



INSTITUTO NACIONAL DE CÂNCER
Pós-Graduação em Oncologia

Thais Ferraz Aguiar

**Análises da sobrevida de Adolescentes e Adultos jovens com Leucemia
Linfoblástica Aguda tratados em um único centro no Brasil**

Orientador (es): Prof. Dra Mariana Emerenciano Cavalcanti de Sá

Prof. Dra. Marcela Braga Mansur

Prof. Dra. Andreia Cristina de Melo

RIO DE JANEIRO

2022



Ministério da Saúde

INSTITUTO NACIONAL DE CÂNCER

Pós-Graduação em Oncologia

Thais Ferraz Aguiar

**Análises da sobrevida de Adolescentes e Adultos jovens com Leucemia
Linfoblástica Aguda tratados em um único centro no Brasil**

Dissertação apresentada ao Instituto Nacional de Câncer
como parte dos requisitos para obtenção do título de
Mestre em Oncologia

Orientador (es): Prof. Dra Mariana Emerenciano Cavalcanti de Sá

Prof. Dra. Marcela Braga Mansur

Prof. Dra. Andreia Cristina de Melo

RIO DE JANEIRO

2022

A283a Aguiar, Thais Ferraz

Análises da sobrevida de Adolescentes e Adultos jovens com Leucemia Linfoblástica Aguda tratados em um único centro no Brasil. / Thais Ferraz Aguiar. – Rio de Janeiro, 2022.
71 f. il. Color.

Dissertação (Mestrado em Oncologia) – Programa de Pós-Graduação em Oncologia, Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva, 2022.

Orientadora: Prof.^a Dr.^a Mariana Emerenciano Cavalcanti de Sá
Coorientadora: Prof.^a Dr.^a Marcela Braga Mansur
Coorientadora: Prof.^a Dr.^a Andreia Cristina de Melo

1. Leucemia-Linfoma Linfoblástico de Células Precursoras/diagnóstico. 2. Leucemia-Linfoma Linfoblástico de Células Precursoras/ epidemiologia. 3. Análise de Sobrevida. 4. Adolescente. 5. Adulto Jovem. I. Cavalcanti de Sá, Mariana Emerenciano (Orient.). II. Mansur, Marcela Braga. (Coorient). III. Melo, Andreia Cavalcanti. (Coorient). IV. Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva. V. Título.

CDD 616.99419

Catálogo na fonte
Kátia Simões CRB7/5952

Palavras-chave: 1. leucemia linfoblástica aguda 2. adolescentes e adultos jovens 3. sobrevida



Ministério da Saúde

INSTITUTO NACIONAL DE CÂNCER

Pós-Graduação em Oncologia

Thais Ferraz Aguiar

Análises da sobrevida de Adolescentes e Adultos jovens com Leucemia Linfoblástica Aguda tratados em um único centro no Brasil

ORIENTADOR (ES): Prof. Dra Mariana Emerenciano Cavalcanti de Sá

Prof. Dra. Marcela Braga Mansur

Prof. Dra. Andreia Cristina de Melo

Aprovada em: ____/____/____

EXAMINADORES:

Prof. Dr. Marco Aurelio Salvino

Prof. Dr. Wellington Fernandes da Silva Júnior

Prof. Dr. Teresa Fernandez

Prof. Dr. Fábio Eudes Leal

Prof. Dr. Elaine Sobral

RIO DE JANEIRO

2022

Senhor, dai-me força para mudar o que pode ser mudado...Resignação para aceitar
o que não pode ser mudado ...E sabedoria para distinguir uma coisa da outra

(Francisco de Assis)

AGRADECIMENTOS

Ao meu marido Ricardo, por ser o pai presente, suprindo cada minuto da minha ausência e me dando forças sempre para seguir em frente buscando as minhas realizações.

Aos meus filhos pela compreensão dos momentos em que faltaram as brincadeiras.

A minha mãe pelas longas estadias de apoio e pelo cuidado de sempre.

Aos meus colegas do HemoRio, que em uma outra vida, antes da Pandemia, aliviaram minha carga de trabalho para que eu pudesse voltar a ser estudante.

Às minhas orientadoras Mariana Emerenciano e Marcela Mansur pela paciência e gentileza em me mostrar um mundo novo. A vida certamente não tornou o percurso fácil e muitas mudanças ocorreram nesses anos ...gravidez, pandemia, cargo de gestão..., mas vocês conseguiram num espaço de tempo pequeno me ensinar muito sobre postura, ética e dedicação a ciência.

A Thayana, que foi minha professora e meu anjo da guarda desde o primeiro momento.

Eu não teria conseguido sem você!

A todos que passaram pelo MECS nesses anos, por me fazerem sentir parte do grupo!

Aos pacientes e familiares, que fazem todo esse sacrifício valer a pena.

SUMÁRIO

ÍNDICE DE FIGURAS.....	x
ÍNDICE DE QUADROS.....	xi
ÍNDICE DE TABELAS	xii
LISTA DE ABREVIATURAS	xiii
RESUMO	xvi
ABSTRACT.....	xvii
1 INTRODUÇÃO	1
1.1 - DADOS EPIDEMIOLÓGICOS	1
1.2 - DIAGNÓSTICO E PROGNÓSTICO	6
1.3 - TRATAMENTO DA LEUCEMIA LINFOBLÁSTICA AGUDA	9
2. JUSTIFICATIVA DO ESTUDO	14
3. OBJETIVOS	15
3.1 OBJETIVO PRINCIPAL.....	15
3.2 OBJETIVOS SECUNDÁRIOS	15
4. METODOLOGIA	16
4.1 TIPO DE ESTUDO	16
4.2 CASUÍSTICA.....	16
4.3 DIAGNÓSTICO E CARACTERIZAÇÃO CITOGENÉTICO-MOLECULAR...17	
4.4 ANÁLISES ESTATÍSTICAS	18
5. RESULTADOS	20
6. DISCUSSÃO.....	30

7. CONCLUSÕES.....	344
8. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	35
9. ANEXOS.....	40
ANEXO I- PARECERES DO CEP	40
ANEXO II- PRODUÇÃO BIBLIOGRÁFICA.....	44
ARTIGO SUBMETIDO À REVISTA HEMATOLOGY,TRANSFUSION AND CELL THERAPY	44
ARTIGO PUBLICADO NA REVISTA TRANSLATIONAL ONCOLOGY	54

ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1 - Distribuição do câncer no Brasil.....	2
Figura 1.1 - Incidência da LLA segundo faixa etária	2
Figura 1.2 - Incidência da LLA segundo raça/etnia entre os anos de 2010-2014.....	4
Figura 1.3 - Incidência da LLA segundo raça/etnia entre os anos de 1992-2014	5
Figura 2 - Frequência das alterações cromossômicas primárias na LLA CPB.....	8
Figura 3 - Sobrevida Global na LLA pediátrica segundo protocolos COG.....	10
Figura 3.1 -Sobrevida Global na LLA de acordo com idade.....	11
Figura 3.2 -Biologia da LLA - CPB segundo idade.....	12
Figura 4 - Frequência das alterações em número de cópias.....	22
Figura 4.1 - Sobrevida Global	25
Figura 4.2 -Sobrevida Global segundo grupo etário.....	26
Figura 4.3 - Sobrevida Global segundo subtipo de leucemia.....	27

ÍNDICE DE QUADROS

Quadro 1 - Classificação da Organização Mundial da Saúde (OMS) - modificada em 2016.....	6
Quadro 2 -Classificação do Grupo Europeu para caracterização imunológica das Leucemias (EGIL).....	7

ÍNDICE DE TABELAS

Tabela 1 - Caracterização demográfica e clínica das leucemias linfoblásticas agudas.....	21
Tabela 1.1 – Caracterização molecular das leucemias linfoblásticas agudas	21
Tabela 1.2 - Frequência das alterações de números de cópia de acordo com a idade e o status de <i>BCR-ABL1</i>	23
Tabela 1.3 - Análise de sobrevida global em leucemia linfoblástica aguda.....	28
Tabela 1.4 -Análise de regressão de Cox em leucemia linfoblástica aguda.....	29
Tabela 2. – Comparação de resultados de protocolos de tratamento de LLA segundo diferentes centros de referência	31
Tabela 2.1 - Resultados do grupo AYA segundo protocolos pediátricos ou inspirados em protocolos pediátricos	32

LISTA DE ABREVIATURAS

AYA: *Adolescent and Young Adults*

BCR-ABL1: *Breakpoint Cluster Region-abelson 1*

BFM: *Berlin Frankfurt Munique*

CNA: *Copy Number Alteration*

EGIL: *European Group for the Immunological Characterization of Leukemias*

ENCCA: *European Network for Cancer in Children and Adolescent*

ETP: *Early T precursor*

EUROCARE-5: *Projeto de pesquisa colaborativo para análise de sobrevida de câncer na Europa*

FBXW7: *gene supressor tumoral*

FLT3: *Tirosino quinase 3 - FMS relacionado*

HEMORIO: *Instituto Estadual de Hematologia Arthur Siqueira Campos*

iAMP21: *Amplificação do Cromossoma 21*

IARC: *International Agency for Research on Cancer*

IBGE: *Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística*

IDH: *Índice de Desenvolvimento Humano*

IGH: *Gene da Imunoglobulina Humana de cadeia pesada (do inglês Immunoglobulin Heavy Locus)*

INCA: *Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva*

IKZF1: *IKAROS family zinc finger 1*

LLA: *Leucemia Linfoblástica Aguda*

MLL: *Mixed Lineage Leukemia Gene*

MLPA: *Multiplex ligation-dependent probe amplification*

Ph: *Cromossomo Filadélfia*

Ph-like: *Cromossomo Filadélfia like*

RT-PCR: *Reação de polimerase em cadeia por transcriptase reversa*

SEER: *Surveillance, Epidemiology and End Research*

SG: *Sobrevida Global*

SLE: *Sobrevida Livre de Eventos*

SNC: *Sistema Nervoso Central*

SUS: *Serviço Único de Saúde*

WHO: *World Health Organization*

RESUMO

Nos últimos anos, foram obtidos avanços significativos no tratamento da Leucemia Linfoblástica Aguda (LLA) pediátrica. Entretanto, o mesmo não pode ser dito em relação ao tratamento dos adultos. Diferenças de perfil biológico entre os grupos etários, principalmente relacionadas ao aumento de mutações de alto risco com o aumento da idade, são uma das principais causas deste insucesso. Os resultados de sobrevida mais curta entre adolescentes, quando comparados às crianças, observados em diversos estudos, impulsionaram a adoção de protocolos pediátricos nesta população, com resultados surpreendentes. Isto levou ao desenvolvimento de estudos posteriores para avaliação da utilização dos protocolos pediátricos ou baseados em protocolos pediátricos em faixas etárias mais elevadas, sendo atualmente essa a recomendação dos principais consensos, para pacientes entre 15-39 anos, definida como adolescentes e adultos jovens (AYA). Devido à mudança de paradigma na condução da LLA de adultos e a escassez de informações sobre características e terapias utilizadas em pacientes com essa patologia no Brasil, nos propusemos a caracterizar o perfil citogenético-molecular e clínico, da população LLA matriculada em um centro de referência para doenças hematológicas do Rio de Janeiro, no período de janeiro de 2012 a dezembro de 2020. Foram incluídos no estudo 104 pacientes. Em conformidade com o perfil etário esperado para a população, 57,7% dos pacientes se encontravam no grupo AYA, não tendo sido observadas diferenças significativas de perfil citogenético e molecular em nossa população, em relação ao que mostra a literatura, para este grupo etário. O principal protocolo utilizado foi o BFM e a sobrevida global (SG) que encontramos na população estudada foi de 9,4 meses. Apesar dos resultados de sobrevida nos AYA terem sido superiores aos dos pacientes acima de 39 anos (13,3 x 6,2 meses, respectivamente), observamos que continuaram sendo muito inferiores quando comparados aos reportados por grupos colaborativos de países com IDH mais elevado. A principal causa de óbito foi sepse, e as taxas de mortalidade precoce também foram superiores às observadas na literatura. Uma vez que não observamos diferenças no perfil citogenético-molecular no presente estudo que justifiquem os desfechos, nossa hipótese foi de que as mesmas estejam relacionadas às limitações do suporte clínico presentes na maioria das instituições de assistência pública brasileiras, bem como ao perfil de pacientes atendidos, composto predominantemente por pessoas de baixa renda e escolaridade. A avaliação de adaptações aos protocolos internacionais para populações de países com IDH médio ou baixo, bem como um maior investimento em suporte clínico, sobretudo visando à prevenção e ao manejo precoce e adequado da sepse se faz necessário para a obtenção de melhores resultados futuros.

ABSTRACT

Despite significant advances in recent years in the treatment of pediatric Acute Lymphoblastic Leukemia, the same does not hold true for the treatment of adults. The inferior outcome seems to be mainly related to the increasing incidence of high-risk genetic alterations with age. The results of shorter survival among adolescents, when compared to children, observed in several studies, boosted the adoption of pediatric protocols in this population, with surprising results. This fact led to the development of further studies to evaluate the use of pediatric protocols or based on pediatric protocols in older age groups, and this is currently the recommendation of the main consensus for patients between 15-39 years, defined as adolescents and young adults (AYA). Due to the paradigm shift in the conduction of adult ALL and the scarcity of information on characteristics and therapies used in patients with such pathology in Brazil, we proposed to characterize the population enrolled with Acute Lymphoblastic Leukemia in a referral center in Rio de Janeiro, from January 2012 to December 2020, according their cytogenetic-molecular and clinical profile, including 104 patients. According to the expected age profile for the population, 57.7% of the patients were in the AYA subgroup, and no significant differences in cytogenetic-molecular profile were observed in our population in relation to what has been previously described for age groups. The main protocol used was BFM, with observation of overall survival (OS) in the population of 9.4 months. Although the survival results in AYA were higher than that of patients over 39 years (13.3 versus 6.2 months, respectively), we observed that they remain much lower than those reported by collaborative groups from developed countries. Sepsis was the leading cause of death, with early mortality rates also higher than expected. Given the non-observation in the present study of biological causes that justify the outcomes, we hypothesize that they are related to the limitations of clinical support present in most Brazilian public care institutions, as well as to the profile of patients treated, composed predominantly of people with low income and schooling. The evaluation of adaptations

to international protocols for underdeveloped populations as well as investment in clinical support is necessary to obtain better future results.

1 INTRODUÇÃO

1.1 - DADOS EPIDEMIOLÓGICOS

A Leucemia Linfoblástica Aguda (LLA) é uma patologia hematológica ocasionada pela proliferação e acúmulo na medula óssea e tecidos linfáticos de um precursor linfóide anômalo. A origem da doença está relacionada à ocorrência de mutações somáticas em oncogenes ou supressores tumorais em um precursor linfóide, levando a uma proliferação celular descontrolada e ilimitada, com incapacidade de diferenciação celular e resistência à apoptose.

