

HOSPITAL DE CLÍNICAS DE PORTO ALEGRE  
PROGRAMA DE RESIDÊNCIA MÉDICA

HENRIQUE UMPIERRE PEDROSO

**LEUCEMIA LINFOBLÁSTICA AGUDA RECAÍDA TARDIA EM CRIANÇAS:  
COORTE RETROSPECTIVA**

Porto Alegre  
2024

HENRIQUE UMPIERRE PEDROSO

**LEUCEMIA LINFOBLÁSTICA AGUDA RECAÍDA TARDIA EM CRIANÇAS:  
COORTE RETROSPECTIVA**

Trabalho de Conclusão de Residência  
apresentado ao Programa de Residência  
Médica como requisito parcial para a  
obtenção do título de especialista em  
Hematologia e Hemoterapia Pediátrica

Orientadora: Prof.<sup>a</sup> Dr.<sup>a</sup> Liane Esteves  
Daudt

Coorientadora: Prof.<sup>a</sup> Dr.<sup>a</sup> Mariana Bohns  
Michalowski

Porto Alegre

2024

## CIP - Catalogação na Publicação

Pedroso, Henrique Umpierre  
LEUCEMIA LINFOBLÁSTICA AGUDA RECAÍDA TARDIA EM  
CRIANÇAS: COORTE RETROSPECTIVA / Henrique Umpierre  
Pedroso. -- 2024.

36 f.

Orientadora: Liane Esteves Daudt.

Coorientadora: Mariana Bohns Michalowski.

Trabalho de conclusão de curso (Especialização) --  
Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Hospital de  
Clínicas de Porto Alegre, PROGRAMA DE RESIDÊNCIA  
MÉDICA, Porto Alegre, BR-RS, 2024.

1. Leucemia linfóide. 2. Recidiva. 3. Criança. I.  
Daudt, Liane Esteves, orient. II. Michalowski,  
Mariana Bohns, coorient. III. Título.

Elaborada pelo Sistema de Geração Automática de Ficha Catalográfica da UFRGS com os dados fornecidos pelo(a) autor(a).

## RESUMO

**Introdução:** a leucemia linfoblástica aguda (LLA) é o principal câncer da infância. Na literatura nacional, a taxa de cura não é superior a 70%, a despeito de melhores resultados em outros países. A recaída é a principal causa de falha do tratamento, ocorrendo em cerca de 20% dos pacientes, e é a quarta neoplasia maligna mais comum nessa faixa etária. O protocolo quimioterápico após a recaída não é bem estabelecido, sendo escolhido conforme as características da doença e do paciente, pertinentes na estratificação de risco. Ainda assim, o prognóstico é desfavorável, demonstrando a necessidade de melhor estabelecer estratégias terapêuticas adequadas para otimizar a sobrevida. Existem poucos estudos que descrevem populações com LLA recaída no nosso meio. **Objetivo:** descrever a evolução de crianças com LLA recaída, em segunda linha de tratamento, no Hospital de Clínicas de Porto Alegre. **Métodos:** estudo de retrospectivo, de coorte histórica, por amostra de conveniência. Foram recrutados pacientes com até 19 anos, em tratamento de segunda linha por LLA recaída, entre 2010 e 2023. O acesso às informações foi por meio de revisão de prontuário eletrônico. As variáveis do estudo foram idade, sexo, características da doença no primeiro diagnóstico, tempo da recaída desde a primeira remissão, local, demais características da LLA recaída e desfechos de morte e nova recaída. **Resultados:** foram analisados 12 pacientes, a maioria de sexo masculino. A recaída extramedular isolada ocorreu em 8,3% dos pacientes, enquanto 91,7% apresentou recaída com envolvimento medular. Três pacientes (25%) morreram após a primeira recaída. Seis pacientes (50%) apresentaram segunda recaída. As recaídas com envolvimento medular demonstraram tendência de pior prognóstico. Oito pacientes tiveram indicação de transplante de células-tronco hematopoiéticas (TCTH), mas somente 4 (50%) realizaram o procedimento. A sobrevida global geral foi de 33,3% em 5 anos, e a sobrevida livre de eventos foi de 25%, no mesmo período. **Conclusões:** este estudo descreve características relevantes diagnósticas e prognósticas dessa população, e os resultados apresentam tendência semelhante ao que há descrito na literatura. Existem dificuldades para o tratamento que são intrínsecas à nossa realidade, como escassez de recursos, indisponibilidade de doadores e vulnerabilidade social. É importante reconhecer o papel de estudos multicêntricos, com dados nacionais, que tornem possível compreender melhor as características dos pacientes e da doença, a fim de estabelecer novas estratégias terapêuticas.

