglobina inferiores a 8g/dl ao diagnóstico apresentaram maior taxa de óbito. E, por último, a média de plaquetas ao diagnóstico foi de 107.000/L (intervalo de 3.500 a 1.429.000) e com relação ao desfecho, observa-se no *gráfico 8*, que pacientes com plaquetometria inferior a 20.000/L ao diagnóstico apresentaram taxa de óbito mais elevada do que os demais.

A observação desses gráficos levanta a suspeita que os pacientes com maior infiltração de doença ao diagnóstico, com leucometria elevada e níveis de hemoglobina e plaquetas mais baixos, foram aqueles que mais evoluíram para óbito. Sabe-se que a correlação direta dos dados não é possível visto a inúmeros fatores de confundimento relacionados, porém a análise geral segue essa lógica.

Com a coleta de dados de peso e altura nos prontuários foi possível realizar o cálculo de IMC. No *gráfico 9* percebe-se uma discreta diferença, com maior número de óbitos em pacientes com maior IMC, que pode ser explicado também pela idade, pois pacientes mais velhos apresentam maior IMC, não sendo possível relacionar IMC como fator de risco, da forma que já está descrito previamente em adultos (8).

A mortalidade geral foi de 36,2%. Pacientes com LMA não M3 apresentaram mortalidade de 35%; dado esperado na literatura, esses números estão intimamente relacionados com pacientes que apresentaram falha terapêutica, que representou a maior causa para o óbito. O percentual de recaídas foi de 25,9% que representa 15 pacientes totais, 13 (86,7%) ocorreram nos pacientes LMA M3 e 2 (13,3%) nos pacientes com LMA M3.

Os pacientes LMA M3 obtiveram mortalidade de 33,3%, sendo destes a maior parcela relacionada a mortalidade precoce (menor de 30 dias do diagnóstico) todas ocasionadas devido a sangramentos espontâneos, representando 66,7% do total. Acredita-se que esse alto percentual de mortalidade LMA M3, que não é descrito na literatura, ocorra em decorrência da demora do diagnóstico e a chegada tardia ao serviço especializado de saúde, quando perderam o *time* para início do ácido transretinóico (ATRA), que seria capaz que modificar o desfecho.

## CONCLUSÃO

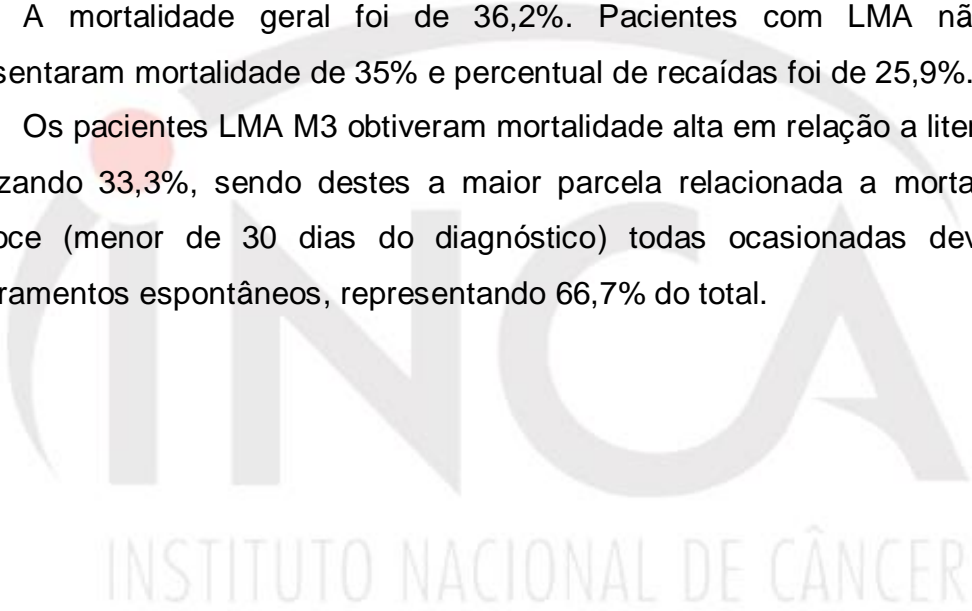
Nossa amostra foi de 58 pacientes distribuída igualmente entre os sexos. Dentre eles, os pacientes caucasianos foram os mais frequentes. Os lactentes e adolescentes foram responsáveis por 50% da amostra.