Segundo Redaelli 2005, a incidência mundial da LLA é estimada em 1 a 5 casos por 100.000 habitantes. Avaliação feita pelo programa de vigilância epidemiológica norte americano (US SEER) observou uma incidência ajustada por idade em 2014 de 18 casos por milhão de habitantes (HOWLANDER,2014). No Brasil, dados específicos de incidência por tipo de leucemia em adultos são desconhecidos, sendo a estimativa para 2020 do Instituto Nacional do Câncer (INCA), por 100.000 pessoas, de 5,02 casos de leucemia em homens e 4,06 casos em mulheres (INCA,2020).

A LLA é a neoplasia mais incidente na infância, correspondendo a cerca de 25% dos casos de câncer e 80% das leucemias agudas nessa faixa etária (Figura 1), apresentando pico de incidência nos primeiros anos de vida (Figura 1.1). Embora menos frequente em adultos, sendo responsável por menos de 1% dos casos de neoplasia e 20% dos casos de leucemias agudas, a LLA apresenta um segundo pico de incidência após os 60 anos (REDAELLI,2005) que parece ainda maior na população hispânica (Figuras 1.1 e 1.2).

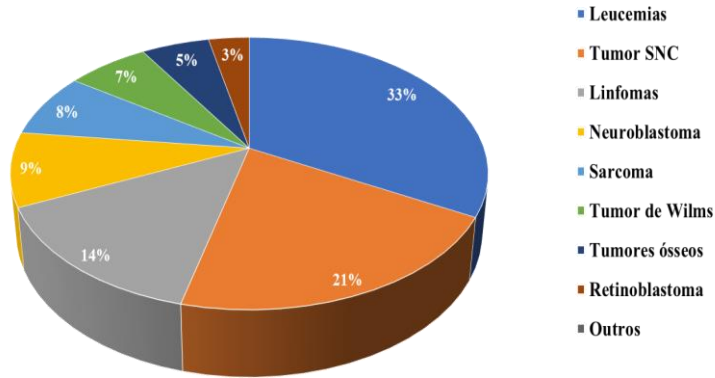


Figura 1 - Distribuição do Câncer Infantil. A figura mostra a distribuição do Câncer Infantil no Brasil segundo dados da SOPOPE, para o ano de 2012.

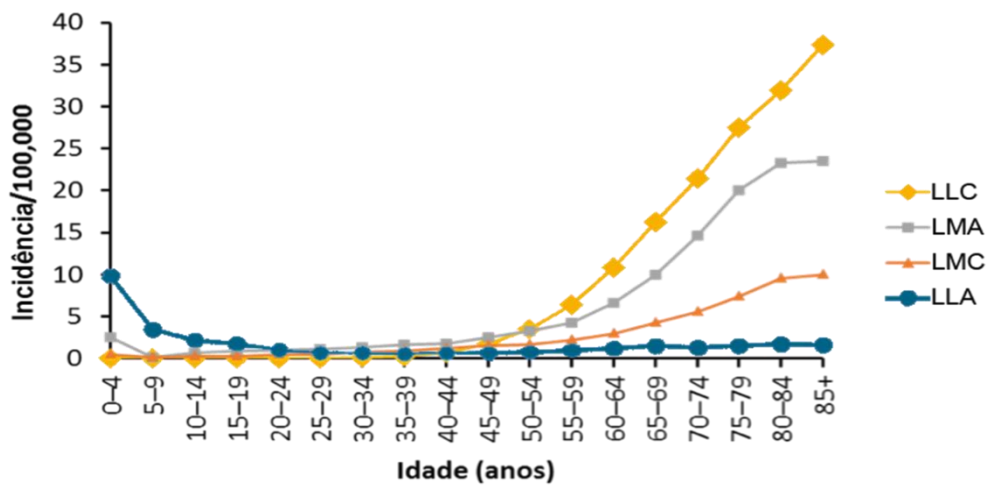


Figura 1.1 - Incidência das leucemias segundo faixa etária. A figura mostra a incidência dos principais tipos de leucemias segundo faixa etária. Adaptado de National Cancer Institute. Dados incidência de câncer - SEER 2006–2010.

Além da variação de incidência por idade, a variação de incidência entre grupos étnicos é outro aspecto epidemiológico da LLA. Segundo Quiroz, diferentemente dos demais tipos de leucemia, que apresentam maior incidência em não hispânicos, a LLA é mais prevalente entre os hispânicos (Figura 1.2), apresentando prognóstico ainda pior (INCA 2020). Dados apontam também para maior velocidade de crescimento do número de casos em hispânicos em relação às demais etnias. Segundo dados do SEER, enquanto a taxa de incidência ajustada por idade entre hispânicos foi de 26,6 por milhão, nos brancos não hispânicos a mesma foi de 16,2 por milhão (HOWLANDER,2014). As observações também foram evidenciadas após estudo de colaboração entre o IARC e a Associação Internacional de Registro de Câncer que mostrou maior incidência de LLA na população hispânica da América, com taxa de 35 casos por milhão (QUIROZ, 2018). As explicações para essas observações ainda não são totalmente determinadas, porém o conhecimento atual aponta para causas multifatoriais como fatores genéticos (polimorfismo no gene *GATA3*, superexpressão do gene *CRLF2*), questões socioeconômicas e riscos ambientais (HOWLANDER,2014)

Em relação à raça, a LLA é três vezes mais comum em brancos do que em negros e é discretamente mais prevalente em homens (HOWLANDER,2014).

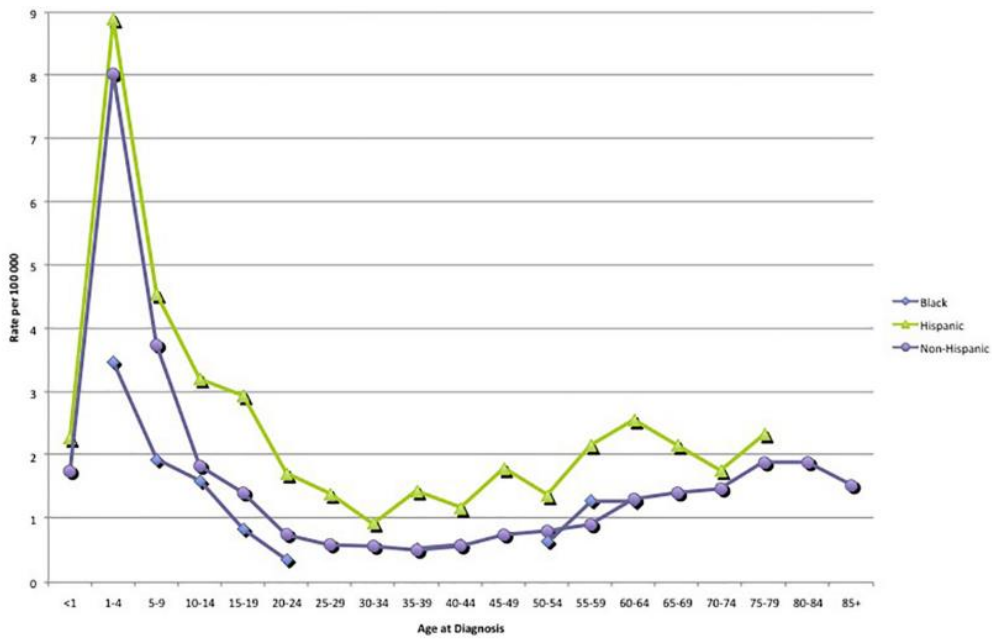


Figura 1.2 - Incidência de LLA segundo raça/etnia. De acordo com dados do SEER 2010-2014, hispânicos, representados em verde, apresentam as maiores taxas de incidência, com aparente manutenção da tendência após 60 anos (segundo pico de incidência) - Adaptado de Quiroz, *Blood Reviews* 2018.

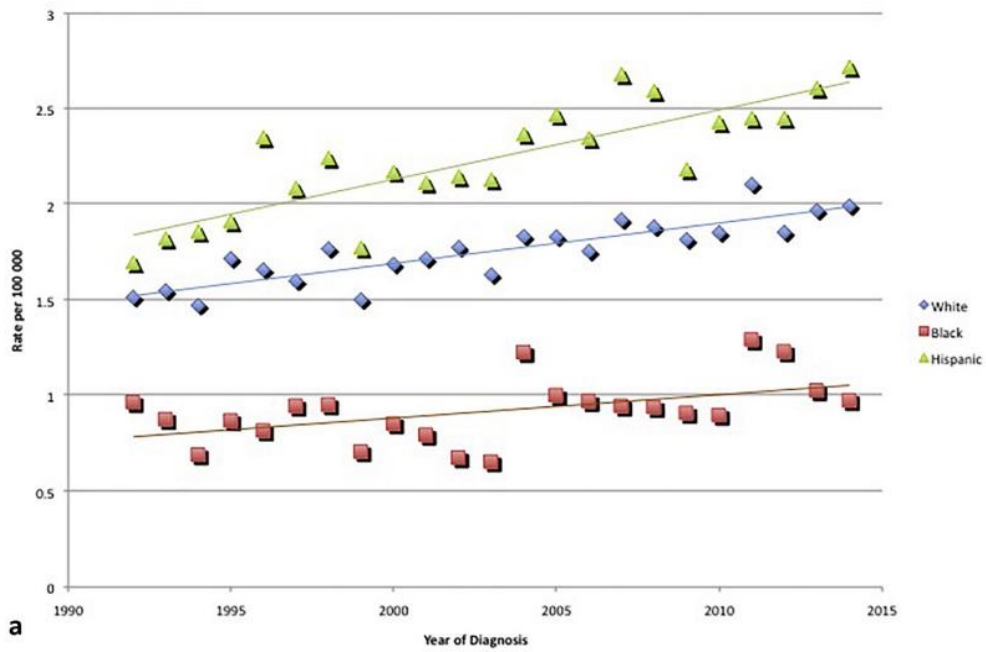


Figura 1.3 - Incidência de LLA segundo raça/etnia. Distribuição segundo etnia de acordo com dados do SEER de 1990-2015. Hispânicos representados pela linha verde apresentam as maiores taxas de incidência ao longo dos anos. São seguidos pelos brancos não hispânicos, representados em azul, com taxas de incidência de 1,5 e 2 a cada 100.000 habitantes. As menores taxas, cerca de 1 a cada 100.000 habitantes, foram observadas em negros, representados em vermelho (Adaptado de Quiroz, *Blood reviews* 2018).

1.2 - DIAGNÓSTICO E PROGNÓSTICO

O diagnóstico inicial da LLA é baseado na integração da avaliação citomorfológica com a imunofenotipagem, a qual, com o uso de anticorpos monoclonais permite não só a identificação da origem da célula (linfóide versus mielóide) mas também o estágio do processo de diferenciação da célula linfóide B ou T, da qual se supõe que o clone tenha se desenvolvido.

Baseado nesses preceitos, atualmente dispomos de 2 sistemas de classificação: o da Organização Mundial da Saúde (OMS), modificada em 2016 (Quadro1) segundo ARBER 2016, que integra morfologia, imunofenotipagem e citogenética/genética e a classificação do *European Group for the Immunological Characterization of Leukemias* (EGIL) (Quadro 2) segundo BENE 1995, utilizada na imunofenotipagem, que permite a diferenciação entre os subtipos B e T das leucemias linfoblásticas.

Quadro 1: Classificação da LLA proposta pela WHO modificada em 2016.

Leucemia/linfoma linfoblástico B

- **Leucemia/linfoma linfoblástico B, NOS**

- **Leucemia/Linfoma linfoblástico B com anormalidades genéticas recorrentes**

- **Leucemia/linfoma linfoblástico B com t(9;22)(q34.1;q11.2); *BCR-ABL1***
- **Leucemia/linfoma linfoblástico B com t(v;11q23); rearranjo *KMT2A***
- **Leucemia/linfoma linfoblástico B com t(12;21)(p13;q22); *ETV6-RUNX1***
- **Leucemia/linfoma linfoblástico B com hiperdiploidia**
- **Leucemia/linfoma linfoblástico B com hipodiploidia**
- **Leucemia/linfoma linfoblástico B com t(5;14)(q31.1;q32.3); *IL3-IGH***
- **Leucemia/linfoma linfoblástico B com t(1;19)(q23;p13.3); *TCF3-PBX1***

- **Leucemia/linfoma linfoblástico B *BCR-ABL1 like* (entidade provisória)**

- **Leucemia/linfoma linfoblástico B com *iAMP21* (entidade provisória)**

Leucemia/linfoma linfoblástico T

- **Leucemia/linfoma linfoblástico early T-cell precursor (entidade provisória)**

Leucemia/linfoma linfoblástico de células natural killer (entidade provisória)

Fonte: Retirado de Arber et al, Blood, 2016.

Quadro 2: Classificação imunofenotípica da LLA (EGIL).

LLA linhagem B CD19+ e/ou CD79a+ e/ou CD22+:

- **Leucemia linfóide aguda B-I (pro B) sem expressão de outros antígenos**
- **Leucemia linfóide aguda B-II (comum) CD10+**
- **Leucemia linfóide aguda B-III (pré B) IgM+ citoplasmático**
- **Leucemia linfóide aguda B-IV (B maduro) cadeia κ + ou λ +**

LLA linhagem T CD3+ citoplasma/membrana:

- **Leucemia linfóide aguda T-I (pró T) CD7+**
- **Leucemia linfóide aguda T-II (pré T) CD2+ e/ou CD5+ e/ou CD8+**
- **Leucemia linfóide aguda T-III (T cortical) CD1a+**
- **Leucemia linfóide aguda T-IV (T maduro) CD3+ superfície, CD1a(-)**
- **Leucemia linfóide aguda T α/β e γ/δ**

LLA com expressão de um ou dois marcadores mielóides

Fonte: Adaptado de Bene MC et al, Leukemia, 1995.

Abreviações: CD – cluster de diferenciação; EGIL: Grupo Europeu de Classificação Imunológica de Leucemias

Cerca de 85% das LLA na infância e 70% das LLA nos adultos originam-se de precursores B. A leucemia linfoblástica aguda de células precursoras T (LLA-T) apresenta seu pico de incidência em adultos (25%) (QUIROZ,2018). Fenótipos mais imaturos, como LLA pró-B e LLA do subtipo *early T-cell precursor* (ETP - identificada pelo fenotipo CD1a-, CD8-, CD5 fraco e expressão de marcadores mielóides e de células-tronco, também são mais frequentes em adultos.

As alterações cromossômicas são consideradas marcos da LLA. Em aproximadamente 80% e 60% dos casos de LLA-B e LLA-T, respectivamente, os blastos são caracterizados pela presença de anormalidades cromossômicas recorrentes, incluindo translocações cromossômicas balanceadas e anomalias numéricas.