**Palavras-chave:** Criança. Leucemia Linfoide. Recidiva.

## ABSTRACT

**Introduction:** acute lymphoblastic leukemia (ALL) is the most common childhood cancer, characterized by the uncontrolled proliferation of immature and dysfunctional leukocytes and their consequent accumulation in the bone marrow. In the national literature, the cure rate does not exceed 70%, despite better results in other countries. Relapse is the main cause of treatment failure, occurring in about 20% of patients, and is the fourth most common malignant neoplasm in childhood. The chemotherapy protocol after relapse is not well established, being chosen according to the characteristics of the disease and the patient, relevant for risk stratification. Nevertheless, the prognosis is unfavorable, highlighting the need to better establish appropriate therapeutic strategies to optimize survival. There are few studies describing populations with relapsed ALL in our setting. **Objectives:** to describe the outcomes of children with relapsed ALL undergoing second-line treatment at the Hospital de Clínicas de Porto Alegre. **Methods:** a retrospective, historical cohort study using a convenience sample. Patients up to 19 years old undergoing second-line treatment for relapsed ALL between 2010 and 2023 were included. Data were collected through electronic medical record review. Study variables included age, sex, disease characteristics at initial diagnosis, time to relapse from first remission, site, other characteristics of relapsed ALL, and outcomes of death and new relapse. **Results:** twelve patients were analyzed, the majority of whom were male. Isolated extramedullary relapse occurred in 8.3% of patients, while 91,7% relapsed with bone marrow involvement. Three patients (25%) died after the first relapse. Six patients (50%) had a second relapse. Relapses with bone marrow involvement showed a tendency towards a worse prognosis. Eight patients were indicated for hematopoietic stem cell transplantation (HSCT), but only 4 (50%) underwent the procedure. Overall overall survival was 33.3% at 5 years, and event-free survival was 25% in the same period. **Conclusions:** this study describes relevant diagnostic and prognostic characteristics of this population, with results showing a trend similar to what is described in the literature. There are treatment difficulties inherent to our reality, such as resource scarcity, donor unavailability, and social vulnerability. It is important to recognize the role of multicenter studies with national data to better understand patient and disease characteristics and establish new therapeutic strategies.

**Keywords:** Child. Leukemia, Lymphoid. Recurrence

## LISTA DE FIGURAS

Figura 1 – Fluxograma descrevendo as recaídas tardias.....	27
Figura 2 – Sobrevida global em 5 anos.....	28
Figura 3 – Sobrevida livre de eventos em 5 anos.....	28
Figura 4 – Tempo de sobrevida dividido pelo local de recaída.....	29

## LISTA DE TABELAS

Tabela 1 – Critérios para estratificação de risco de acordo com o Protocolo BFM ..	12
Tabela 2 – Principais resultados do tratamento com protocolos mais utilizados para LLA.....	13
Tabela 3 – Principais resultados do tratamento com protocolos mais utilizados para LLA recaída.....	17
Tabela 4 – Características dos pacientes ao diagnóstico inicial e à avaliação do tratamento de primeira linha.....	25
Tabela 5 – Características dos pacientes na recaída.....	26

## LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

BFM	Berlin-Frankfurt-Münster
CAAE	Certificado de Apresentação de Apreciação Ética
COG	Children's Oncology Group
D33	Trigésimo terceiro dia de tratamento
D78	Septuagésimo oitavo dia de tratamento
DRM	Doença residual mínima
GBTLI	Grupo Brasileiro de Tratamento da Leucemia na Infância
HCPA	Hospital de Clínicas de Porto Alegre
LLA	Leucemia linfoblástica aguda
NCI	National Cancer Institute
RC	Remissão completa
RNM	Ressonância nuclear magnética
SG	Sobrevida global
SLE	Sobrevida livre de eventos
SNC	Sistema nervoso central
SPSS	Statistical Package for the Social Sciences
TC	Tomografia computadorizada
TCLE	Termo de Consentimento Livre e Esclarecido
TCTH	Transplante de células-tronco hematopoiéticas
TR	Taxa de recaída
UKALL	United Kingdom Acute Lymphoblastic Leukemia Group

