

**CLASSIFICAÇÃO DE RISCO PELA DOENÇA RESIDUAL MÍNIMA
EM PACIENTES PEDIÁTRICOS COM LEUCEMIA LINFOIDE
AGUDA: HOSPITALIZAÇÕES NÃO PROGRAMADAS NA INDUÇÃO
DO TRATAMENTO E DESFECHOS CLÍNICOS**

MINIMAL RESIDUAL DISEASE CLASSIFICATION IN PEDIATRIC
PATIENTS WITH ACUTE LYMPHOBLASTIC LEUKEMIA:
INVOLUNTARY COMMITMENT IN INDUCTION AND CLINICAL
OUTCOME

Felipe Borges Peres¹ Heitor Teixeira Borges¹ Júlia Peres de Freitas² Maria Júlia Gonçalves de Mello³ Mecneide Mendes Lins³.

1- Faculdade Pernambucana de Saúde. Recife, PE, Brasil.

2- Faculdade de Ciências Médicas UPE, Recife, PE, Brasil.

3- Instituto de Medicina Integral Prof. Fernando Figueira (IMIP). Rua dos Coelho, 300.

Reconhecimento do apoio ao estudante: Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico – CNPq através do Programa Institucional de Bolsas de Iniciação Científica (PIBIC).

Autor correspondente: Felipe Borges Peres

E-mail: felipe.bperes@hotmail.com

Os autores negam quaisquer conflitos de interesses no desenvolvimento desta pesquisa.

RESUMO

Objetivo: Analisar evolução clínica e hospitalizações não programadas de crianças com Leucemia Linfóide Aguda (LLA) de acordo com classificação pela doença residual mínima no Dia 19 do tratamento (DRM-D19). **Método:** Coorte retrospectivo incluindo menores de 18 anos com LLA acompanhados na Oncologia Pediátrica do Instituto Medicina Integral Prof. Fernando Figueira, no período de 2011 a 2018 que realizaram investigação de DRM-D19. A descrição da amostra envolveu dados sócio-demográficos e clínicos. Os desfechos estudados foram hospitalizações não programadas durante a indução do tratamento, recidivas e óbito. Análises realizadas no STATA 13.1 envolveram teste t de Student e qui-quadrado de associação. **Resultados:** Das 324 crianças com LLA, 273 (84,3%) eram LLA-B e 51 (15,7%) LLA-T. Ocorreram durante a indução 152 hospitalizações não programadas, em 87 (69%) dos 126 pacientes avaliados. Houve diferença estatisticamente significativa entre a classificação de risco especial e as classificações risco intermediário e alto risco ao comparar a média de hospitalizações não programadas na indução para pacientes com LLA-B. **Conclusões:** importante avaliar frequentemente os protocolos quimioterápicos afim de reduzir as complicações decorrentes do tratamento e aumentar a sobrevida. Uma sugestão válida seria acrescentar uma nova avaliação da DRM ao final da indução para acompanhar a eficiência do tratamento, especialmente para pacientes estadeados como risco intermediário e alto risco.

Palavras-chave: Doença Residual Mínima; Leucemia Linfóide Aguda; Internação Involuntária; Indução da Remissão; Crianças;

ABSTRACT

Objectives: To evaluate the clinical course and unscheduled hospitalizations of children with Acute Lymphoid Leukemia (ALL) according to the classification for Minimal Residual Disease (MRD) on Day 19 of treatment. **Methods:** Retrospective cohort including patients under 18 years of age with ALL monitored at the Pediatric Oncology of Instituto Medicina Integral Prof. Fernando Figueira, in the period from 2011 to 2018 who carried out research for MRD on day 19. The observed clinical variable involved socio-demographic and clinical data. The studied outcomes were involuntary commitment during treatment induction, recurrences and death. The analyzes were performed on STATA 13.1 and involved t Student test and chi-square of association when relevant. **Results:** Of the 324 children with ALL, 273 (84.3%) were B-cells ALL and 51 (15.7%) T-cells ALL. During the induction, 152 non-hospitalizations occurred programmed in 87 (69%) of the 126 patients obtained. The statistical analysis carried out a difference regarding the special risk classification and the intermediate-risk and high-risk classifications when comparing the mean of involuntary commitment in induction for patients with B-cell ALL. **Conclusions:** It is crucial to frequently evaluate chemotherapy protocols to reduce complications resulting from treatment and increase survival. A valid suggestion would be to add a new evaluation of MRD at the end of the induction to monitor the effectiveness of the treatment, especially for patients staged as intermediate risk and high risk.

Key-words: Minimal Residual Disease; Acute Lymphoblastic Leukemia; Involuntary Commitment; Remission Induction; Children

I. INTRODUÇÃO

A Doença Residual Mínima (DRM) demonstrou ser o principal marcador prognóstico da Leucemia Linfóide Aguda (LLA) em crianças para obter uma conduta terapêutica adequada e otimizada. É importante investigar a evolução clínica de acordo com a DRM para ajustes terapêuticos no tratamento a fim de reduzir a morbidade com menor número de hospitalizações, recidivas e óbitos.^{1, 2, 3, 4}

A LLA é a neoplasia mais frequente na população pediátrica representando 30 a 35% de todas as neoplasias malignas e possui um pico de incidência entre 2 a 5 anos de idade.^{1, 5} A incidência é um pouco mais elevada no sexo masculino e na raça branca.^{6, 7} Um estudo de base populacional em Recife, envolvendo os anos de 1998 a 2007, demonstrou que a taxa de incidência ajustada por idade de todas as leucemias foi 41,1/milhão, sendo 27,1/milhão referentes a LLA. A sobrevivência populacional em 5 anos destes pacientes com LLA foi 76,5% no mesmo período de seguimento.⁸