O estudo do hemograma mostrou que pacientes com anemia, plaquetopenia e/ou leucocitose apresentaram pior desfecho, assim como aqueles com maior IMC, provavelmente devido a idade superior ao diagnóstico.

Do total, 56 pacientes apresentaram *leucemia de novo*, conforme esperado pela literatura e, a distribuição conforme a classificação WHO 2016 ocorreu nas frequências descritas internacionalmente, exceto os casos de LMA M3, que apresentaram incidência de 31%, bem acima da média mundial.

A mortalidade geral foi de 36,2%. Pacientes com LMA não M3 apresentaram mortalidade de 35% e percentual de recaídas foi de 25,9%.

Os pacientes LMA M3 obtiveram mortalidade alta em relação a literatura, totalizando 33,3%, sendo destes a maior parcela relacionada a mortalidade precoce (menor de 30 dias do diagnóstico) todas ocasionadas devido a sangramentos espontâneos, representando 66,7% do total.



## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Hematologia e hemoterapia pediátrica. Logetto A.R.; Braga J.A.P.; Tone L.G. - 2014
2. Basic principles and pratic. Hoffman R.; Benz E. J.; Silberstein L. E.; et al. 6 edition; page 749
3. PORTARIA SAS/MS nº 840 (2014), Leucemia mieloide aguda de crianças e adolescentes. Disponível em: [http://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/protocolos\\_clinicos\\_diretrizes\\_terapeuticas\\_oncologia.pdf](http://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/protocolos_clinicos_diretrizes_terapeuticas_oncologia.pdf)
4. Omar Abdel-Wahab (2012) Molecular genetics of acute myeloid leukemia: clinical implications and opportunities for integrating genomics into clinical practice, Hematology, 17:sup1, s39-s42
5. Absalon M. J.; Smith F. O. Treatment strategies for pediatric acute myeloid leukemia. Expert opinion. Pharmacother. (2009) 10 (1):57-79
6. Head Dr. Classification and diferentiation of the acute leucemias. In: Wintrobe´s clinical hematology. Greer, J.P.; Foerster, J.; Lukens, J.N.; G.M.; Paraskevas, F.; Glader, B.; 11nd, Bippincott Willians & Wilkins, P. 2063-2076, 2004A.
7. Hashmi S.K.; Hofstad M.; Zhang N.; et al; The unfolded protein response as a predictor of chemosensitivity in pediatric acute myeloid leukemia; Blood 2017 130:5106.
8. Løhmann D.J.A.; Abrahamsson J.; Há S.Y.; et al; Obesity is associated with favorable cytogenetic abnormalities in pediatric acute myeloid leukemia; Blood 2017 130:1302.

9. Döhner H., M.D.; Weisdorf D.J., M.D.; Bloomfield C.D., M.D.; Acute myeloid leukemia; N Engl J Med 2015; 373:1136-52.
10. Papaemmanuil E., Ph.D.; Gerstung M., Ph.D.; Bullinger L., M.D.; Genomic classification and prognosis in acute myeloid leukemia; N Engl J Med 2016; 374:2209-2221
11. Zwaan C. M.; Kolb E. A.; Reinhardt D.; et al; Collaborative Efforts Driving Progress in Pediatric Acute Myeloid Leukemia; Journal of Clinical Oncology 2015;33:2949-2962
12. NATIONAL CANCER INSTITUTE. Disponível em: [https://www.cancer.gov/types/leukemia/hp/child-aml-treatment-pdq#link/10\\_toc](https://www.cancer.gov/types/leukemia/hp/child-aml-treatment-pdq#link/10_toc)