## SUMÁRIO

<b>1 INTRODUÇÃO</b> .....	<b>9</b>
<b>2 REVISÃO DA LITERATURA</b> .....	<b>11</b>
2.1 DIAGNÓSTICO.....	11
2.2 ESTRATIFICAÇÃO DE RISCO DE RECAÍDA.....	12
2.3 TRATAMENTO .....	13
2.4 MONITORAMENTO E DRM.....	14
2.5 LLA RECAÍDA .....	14
2.5.1 Fatores de risco, tempo e sítio de recaída .....	15
2.5.2 Tratamento quimioterápico e TCTH.....	16
2.5.3 Desfechos .....	18
<b>3 JUSTIFICATIVA</b> .....	<b>20</b>
<b>4 HIPÓTESE</b> .....	<b>21</b>
<b>5 OBJETIVOS</b> .....	<b>22</b>
5.1 GERAL .....	22
5.2 ESPECÍFICOS.....	22
<b>6 METODOLOGIA</b> .....	<b>23</b>
6.1 DELINEAMENTO .....	23
6.2 LOCAL.....	23
6.3 POPULAÇÃO E AMOSTRA .....	23
6.3.1 Critérios de inclusão.....	23
6.3.2 Critérios de exclusão.....	23
6.4 COLETA E PROCESSAMENTO DE DADOS.....	23
6.5 VARIÁVEIS UTILIZADAS .....	24
6.6 ANÁLISE ESTATÍSTICA .....	24
6.7 CONSIDERAÇÕES ÉTICAS .....	24
<b>7 RESULTADOS</b> .....	<b>25</b>
<b>8 DISCUSSÃO E CONCLUSÕES</b> .....	<b>30</b>
<b>9 CONSIDERAÇÕES FINAIS</b> .....	<b>31</b>
<b>REFERÊNCIAS</b> .....	<b>32</b>

## 1 INTRODUÇÃO

O câncer infantojuvenil corresponde à proliferação descontrolada de células, que pode ocorrer em qualquer tecido. Diferentemente das neoplasias em adultos, nas crianças ele é predominantemente de natureza embrionária e geralmente afeta células do sistema sanguíneo e tecidos de sustentação (Orlando Corrêa Schilithz *et al.*, 2019).

Nas últimas quatro décadas, o progresso no tratamento do câncer nesta faixa etária foi extremamente significativo, não só pela instituição de novas drogas, mas pelos avanços na compreensão dos mecanismos genéticos de biologia molecular, da fisiopatogenia da doença (MOORMAN, 2012), de características de estratificação de risco e de combinação de quimioterápicos, além de instituição de transplante de células-tronco hematopoiéticas (TCTH) em casos selecionados (PUI *et al.*, 2015). Em meados do século passado, as taxas de sobrevida eram em torno de 10% (HUNGER *et al.*, 2012). Hoje, em torno de 80% das crianças e adolescentes acometidos podem ser curados se diagnosticados precocemente e tratados em centros especializados, e a maioria deles terá boa qualidade de vida após o tratamento adequado (PUI *et al.*, 2015). Na literatura brasileira, contudo, essa taxa é de 60 a 70% (MICHALOWSKI *et al.*, 2021). Os tipos predominantes de cânceres pediátricos são leucemia (28%), de sistema nervoso central (26%) e linfomas (8%) (SOCIETY (ed.), 2023).

A leucemia é uma doença hematológica maligna complexa, cujo cerne é caracterizado por uma proliferação leucocitária acima dos padrões de referência em medula óssea, com um padrão fenotípico anômalo. Mutações genéticas, como translocações cromossômicas ou deleções, que alteram o desenvolvimento normal e a maturação celular, bem como a regulação de crescimento, divisão celular e apoptose já foram descritas (LOCATELLI *et al.*, 2012). A evolução da doença ocorre pelo acúmulo dessas células imaturas e disfuncionais, que gradualmente substituem as células normais e saudáveis do sangue. Por isso, a capacidade de combater infecções, carrear oxigênio e controlar sangramento fica comprometida (PUI *et al.*, 2015).

A estratificação da doença se dá em quatro grandes grupos, baseado no tipo celular e na taxa de crescimento: Leucemia Linfoblástica Aguda (LLA), Leucemia Mieloide Aguda, Leucemia Mieloide Crônica e Leucemia Linfoblástica Crônica. Em

crianças e adolescentes, a LLA é a forma mais comum, responsável por até 74% dos casos (SOCIETY (ed.), 2023). No Brasil, as leucemias somam em torno de 2370 novos casos ao ano, cerca de 1754 sendo LLA (Orlando Corrêa Schilithz *et al.*, 2019).