No momento do diagnóstico, alguns fatores como idade e número total de leucócitos no sangue periférico são utilizados para estratificar pacientes com LLA como alto ou baixo risco de recidiva da doença. Essa classificação de risco é de fundamental importância para a orientação terapêutica inicial.^{2, 5} Pacientes com idade < 1 ou ≥ 10 anos, hiperleucocitose ($\geq 50 \times 10^9/L$), sexo masculino, imunofenotipagem com linhagem T e raça negra ou hispânica são fatores associados a um pior prognóstico.^{1, 7, 9}

Uma vez iniciado o protocolo terapêutico, a investigação da DRM fornece subsídios sobre a resposta inicial ao tratamento. A DRM refere-se à detecção de blastos leucêmicos no sangue periférico ou na medula óssea, com níveis abaixo do limite inferior de detecção morfológica pela microscopia óptica.¹⁰ Para detectar essa quantidade de células leucêmicas residuais, alguns métodos como a citometria de fluxo, rearranjos gênicos do receptor de células T e a reação de cadeia polimerase (PCR) são bastante utilizados.^{1, 2, 5, 11, 12} O método simplificado de citometria de fluxo utiliza um

painel restrito de anticorpos, possibilitando a avaliação da DRM no dia 19 (D19) da indução sendo validado e factível para países com recursos limitados e é utilizado no serviço de Oncologia Pediátrica do Instituto de Medicina Integral Prof. Fernando Figueira (IMIP).¹³

De acordo com o protocolo terapêutico utilizado no IMIP, os pacientes são classificados provisoriamente pelos critérios do *National Cancer Institute* (NCI), avaliando a idade e leucometria, em baixo e alto risco de recidiva. Posteriormente, quando a DRM do D19 (DRM-D19) é avaliada, é definido o estadiamento final de risco, classificando os pacientes como risco especial, intermediário ou alto risco.^{3, 6, 7, 13, 14}

A literatura mostra que pacientes com baixo risco têm resultados excelentes com sobrevida global acima de 95% em 10 anos. Questiona-se a possibilidade de estratificar novos subgrupos para os pacientes com DRM positiva para avaliar a possibilidade de ajustes da quimioterapia para melhorar a sobrevida global e livre de doença. No nosso serviço, o grupo classificado como intermediário teve sobrevida acima de 80%, porém os pacientes que apresentaram DRM-D19 mais próxima do valor negativo tiveram sobrevida significativamente melhor que o restante, apesar de todos pertencerem ao risco intermediário. Esse grupo poderia ser beneficiado de ajustes adicionais no protocolo.^{2, 15}

O objetivo desse estudo foi analisar as características sociodemográficas, internamentos não programados na indução e a evolução, por grupo e subgrupos definidos pela DRM-D19 no início do tratamento.^{13, 15, 16}

II. MÉTODOS

Estudo de coorte não concorrente (retrospectivo), envolvendo pacientes pediátricos acompanhados no período de novembro de 2011 a dezembro de 2018, na unidade de Oncologia Pediátrica do Instituto de Medicina Integral Professor Fernando Figueira (IMIP). O IMIP, hospital quaternário que atende exclusivamente pacientes do

Sistema Único de Saúde, é referência para o diagnóstico e tratamento das crianças com câncer no nordeste do Brasil.

Foram elegíveis os pacientes admitidos com diagnóstico de LLA, e excluídas as crianças que iniciaram tratamento ou foram transferidas para outro serviço e aqueles que não realizaram investigação para DRM no D19.

Os pacientes foram identificados em banco de dados e os dados obtidos através da revisão dos prontuários médicos.

Para caracterizar a amostra foram coletadas as características epidemiológicas e biológicas (idade no momento diagnóstico, sexo, cor, presença de Síndrome de Down) do total de pacientes e de cada subtipo pela imunofenotipagem (LLA-B ou LLA-T). A idade no momento do diagnóstico foi categorizada para a análise em quatro faixas etárias: menores de um ano, de um a 9, de 10 a 14 e maior ou igual a 15 anos.

Considerando os critérios do grupo NCI, os pacientes foram estadeados provisoriamente como baixo e alto risco de recidivas. Pacientes entre 1 e 10 anos, com LLA de células B, sem doença do SNC ou testicular, sem fatores biológicos adversos são classificados ao diagnóstico como baixo risco inicial.

Levando em consideração a principal variável exploratória para esse estudo (valor da Doença Residual Mínima), os pacientes LLA-B foram divididos em três grupos de estadiamento final: risco especial, risco intermediário e alto risco. As crianças classificadas provisoriamente como de baixo risco com DRM negativa ($<0,01\%$), no D19 foram classificadas como risco especial, apresentando muito baixo risco de recidiva e necessitando de um tratamento quimioterápico menos intensivo. Crianças de baixo risco provisório, mas com DRM positiva ($\geq 0,01\%$ e $<5\%$) no D19 foram classificadas como risco intermediário. Aqueles que no D19 tinham DRM $\geq 5\%$ na classificação final passam a ser considerados como grupo de alto risco. Os pacientes classificados inicialmente como alto risco, (idade < 1 ou > 10 anos, LLA-T, presença de doença do SNC e/ou testicular) permanecerão alto risco independente do valor da

DRM-D19. Todos os pacientes LLA-T foram classificados como alto risco independentemente do valor da DRM-D19.