Nome completo:

Registro:

Data de nascimento:

Data da matrícula no INCA/ diagnóstico:

Sexo:

Raça:

Peso:

Altura:

Leucometria inicial:

Valor de hemoglobina inicial:

Plaquetometria inicial:

Síndrome de Down: ( ) SIM ( ) NÃO

Síndrome mielodiplásica prévia – SMD: ( ) SIM ( ) NÃO

Uso prévio de quimioterapia: ( ) SIM ( ) NÃO - Qual?

Resultado de imunofenotipagem:

Resultado de biologia molecular:

Resultado de citogenética:

Protocolo de tratamento utilizado:

Resposta após a indução: ( ) Remissão completa ( ) Falha de indução

Resposta após a consolidação:

Recaída? Data:

Necessidade de 2º linha de tratamento: ( ) SIM ( ) NÃO – Qual?

Necessidade de Transplante de medula óssea: ( ) SIM ( ) NÃO – Tipo? Data?

Desfecho com data: ( ) Óbito ( ) Alta ( ) Remissão ( ) Recaída

## DISTRIBUIÇÃO DE PACIENTES COM LMA

- LMA com t(8;21)(q22;q22.1);RUNX1-RUNX1T1
- LMA com inv(16)(p13.1q22)
- APL com PML-RARA
- LMA com t(9;11)(p21.3;q23.3);MLLT3-KMT2A
- LMA com mínima diferenciação
- LMA com maturação
- LMA mielomonocítica
- LMA monocítica
- Leucemia megacariocítica
- Leucemia mielóide associada a Sd de Down
- Leucemia transitória
- Não classificadas