Com base nestas anormalidades citogenéticas e genéticas recorrentes, a LLA-B pode ser adicionalmente subdividida em grupos com características etiológicas, biológicas e clínicas distintas, possibilitando uma classificação de risco. Pacientes com LLA-B com alta hiperdiploidia (51-65 cromossomos) são associados a um bom prognóstico, aqueles com *BCR-ABL1*, rearranjos do *MLL (KMT2A)*, baixa hipodiploidia (30-39 cromossomos) ou *iAMP21* são associados a um prognóstico desfavorável enquanto rearranjos de IGH ou a fusão *TCF3-PBX1*, são normalmente classificados como risco intermediário. Pacientes sem nenhuma anormalidade cromossômica estabelecida são chamados de

‘Outros-B’ sendo classificados com prognóstico intermediário (Figura 2) (STEFAN FADERL,1998, SHULTZ,2007, MOORMAN,2016).

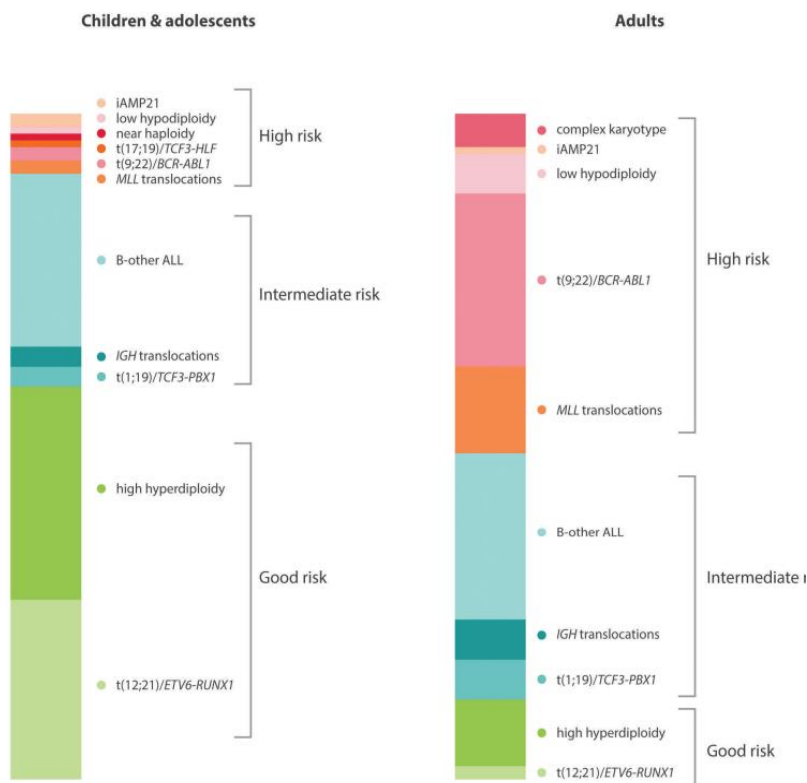


Figura 2- Frequência das alterações cromossômicas primárias em adultos e crianças com LLA de células B precursoras. A figura mostra as alterações citogenética mais comuns e sua relevância prognóstica em adultos e crianças com LLA-B (Moorman, Haematologica 2016).

Na LLA-T, a desregulação da via de sinalização de NOTCH é uma das alterações mais frequentemente observadas, com aproximadamente dois terços dos pacientes contendo mutações nos genes desta via e outros 15% apresentando mutações ou deleções em *FBXW7*, gene responsável pelo controle da degradação de *NOTCH1-ICN1*. Rearranjos do *MLL* podem ser vistos em até 8% das LLA-T nos adultos, mais frequentemente t(11,19). Entre os pacientes com LLA do subtipo ETP, mutações em *FLT3* são comuns e podem ser vistas em até um terço dos casos (ALDOSS,2016). Diferentemente da LLA-B, a associação entre alterações citogenéticas-moleculares e prognóstico é menos estabelecida.

Além das alterações acima descritas e ditas "primárias", alterações adicionais são comumente encontradas nos blastos em que o primeiro evento tenha sido identificado e apresentam valor prognóstico. Por exemplo, estudos identificaram deleções no gene *IKZF1*, localizado na região cromossômica 7p12.2, em 40-50% nos adultos, sendo mais frequentes em subtipos de pior prognóstico como *BCR-ABL1* (85%) ou Ph-like (70%). As alterações no *IKZF1* são raras na LLA-T (2-5%), porém, no subtipo classificado como ETP estão presentes em até 13% dos casos (MOORMAN,2014).

Em relação a frequência das alterações, estudos apontam para a significativa diferença de incidência de acordo com a idade dos pacientes, como mostra a Figura 2. Segundo Boissel 2017, observa-se redução significativa a partir da segunda década de vida dos 2 maiores subgrupos de bom prognóstico na LLA, hiperdiploidia e *ETV6-RUNX1*, e presentes em até 60% das crianças e elevação progressiva na frequência de alterações de alto risco, como *BCR-ABL1*, presente em cerca de 3% dos casos pediátricos e 50% dos adultos. A LLA *Ph-like* é uma entidade recentemente descrita, que apresenta perfil de expressão gênica semelhante a LLA *BCR-ABL1+*, porém não apresenta a fusão gênica. Além disso, está associada a prognóstico desfavorável e apresenta pico de incidência em adolescentes e adultos jovens. Deleções em *IKZF1* também foram observadas em maior frequência na LLA Ph + e *Ph-like*, sendo também associada a pior prognóstico, com indicação de transplante alogênico precoce (ALDOSS,2016).

O desenvolvimento de novas técnicas de avaliação citogenética e molecular, vem possibilitando a identificação de número cada vez maior de subgrupos na LLA, que anteriormente eram classificados como Outros B, muitos com significado prognóstico, permitindo não somente ajustes em intensidade de tratamento, mas também sendo alvos de estudo para novas abordagens terapêuticas.

1.3 - TRATAMENTO DA LEUCEMIA LINFOBLÁSTICA AGUDA

O tratamento da LLA atualmente pode ser dividido em 2 modelos de regimes quimioterápicos, com princípios distintos: os protocolos pediátricos, que se baseiam em

exposição prolongada a baixas doses de antimetabólitos, escalonamento de doses de metotrexate, redução do uso de drogas mieloablativas, aumento do uso de drogas não mieloablativas e intensificação de profilaxia do SNC, seguindo escopo do protocolo BFM, e regimes adultos, que se baseiam no uso de altas doses de quimioterapia baseando-se no modelo do protocolo HyperCvad, na maioria dos casos. Independente do protocolo utilizado, a remissão morfológica completa (definida como presença de menos de 5% blastos na medula óssea) geralmente é atingida. Entretanto as recaídas são comuns em adultos, sendo no mundo a principal causa de óbito (BOISSEL,2017).

Em relação à sobrevida, apesar dos avanços alcançados nas últimas décadas na população pediátrica (Figura 3) (MULLIGHAN,2011), com o uso de protocolos orientados pelo risco de recidiva de doença e melhora do suporte clínico, tais resultados não se reproduziram nos adultos, pelo menos não nas mesmas proporções (Figura 3.1) (JULIUSSON,2011). Estudos para identificação das alterações citogenéticas-moleculares associadas a LLA tornaram evidentes a associação entre alterações de mau prognóstico e idade, conforme anteriormente mencionado (Figura 3.2) (IACOBUTTI 2017, BOISSEL 2018).

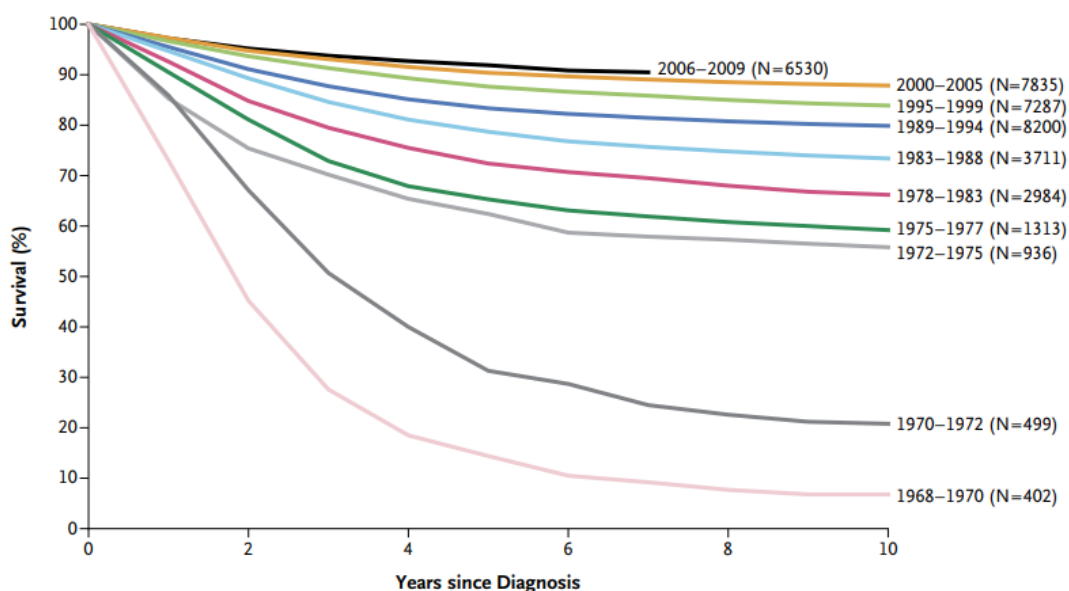


Figura 3- Sobrevida em crianças com LLA. Figura mostra dados de sobrevida de crianças inseridas nos estudos do COG (*Children's Oncology Group*) entre os anos de 1968-2009 (*Hunger e Mullinghan, NEJM 2015*).

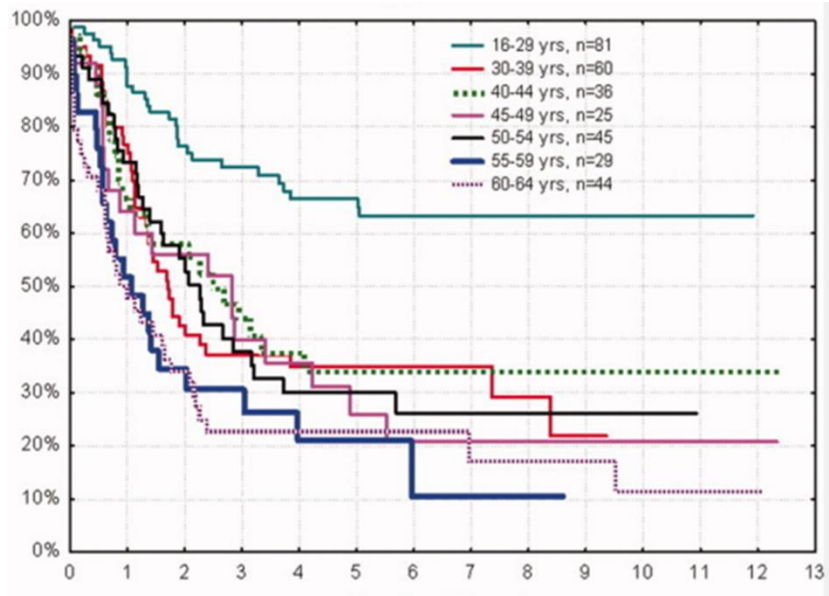


Figura 3.1 - Sobrevida global segundo idade. A figura mostra dados de sobrevida do registro Sueco de leucemias agudas, entre os anos de 1997-2006 (*Juliusson G, Cancer 2011*).

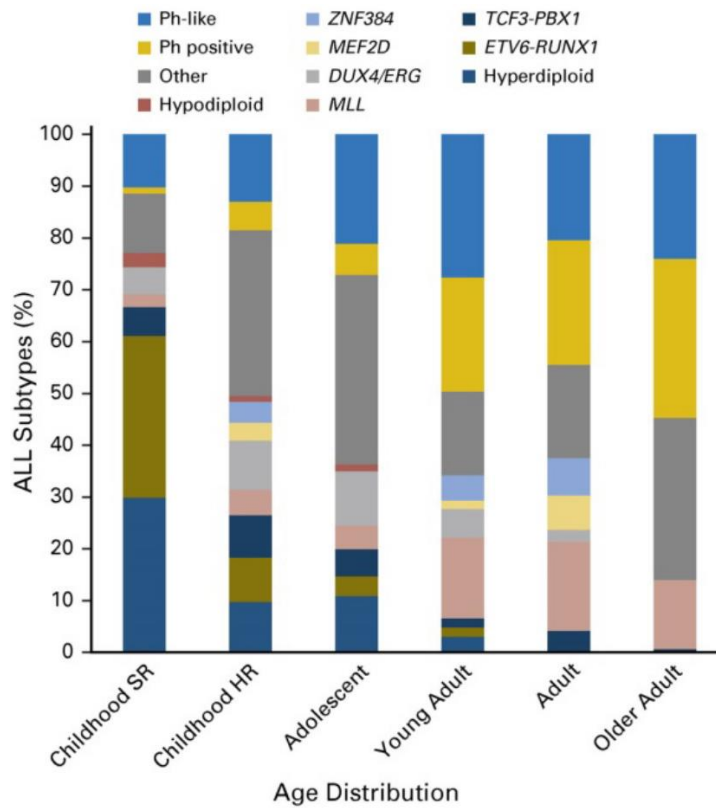


Figura 3.2- Biologia da LLA CPB segundo idade. Figura mostra a distribuição dos subtipos de LLA de precursores de células B segundo idade (*Iacobutti I, JCO 2017*).

Entretanto, outros fatores contribuem para os piores resultados, como a subutilização de protocolos pediátricos na população adulta. Segundo Aldoss, o aumento de sobrevida observado nos adultos nos últimos anos e que atualmente gira em torno de 50-60% deve-se à utilização de protocolos pediátricos em adultos.

Diversos estudos evidenciaram a disparidade dos resultados apresentados pelos adolescentes em relação à população mais jovem. Análises de sobrevida de pacientes com LLA entre os anos de 2000 e 2007 em função da idade ao diagnóstico, realizadas pelo SEER US, apontaram que 45% da queda na sobrevida ocorrida entre as idades de 17 anos e 70 anos, ocorreu entre os 17-20 anos de idade (Survival Cliff), sugerindo como fatores causais não somente as características genéticas já conhecidas (pico de incidência da LLA *Ph-like*), mas também a utilização de protocolos adultos nessa população (STUART SIEGEL, 2018)

Estudo realizado pelo EUROCORE-5, baseado no registro de câncer de 27 países europeus evidenciou queda significativa da sobrevida em 5 anos segundo a faixa etária: 85,8% para pacientes entre 0-14 anos, 62,2% em pacientes 15-19 anos, e 52,8% em pacientes de 20-39 anos. Há que se mencionar que houve uma melhora nos resultados entre os anos de 2005 e 2007, atribuída ao aumento da utilização de protocolos pediátricos no grupo AYA (TRAMMA,2016).