Os desfechos estudados foram remissão completa, término do tratamento, recidiva, hospitalização não planejada e óbito. A remissão completa corresponde ao desaparecimento da manifestação clínica de leucemia e esfregaço da medula óssea com restauração da hematopoiese normal com $< 5\%$ de blastos e sangue periférico com mais de 1500 neutrófilos e de 100.000 plaquetas. A recidiva, compreendendo o tipo e local assim como os óbitos foram avaliados até fevereiro de 2020. Também foram assinalados em que fase do tratamento ocorreram os óbitos.^{15, 17}

Considerou-se hospitalização não planejada, ou internamentos não voluntários, as urgências médicas por complicação do tratamento durante a indução. Na evolução dos pacientes admitidos a partir de 11 de abril de 2015 foram avaliados a presença e o total dessas hospitalizações e os diagnósticos assinalados nos prontuários foram neutropenia febril, neutropenia febril com sinais localizatórios, sepse e outros. Considerou-se neutropenia febril, quando o paciente apresentou temperatura axilar $\geq 38,0^{\circ}\text{C}$ e neutropenia (contagem de neutrófilos < 500 células/mm³) sem localização da infecção. Nos casos de sepse, foram considerados os principais microorganismos isolados nas hemoculturas.¹⁶

Os dados foram digitados a partir dos formulários em planilha Excel, corrigindo-se eventuais erros e inconsistências durante a análise exploratória. O banco específico foi analisado no STATA 13.1. Na parte descritiva envolvendo os fatores demográficos, biológicos e clínicos foram usadas, quando pertinente, medidas de tendência central e de dispersão (média, desvio-padrão, mediana e intervalo interquartil) para as variáveis contínuas e proporções para as variáveis categóricas. Levando em consideração o tipo de variável e os grupos estudados, foram comparadas as médias utilizando o teste t de Student e o qui-quadrado de associação para comparação entre as proporções considerando-se significativo o valor de $p < 0,05$.

O estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética e Pesquisa do IMIP, sob o número do protocolo de aprovação 1765319.2.0000.5201 tendo sido obtido dispensa do Termo de Consentimento (TCLE) e/ou do Termo de Assentimento Livre Esclarecido (TALE).

III. RESULTADOS

O estudo envolveu 324 crianças diagnosticadas com LLA no período de 2011 a 2018, das quais 58,3% foram do sexo masculino e 42,6% eram pardos. A idade variou de 1,3 meses a 17,5 anos, média 6,5 e desvio-padrão $\pm 4,3$; mediana de 5,0 e intervalo interquartil de 3,2 a 9,7 anos. Predominaram crianças na faixa etária de 1 a 9 anos (75,3%). Em relação ao subtipo da leucemia, 273 (84,3%) foram diagnosticadas com LLA-B e 51 (15,7%) com LLA-T. A incidência por ano das crianças diagnosticadas com LLA e de cada grupo está descrita na Figura 1.

As principais características clínico-epidemiológicas, dados laboratoriais como hemograma, blastos no sangue periférico no momento do diagnóstico, imunofenotipagem e biologia molecular estão descritas na tabela 1. Foram classificados como diploide 79,7% dos pacientes de LLA-B. De acordo com a biologia molecular a alteração genética mais frequente foi a t(12,21), correspondendo a 23,2% para as leucemias B.

A tabela 2 apresenta a classificação de risco provisório de acordo com os critérios do grupo NCI, os valores da DRM do D-28 e D-49 assim como a classificação final de risco, realizada por meio dos critérios NCI e pelo valor da DRM-D19. Na admissão 31,9% dos pacientes com LLA-B foram classificados como alto risco inicial, devido à idade < 1 ou > 10 anos ou à uma hiperleucocitose. Dentre as 185 crianças com LLA-B que foram inicialmente classificadas como baixo risco, 10 (5,4%) passaram a ter um alto risco de recidiva depois de realizar a DRM-D19. Apresentaram DRM-D19 negativa 83,0% dos pacientes com LLA-T. Entre os pacientes LLA-B classificados como risco especial, 97,3% apresentaram DRM-D28 negativa e 6,8% dos pacientes com LLA-T apresentaram resultado positivo na DRM-D49.

A evolução clínica compreendendo a distribuição de frequência de pacientes que entraram em remissão completa, finalizaram o tratamento, tiveram recidiva incluindo o tipo e o local da mesma assim como os óbitos que ocorreram na indução ou após remissão completa estão apresentados na tabela 2.

Evoluíram para remissão completa 315 dos 324 pacientes (97,2%), dos quais 22 (7,0%) apresentaram recidiva e um deles recidivou duas vezes (ambas recidivas foram combinadas do tipo medula óssea e outras topografias). Ocorreram 29 óbitos (8,9%) durante o tratamento, sendo que 9 dos 324 (2,8%) faleceram antes da remissão completa. Dentre os 20 pacientes com LLA-B que faleceram após a remissão completa, 10 foram a óbito depois de terem recidiva. Quase metade (47,1%) dos participantes já haviam concluído o tratamento no período em que foram analisados os prontuários.

Ocorreram durante a indução 152 hospitalizações não programadas, em 87 (69%) dos 126 pacientes avaliados (Tabela 3). O número de internamentos não programados por paciente variou de 1 a 4, porém a maior parte (47,1%) teve apenas 1 internamento na indução. A média da duração da hospitalização por paciente na indução foi 12,3 dias para LLA-B e 14,5 dias para LLA-T.

A neutropenia febril foi a principal causa de hospitalização não programada na indução, totalizando 82 internamentos (54,7%). Outras causas comuns foram sepse (16%) e neutropenia febril com sinais localizatórios (7,3%). Entre os internamentos por sepse, observou-se uma prevalência de bactérias Gram positivas (33,3%) em relação às Gram-negativas (25,0%). Detalhes sobre os pacientes que foram analisados os internamentos podem ser encontrados na tabela 3.

Para LLA-B houve uma diferença estaticamente significativa entre a classificação de risco especial e as classificações risco intermediário e alto risco ao comparar a média de hospitalizações não programadas na indução. Em relação ao número total de pacientes com hospitalizações não programadas na indução e a classificação final de risco, não foram observadas diferenças estatisticamente relevantes (tabela 4).