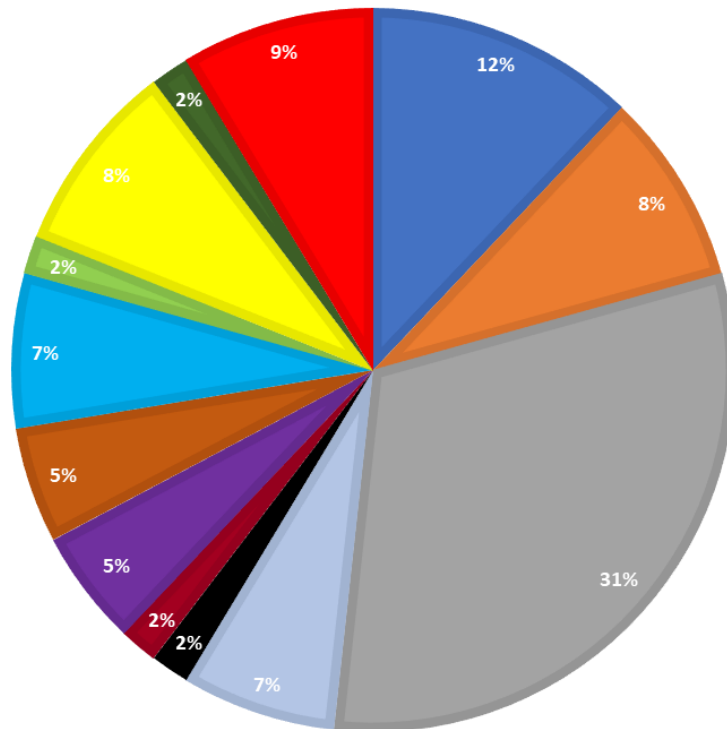


GRÁFICO 1

## Histograma das Idades LMA

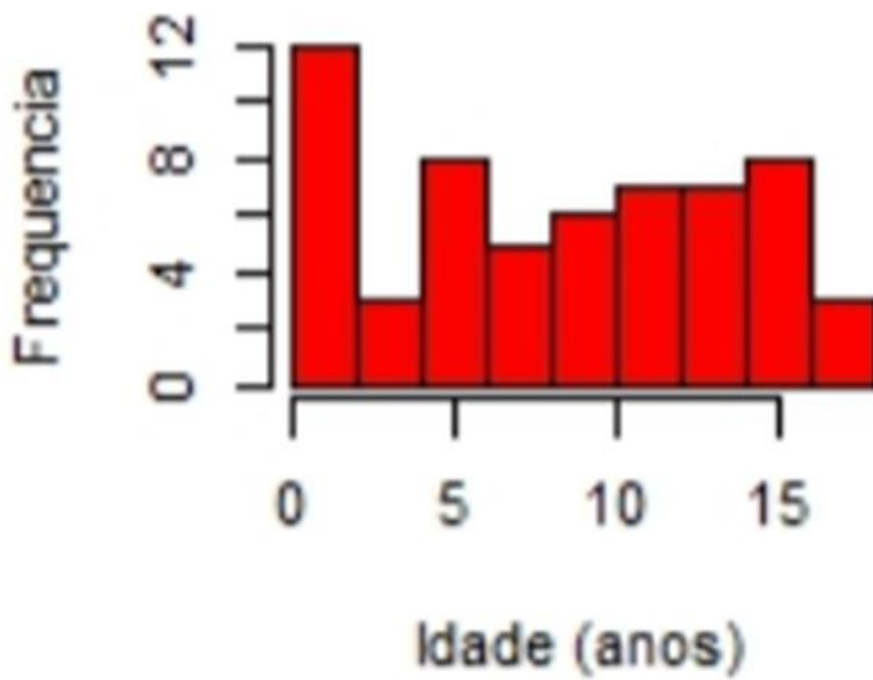