A principal falha terapêutica é a recaída, e a LLA recaída é a quarta neoplasia maligna mais comum na infância (TALLEN *et al.*, 2010). O tratamento da doença recaída não é bem estabelecido, e não existe evidência de superioridade dos protocolos quimioterápicos (LOCATELLI *et al.*, 2012). A escolha se baseia em características da doença, como tempo e local de recaída, sendo as recaídas tardias de prognóstico algo melhor do que as precoces ou muito precoces (UDERZO *et al.*, 2001). Contudo, a literatura nacional no que concerne à LLA recaída em relação a características da doença e protocolos utilizados é escassa (BAILEY *et al.*, 2008). Sendo assim, o presente estudo pretende descrever as características dos pacientes com LLA recaída tratados no Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA) nos últimos 13 anos.

## 2 REVISÃO DA LITERATURA

### 2.1 DIAGNÓSTICO

O diagnóstico de LLA é feito pelo exame citológico do sangue periférico e do aspirado de medula óssea. O diagnóstico é feito se 20% ou mais das células nucleadas na medula óssea são linfoblastos. Preferencialmente, deve-se usar aspirado de medula óssea para o diagnóstico, mas o sangue periférico pode ser suficiente se o diagnóstico citomorfológico puder ser estabelecido, principalmente se a contagem de leucócitos for de 100.000/mm<sup>3</sup> ou mais (CHAN, 2002).

A imunofenotipagem integra a investigação diagnóstica de LLA pelo impacto direto na estratificação de risco e no tratamento. A principal técnica é por citometria de fluxo, que é usada para identificar diferentes populações celulares pela combinação de diversos marcadores de superfície, citoplasmáticos e nucleares. O princípio básico consiste em colocar a amostra em contato com diferentes anticorpos monoclonais, cada um conjugado com fluorocromos, os quais emitem luz em um comprimento de onda específico quando estimulado por um laser. As células marcadas são identificadas pelo citômetro de fluxo, que detecta a luz emitida e converte em sinais eletrônicos para análise em software específico, tanto no diagnóstico quanto nas avaliações de doença residual mínima (DRM) (VAN DONGEN *et al.*, 2012).

A avaliação genética ao diagnóstico é voltada para obter características relevantes da doença, que sejam essenciais para a estratificação de risco e para o tratamento, considerando a eficiência em custo e tempo. Por isso, dependendo da estrutura disponível nos diferentes laboratórios, os procedimentos diagnósticos podem e devem ser adaptados (MOORMAN, 2012).

Alguns sítios são sabidamente alvos dos blastos leucêmicos, sobretudo testículos e sistema nervoso central (SNC) (LOCATELLI; MORETTA; RUTELLA, 2013; HUNGER; MULLIGHAN, 2015). Os testículos devem ser avaliados inicialmente por meio de exame físico; se houver alteração ou suspeita de acometimento, a avaliação prossegue por meio de exame de imagem, principalmente ultrassonografia, e biópsia, se necessária (CHAN, 2002). O SNC é avaliado ao diagnóstico e acompanhado durante o tratamento por meio de punção lombar. O SNC é considerado positivo se, em uma punção não traumática, o líquido

apresenta menos de 10 hemácias mas mais de 5 leucócitos, com maioria de blastos, ou se houver exame de imagem com massa no encéfalo ou meninges, ou outros sinais focais neurológicos (paralisia de nervo, por exemplo) (DUFFIELD; MULLIGHAN; BOROWITZ, 2022).

## 2.2 ESTRATIFICAÇÃO DE RISCO DE RECAÍDA

No momento do diagnóstico e durante a primeira fase do tratamento, são definidas características do paciente, da doença e da resposta ao tratamento que conferem fatores preditores de recaída. Por definição, não é possível avaliar toda estratificação de risco antes de decorrida a primeira etapa do tratamento (DUFFIELD; MULLIGHAN; BOROWITZ, 2022).

Tabela 1 – Critérios para estratificação de risco de acordo com o Protocolo BFM

<b>Critérios de baixo risco</b>	<b>Critérios de alto risco</b>
Idade acima de 1 ano e inferior a 6 anos	Presença de translocação t(9;22) ou t(4;11) ao diagnóstico
Leucograma inicial com menos de 20.000 células/mm <sup>3</sup>	Hipodiploidia (44 cromossomos ou menos) ao diagnóstico
Menos de 1000 blastos/mm <sup>3</sup> no sangue periférico no D8	1000 blastos/mm <sup>3</sup> ou mais no sangue periférico no D8
DRM inferior a 0,1% no D15	DRM de 10% ou mais no D15
Remissão completa no D33	DRM de 1% ou mais no D33

DRM: doença residual mínima; D8: oitavo dia de tratamento; D15: décimo quinto dia de tratamento; D33: trigésimo terceiro dia de tratamento. Fonte: adaptação de CAMPBELL *et al.*, 2023.