IV. DISCUSSÃO

O atual estudo analisou os internamentos por complicação na indução de pacientes pediátricos tratados de acordo com o protocolo RE-LLA no Instituto de Medicina Integral Professor Fernando Figueira (IMIP). A média do total de hospitalizações não programadas na indução de pacientes LLA-B classificados como risco especial foi estatisticamente menor do que às daqueles classificados como risco intermediário e alto risco pela classificação NCI+DRM. A frequência de pacientes com hospitalizações não programadas na indução também foi menor nos pacientes de risco especial, embora não tenha sido evidenciada diferença estatisticamente significativa na comparação dos diferentes grupos de risco no estadiamento final. Esse resultado já era esperado visto que o risco especial recebe um tratamento com menor toxicidade.¹⁵

Nesse estudo, maior número de crianças com diagnóstico de LLA estavam na faixa etária de 1 a 9 anos, sobretudo a grande maioria dos pacientes com LLA-B. Também ocorreu predomínio da LLA-T entre crianças com 1 a 9 anos mas essa frequência relativa foi quase igual a observada na faixa entre 10 e 14 anos. Achados da literatura demonstram média e grupos de idade semelhantes a este estudo, todavia, divergem ao demonstrarem importante prevalência em menores de 5 anos. O sexo masculino demonstrou discreto predomínio, o que era esperado pois é relatado de forma semelhante na maior parte dos estudos.^{14, 19, 20, 21}

Apesar do risco de uma criança com síndrome de Down ter leucemia ser de 15 a 20% maior do que as crianças sem a síndrome, a frequência de crianças com Down nesta amostra foi baixa. Isso deve-se à baixa incidência de síndrome de Down na população, além de que, a mesma possui maior associação com a leucemia do tipo mieloide megacarioblástica.^{22, 23}

Com relação ao comprometimento sistema nervoso central (SNC) pela leucemia, observamos que a maioria das crianças tinham LCR normal ao diagnóstico. Houve uma maior associação de acometimento do SNC nas crianças com leucemia de células T, o que está de acordo com a literatura.^{14, 20, 21}

A distribuição de pacientes entre as leucemias linfóides agudas foi heterogênea, com predominância acentuada de LLA-B. A maioria dos pacientes tiveram biologia molecular negativa, porém, quando esta foi positiva, a mais prevalente para LLA-B foi a t(12;21), o que é condizente com a literatura. Essa translocação também foi mais relatada nas crianças de 1 a 9 anos com baixo risco inicial. Um outro estudo do estado de Pernambuco também demonstrou uma predileção para a translocação t(12,21) no caso de biologia molecular positiva em crianças com LLA-B.^{17,24}

Na admissão, a maioria dos pacientes com LLA-B foram classificados como baixo risco de recidivas. Esses passaram a ser, em ordem decrescente, risco intermediário, risco especial e alto risco quando realizaram a DRM-D19. Outro estudo realizado no mesmo hospital, porém envolvendo pacientes admitidos anteriormente demonstrou um padrão de distribuição bastante semelhante, especialmente em relação ao risco provisório.¹⁵

Evoluíram para remissão completa a grande maioria dos pacientes desse estudo, além disso, a taxa de recidiva e óbito foram baixas e menos de 3% dos pacientes faleceram durante o tratamento antes da remissão completa. Esses valores assemelharam-se ao de países desenvolvidos.^{4, 25, 26} Dentre as recidivas, medula óssea isolada e medula óssea associada a SNC ou testículos foram as mais frequentes, em concordância com a literatura.^{17,18}

Tratando-se de hospitalizações não programadas na indução, a neutropenia febril destacou-se como causa mais frequente. Na literatura, a mesma foi citada como um dos principais efeitos de toxicidade quimioterápica. Sepses documentada também foi evidenciada como causa de internação não programada, com a maior prevalência de agentes Gram positivos, bem como encontrado em outros estudos.³ Além disso, a literatura aponta que as doenças infecciosas são a principal causa de mortalidade na indução.^{18,27}

Esse estudo demonstra a importância da avaliação frequente nos protocolos quimioterápicos com a finalidade de reduzir as complicações decorrente do tratamento e aumentar a sobrevida. Uma sugestão válida seria acrescentar mais um ponto de avaliação da

DRM ao final da indução, especialmente para os pacientes estadeados como risco intermediário e alto risco.

V. AGRADECIMENTOS

Aos funcionários do ambulatório de Oncologia Pediátrica e do CientíficaLAB do Instituto de Medicina Integral Prof. Fernando Figueira (IMIP) e ao Programa Institucional de Bolsas de Iniciação Científica – CNPq/ IMIP.

VI. REFERÊNCIAS

1. Hiroto IMG, Charles GM. Acute lymphoblastic leukemia. *Lancet*. 2013; 381: 1943-55
2. Borowitz MJ, Devidas M, Hunger SP, Bowman WP, Carroll AJ, Carroll WL. Clinical significance of minimal residual disease in childhood acute lymphoblastic leukemia and its relationship to other prognostic factors: a Children's Oncology Group Study. *BLOOD*. 2008. 111 (S12): 5477-485.
3. Horton TM, Whitlock JA, Lu X, O'Brien MM, Borowitz MJ. Meenakshi Devidas et al. Bortezomib reinduction chemotherapy in high- risk ALL in first relapse: a report from the Children's Oncology Group. *British Society for Haematology and John Wiley & Sons Ltd*. 2019. 186: 274-285
4. Ribeira J, Granada I, Morgades M, Vives S, Genescà E, Gonzàles C. The poor prognosis of low hypodiploidy in adults with B-cell precursor acute lymphoblastic leukaemia is restricted to older adults and elderly patients. *British Society for Haematology and John Wiley & Sons Ltd*. 2019. 186: 263-268.
5. Terwilliger T, Abdul-Hay M. Acute lymphoblastic leukemia: a comprehensive review and 2017 update. *Blood Cancer Journal*. 2017. [acesso em 20 mar 2019]. Disponível em: <https://www.nature.com/articles/bcj201753.pdf>
6. Brasil. Ministério da Saúde. Instituto Nacional do Câncer. 2009.[acesso em 20 mar 2019]. Disponível em: http://bvsm.sau.de.gov.br/bvs/publicacoes/inca/Avaliacao_epidemiologica_das_leucemias_linfoblasticas_em_pa.pdf
7. PDQ Pediatric Treatment Editorial Board. Childhood Acute Lymphoblastic Leukemia Treatment (PDQ®). 2019. [acesso em 2 mai 2019] Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK65763/>
8. Howard SC, Pedrosa M, Lins M, Pedrosa A, Pui CH, Ribeiro RC. Establishment of a Pediatric Oncology Program and Outcomes of Childhood Acute Lymphoblastic Leukemia in a Resource-Poor Area. *JAMA (Chicago)*. 2004. 291 (S20): 2471-475.