GRÁFICO 2

## LMA obito por idade

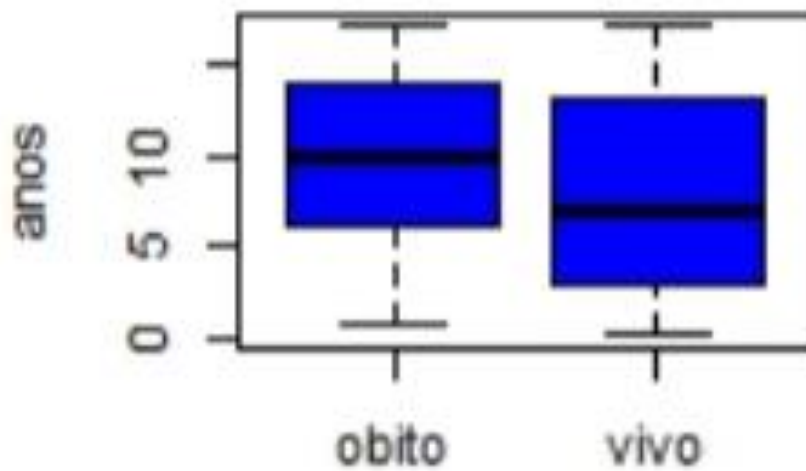


GRÁFICO 3