As primeiras comparações entre abordagens terapêuticas com protocolos pediátricos versus adultos na população entre 15 e 19 anos foi iniciada em 2000, sendo evidenciada, na maioria dos estudos, a superioridade dos protocolos pediátricos, sendo a intensidade das quimioterapias apontada como principal diferença entre os desfechos (BOISSEL 2017). Com base nesses resultados, questionamentos sobre o benefício de intensificação de quimioterapia também em adultos jovens foram propostos, com resultados promissores na maioria dos estudos.

A fim de se definir esse subgrupo e assim possibilitar a uniformidade das análises, em 2006 o Instituto Nacional do Câncer nos EUA definiu AYA como pacientes entre 15-39 anos, proposição que posteriormente foi aceita pela ENCCA.

Partindo dos resultados obtidos a partir de 2016, a recomendação do NCCN (*National Comprehensive Cancer Network*) é a utilização de protocolos pediátricos ou estudos clínicos para o subgrupo AYA.

Entretanto, a redução da diferença de sobrevida entre adolescentes e crianças, obtida a partir dessa mudança de conduta, veio acompanhada também de aumento de risco de toxicidade, principalmente infecciosa, osteonecrose, trombose e hiperglicemia. Este fato, associado à complexidade cada vez maior dos protocolos, reforça a necessidade de referenciamento para centros hematológicos especializados.

2. JUSTIFICATIVA DO ESTUDO

Conforme descrito anteriormente a LLA é uma patologia heterogênea, dividida em diversos subgrupos a partir de características imunofenotípicas, citogenéticas e moleculares e que conferem à mesma diferentes prognósticos.

A informação sobre adultos com LLA no Brasil é escassa, assim como informações sobre resultados dos tratamentos em países com IDH baixo e médio, especialmente no que se refere ao grupo dos Adolescentes e Adultos Jovens.

Observamos nos últimos anos mudanças significativas nas recomendações de tratamento na LLA, particularmente no grupo AYA, porém com a tendência nos estudos atuais de ampliação da utilização de protocolos pediátricos, ou baseados em protocolos pediátricos, para os demais grupos etários.

Devido à melhora significativa dos resultados de sobrevida no grupo AYA, se faz necessária a avaliação dos resultados de instituições de referência no tratamento da LLA no Brasil. Considerando que a maioria dos resultados advêm de estudos realizados em países com IDH alto, e que mostraram aumento significativo de toxicidade a curto e médio prazo, a observação de tais repercussões se torna ainda mais importante em países em desenvolvimento, devido à limitação de suporte ao tratamento.

Com base nesse contexto, o objetivo desse estudo foi caracterizar a população tratada em um dos maiores centros especializados em patologias hematológicas do Brasil, e a maior do estado do Rio de Janeiro, com foco no grupo dos adolescentes e adultos jovens.

3. OBJETIVOS

3.1 OBJETIVO PRINCIPAL

Avaliar a sobrevida global dos pacientes tratados no Instituto Estadual de Hematologia no período de janeiro de 2012 a dezembro de 2020, com foco nos adolescentes e adultos jovens;

3.2 OBJETIVOS SECUNDÁRIOS

1. Caracterizar quanto aos aspectos clínicos, moleculares e citogenéticos a população tratada no Instituto Estadual de Hematologia, no período de janeiro de 2012 a dezembro de 2020;
2. Avaliar a sobrevida global dos pacientes tratados no Instituto Estadual de Hematologia no período de janeiro de 2012 a dezembro de 2020 de acordo com as características clínicas como sexo, leucometria, imunofenótipo e características citogenético e moleculares;
3. Descrever as causas mais frequentes de óbito nessa população.

4. METODOLOGIA

4.1 TIPO DE ESTUDO

Estudo observacional, retrospectivo e longitudinal.

4.2 CASUÍSTICA

Foram incluídos no estudo indivíduos com idade igual ou superior a 15 anos, com diagnóstico de Leucemia Linfoblástica Aguda, internados no Instituto Estadual de Hematologia (HEMORIO), localizado na cidade do Rio de Janeiro, no período de janeiro de 2012 a dezembro de 2020. A determinação do ano inicial de coleta dos dados ocorreu a partir da observação da disponibilidade de amostras de medula para realização retrospectiva da caracterização citogenético-molecular. Os dados foram obtidos através de análise dos prontuários médicos físicos e eletrônicos.

ÉTICA EM PESQUISA

Este estudo foi desenvolvido como parte integrante dos projetos aprovados pelo Comitê de Ética em Pesquisa do Instituto Nacional de Câncer – INCA e do HEMORIO, segundo informações específicas abaixo:

Título da Pesquisa: Análise Genômica de Deleções no gene *IKZF1* em Leucemias Linfoblásticas Agudas Infantis

Instituição Proponente: Coordenação de Pesquisa

Pesquisador: Mariana Emerenciano Cavalcanti de Sá

CAAE: #33709814.7.1001.5274

Número do Parecer: 944.566

Data da Relatoria: 28/02/2015

Título da Pesquisa: Análise Genômica de Deleções no gene *IKZF1* em Leucemias Linfoblásticas Agudas

Instituição Proponente: Coordenação de Pesquisa

Pesquisador: Mariana Emerenciano Cavalcanti de Sá

CAAE: #33709814.7.1001.5274

Número do Parecer: 5.240.370

Data da Relatoria: 13/08/2018

Houve dispensa do termo de consentimento livre e esclarecido (TCLE) para os pacientes falecidos.

4.3 DIAGNÓSTICO E CARACTERIZAÇÃO CITOGENÉTICO-MOLECULAR

O diagnóstico de LLA foi realizado após avaliação morfológica e realização de imunofenotipagem, de acordo com classificação da Organização Mundial de Saúde (OMS) (ARBER,2016) e European Group for the Immunologic Classification of Leukaemia (EGIL) (BENE,1995).

Infiltração em sistema nervoso central foi definida como presença de células neoplásicas no líquido ou anormalidades clínicas e/ou de imagem atribuídas a leucemia

As análises citogenéticas foram realizadas no laboratório do Instituto Estadual de Hematologia e as análises moleculares foram realizadas no laboratório da Divisão de Pesquisa Clínica e Desenvolvimento Tecnológico do INCA.

As fusões gênicas mais comuns em LLA-B (*ETV6-RUNX1*, *BCR-ABL1*, *TCF3-PBX1*, *KMT2A-AFF1*) foram detectadas através de ensaios de RT-PCR (reação em cadeia da polimerase por transcriptase reversa) de acordo com o descrito por Emerenciano, M, 2013 e Meyer C, 2013.

A identificação de alterações submicroscópicas foi realizada através da técnica de MLPA, utilizando o kit utilizado SALSA MLPA P335 (MRC Holland), o qual possibilitou a

avaliação dos genes *IKZF1*, *PAX5*, *ETV6*, *EBF1*, *CDKN2A*, *CDKN2B*, *BTG1*, *RBI*, *CRLF2*, *IL3RA*, *CSF2RA* e *SHOX*, de acordo com critérios previamente descritos (BARBOSA, T. C. et al., 2015).

O status de *IKZF1* foi determinado através da combinação da técnica de MLPA, utilizando os kits SALSA MLPA P202 e P335 e por PCR multiplex (MP-PCR), de acordo com técnicas previamente descritas (MEYER C, 2013, BARBOSA TC, 2015).

4.4 ANÁLISES ESTATÍSTICAS

Para realização das análises, dividimos os pacientes em 3 (três) grupos etários, segundo critérios já utilizados pelo HEMORIO para a definição da escolha do protocolo de tratamento: 15-39 anos, 40-60 anos e maiores de 60 anos. Para definição de pacientes hiperleucocitários, utilizamos critérios estabelecidos pelos protocolos mais utilizados pela instituição: LLA-B: acima de 30.000 leucócitos/ μ L e LLA-T: acima de 100.000 leucócitos/ μ L.

As variáveis foram descritas nas suas frequências absolutas e relativas. O teste de Chi-quadrado e o teste de Fisher foram usados para testar a significância estatística da associação entre as variáveis. Os valores de $p < 0,05$ foram considerados estatisticamente significantes.

O termo sobrevida global (SG) refere-se ao tempo, em meses, desde o diagnóstico até o óbito ou ao último dado de seguimento dos pacientes. Os pacientes que tiveram perda de seguimento foram censurados na data do último contato identificado. Considerou-se como desfecho os óbitos ocorridos durante o período de seguimento.

As análises de SG foram realizadas pelo método de *Kaplan-Meier* e as diferenças entre os grupos foram comparadas pelo teste de *log-rank*. As razões de risco e os respectivos

intervalos de confiança de 95% foram estimados pela regressão multiparamétrica de COX. Os cálculos de razão de risco foram ajustados para faixa etária segundo tipo de leucemia pelo método de regressão de COX.

As análises foram realizadas utilizando o programa de estatística R. Ref: R CORE TEAM (2020).

5. RESULTADOS

Foram avaliados 104 pacientes com diagnóstico de LLA, matriculados no HEMORIO entre os anos de 2012 e 2020, com mediana de seguimento de 484 dias. Quarenta e nove eram mulheres (47,1%) e cinquenta e quatro (51,9%) homens, não sendo evidenciada diferença estatisticamente significativa entre a distribuição por sexo.

A mediana de idade ao diagnóstico foi de 35,5 anos. De acordo com a classificação por subgrupo etário, sessenta pacientes (57,7%) foram classificados como AYA, 29 (27,9%) apresentavam idade entre 40 e 60 anos e 15 (14,4%) estavam acima dos 60 anos.

Em relação ao imunofenótipo, observamos predomínio da LLA-B (81,6%), sendo a LLA-T documentada em 18,4% dos casos. Trinta e seis pacientes foram classificados como hiperleucocitários e somente 2,9% dos casos apresentaram, ao diagnóstico, infiltração do sistema nervoso central.

As análises moleculares foram realizadas com sucesso em 77 pacientes, sendo a alteração em *BCR-ABL1* a mais frequentemente encontrada (67,3%) (Tabela 1.1).

Análises citogenéticas não foram realizadas em 83,6% casos devido a ausência de mitose (50 casos) e ausência de material (37 casos).

Análises socioeconômicas realizadas para determinação de renda familiar foram possíveis em 35 pacientes, com 57,5% deles apresentando renda de até um salário-mínimo.

A avaliação de escolaridade foi possível em 100 pacientes, sendo que 50% deles apresentavam somente 1º grau.

Tabela 1. Caracterização demográfica e clínica das leucemias linfoblásticas agudas.

	Total n (%)	AYA (15-39 anos) n	40-60 anos n	> 60 anos n
SEXO				
masculino	53 (51%)	34 (56,7%)	16 (55,2%)	3 (20%)
feminino	51 (49%)	26 (43,3%)	13 (44,8%)	12 (80%)
SUBTIPO				
LLA-B	85 (81,7%)	47 (78,3%)	23 (79,3%)	15 (100%)
LLA-T	19 (18,3%)	13 (21,7%)	6 (20,7%)	-
LEUCOMETRIA (LLA-B)				
até 30.000	55 (64,7%)	34 (72,3%)	12 (52,2%)	9 (60%)
Acima 30.000	30 (35,3%)	13 (27,7%)	11 (47,8%)	6 (40%)
LEUCOMETRIA (LLA-T)				
Até 100.000	11 (57,9%)	7 (53,9%)	4 (66,7%)	-
Acima de 100.000	8 (42,1%)	6 (46,1%)	2(33,3%)	-
INFILTRAÇÃO SNC				
Sim	3 (2,9%)			
Não	87 (84,5%)			
Não avaliada	13 (12,6%)			
Total	104 (100%)	60 (57,7%)	29 (27,9%)	15 (14,4%)

*Abreviações: AYA, adolescentes e adultos jovens; LLA-B, leucemia linfoblástica aguda de células precursoras B; LLA-T, leucemia linfoblástica aguda de células-T.

Tabela 1.1- Caracterização molecular das leucemias linfoblásticas agudas

FUSÕES GÊNICAS RECORRENTES LLA-B	n (%)	AYA n	40-60 anos n	> 60 anos n
Alta <u>hiperdiploidia</u>	1 (1,3%)	1	-	-
<i>BCR-ABL1</i>	33 (42,8%)	14	14	5
<i>KMT2A-r</i>	2 (2,5%)	2	-	-
<i>TCF3-PBX1</i>	5 (6,4%)	5	-	-
Outros-B	8 (10,4%)	6	2	-
Total	77 (100%)			

*Abreviações: AYA, adolescentes e adultos jovens; LLA-B, leucemia linfoblástica aguda de células precursoras B; LLA-T

Com relação às alterações adicionais, foi possível realizar a avaliação de alterações de números de cópia (CNA) em 44 pacientes. Foi observado que 40% dos casos apresentavam pelo menos um dos genes com deleção: *IKZF1*, *CDKN2A/2B*, *PAX5*, *EBF1*, *ETV6*, *BTG1*, *RB1* ou região de *PARI*. Deleções em *IKZF1* e *CDKN2A/B* foram as mais frequentes na nossa série de casos (50,0% e 45,4%, respectivamente).

A análise da distribuição de CNA, segundo idade, não evidenciou diferença estatisticamente significativa entre o grupo dos AYA e os pacientes acima de 39 anos (Figura 4).

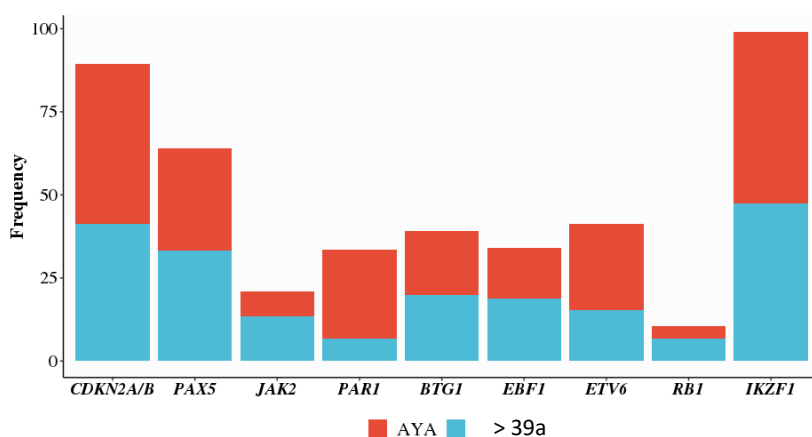


Figura 4- Frequência das alterações de número de cópias. A figura mostra a frequência de distribuição das alterações em número de cópias na população avaliada, segundo idade.

Comparando os pacientes de acordo com status de *BCR-ABL1*, observamos maior frequência de deleção em *IKZF1* nos pacientes acima de 39 anos com Ph+ em relação aos Ph- (P = 0,015) (Tabela 1.2).

Tabela1.2. Frequência das alterações de números de cópia de acordo com a idade e o status de *BCR-ABL1*.