9. Bongiovanni D, Saccomani V, Piovani E. Aberrant Signaling Pathways in T-Cell Acute Lymphoblastic Leukemia. *International journal of molecular sciences*. 2017. [acesso em 30 mar 2019] Disponível em: <https://www.mdpi.com/1422-0067/18/9/1904>
10. Chatterjee BT, Somasundaram LCV. Flow cytometric detection of minimal residual disease in B-lineage acute lymphoblastic leukemia by using “MRD lite” panel. *Medical Journal, Armed Forces India*. 2017.73 (S1): 54–57.
11. Malec M, Björklund E, Söderhäll S, Mazur J, Sjögren AM, Pisa P. Flow cytometry and allele-specific oligonucleotide PCR are equally effective in detection of minimal residual disease in ALL. *Leukemia*. 2001.15:716-727
12. Ravandi F, Jorgensen JL, Thomas DA, et al. Detection of MRD may predict the outcome of patients with Philadelphia chromosome-positive ALL treated with tyrosine kinase inhibitors plus chemotherapy. *Blood*. 2013. 122(S7):1214–221.
13. Pedrosa F, Shaikh F, Riveira G, Ribeiro R, Qaddoumi I. The Impact of Prospective Telemedicine Implementation in the Management of Childhood Acute Lymphoblastic Leukemia in Recife, Brazil. 2017. [acesso em 30 mar 2019] Disponível em: <https://www.liebertpub.com/doi/10.1089/tmj.2016.0273>
14. Lopes BA, Meyer C, Barbosa TC, Poubel CP, Mansur MB, Duployez N. IKZF1 Deletions with COBLB breakpoints Are Not Driven by RAG-Mediated Recombination Events in Acute Lymphoblastic Leukemia. *Translational Oncology*. 2019. 12 (S5): 726-32
15. Klaassen ILM, Lauw MN, Fiocco M, Sluis IM, Pieters R. Venous thromboembolism in a large cohort of children with acute lymphoblastic leukemia: Risk factors and effect on prognosis. *Res Pract Thromb Haemost*. 2019. 3 (S2): 234-41
16. Sartelli M, Mckimm J, Bakar MA. Health care-associated infections – an overview. 2018. 2321–33
17. Lins M, Mello MJ, Santos M. Epidemiological Profile, Incidence, Mortality, and Survival of Children and Adolescents Diagnosed with Leukemia in Pernambuco, Brazil.–

- BVS-943735. 2017 [Acesso em 14 jul 2020] Disponível em:
<https://pesquisa.bvsalud.org/portal/resource/pt/sus-36453>
18. Silva FF, Latorre MRDO. Sobrevida das leucemias linfoides agudas em crianças no Município de São Paulo, Brasil. *Cad. Saúde Pública*. 2020. [acesso em 10 jul 2020]. Disponível em: <https://doi.org/10.1590/0102-311x00008019>
19. Sousa DWL, Ferreira FVA, Félix FHC, Lopes MVO. Acute lymphoblastic leukemia in children and adolescents: prognostic factors and analysis of survival. *Rev. Bras. Hematol. Hemoter.* [Internet]. 2015. [Acesso em 14 jul 2020] Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1016/j.bjhh.2015.03.009>
20. Li CK, Chik KW, Ha SY, Lee AC, Yuen HL, Ling SC, Lee V, Chan GC, Shing MM, Chan LC, Ng MH. Improved outcome of acute lymphoblastic leukaemia treated by delayed intensification in Hong Kong children: HKALL97 study. *Hong Kong Med J*. 2006. 12(1): 33-9.
21. Jovanovska A, Martinova K, Kocheva S, Trajkova-Antevska Z, Coneska-Jovanova B, PanovskaStavridis I, Stankovikj S, Trajkova S, Dimovski A. Clinical Significance of Minimal Residual Disease at the End of Remission Induction Therapy in Childhood Acute Lymphoblastic Leukemia. *Open Access Maced J Med Sci*. 2019 Sep 15; 7(17):2818-2823. <https://doi.org/10.3889/oamjms.2019.752>.
22. Yeoh AE, Ariffin H, Chai EL, Kwok CS, Chan YH, Ponnudurai K, et al. Minimal residual disease-guided treatment deintensification for children with acute lymphoblastic leukemia: results from the Malaysia-Singapore acute lymphoblastic leukemia 2003 study. *J Clin Oncol*. 2012; 30(19):2384-92. <https://doi.org/10.1200/JCO.2011.40.5936> PMID:22614971
23. Zubizarreta P, Felice S, Alfaro E, Fraquelli L, Casak S, Cygler A, et al. Acute myelogenous leukemia in Down' s syndrome: report of a single pediatric institution using a BFM treatment strategy. 1998. (S22) 465-72.