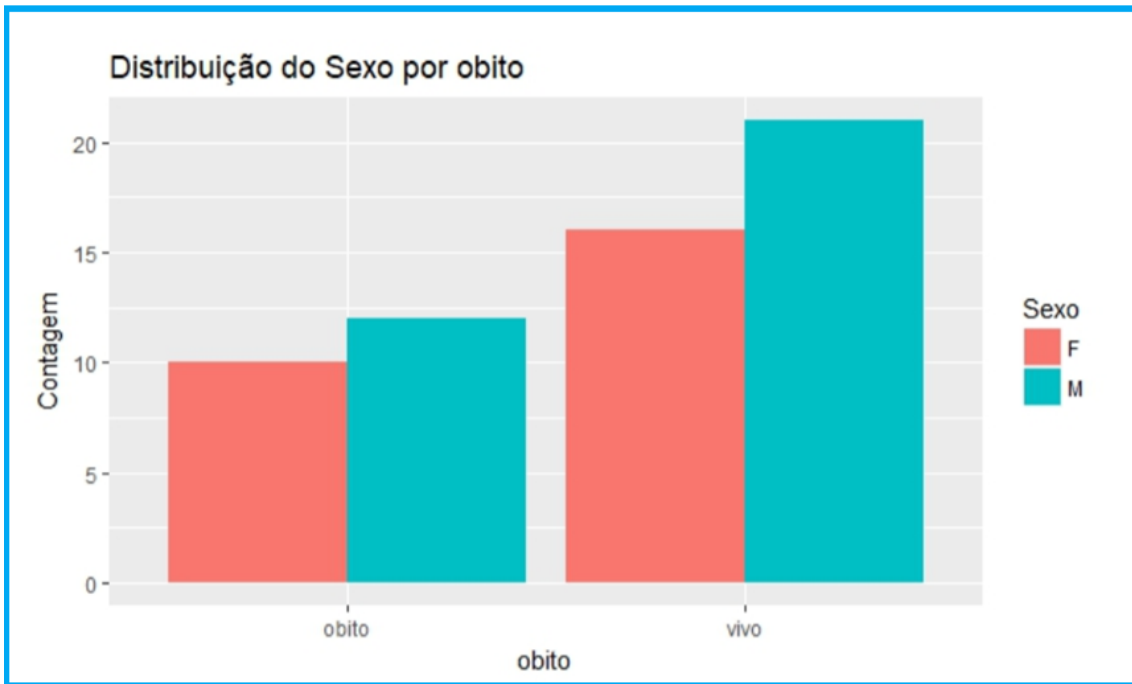


GRÁFICO 4

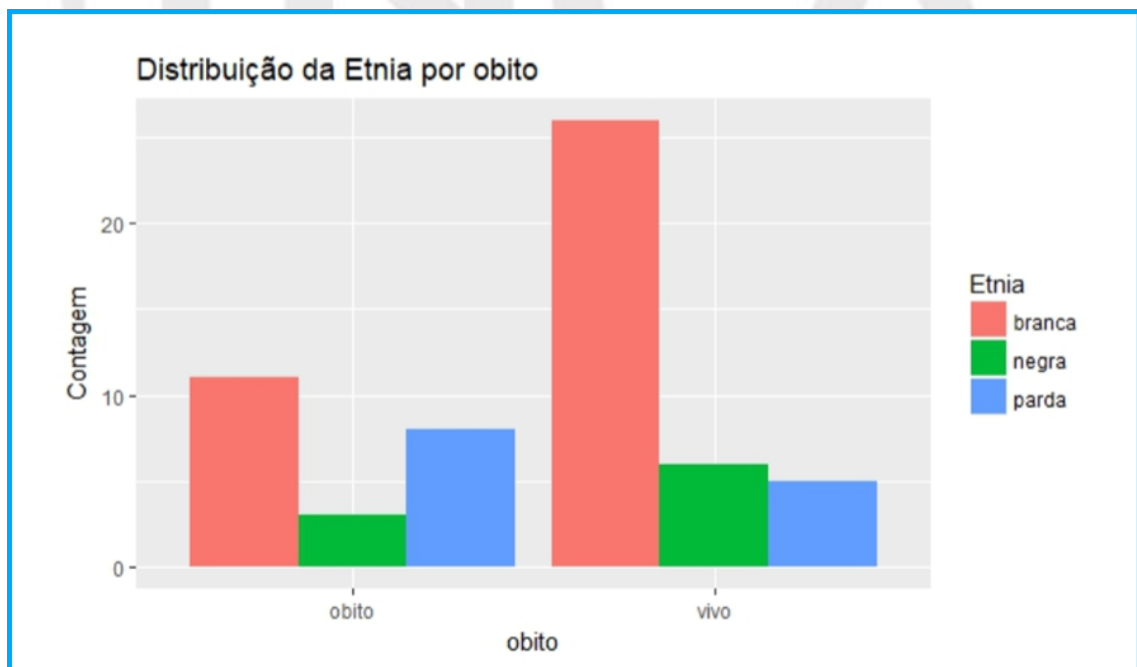


GRÁFICO 5