	AYA n (%)	>39 anos n (%)	p valor	AYA			>39 anos		
				Ph+ n (%)	Ph- n (%)	p valor	Ph+ n (%)	Ph- n (%)	p valor
BTGI			1,000			0,541			1,000
com deleção	5 (19,2)	3 (20,0)		-	4 (25,0)		2 (28,6)	1 (20,0)	
sem deleção	21 (80,8)	12 (80,0)		6 (100,0)	12 (75,0)		5 (71,4)	5 (80,0)	
CDKN2A/B			0,888			0,179			0,266
com deleção	13 (48,1)	7 (41,2)		1 (20,0)	9 (52,9)		4 (57,1)	1 (14,3)	
sem deleção	14 (51,9)	10 (58,8)		5 (80,0)	8 (47,1)		3 (42,9)	6 (85,7)	
PAX5			1,000			1,000			0,592
com deleção	8 (30,8)	5 (33,3)		1 (20,0)	4 (25,0)		2 (28,6)	3 (50,0)	
sem deleção	18 (69,2)	10 (66,7)		5 (80,0)	12 (75,0)		5 (71,4)	3 (50,0)	
JAK2			0,615			1,000			1,000
com deleção	2 (7,7)	2 (13,3)		-	1 (6,2)		1 (14,3)	1 (20,0)	
sem deleção	24 (92,3)	13 (86,7)		6 (100,0)	15 (93,8)		6 (85,7)	5 (80,0)	
PAR1			0,220			0,541			0,462
com deleção	7 (26,9)	1 (6,7)		-	4 (25,0)		-	1 (20,0)	
sem deleção	19 (73,1)	14 (93,3)		6 (100,0)	12 (75,0)		7 (100,0)	5 (80,0)	
EBF1			0,434			0,533			1,000
com deleção	4 (15,4)	4 (26,7)		-	3 (18,7)		1 (14,3)	1 (20,0)	
sem deleção	22 (84,6)	11 (73,3)		6 (100,0)	13 (81,3)		6 (85,7)	5 (80,0)	
ETV6			0,117			1,000			0,192
com deleção	7 (20,6)	3 (15,8)		1 (20,0)	4 (23,5)		-	3 (42,9)	
sem deleção	27 (79,4)	16 (84,2)		5 (80,0)	13 (76,5)		7 (100,0)	4 (57,1)	
RBI			1,000			1,000			1,000
com deleção	1 (3,8)	1 (6,2)		-	1 (5,9)		-	1 (14,3)	
sem deleção	25 (96,2)	15 (93,5)		6 (100,0)	16 (94,1)		7 (100,0)	6 (85,7)	
IKZF1			1,000			0,180			0,015
com deleção	15 (51,7)	9 (47,4)		5 (80,0)	9 (47,4)		7 (87,5)	2 (22,2)	
sem deleção	14 (48,3)	10 (52,6)		1 (20,0)	10 (52,6)		1 (12,5)	7 (77,8)	

AYA, Adolescentes e adultos jovens; Ph+, pacientes com *BCR-ABL+*; Ph-, pacientes com *BCR-ABL-*.

As análises de SG foram realizadas com dados de seguimento de 104 pacientes. Foi observado um tempo de sobrevida mediano de 9,4 meses (Figura 4.1), com sobrevida global em 1 ano de 41% (95% CI 33-52).

Foram incluídas na análise univariada para SG as variáveis: idade, leucometria, status de *BCR-ABL1* e subtipo de LLA. As análises de sobrevida evidenciaram resultados inferiores para pacientes acima de 39 anos em relação ao grupo AYA ($p = 0.004$, 6.2 meses, 95%CI 3.1-9,8 versus 13,3 meses, 95%CI 10,2-22,5, respectivamente) (Figura 4.2). Pacientes com LLA-T atingiram uma SG de 4,2 meses (95% CI 1.9-NA), enquanto pacientes com LLA-B tiveram sobrevida global de 10,2 meses ($p = 0.097$, 95%CI 7.0-15.0) (Figura 4.3).

A análise de HR para grupo etário ajustada por subtipo de leucemia foi realizada para as variáveis através da regressão múltipla de COX. Não foram observadas diferenças significativas de sobrevida em relação à presença de organomegalias, infiltração de SNC, leucometria, subgrupo molecular ou tratamento (Tabelas 1.3 e 1.4).

Análise multivariada de Cox incluindo variáveis que tiveram significado estatístico, evidenciou que idade ($p = 0,050$, HR 1,8, 95%CI 1,0-3,3) e subtipo de leucemia ($p = 0,032$, HR = 1.9, 95%CI 1,1-3,4), tiveram impacto prognóstico independente no resultado do estudo.

Os 2 principais protocolos de tratamento utilizados foram BFM (41,7%), tendo sido utilizados os protocolos BFM 2002 e 2009 e HyperCVad (37,9%), sendo a utilização do protocolo BFM mais frequente no grupo AYA (71,2%) e do protocolo HyperCvad nos pacientes acima de 39 anos (65,9%). Somente 1 paciente incluído no estudo não foi submetido a qualquer tipo de tratamento e 3 utilizaram somente corticóide.

Todos os pacientes com detecção da t(9,22) receberam Imatinibe, que é atualmente o inibidor de tirosino kinase fornecido pelo Ministério da Saúde.

A mortalidade entre os pacientes incluídos no estudo foi de 74,7% (20,7% LLA-T e 79,2% LLA-B). Enquanto nos Adolescentes e Adultos Jovens a taxa de mortalidade ficou em 64,4%, nos pacientes acima de 39 anos atingiu 88,6%.

A principal causa de óbito foi sepse, tendo sido a *causa mortis* em 67,6% dos casos. 19 pacientes (26,8%) morreram nos primeiros 30 dias do tratamento, sendo também sepse a principal causa de óbito (68,4%), que ocorreu principalmente em pacientes acima de 39 anos (n=13).

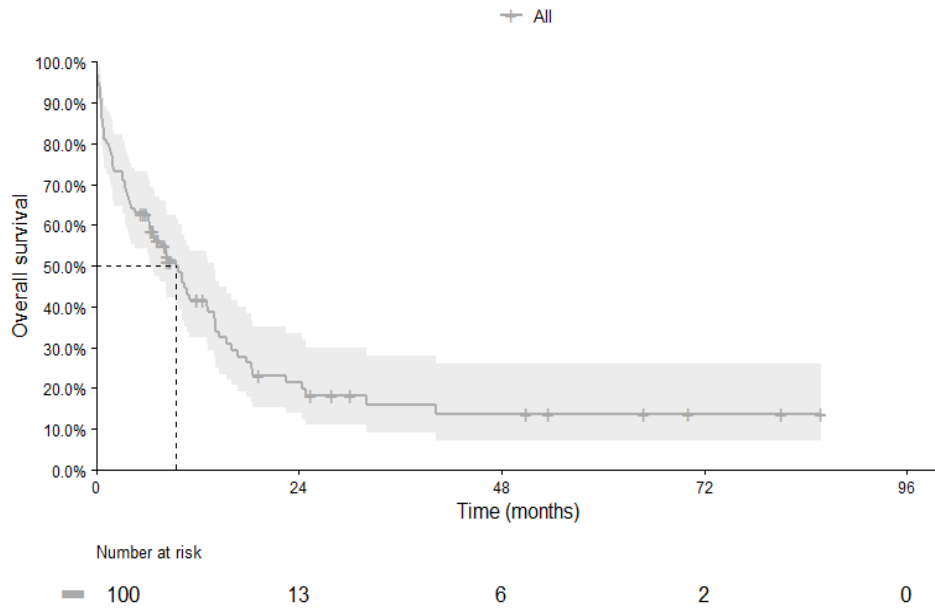


Figura 4.1. Sobrevida global. Análise de sobrevida global em leucemia linfoblástica aguda. Sobrevida global (SG) de todos os pacientes incluídos no estudo. Os p valores foram calculados através do teste de *Log-rank*.

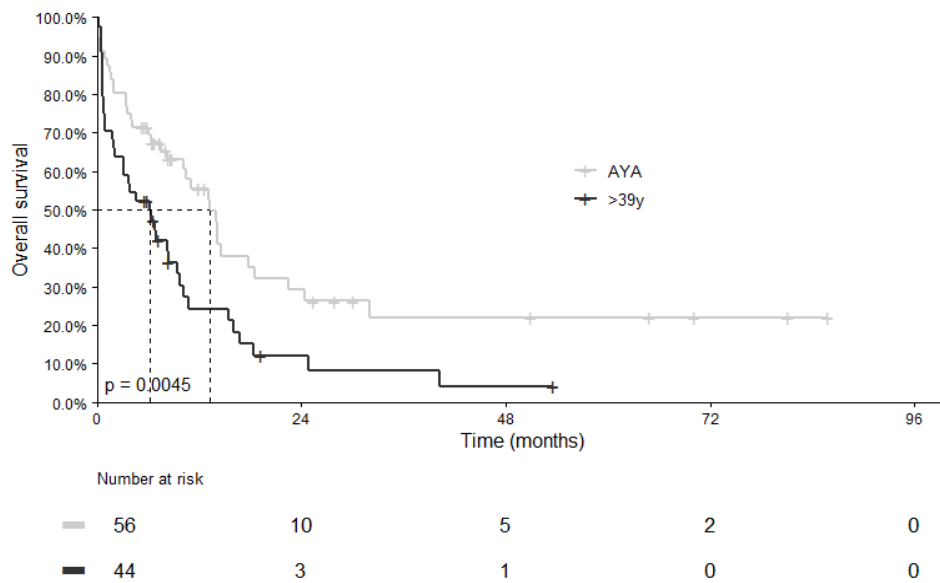


Figura 4.2. Sobrevida global segundo grupo etário. Análise de sobrevida global em leucemia linfoblástica aguda. SG de acordo com grupo etário. Os p valores foram calculados através do teste de *Log-rank*.

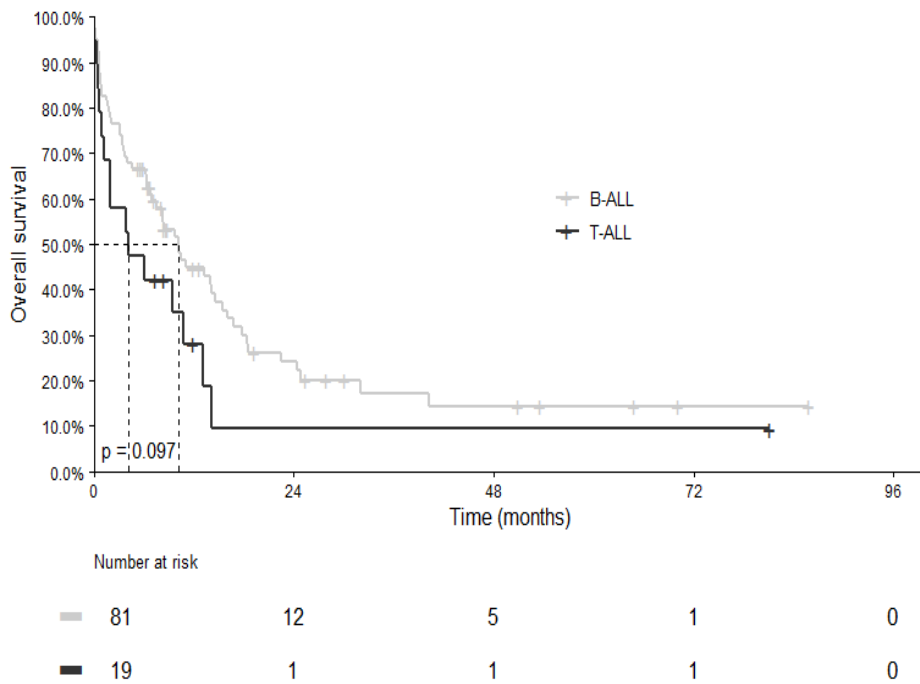


Figura 4.3. Sobrevida global segundo subtipo de leucemia. Análise de sobrevida global em leucemia linfoblástica aguda. Sobrevida global de acordo com o subtipo de leucemia. Os p valores foram calculados através do teste de *Log-rank*.

Tabela 1.3. Análise de sobrevida global em leucemia linfoblástica aguda.

Variáveis	Análise univariada	
	SG (95% IC) *	p valor[†]
Idade		0,004
AYA	13,3 (10,2-22,5)	
>39 anos	6,2 (3,1-9,8)	
Subtipo de LLA		0,097
LLA-B	10,2 (7,0-15,4)	
LLA-T	4,2 (1,9-NA)	
Leucometria		0,550
Baixa	10,5 (4,0-14,1)	
Alta	8,4 (6,4-16,0)	
BCR-ABLI		0,510
Negativo	10,7 (6,2-32,0)	
Positivo	10,2 (8,3-18,3)	
Subtipo e status BCR-ABLI		0,097
LLA-B BCR-ABLI-	14,0 (6,2-NA)	
LLA-B BCR-ABLI+	10,2 (8,3-18,3)	
LLA-T	4,2 (1,9-NA)	

Abreviações: AYA, adolescente e adultos jovem; IC, intervalo de confiança; LLA-B, leucemia linfoblástica aguda de células precursoras B; LLA-T, leucemia linfoblástica aguda de células precursoras T; NA, não aplicável. *Mediana estimada de sobrevida global. †Log-rank.

Tabela 1.4. Análise de sobrevida segundo variáveis por regressão de COX.

Variáveis	Análise univariada		Análise multivariada	
	HR (95% CI)	<i>p</i> valor	HR (95% CI)	<i>p</i> valor
Idade				
AYA	-		-	
>39 anos	1,9 (1,1-3,3)	0,029	1,8 (1,0-3,3)	0,050
Sexo				
Feminino	-			
Masculino	1,1 (0,6-2,1)	0,718		
Organomegalia				
Ausente	-			
Presente	1,7 (0,9-3,1)	0,099		
Infiltração SNC				
Ausente	-			
Presente	1,2 (0,3-5,1)	0,767		
Subtipo de leucemia				
LLA-B	-		-	
LLA-T	2,0 (0,9-4,7)	0,077	1,9 (1,7-3,4)	0,032
Subtipo e status de <i>BCR-ABL1</i>				
LLA-B <i>BCR-ABL1</i> -	-		-	
LLA-B <i>BCR-ABL1</i> +	1,5 (0,8-2,8)	0,226	1,2 (0,6-2,4)	0,564
LLA-T	2,4 (1,0-5,6)	0,045	2,2 (0,9-5,2)	0,064
Leucometria				
Não-Hiperleucocitários	-			
Hiperleucocitários	1,0 (0,6-1,2)	0,949		
Tratamento				
BFM	-			
HyperCvad	1,7 (0,9-3,2)	0,101		
St Jude-13B	3,6 (0,5-28,3)	0,215		
Outro	1,4 (0,6-3,3)	0,499		
Subgrupo molecular				
Alta hiperdiploidia	-			
<i>TCF3-PBX1</i>	0,1 (0,0-2,4)	0,174		
<i>BCR-ABL1</i>	0,3 (0,0-2,1)	0,216		
<i>KMT2A-r</i>	0,4 (0,0-4,6)	0,463		
Provável Outros-B	0,2 (0,0-1,5)	0,118		
LLA-T sem alterações	0,5 (0,1-3,9)	0,489		
<i>BCR-ABL1</i>				
Negativo	-			
Positivo	1,2 (0,7-2,1)	0,508		

Abreviações: AYA, Adolescente e adulto jovem; HR, *hazard ratio*; IC, intervalo de confiança; SNC, sistema nervoso central. *Mediana estimada de sobrevida global. †*Log-rank*.