24. Smith E, Mullighan C, Onciu M, Behm F, Raimondi S, Cheng C et al. Early T-cell precursor leukaemia: a subtype of very high-risk acute lymphoblastic leukaemia. *Lancet Oncol.* 2009. 10 (S2): 147-156.
25. Rowe JM, Buck G, Burnett AK, Chopra R, Wiernik PH, Richards SM, Lazarus HM, Franklin IM, Litzow MR, Ciobanu N, Prentice HG, Durrant J, Tallman MS, Goldstone AH; ECOG; MRC/NCRI Adult Leukemia Working Party. Induction therapy for adults with acute lymphoblastic leukemia: results of more than 1500 patients from the international ALL trial: MRC UKALL XII/ECOG E2993. *Blood.* 2005. 106(12): 3760-7.
26. Yeoh AE, Ariffin H, Chai EL, Kwok CS, Chan YH, Ponnudurai K, Campana D, Tan PL, Chan MY, Kham SK, Chong LA, Tan AM, Lin HP, Quah TC. Minimal residual disease-guided treatment deintensification for children with acute lymphoblastic leukemia: results from the Malaysia-Singapore acute lymphoblastic leukemia 2003 study. *J Clin Oncol.* 2012. 30(S19): 2384-92
27. Abdelmabood S, Fouda AE, Boujettif F, Mansour A. Desfechos do tratamento de crianças com leucemia linfoblástica aguda em um país em desenvolvimento de renda média: altas taxas de mortalidade, recidivas precoces e baixa sobrevida. *J. Pediatr.* 2020 [acesso em 02 out 2020]. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jpmed.2018.07.013>.

Tabela 1 – Características epidemiológicas, clínicas e dados laboratoriais de 324 pacientes com Leucemia Linfóide Aguda (LLA) de acordo com o subtipo de leucemia admitidos no serviço de oncologia pediátrica do IMIP, Recife, 2011–2018.

Variáveis	Todos N (%)	Leucemia B N (%)	Leucemia T N (%)
Total de pacientes	324	273 (84,3)	51 (15,7)
Idade no diagnóstico (anos)			
• < 1	5 (1,5)	4 (1,5)	1 (2,0)
• 1 a 9	244 (75,3)	221 (81,0)	23 (45,1)
• 10 a 14	63 (19,4)	42 (15,4)	21 (41,2)
• ≥ 15	12 (3,7)	6 (2,2)	6 (11,76)
Sexo			
• Masculino	189 (58,3)	153 (56,0)	36 (70,6)
• Feminino	135 (41,7)	120 (44,0)	15 (29,4)
Cor			
• Branca	69 (21,3)	64 (23,4)	5 (9,8)
• Preta	5 (1,54)	5 (1,8)	-
• Parda	138 (42,6)	106 (38,8)	32 (62,8)
• Indígena	1 (0,3)	1 (0,4)	-
• Amarela	2 (0,6)	2 (0,7)	-
• Sem Informações	109 (33,6)	95 (34,8)	14 (27,5)
Síndrome de Down			
• Sim	5 (1,5)	3 (1,0)	2 (3,9)
• Não	319 (98,5)	270 (98,9)	49 (96,1)
Acometimento do Sistema Nervoso Central (SNC)			
• SNC 1	272 (84,0)	234 (85,7)	38 (74,5)
• Punção Traumática (PT)	26 (8,0)	21 (7,7)	5 (9,8)
• SNC 2	12 (3,7)	8 (2,9)	4 (7,8)
• SNC 3	7 (2,2)	3 (1,1)	4 (7,8)
• Sem informação	7 (2,2)	7 (2,6)	-
Hemograma			
• Leucócitos	N=313	N=263	N=50
▪ Extremos	500 a 578.000	500 a 298.000	1.500 a 578.000
▪ Média ± desvio padrão	42.192 ± 74.637	25.232 ± 41.095	131.402 ± 129.523
▪ Mediana (intervalo interquartil)	10.600 (4.200 a 49.800)	7.900 (3.900 a 23.700)	88.000 (39.900 a 166.400)
• Hemoglobina (Hb)	N=144	N=125	N=19
▪ Extremos	2,9 a 15,8	2,9 a 13,2	4,3 a 15,8
▪ Média ± desvio padrão	7,9 ± 2,4	7,6 ± 2,2	10,2 ± 2,8
▪ Mediana (intervalo interquartil)	7,9 (6,3 a 9,5)	7,7 (6,1 a 9,0)	10,4 (8,5 a 12,0)
• Plaquetas	N=145	N=126	N=19
▪ Extremos	2.000 a 524.000	2.000 a 524.000	13.000 a 368.000
▪ Média ± desvio padrão	96.705 ± 108.631	99.232 ± 112.177	79.947 ± 81.724
▪ Mediana (intervalo interquartil)	51.000 (27.000 a 125.000)	48.000 (25.000 a 130.000)	52.000 (35.000 a 100.00)
Blastos no sangue periférico (%)	N=303	N=255	N=48
▪ Extremos	0 a 95	0 a 95	2 a 94
▪ Média ± desvio padrão	47,4 ± 29,8	43,4 ± 29,0	68,4 ± 24,4
▪ Mediana (intervalo interquartil)	50 (18 a 74)	46 (15 a 69)	75,5 (62,5 a 86,0)

Tabela 1 (continuação) – Características epidemiológicas, clínicas e dados laboratoriais de 324 pacientes com Leucemia Linfóide Aguda (LLA) de acordo com o subtipo de leucemia admitidos no serviço de oncologia pediátrica do IMIP, Recife, 2011–2018.