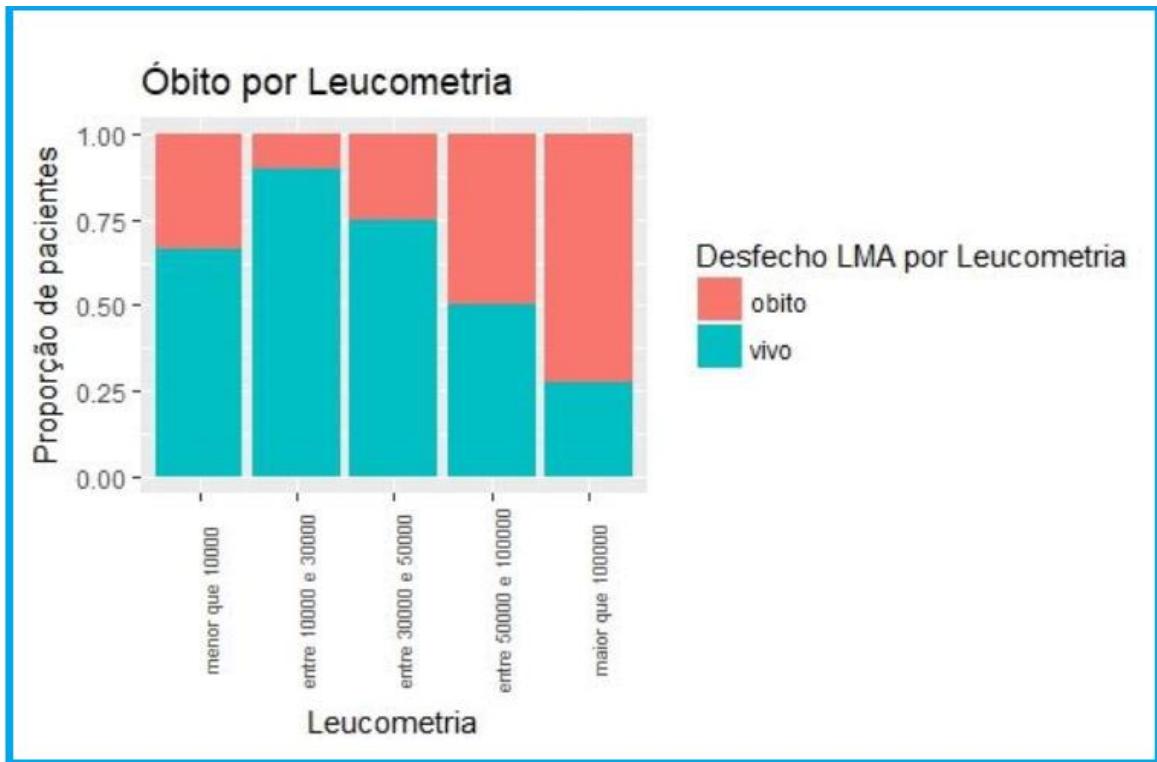


GRÁFICO 6

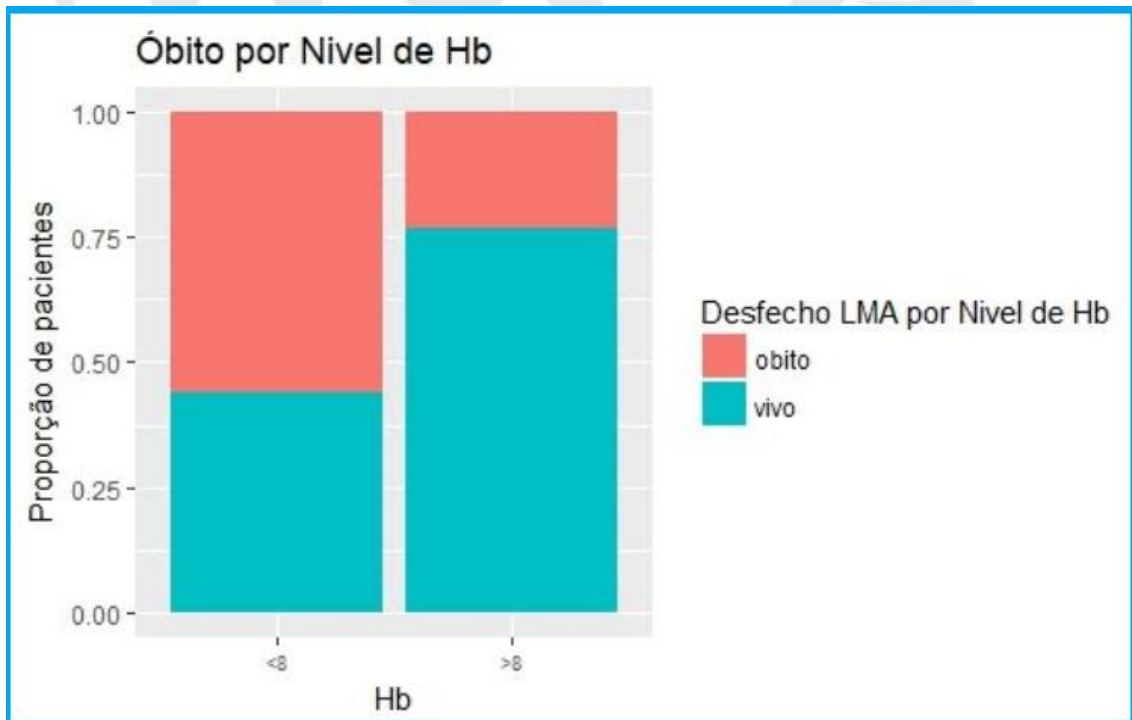


GRÁFICO 7