6. DISCUSSÃO

A LLA é uma patologia relativamente rara em adultos, sendo responsável, segundo dados do SEER, por 0,3% das neoplasias em adultos, no ano de 2021 (DEANGELO, 2020 et al., SEER 2021).

Apesar dos avanços obtidos nas últimas décadas, principalmente no tratamento da LLA pediátrica, com relatos de taxas de remissão completa de 95% e sobrevida livre de eventos em 5 anos de 80-85%, os resultados obtidos nos adultos mantêm-se muito inferiores, com taxas de SLE e SG inferiores a 45%.

Diferenças de perfil citogenético-molecular entre os grupos constituem a principal causa, com aumento progressivo de alterações associadas a mau prognóstico com a idade, sendo a mais frequente a alteração de *BCR-ABL1*, presente em até 25% dos adultos e alcançando 60% nos idosos. Contribuindo ainda para os piores resultados estão a presença de comorbidades e a baixa tolerância a regimes mais intensivos de quimioterapia (ALDOSS, 2018).

Tendo em vista a observação de queda significativa das taxas de sobrevida no grupo dos Adolescentes e Adultos Jovens, nos últimos anos, grupos colaborativos se dedicaram ao melhor conhecimento dessa população, bem como a ajustes na abordagem terapêutica; melhora significativa de sobrevida com a utilização de protocolos pediátricos tem sido desde então evidenciada. Devido à elevada complexidade dos protocolos e ao aumento significativo de toxicidades agudas e tardias, é necessário que os pacientes sejam não somente referenciados para centros especializados, mas que os estes integrem terapias pediátrica e adulta e quando possível áreas de treinamento específica para AYA.

No presente estudo procuramos contribuir para o conhecimento do perfil da população diagnosticada e tratada em um centro de referência, com assistência pelo SUS, no Rio de Janeiro, já que dados sobre pacientes adultos com LLA são escassos em nosso país.

Observamos que se trata de população predominantemente jovem, estando 57,7% dos pacientes entre o subgrupo dos AYA, sendo tal fato condizente com a distribuição de idade reportada pelo Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE) para a

população do Rio de Janeiro (IBGE,2010) e com os relatos de outros estudos em países em desenvolvimento (JAIME-PÉREZ,2017, FERNANDES,2018).

As análises citogenéticas no presente estudo foram prejudicadas pelo elevado índice de ausência de mitose, entretanto análises moleculares realizadas nas amostras disponíveis não evidenciaram aumento de incidência de alterações de alto risco em relação ao esperado para as faixas etárias.

Apesar dessa observação, as análises de sobrevida mostraram resultados muito inferiores aos atualmente reportados pelos estudos multicêntricos realizados em países com IDH elevado – e a principal razão para a diferença reside nas altas taxas de mortalidade por sepse. Resultados semelhantes foram encontrados em relatos de outros centros na América Latina.

	Pacientes n	Mediana idade (anos)	LLA Ph+	Protocolo tratamento	Principal causa óbito	Mortalidade precoce	Mediana sobrevida (meses)	Sobrevida global (anos)
<u>HemoRio</u>	104	35	42,8%	BFM 41,7% HyperCvad 37,9% Outros 20,4%	Sepse	26,8%	9,4	41,0% (1a) 15,8% (3a) 13,6% (5a)
<u>México</u>	559	20	16,7%	HyperCvad 47% Institucional 36% Pediátricos 10%	Progressão	NR	12,97	22,1% (3a)
<u>Fernandes (SP)</u>	59	20	20 casos	GMALL	Sepse	17%	17	15% (5a)
<u>Fogliato (Porto Alegre)</u>	42	26	12,9%	GMALL	NR	NR	NR	41% (5a)
<u>Portugal (RJ)</u>	49	30	26%	HyperCvad	NR	6%	24,4	35% (5a)
<u>MDACC</u>	102	27	NR	HyperCvad	Sepse	7%	32	60% (5a)
<u>GMALL</u>	887	NR	NR	GMALL 2007	NR	NR	NR	65% (5a)

Tabela 2 – Comparação de resultados de protocolos de tratamento de LLA segundo diferentes centros de referência. Tabela mostra a comparação de resultados de tratamento de LLA em diferentes centros na América Latina e 2 centros em países com IDH elevado (MDACC e GMALL).

Ao avaliarmos o subgrupo AYA, o protocolo mais utilizado foi o BFM, compatível com recomendações atuais. Apesar de terem sido encontrados resultados de sobrevida melhores do que aqueles vistos nos pacientes com mais de 39 anos, as taxas de sobrevida global foram muito inferiores às reportadas por outros grupos colaborativos, com elevado número de óbitos por quadros infecciosos (Tabela 2.1).

Resultados semelhantes foram obtidos por Bonilha 2021 ao analisar sobrevida de crianças com LLA acompanhadas na mesma instituição (HEMORIO), com observação de elevado índice de óbito por sepse na população pediátrica submetida a quimioterapia mais intensa.

Estudo	Pacientes (N)	Faixa Etária (anos)	Mediana Idade	Mortalidade Precoce	Sobrevida Global
PETHEMA ALL-96	81	15-30	20	1%	69% (6 a)
HOVON (FRALLE 93)	54	17-40	26	NR	72% (2 a)
FRALLE 2000	89	15-29	19	NR	66% (5 a)
JALSG ALL 202-U	139	16-24	19	4%	73% (5 a)
Intergroup C10403	296	17-39	24	NR	78% (2 a)
DFCI 01-175	74	18-50	28	NR	67% (4 a)
A-BFM (MDACC)	106	13-39	22	8%	60% (5 a)
HyperCvad (MDACC)	102	15-40	27	7%	60% (5 a)
DFCI 91-01 mod	42	18-35	NR	NR	83% (3 a)
GMALL 07/03	887	15-35	NR	NR	65% (5 a)
GRAALL-2003/2005	502	15-35	24	NR	65% (5 a)
NOPHO-2008	221	18-45	NR	6%	65% (5 a)
HEMORIO (BFM)	44	15-39	25	17,6%	55% (1 a)

Tabela 2.1- Resultados do grupo AYA segundo protocolos pediátricos ou inspirados em protocolos pediátricos. Tabela mostra a comparação entre os principais estudos no subgrupo AYA e seus resultados (adaptado de Boissel, Blood 2018)

As taxas de mortalidade ocorridas nos primeiros 30 dias de tratamento também foram elevadas, sendo novamente a sepse a principal causa de óbito, que ocorreu predominantemente nos pacientes acima de 39 anos.

Como não observamos causas biológicas que justificassem o risco aumentado dos pacientes, uma possível explicação para o elevado número de óbitos pode ser a limitação de suporte clínico oferecido em nossa instituição bem como o perfil de pacientes tratados na mesma.

A associação entre status socioeconômico e resultados inferiores no tratamento de crianças foram reportados previamente por Viana 2001 e Fagundes 2006, e dados como renda familiar, escolaridade e status nutricional foram relevantes para o desfecho. Ao avaliarmos nossa população, observamos que a maioria apresentava baixas renda familiar

e escolaridade, não tendo sido objeto desse estudo avaliação das condições nutricionais dos pacientes.

O elevado índice de colonização por bactérias multirresistentes observados em nossa instituição, bem como a realização de tratamento quimioterápico em quartos compartilhados, sem filtro HEPA (do inglês *High Efficiency Particulate Arrestance*) são possíveis causas para os elevados índices de mortalidade por sepse, como já observado por Fernandes 2018 em outra instituição e que espelham a condição da maioria dos serviços públicos brasileiros.

Após resultados das nossas análises, observamos que a adoção de protocolos mais intensos de quimioterapia não se traduziu em melhoria de sobrevida até o momento, visto que os pacientes seguem falecendo de Sepsis.

Tais observações trazem à tona a necessidade de discussão sobre a viabilidade de reprodução de tais protocolos de tratamento em nossa população, bem como reflete nossa urgente necessidade de investimento no suporte clínico e nas condições da infraestrutura hospitalar em que esses pacientes são tratados.

7. CONCLUSÕES

- Nossos dados evidenciaram uma coorte de pacientes de baixa renda e escolaridade, sobretudo no grupo etário dos adolescentes se adultos jovens, não sendo observado aumento de incidência no sexo masculino, conforme literatura.
- Não foi observado predomínio de hiperleucocitose ao diagnóstico ou aumento de incidência de infiltração em sistema nervoso central, características associadas a maiores taxas de recidiva de doença.
- Fusão gênica em *BCR-ABL1* foi a mais frequente, como descrito na literatura para a faixa etária
- A avaliação de sobrevida global evidenciou resultados inferiores aos demonstrados por outros grupos colaborativos, sendo a idade acima de 39 anos e a LLA-T os fatores associados a maior risco de óbito.
- Adolescentes e adultos jovens realizaram preferencialmente tratamento com protocolo pediátrico (BFM), porém os resultados de sobrevida ainda inferiores aos relatados na literatura.
- A principal causa de óbito em todos os grupos foi sepse, com elevada taxa de mortalidade nos primeiros trinta dias de tratamento.

8. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. **AGRAWAL et al., T-Cell Acute Lymphoblastic Leukemia—Current Concepts in Molecular Biology and Management**, Biomedicines, 2021, Novembro 9(11):1621
2. **ALDOSS IT, MARCUTTI G, PULLARKAT V. Treatment of acute lymphoblastic leukemia in adults: applying lessons in children.** Oncology;30(12):1080–91,2016
3. **ALDOSS I, STEIN AS. Advances in adult acute lymphoblastic leukemia therapy.** Leuk Lymphoma;59(5):1033–50,2018.
4. **ARBER DA ORAZI A, HASSERJIAN R et al. The 2016 revision to the World Health Organization classification of myeloid neoplasms and acute leukemia.** Blood;127(20):2391–405, 2016
5. **BARBOSA TC, TERRA-GRANADO E, QUEZADO MAGALHÃES IM et al. Frequency of copy number abnormalities in common genes associated with B-cell precursor acute lymphoblastic leukemia cytogenetic subtypes in Brazilian children.** Cancer Genet;208(10):492–501,2015.
6. **BENE MC, CASTOLDI G, KNAPP W et al. Proposals for the immunological classification of acute leukemias. European Group for the Immunological Characterization of Leukemias (EGIL).** Leukemia ;9(10):1783–6,1995.
7. **BOISSEL N, How should we treat the AYA patient with newly diagnosed ALL?** Best practice & Research Clinical Haematology, p.1-9, 2017
8. **BOISSEL N, BARUCHEL A. Acute lymphoblastic leukemia in adolescent and young adults: treat as adults or as children?** Blood;132(4):351–6,2018.

9. BONILHA THAIS, **Outcome of childhood acute lymphoblastic leukemia treatment in a single center in Brazil: A survival analysis study.** *Cancer Reports*, <https://doi.org/10.1002/cnr2.1452>, 2021
10. CHIARETTI et al., **Clinico-biological features of 5202 patients with acute lymphoblastic leukemia enrolled in the Italian A, IEOP and GIMEMA protocols and stratified in age cohorts,** *Haematologica*, 2013, 98(11)
11. DAN BOER et al., **A subtype of childhood acute lymphoblastic leukaemia with poor treatment outcome: a genome-wide classification study,** *Lancet Oncology*, 2009 Fevereiro; 10(2): 125–134
12. DEANGELO DJ, ADVANI AS, MARKS DI et al. **Inotuzumab ozogamicin for relapsed/refractory acute lymphoblastic leukemia: outcomes by disease burden.** *Blood Cancer J*;10(8):81,2020.
13. EMERENCIANO M, MEYER C, MANSUR MB et al. **The distribution of MLL breakpoints correlates with outcome in infant acute leukaemia.** *Br J Haematol.* 2013.
14. FAGUNDES EM, ROCHA V, GLÓRIA ABF et al. **De novo acute myeloid leukemia in adults younger than 60 years of age: socioeconomic aspects and treatment results in a Brazilian university center.** *Leuk Lymphoma*;47(8):1557–64,2006
15. FERNANDES DA SILVA JUNIOR W, MEDINA AB, ROCHA V et al, **Treating Adult Acute Lymphoblastic Leukemia in Brazil-Increased Early Mortality Using a German Multicenter Acute Lymphoblastic Leukemia-based regimen.** *Clin Lymphoma Myeloma Leuk* ;18(6):255–9,2018.
16. HOWLANDER N, NOONE A, KRAPCHO M et al. **SEER Cancer stats review, 1975–2011.** Bethesda, MD: National Cancer Institute; 2014

17. HIS D. ERIC et al., **T-Lymphoblastic Leukemia/Lymphoma**, Am J Clin Patholgy, Setembro 2015,144:411:422

18. IACOBUTTI I et al, **Genetic Basis of Acute Lymphoblastic Leukemia**, Journal of Clinical Oncology 35, no. 9, p. 975-983,2017

19. IBGE | Biblioteca | Detalhes | **Sinopse do censo demográfico : 2010** / IBGE. - [Internet]. [cited 2021 Sep 3];Available from: <https://biblioteca.ibge.gov.br/index.php/biblioteca-catalogo?view=detalhes&id=249230>.

20. INCA - **Incidência de Câncer no Brasil 2020**.

21. JAIME -PEREZ JC, JIMÉNEZ-CASTILHO RA, PINZÓN-URESTI MA, et al. **Real-world outcomes of treatment for acute lymphoblastic leukemia during adolescence in a financially restricted environment: Results at a single center in Latin America**. Pediatr Blood Cancer;64(7),2017.

22. JULIUSSON G, **Hematopoietic stem cell transplantation rates and long-term survival in acute myeloid and lymphoblastic leukemia: real world -population – based data from the Swedish Acute Leukemia Registry 1997-2006**; Cancer, 117(18):4238-46, 2011

23. MEYER C, TC BARBOSA, M. EMERENCIANO et al, **Refinement of IKZF1 recombination hotspots in pediatric BCP-ALL patients**, Am. J. Blood Res. 3,165–173,2013.

24. MOORMAN AV et al, **A population-based cytogenetic study of adults with acute lymphoblastic leukemia**, Blood, 115(2), p.206-14, 2010.