Variáveis	Todos N (%)	LLA B N (%)	LLA T N (%)
Índice-DNA (n=217)			
• Diploide	173 (79,7)	173 (79,7)	
• Hiperdiploide	44 (20,3)	44 (20,3)	
Imunofenotipagem			
• Pré Pré B	254 (78,4)	254 (93,0)	-
• Pré B	17 (5,3)	17 (6,2)	-
• Pró B	2 (0,6)	2 (0,7)	-
• T	49 (15,1)	-	49 (96,0)
• T e B em menor proporção	1 (0,3)	-	1 (2,0)
• T (ETP)	1 (0,3)	-	1 (2,0)
CD10 (LLA pré-pré B)	n=254	n=127	-
• Negativo (<25%)	6 (2,4)	6 (4,7)	-
• Positivo (≥25%)	121 (47,6)	121 (95,3)	-
• Sem informações	127 (50,0)	-	-
Pacientes de acordo com a biologia molecular	n=322	n=272	n=50
• Negativa	235 (72,5)	188 (69,1)	47 (94,0)
• t(12;21)	63 (19,4)	63 (23,2)	-
• t(1;19)	11 (3,4)	11 (4,0)	-
• t(9;22)	6 (1,9)	6 (2,2)	-
• t(4;11)	3 (0,9)	3 (1,1)	-
• t(9;11)	1 (0,3)	1 (0,4)	-
• 1p32	1 (0,3)	-	1 (2,0)
• 1p32[del(1p)]	1 (0,3)	-	1 (2,0)
• Hox11/2	1 (0,3)	-	1 (2,0)

Tabela 2 – Classificação de risco provisório de acordo com os critérios do grupo *National-Cancer-Institute* (NCI), valores das Doenças Residuais Mínimas (DRM), classificação final de risco e evolução clínica (remissão completa, finalização do tratamento, recidivas e óbitos) de acordo com o subtipo da Leucemia Linfóide Aguda (LLA). IMIP, Recife, 2011 a 2018.

Variáveis	Todos N (%)	LLA B N (%)	LLA T N (%)
Classificação de risco provisório (NCI)			
• Baixo risco	185 (57,1)	185 (67,8)	-
• Alto risco	138 (42,6)	87 (31,9)	51 (100,0)
• Sem informação	1 (0,31)	1 (0,4)	-
Classificação de risco final (NCI+DRM-D19)		n=273	
• Especial	73 (22,5)	73 (26,7)	-
• Intermediário	100 (30,9)	100 (36,6)	-
• Alto risco	148 (45,7)	97 (35,5)	51 (100,0)
• sem informação	3 (0,9)	3 (1,1)	-
DRM D28 (pacientes em risco especial)	n=73		
• DRM negativa (<0,01%)	71 (97,3)	71 (97,3)	-
• DRM positiva (≥ 0,01)	-	-	-
• Óbito antes do D28	2 (2,7)	2 (2,7)	-
DRM D19 para LLA T	n=51	-	n=47
• DRM negativa (<1%)	39 (76,5)	-	39 (83,0)
• DRM positiva (≥ 1)	8 (15,7)	-	8 (17,0)
• Não realizada	4 (7,8)	-	-
DRM D49 (pacientes com LLA T)	n=51	-	n=44
• DRM negativa (<1%)	41 (80,4)	-	41 (93,2)
• DRM positiva (≥ 1)	3 (5,9)	-	3 (6,8)
• Não realizada	7 (13,7)	-	-
Remissão Completa	324	273	51
• Sim	315 (97,2)	266 (97,4)	49 (96,1)
• Não	9 (2,8)	7 (2,6)	2 (3,9)
Fim do Tratamento*	223	191	32
• Sim	105 (47,1)	93 (48,7)	12 (37,5)
• Não	89 (39,0)	77 (40,3)	12 (37,5)
• Óbito	29 (13,0)	21 (11,0)	8 (25,0)
Recidivas (n = 315)	315	264	51
• Sim	22 (7,0)	21 (8,0)	1 (2,0)
• Não	293 (93,0)	243 (92,0)	50 (98,0)
Tipo de Recidiva	23	22	1
• Simples	13 (56,5)	13 (59,1)	-
• Combinada	10 (43,5)	9 (40,9)	1 (100,0)
Local da recidiva	23	22	1
• Medula Óssea (MO)	11 (47,8)	11 (50,0)	-
• MO + Sistema Nervoso Central (SNC)	6 (26,1)	6 (27,3)	-
• MO + Testículos	2 (8,7)	2 (9,1)	-
• MO + Outros	2 (8,7)	1 (4,5)	1 (100,0)
• SNC	1 (4,3)	1 (4,5)	-
• Testicular	1 (4,3)	1 (4,5)	-
Óbitos (n = 29)	29 (8,9)	21 (7,7)	8 (15,7)
• Sem Remissão Completa	9 (2,8)	7 (2,9)	2 (3,9)
• Após Remissão Completa	20 (6,2)	14 (6,7)	6 (11,8)

Tabela 3 – Hospitalizações não programadas na indução de 126 pacientes pediátricos diagnosticados com Leucemia Linfóide Aguda (LLA) estratificados pelo grupo *National-Cancer-Institute* (NCI) e pela Doença Residual (DRM) no IMIP, Recife, 11 de abril de 2015 a dez-2018.