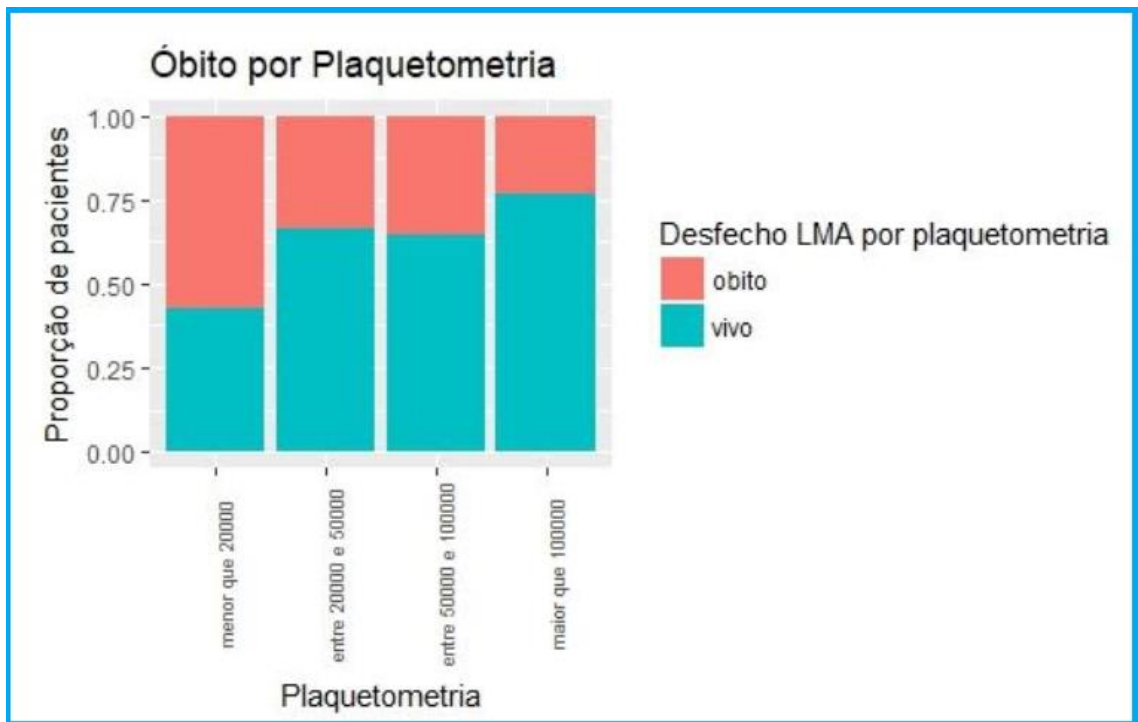


GRÁFICO 8

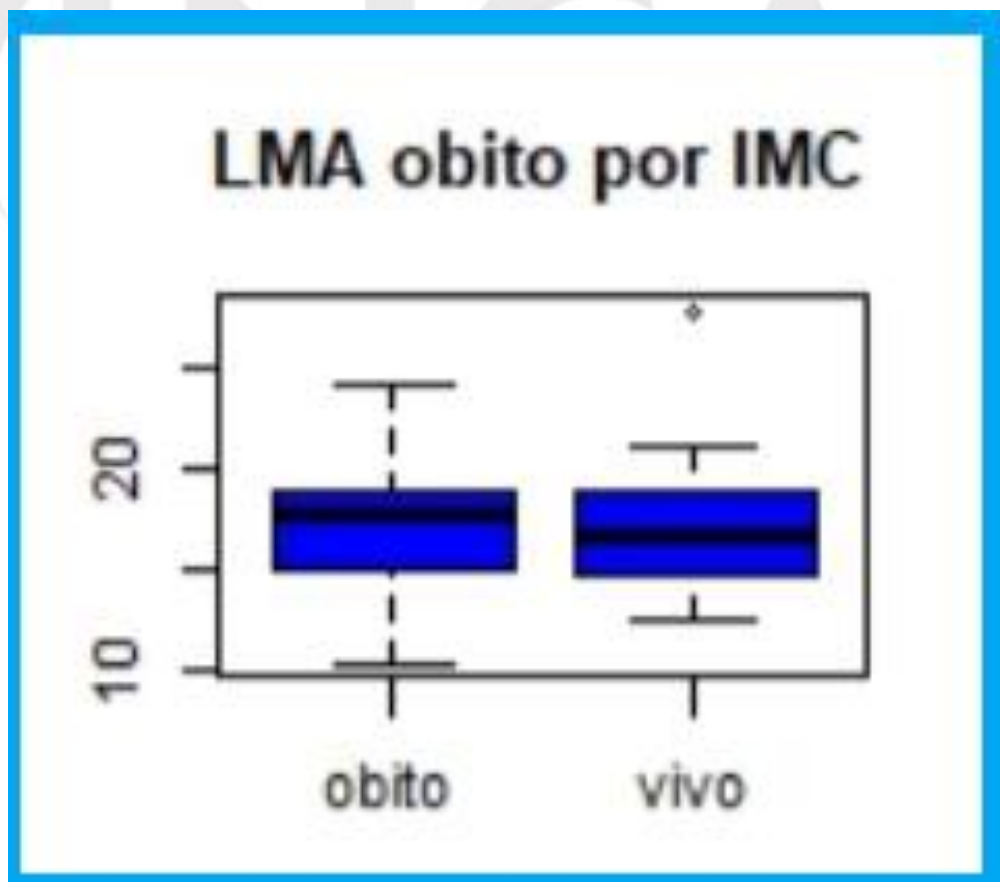


GRÁFICO 9