25. MOORMAN AV, **New emerging prognostic and predictive genetic biomarkers in B-cell precursor acute lymphoblastic leukemia**, *Haematologica*, 101(4): p.407-416,2016.
26. MOORMAN AV, **A novel integrated cytogenetic and genomic classification refines risk stratification in pediatric acute lymphoblastic leukemia**, *Blood*, 124 (9), p. 1434-44, 2014.
27. MULLINGHAN, HUNGER et al, **Acute Lymphoblastic leukemia in Children**, *Engl J Med.*; 373(16):1541-52,2011.
28. PATEL et al., **Biology and Treatment Paradigms in T Cell Acute Lymphoblastic Leukemia in Older Adolescents and Adults**, *Current Treatment Options in Oncology*, 2020,21:57
29. QUIROZ E, et al. **“The emerging story of acute lymphoblastic leukemia among the latin American population – biological and clinical implications.”** *Blood reviews*, 2018.
30. REDAELLI A. **A systematic literature review of the clinical and epidemiological burden of acute lymphoblastic leukaemia (ALL)**. *Eur J Cancer Care (Eng)*, vol.14, no. 1, p.53, 2005
31. ROBERTS et al., **High Frequency and Poor Outcome of Philadelphia Chromosome–Like Acute Lymphoblastic Leukemia in Adults**, *Journal of Clinical Oncology*, 2017; 35:394
32. SASAKI et al., **Outcome of patients with Philadelphia chromosome-negative acute lymphoblastic leukemia (ALL) by age group over 35 years: a single institution experience**, *Blood* 2016, 128(22):3975
33. **SEER*Explorer** [Internet]. [cited 2021 Sep 3];Available from: <https://seer.cancer.gov/explorer>

34. SHIRAZ P et al., **T-Cell Acute Lymphoblastic Leukemia—Current Concepts in Molecular Biology and Management**, *Biomedicines*, 2021, 9, 1621

35. SHULTZ KR et al, **Risk and response-based classifications of childhood B-precursor acute lymphoblastic leukemia: a combined analysis of prognostic markers from the Pediatric Oncology Group (POG) and Children`s Cancer Group (CCG)**, *Blood* 109(3), p.926-35, 2007.

36. STEFAN FADERL et al, **Clinical significance of cytogenetic abnormalitis in adult acute lymphoblastic leukemia**, *Blood*;91:3995-4019,1998

37. STILLER CA. **International patterns of cancer incidence in adolescents**. *Cancer Treat Rev*; 33:631–45, 2007.

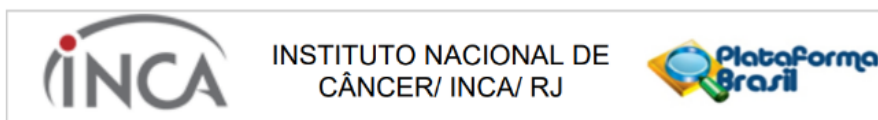
38. STUART E SIEGEL et al, **Pediatric Inspired Treatment Regimens for Adolescents and Yung adults with Philadelphia chromosome negative acute lymphoblastic leukemia**, *JAMA Oncol* 4(5): 725–734,2018.

39. TRAMA A, BOTTA L, FOSCHI R et al. **Survival of European adolescents and young adults diagnosed with cancer in 2000-07: population-based data from EURO CARE-5**. *Lancet Oncol*.17(7):896–906,2016.

40. VIANA MA, FERNANDES RAF, OLIVEIRA BM et al. **Nutritional and socio-economic status in the prognosis of childhood acute lymphoblastic leukemia**. *Haematologica*; 86:113 – 120,2001

9.ANEXOS

ANEXO I - PARECERES DO CEP



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: Análise Genômica de Deleções no gene IKZF1 em Leucemias Linfoblásticas Agudas Infantis

Pesquisador: MARIANA EMERENCIANO CAVALCANTI DE SÁ

Área Temática:

Versão: 2

CAAE: 33709814.7.0000.5274

Instituição Proponente: Coordenação de Pesquisa

Patrocinador Principal: FUN CARLOS CHAGAS F. DE AMPARO A PESQUISA DO ESTADO DO RIO DE JANEIRO - FAPERJ
MINISTERIO DA CIENCIA, TECNOLOGIA E INOVACAO

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 944.566

Data da Relatoria: 28/02/2015

Apresentação do Projeto:

Conforme descrito no Parecer Consubstanciado CEP/INCA Nº 748.804 de 13 de Agosto de 2014.

Objetivo da Pesquisa:

Conforme descrito no Parecer Consubstanciado CEP/INCA Nº 748.804 de 13 de Agosto de 2014.

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Conforme descrito no Parecer Consubstanciado CEP/INCA Nº 748.804 de 13 de Agosto de 2014.

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

Conforme descrito no Parecer Consubstanciado CEP/INCA Nº 748.804 de 13 de Agosto de 2014.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

Conforme descrito no Parecer Consubstanciado CEP/INCA Nº 748.804 de 13 de Agosto de 2014.

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



INSTITUTO NACIONAL DE
CÂNCER/ INCA/ RJ



Continuação do Parecer: 944.566

Em resposta às pendências apontadas pelo CEP/INCA foram submetidos em 28/01/2015 os seguintes arquivos:

- PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_PROJETO_341318.pdf
- Termo_de_Acordo_28Jan2015.pdf
- Resposta Parecer 748.804.pdf
- TCLE_IKZF1.pdf
- Projeto_IKZF1_CEP_v2_28.01.15.doc
- documentos 441.11.pdf
- Declaracao_Ausencia_Termo_Assentimento_28Jan2015.pdf

Recomendações:

Não se aplica.

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

Trata-se da análise das respostas às pendências apontadas no Parecer Consubstanciado CEP/INCA Nº 748.804 de 13 de Agosto de 2014:

PENDÊNCIA 1.1

RESPOSTA: Na seção "População de Estudo" foram atendidos os esclarecimentos solicitados. "As amostras biológicas utilizadas neste estudo são de medula óssea (MO) obtidas antes de qualquer procedimento terapêutico e provenientes das instituições colaboradoras no Brasil, de acordo com os critérios de inclusão e exclusão abaixo descritos.

1. Seleção dos casos – coorte retrospectiva: Serão avaliadas as amostras de MO que foram recebidas das coletas já realizadas em pacientes com até 16 anos de idade, com diagnóstico de LLA-cpB, e atendidos nas instituições no Brasil. Somente serão aceitas para análises deste estudo, as amostras biológicas referentes aos pacientes cujos responsáveis tenham assinado o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE) específico do Programa de Hematologia-Oncologia Pediátricos (PHOP) localizado no Centro de Pesquisas (CPQ), INCA-RJ, e também aceitem assinar o TCLE específico para este estudo.

É previsto o recebimento de amostras que foram coletadas durante o período de Janeiro de 2009 a dezembro de 2014. Estas serão consideradas, para efeitos de análises deste estudo, como "amostras retrospectivas" ou "AR".

2. Seleção dos casos – coorte prospectiva: Serão avaliadas as amostras de MO que serão recebidas das coletas a serem realizadas em pacientes com até 16 anos de idade, para diagnóstico de LLA-

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

Página 02 de 05



INSTITUTO NACIONAL DE
CÂNCER JOSÉ ALENCAR
GOMES DA SILVA - INCA



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DA EMENDA

Título da Pesquisa: Análise Genômica de Deleções no gene IKZF1 em Leucemias Linfoblásticas Agudas

Pesquisador: MARIANA EMERENCIANO CAVALCANTI DE SÁ

Área Temática:

Versão: 12

CAAE: 33709814.7.1001.5274

Instituição Proponente: Coordenação de Pesquisa

Patrocinador Principal: MINISTERIO DA CIENCIA, TECNOLOGIA E INOVACAO
FUN CARLOS CHAGAS F. DE AMPARO A PESQUISA DO ESTADO DO RIO DE
JANEIRO - FAPERJ

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 5.240.370

Apresentação do Projeto:

- Projeto de Pesquisa Aprovado pelo Parecer Consubstanciado do CEP-INCA de número 944.566, datado de 04 de Fevereiro de 2015.

- A presente Emenda trata da informação trazida no campo "Justificativa da Emenda" do cadastro da emenda e constante no arquivo gerado <PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_1897658_E9.pdf>, de 11/02/2022, fazendo menção à inclusão de novos Centros Colaboradores (Hospital Federal da Lagoa e Hospital Universitário Pedro Ernesto).

Objetivo da Pesquisa:

- A presente Emenda trata da apresentação dos documentos relacionados à inclusão de novos Centros Colaboradores (Hospital Federal da Lagoa e Hospital Universitário Pedro Ernesto).

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

- A presente Emenda trata da apresentação dos documentos relacionados à inclusão de novos Centros Colaboradores (Hospital Federal da Lagoa e Hospital Universitário Pedro Ernesto).

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

- A presente Emenda trata da apresentação dos documentos relacionados à inclusão de novos Centros Colaboradores (Hospital Federal da Lagoa e Hospital Universitário Pedro Ernesto).

Endereço: RUA DO RESENDE, 128 - SALA 204
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



INSTITUTO NACIONAL DE
CÂNCER JOSÉ ALENCAR
GOMES DA SILVA - INCA



Continuação do Parecer: 5.240.370

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

- A presente Emenda trata da apresentação dos documentos relacionados à inclusão de novos Centros Colaboradores (Hospital Federal da Lagoa e Hospital Universitário Pedro Ernesto).

Recomendações:

Não se aplica.

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

Não se aplica.

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 da Emenda ao projeto de pesquisa proposto.

Ressalto que o(a) pesquisador(a) responsável deverá apresentar relatórios semestrais a respeito do seu estudo.

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BASICAS_1897658_E9.pdf	11/02/2022 16:28:49		Aceito
Outros	Declaracao_HUPE.pdf	11/02/2022 16:26:57	MARIANA EMERENCIANO CAVALCANTI DE SÁ	Aceito
Declaração de concordância	Declaracao_HFL.pdf	11/02/2022 16:25:03	MARIANA EMERENCIANO CAVALCANTI DE SÁ	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	protocolo_33709814710015274_emend a8_marcado.pdf	17/10/2019 16:29:58	MARIANA EMERENCIANO CAVALCANTI DE SÁ	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	protocolo_33709814710015274_emend a8.pdf	17/10/2019 16:29:50	MARIANA EMERENCIANO CAVALCANTI DE SÁ	Aceito
Outros	Carta_Encaminhamento_E8.pdf	17/10/2019 16:28:46	MARIANA EMERENCIANO CAVALCANTI DE SÁ	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	Protocolo_33709814710015274_emend a7_marcado.pdf	21/02/2019 17:15:02	MARIANA EMERENCIANO CAVALCANTI DE SÁ	Aceito

Endereço: RUA DO RESENDE, 128 - SALA 204

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

ANEXO II - PRODUÇÃO BIBLIOGRÁFICA

ARTIGO SUBMETIDO À REVISTA HEMATOLOGY, TRANSFUSION AND CELL THERAPY

ORIGINAL ARTICLE

Outcome of adolescents and young adults with acute lymphoblastic leukemia in a single center in Brazil

Thais Ferraz Aguiar^{1,2*}, Thayana da Conceição Barbosa¹, Ana Luiza Tardem Maciel¹, Caroline Barbieri Blunck¹, João Sellos-Laclette¹, Andreia Cristina de Melo¹, Marcela B. Mansur^{1, 3}, Mariana Emerenciano^{1*}

¹ Division of Clinical Research and Technological Development, Instituto Nacional de Câncer - INCA, Rio de Janeiro, RJ, Brazil;

² Onco-Hematology Section, Instituto Estadual de Hematologia Arthur Siqueira Cavalcanti, Rio de Janeiro, RJ, Brazil;

³ Department of Paediatrics, Children's Hospital, John Radcliffe Hospital, and MRC Weatherall Institute of Molecular Medicine - WIMM, University of Oxford, Oxford, UK.

***Corresponding author:** Mariana Emerenciano, PhD, Division of Clinical Research and Technological Development, Research Center - Instituto Nacional de Câncer. Rua André Cavalcanti, 37, 3º floor. Post code: 20231050-Rio de Janeiro, RJ, Brazil. E-mail: memerenciano@inca.gov.br

ABSTRACT

Background. Acute lymphoblastic leukemia (ALL) presents a poor prognosis in adults. The adoption of pediatric protocols has been changing this scenario especially for adolescents and young adults (AYA). **Method.** We aimed to evaluate a consecutive series of patients treated at the State Institute of Hematology of Rio de Janeiro between 2012-2020, focusing on the AYA subgroup. **Main results.** B-ALL was the most frequent subtype (81.6%) and AYA the predominant age group (57.3%). Median overall survival (OS) was 9.4 months. High early mortality was observed, and sepsis was the main cause of death. Better OS results in AYA in comparison to over 39y (13.3 x 6.2 months, respectively) were noted, being BFM, the protocol of choice in this group. **Conclusion.** The use of pediatric protocol seems to improve OS of AYA, however, high rates of deaths from infection were observed, demonstrating the need for advances in the Brazilian public system clinical support.

Keywords: Acute lymphoblastic leukemia, adolescents and young adults, survival, Latin America

Introduction

Acute lymphoblastic leukemia (ALL) is a hematological malignancy characterized by deregulated proliferation of immature hematopoietic progenitor cells in the bone marrow and other lymphoid tissues. Despite being the most common neoplasm in children, accounting for nearly a quarter of all pediatric cancers, ALL is a relatively rare type of cancer in adults and is associated with a worse prognosis in this age group when compared to pediatric cases. Although recognized as a disease of heterogeneous biological characteristics, the discovery and/or the combination of existing drugs through clinical trials, the use of treatment strategies based on refined risk stratification, and the incorporation of early central nervous system (CNS) prophylaxis, as well as the improvement of supportive care measures, have drastically changed the results of pediatric ALL treatment worldwide in the last 40 years¹⁻⁴. However, this remarkable improvement has not been observed in adults. These distinct results can be largely attributed to the higher incidence of high-risk cytogenetic-molecular signatures (e.g., *BCR-ABL1+*, *BCR-ABL1*-like) in adults, resulting in higher rates of chemoresistance and disease relapse¹⁻⁴. However, social factors, such as higher rates of treatment drop-out, structural limitations of the public health service, and socioeconomic status also significantly contribute to outcome differences between adults and children, especially in low-income countries⁴⁻⁷.

The subgroup of patients aged between 15 to 39 years old, named adolescents and young adults (AYA), are historically associated with an unfavorable ALL prognosis with event-free survival (EFS) of 30-45%^{6,7}. The presence of specific genetic signatures and heterogeneity of the therapeutic approach (use of pediatric versus adult protocols) are some of the underlying causes for the low survival rates.

Historically, adult protocols were based on the use of myelosuppressive drugs with minimal or no use of asparaginase, due to high toxicity in adults³. However, recent studies have shown that the use of more intensive protocols, i.e., pediatric or based on pediatric

schemes, in the AYA subgroup is associated with increased overall survival (OS) and EFS when compared to the use of adult protocols. Moreover, although treatment-related toxicities are more prevalent in the AYA subgroup, especially in the older patients, overall, these regimens have demonstrated feasibility in this population ^{6,7}. Data on different treatment schemes, as well as on clinical-demographic characteristics of ALL in the AYA subgroup are scarce in Brazil. Most of the data nowadays come from collaborative efforts, mostly from European and North American groups.