Variáveis	Todos N (%)	Leucemia B N (%)	Leucemia T N (%)
Todos os pacientes	126	108 (85,7)	18 (14,3)
Classificação de risco final (NCI+DRM-D19)			
• Especial	14 (11,1)	14 (13,0)	-
• Intermediário	54 (42,9)	54 (50,0)	-
• Alto risco	57 (45,2)	39 (36,1)	18 (100,0)
• sem informação	1 (0,8)	1 (0,9)	-
Hospitalizações não-programadas na indução			
• Sim	87 (69,0)	73 (83,9)	14 (16,1)
• Não	39 (31,0)	35 (89,7)	4 (10,3)
Número de hospitalizações não-programadas na indução (n=87)			
• 1 hospitalização	41 (47,1)	34 (82,9)	7 (17,1)
• 2 hospitalizações	30 (34,5)	25 (83,3)	5 (16,7)
• 3 hospitalizações	13 (14,9)	12 (92,3)	1 (7,7)
• 4 hospitalizações	3 (3,5)	2 (66,7)	1 (33,3)
Total de hospitalizações não-programadas na indução (n=152)			
▪ Extremos	0 a 4	0 a 4	0 a 4
▪ Média \pm desvio padrão	1,2 \pm 1,1	1,2 \pm 1,1	1,3 \pm 1,1
▪ Mediana (intervalo interquartil)	1 (0 a 2)	1 (0 a 2)	1 (0 a 2)
Dias de hospitalizações na indução			
▪ Extremos	0 a 46	0 a 46	0 a 40
▪ Média \pm desvio padrão	12,6 \pm 9,7	12,3 \pm 9,6	14,5 \pm 10,2
▪ Mediana (intervalo interquartil)	11 (5 a 17)	10 (4 a 17)	13 (7 a 18)
Causa da hospitalização não-programada			
	150		
• Neutropenia febril	82 (54,7)	-	-
• Neutropenia febril com sinais localizatórios	11 (7,3)	-	-
• Sepses	24 (16,0)	-	-
• Outros*	33 (22,0)	-	-
Agentes da sepses (24 episódios)			
• Gram negativos**	6 (25,0)	-	-
• Gram positivos***	8 (33,3)	-	-
• Fungos****	2 (8,3)	-	-
• Sem crescimento	8 (33,3)	-	-

*Outros = toxicidade à quimioterapia, celulite, crise convulsiva, IVAS ou sintomas gastrointestinais sem febre, cefaleia, tosse produtiva, hemorroida, lombalgia, rash cutâneo.

**Gram-negativo = *Enterobacter cloacae* (2), *Pseudomonas aeruginosa* (2), *Klebsiella pneumoniae* (2).

***Gram-positivo = *Staphylococcus coagulase negativo* (5); *Staphylococcus aureus* (3).

****Fungos = *Candida spp.*

Tabela 4 –Hospitalizações não programadas na indução de 126 pacientes pediátricos diagnosticados com Leucemia Linfóide Aguda (LLA), comparação entre grupos estratificados pelo *National-Cancer-Institute* (NCI) e da Doença Residual (DRM) no IMIP, Recife, 11 de abril de 2014 a dez-2018.

Número de hospitalizações não programadas na indução por estadiamento final (NCI+DRM)	Média	Extremos	Mediana
LLA-B (n=108)			
• Risco Especial	0,6 ± 0,6	0 a 2	1 (0 a 1)
• Risco Intermediário	1,2 ± 1	0 a 4	1 (0 a 2)
• Alto Risco	1,3 ± 1,2	0 a 4	1 (0 a 2)
			Valor de p*
• Risco Especial	0,6 ± 0,6	0 a 2	0,045
• Risco Intermediário	1,2 ± 1	0 a 4	
• Risco Especial	0,6 ± 0,6	0 a 2	0,0425
• Alto Risco	1,3 ± 1,2	0 a 4	
• Risco Intermediário	1,2 ± 1	0 a 4	0,690
• Alto Risco	1,3 ± 1,2	0 a 4	
LLA-T (n=18)	1,3 ± 1,1	0 a 4	1 (0 a 2)
Ocorrência de hospitalizações não programadas em pacientes com LLA-B e comparações de acordo com o estadiamento final	SIM	NÃO	Valor de p**
• Risco Especial (n=14)	8 (57,1)	6 (42,9)	0,280
• Risco Intermediário (n=54)	39 (72,2)	15 (27,8)	
• Risco Especial (n=14)	8 (57,1)	6 (42,9)	0,528
• Alto Risco (n=39)	26 (66,7)	13 (33,3)	***
• Risco Especial n (=14)	8 (57,1)	6 (42,9)	0,342
• Intermediário + Alto risco (n=93)	65 (69,9)	28 (30,1)	
• Risco Intermediário	39 (72,2)	15 (27,8)	0,567
• Alto Risco	26 (66,7)	13 (33,3)	

**Teste T de student*

** *Teste qui-quadrado*

*** *Nesse caso a diferença só não foi significativa porque a amostra foi pequena*

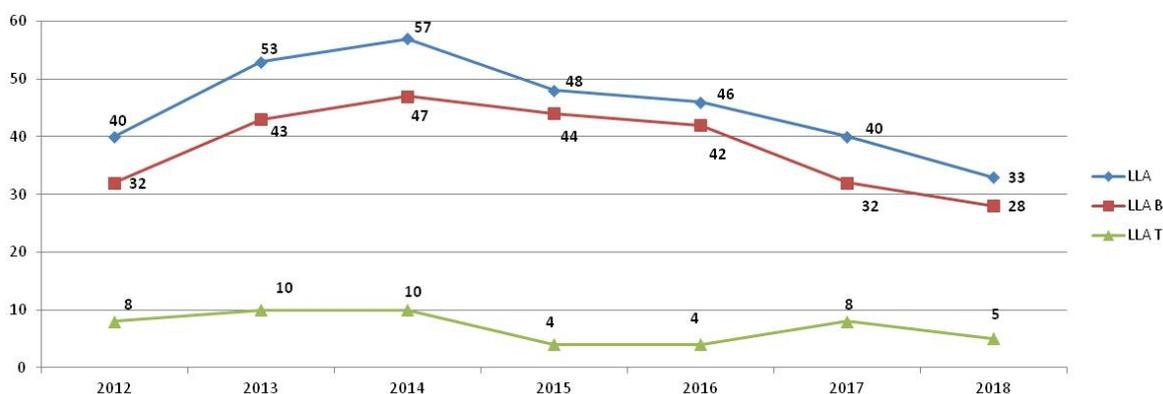


Figura 1 – Gráfico do total de crianças diagnosticadas com Leucemia Linfóide Aguda e tipos (LLA-B e LLA-T), IMIP, Recife, 2012 a 2018.