The present study aimed to characterize a consecutive series of patients treated in a reference institution for ALL management in the state of Rio de Janeiro, Brazil, from 2012 to 2020, focusing particularly on the AYA subgroup.

Material and Methods

Design of the study

An observational, longitudinal, and retrospective study that included patients aged 15 or over, diagnosed with ALL at Instituto Estadual de Hematologia Arthur Siqueira Cavalcanti in Rio de Janeiro (HemoRio), from January 2012 to December 2020, was conducted. HemoRio is a public institution and the main reference for treating hematological diseases in the state of Rio de Janeiro. Patients were diagnosed after morphological analysis and immunophenotyping of bone marrow and/or peripheral blood samples as recommended by the World Health Organization classification ⁸ and EGIL criteria ⁹.

To perform cytogenetic-molecular characterization of patients with available samples, conventional cytogenetics and Real-Time PCR (RT-PCR) were performed to verify aneuploidy and common gene fusions in ALL (high hyperdiploidy, hypodiploid, *TCF3-PBX1*, *BCR-ABL1*, *KMT2A-AFF1*). Less frequent cytogenetic-molecular changes (e.g., *CRLF2*, *JAK2*, and *ABL1*

rearrangements) were evaluated by fluorescence in situ hybridization (FISH). The status of *IKZF1* deletions and other copy number alterations (CNAs) including *CDKN2A/2B*, *PAX5*, *EBF1*, *ETV6*, *BTG1*, *RBI*, and the PAR1 region was determined by combining two techniques: Multiplex PCR (MP-PCR) and multiplex ligation-dependent probe amplification (MLPA) using the SALSA MLPA P202 and P335 kits^{10,11}.

For analysis purposes, patients were grouped into 3 age strata, following the criteria already established by the institution for treatment decision, based on the National Cancer Institute Classification¹²: 15-39 years (a.k.a. AYA), 40-60 years or >60 years old. Patients were classified as presenting hyperleukocytosis at diagnosis if their WBC count was greater than 30,000 leukocytes/mm³ for B-ALL or more than 100,000 leukocytes/mm³ for T-ALL cases, following the criteria established by most protocols^[13-14].

Data collection and laboratory procedures of this project were approved by the Research Ethics Committee of the institutions involved (#33709814.7.1001.5274, #33709814.7.3001.5267).

Statistical Analysis

Statistical analyzes were performed in the R environment. Ref: R Core Team (2020). A language and environment for statistical computing. R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria. The variables were described by their absolute and relative frequencies. The frequency graphs were generated using the Ggplot2 package, version 3.5.1.

Overall survival (OS) was calculated by the Kaplan-Meier method in months from the date of diagnosis to the outcome (death, alive) and the curves were compared by the Log-rank method. Patients with loss of follow-up were censored at the date of the last contact. The crude Hazard Ratios (HR) and respective Confidence Intervals (CIs) 95% were individually

estimated by Cox's semiparametric regression. HR for the 'age group' was adjusted by the leukemia subtype by multiple COX regression and $p < 0.05$ values were considered significant.

Results

The study included 104 patients, with equal distribution between men and women, and the majority of patients were aged 15-39 years (AYA, 57.7%). B-cell lineage was the most frequent subtype (81.6%), CNS infiltration was present at diagnosis in only 2.9% of patients and elevated WBC in 35.3% of B-ALL and 42.1% of T-ALL cases. Population characteristics are shown in Table 1.

Cytogenetic and molecular analyzes were conducted in 77 patients with available material, however, not all cases were tested for all the abnormalities due to limited material availability. *BCR-ABL1* was the most common primary abnormality found between B-ALL cases (67.3%). CNA analysis was performed in 44 patients and 40% of them harbored deletions in at least one of the following genes: *IKZF1*, *CDKN2A/2B*, *PAX5*, *EBF1*, *ETV6*, *BTG1*, *RBI*, and the PAR1 region. *IKZF1* and *CDKN2A/B* were the most frequent detected gene deletions in our series of cases (50.0% and 45.4%, respectively). In general, the gene deletions studied have a different distribution across age groups but no significant difference was observed. (Figure 1). Comparing the patients according to *BCR-ABL1* status, we observed that *IKZF1* deletions were significantly more frequent in **patients with >39 years with Ph+** than Ph- ($p = 0.015$) (Supplementary Table 1).

The patients with follow-up information had a median OS of 9.4 months (95%CI 6.4-14.0) as shown in Figure 2A. OS analysis revealed that patients with >39 years had poorer outcomes compared to AYA patients ($p = 0.004$, 6.2 months, 95%CI 3.1-9.8 vs 13.3 months, 95%CI 10.2-22.5, respectively) (Figure 2B). Besides that, T-ALL patients displayed a median

OS of 4.2 months (95%CI 1.9-NA) and 10.2 months for B-ALL ($p = 0.097$, 95%CI 7.0-15.0) (Figure 2C). No significant difference in OS was observed according to sex, organomegaly, CNS infiltration, WBC count, treatment, and molecular subgroups (Supplementary Table 2-3). A multivariate Cox analysis including the variables that had significant effects revealed that age ($p = 0.050$, HR 1.8, 95%CI 1.0-3.3) and leukemia subtype ($p = 0.032$, HR = 1.9, 95%CI 1.1-3.4) impact independently on prognosis in this study.

The two main treatment protocols used were BFM (41.7%) and HyperCvad (37.9%), and 71.2% of patients in the AYA group were treated with the BFM protocol, whilst HyperCvad was more frequently used in patients aged 40 years old or older (65.9%).

Overall, 74.7% of patients died, 20.7% of T-ALL and 79.2% of B-ALL patients. The AYA group presented a mortality rate of 64.4%, while for patients over 39 years this was 88.6%. The main cause of death was sepsis, which occurred in 67.6% of the cases. Nineteen patients (26.8%) died in the first 30 days of treatment after diagnosis, and sepsis was also identified as the leading cause of mortality (68.4%), occurring mainly in patients above 39 years old (13 patients).

Discussion

Acute Lymphoblastic Leukemia is a rare pathology in adults, accounting for about 0.3% of adult cancer cases in 2019^{13,14}. Despite the advances made in recent decades in the treatment of ALL, especially in pediatrics, with reports of complete remission rates around 95% and 5-year event-free survival of 80-85%, adult outcomes are still much lower, with EFS and OS rates at 3 years below 45%. This difference is largely due to the higher frequency of molecular cytogenetic alterations of poor prognosis in the adult population, with *BCR-ABL1* being the most common, present in about 25% of patients and reaching 60% in the elderly cases^{4,14}.

The AYA subgroup shows a disproportionately unfavorable prognosis compared to younger patients. Data from the US SEER program show a reduction in survival from 75% at 17 years to 45% at 20 years ¹⁴, also partly related to a higher incidence of poor prognostic markers, such as *BCR-ABL1* and Ph-like in this age group. The adoption of pediatric protocols or based on pediatric regimens showed survival improvements in this subgroup with acceptable toxicity and is currently the recommended treatment for this group.

In the present study, the objective was not only to characterize the population treated in a reference institution in the state of Rio de Janeiro but also to better characterize the AYA subgroup and the impact of some demographic and clinical variables on patients' survival after the adoption of higher intensity chemotherapy protocols.

Most of the patients in the current study were part of the AYA group (57.7%), which is in agreement with the age distribution for the state of Rio de Janeiro according to data from IBGE (Brazilian Institute of Geography and Statistics) ¹⁵ and also with other literature reports from developing countries ^{16,17}. They received high-intensity treatment protocols, according to the current guidelines. Nevertheless, despite having higher OS when compared to the other age groups, a high number of deaths from infectious causes was observed. When the deaths of the entire series were evaluated, 26.8% of the patients died in the first 30 days of treatment, which is much higher than the reports from collaborative groups (3-8%) ¹⁷.

Since the study population had molecular cytogenetic characteristics expected for the age groups, without observing a higher incidence of high-risk alterations, the increase in mortality rates can be related to the deficiency in clinical support commonly observed in low- and middle-income countries and in the Public Health setting.

The high rates of infection by multiresistant gram-negative bacteria as well as high infection rates associated with deep catheters are the main causes of deaths from sepsis.

Treatment in shared wards, as usual in the Public Brazilian Health system and the vulnerable socio-economic situation of the population attended in the study institution, with a high number of patients living far from the hospital, with low family income and low level of education, generating prolonged hospitalizations, explain the high incidence of infection by multidrug-resistant bacteria. This high number of deaths due to treatment-related complications (infections) leads to a reduction in OS rates when compared to the curves of developed countries, urging the need for discussions on adjustments of the protocols, due to the impossibility of reproduction of the same clinical conditions, as well as improvement on supportive care.

Acknowledgments

The authors would like to thank the patients and their families who agreed to be involved in the study. ALTM has been supported by CAPES Foundation. CBB and TCB are supported by the Ministry of Health (INCA-Brazil). ME is supported by Brazilian National Council of Technological and Scientific Development-CNPq [PQ-311220/2020-7] and Fundação Carlos Chagas Filho de Amparo à Pesquisa do Estado do Rio de Janeiro-FAPERJ [E_26/203.214-2017; E-26-010.101072-2018; and E-26/010.002187-2019] research grants. MBM was supported by the Ministry of Health (INCA-Brazil) and is currently funded by a John Goldman Fellowship from Leukaemia UK (University of Oxford-UK).

Authorship

TFA: Conceptualization, Methodology, Validation, Formal analysis, Investigation, Writing - Original Draft; ALTM, CBB and TCB: Methodology, Formal analysis, Investigation, Writing - Review & Editing; JSL: Methodology, Formal analysis; ACM: Resources, Writing - Review & Editing; ME and MBM: Conceptualization, Methodology, Investigation, Resources, Writing - Original Draft, Writing - Review & Editing, Project administration, Funding acquisition.

Declaration of interest

None.



Contents lists available at ScienceDirect

Translational Oncology

journal homepage: www.elsevier.com/locate/tranon

Original Research

IKZF1 deletions associate with CRLF2 overexpression leading to a poor prognosis in B-cell precursor acute lymphoblastic leukaemia

Ana Luiza Tardem Maciel^{a,1}, Thayana da Conceição Barbosa^{a,1}, Caroline Barbieri Blunck^a, Karolyne Wolch^a, Amanda de Albuquerque Lopes Machado^a, Elaine Sobral da Costa^b, Lavinia Lustosa Bergier^c, Márcia Trindade Schramm^{c,d}, Maura Rosane Valério Ikoma-Coltutato^{c,f}, Mecneide Mendes Lins^g, Thais Ferraz Aguiar^{a,h}, Marcela Braga Mansur^{a,i,2,*}, Mariana Emerenciano^{a,2,*}

^a Acute Leukemia BioSearch Group, Division of Clinical Research and Technological Development, Research Centre, Instituto Nacional de Câncer - INCA, Rua André Cavalcanti, 37, Rio de Janeiro, RJ, 20231050, Brazil

^b Department of Paediatrics, Instituto de Psiquiatria e Pediatria Mariagóte Gesteira, Federal University of Rio de Janeiro, Rio de Janeiro, Brazil

^c Onco-Haematology Section, Protontherapy Hospital da Criança Ltda, Rio de Janeiro, Brazil

^d Haematology Unit, Hospital do Câncer 1, Instituto Nacional de Câncer - INCA, Rio de Janeiro, Brazil

^e Flow Cytometry Laboratory, Amaral Carvalho Foundation, Jati, SP, Brazil

^f Sobin Medicina Diagnóstica, Federal District, Brasília, Brazil

^g Paediatric Oncology Unit, Instituto de Medicina Integral Prof Fernando Figueira, Recife, PE, Brazil

^h Onco-Haematology Section, Instituto Estadual de Hematologia Arthur Siqueira Cavalcanti, Rio de Janeiro, Brazil

ⁱ Department of Paediatrics, Children's Hospital, John Radcliffe Hospital and MRC Weatherall Institute of Molecular Medicine - WIMM, University of Oxford, Oxford, UK



ARTICLE INFO

Keywords:
CRLF2, IKZF1, Gene expression
Gene deletions
Outcome
B-ALL

ABSTRACT

Cytokine Receptor-Like Factor 2 (CRLF2) overexpression occurs in 5-15% of B-cell precursor acute lymphoblastic leukaemia (B-ALL). In ~50% of these cases, the mechanisms underlying this dysregulation are unknown. IKAROS Family Zinc Finger 1 (IKZF1) is a possible candidate to play a role in this dysregulation since it binds to the CRLF2 promoter region and suppresses its expression. We hypothesised that IKZF1 loss of function, caused by deletions or its short isoforms expression, could be associated with CRLF2 overexpression in B-ALL. A total of 131 paediatric and adult patients and 7 B-ALL cell lines were analysed to investigate the presence of IKZF1 deletions and its splicing isoforms expression levels, the presence of CRLF2 rearrangements or mutations, CRLF2 expression and JAK2 mutations. Overall survival analyses were performed according to the CRLF2 and IKZF1 subgroups. Our analyses showed that 25.2% of patients exhibited CRLF2 overexpression (CRLF2-high). CRLF2-high was associated with the presence of IKZF1 deletions (IKZF1del, $p = 0.001$), particularly with those resulting in dominant-negative isoforms ($p = 0.006$). Moreover, CRLF2 expression was higher in paediatric samples with high loads of the short isoform IK4 ($p = 0.011$). It was also associated with the occurrence of the IKZF1 plus subgroup ($p = 0.004$). Furthermore, patients with CRLF2-high/IKZF1del had a poorer prognosis in the RELL05 protocol ($p = 0.067$, 36.1 months, 95%CI 0.0-85.9) and adult cohort ($p = 0.094$, 29.7 months, 95%CI 11.8-47.5). In this study, we show that IKZF1 status is associated with CRLF2-high and dismal outcomes in B-ALL patients regardless of age.

Introduction

CRLF2 (cytokine receptor factor 2) overexpression (CRLF2-high) is a

marker of poor prognosis in acute lymphoblastic leukaemia (ALL). Previous studies demonstrated that patients with CRLF2-high have worse event-free survival with a higher cumulative incidence of relapse

* Corresponding authors at: Division of Clinical Research, Research Centre, Instituto Nacional de Câncer - INCA, Rua André Cavalcanti, 37, 3^o floor, Rio de Janeiro 20231050, Brazil.

E-mail addresses: mmansur@inca.gov.br (M.B. Mansur), memerenciano@inca.gov.br (M. Emerenciano).

¹ These two authors share first authorship.

² These authors contributed equally to this work.

<https://doi.org/10.1016/j.tranon.2021.101291>

Received 9 August 2021; Received in revised form 29 October 2021; Accepted 19 November 2021

This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).