A quantidade de blastos no sangue periférico no oitavo dia de tratamento corresponde à resposta ao tratamento com corticoide na primeira semana. Má resposta ao corticoide, DRM persistentemente alta mesmo com quimioterapia e presença das alterações genéticas descritas são, por si só, fatores independentes de mau prognóstico. É considerada remissão completa menos de 5% de blastos no medulograma, ausência de blastos no líquido e ausência de evidência de infiltração leucêmica extramedular concomitantemente (PUI *et al.*, 2011).

Para a classificação de baixo risco, é necessária a presença de todos os critérios indicados. Para a classificação de alto risco, basta que se cumpra um dos critérios, isoladamente, independentemente da idade e do leucograma inicial. Os pacientes que não cumprem critérios para as classificações de baixo ou de alto risco são considerados de risco intermediário (PUI *et al.*, 2011).

Outra forma de classificação é a do *National Cancer Institute* (NCI), considerada critério-padrão. Nela, são considerados de baixo risco os pacientes com idade entre 1 e 9 anos e com leucometria inferior a 50.000 células/mm<sup>3</sup> ao diagnóstico. Os pacientes fora desse alvo etário ou com mais do que 50.000 leucócitos/mm<sup>3</sup> são considerados de alto risco (PUI *et al.*, 2011).

### 2.3 TRATAMENTO

Existem diversas linhas de tratamento para a LLA, fruto do estudo dos últimos protocolos aplicados e avaliação dos seus desfechos, bem como análise de novas intervenções e impacto na sobrevida livre de eventos e sobrevida global. Essencialmente, o tratamento da LLA é poliquimioterápico, composto por oito drogas: corticoide, vincristina, daunorrubicina, metotrexato, mercaptopurina, citarabina, ciclofosfamida e tioguanina, bem como metotrexato por via intratecal. A escolha do protocolo, as doses das medicações e a duração do tratamento variam conforme a resposta, estratificação de risco, tolerância e evolução clínica (LOCATELLI *et al.*, 2012).

A tabela a seguir apresenta resumidamente os resultados dos principais protocolos em uso para o tratamento da LLA.

Tabela 2 – Principais resultados do tratamento com protocolos mais utilizados para LLA

<b>Protocolo</b>	<b>Definição</b>	<b>Resultados</b>
BFM	Principal protocolo utilizado para LLA na infância.	Em 5 anos: SG: 82,6% SLE: 75,2% TR: 26,8%
GBTLI	Protocolo brasileiro, mais utilizado nas décadas de 80 e 90.	Em 6,5 anos: SLE: 70%

Interfant	Regime terapêutico para LLA em lactentes, voltado às características específicas da doença nessa faixa etária, como anormalidades genéticas mais frequentes e tolerância a diferentes drogas e doses.	Em 4 anos: RC 92,9% SG 58,2% (4 anos) SLE 46,1% TR 37,5%
-----------	---	--

BFM: *Berlin-Frankfurt-Münster*; GBTLI: Grupo Brasileiro de Tratamento da Leucemia na Infância RC: remissão completa; SG: sobrevida global; SLE: sobrevida livre de eventos; TR: taxa de recaída. Adaptado de BRANDALISE *et al.*, 1993; PIETERS *et al.*, 2019; CAMPBELL *et al.*, 2023.

## 2.4 MONITORAMENTO E DRM

Durante o tratamento, o paciente é monitorado por avaliações periódicas da medula óssea, feitas por meio de medulograma e DRM. Entendem-se tais procedimentos como fundamentais para a identificação da remissão completa, fator preponderante para a escolha da intensidade do tratamento, além de ter impacto no prognóstico e na identificação precoce da recaída, se houver (CAMPANA, 2012).

Contudo, a análise morfológica da medula pode não ser precisa porque os linfoblastos podem ser semelhantes às hematogônias precursoras linfoides e, eventualmente, até a linfócitos maduros. A primeira demonstração de que amostras de medula aparentemente sem células de leucemia poderiam ter níveis mensuráveis de doença foi após o surgimento de soros policlonais para identificar linfócitos, marcados por imunofluorescência à microscopia (CAMPANA, 2010).

Foi realizado um estudo com mais de três mil pacientes para avaliar a importância prognóstica da DRM. Pacientes com DRM inferior a 0,01% nos dias 33 e 78 de tratamento tiveram sobrevida livre de eventos (SLE) de 92,3%, pacientes com DRM de 0,1% ou mais tiveram SLE de 50,1% e os demais, entre essas faixas, tiveram SLE de 77,6%. Nesse estudo, a DRM foi um preditor prognóstico mais importante do que leucometria, idade e resposta à corticoterapia inicial (CONTER *et al.*, 2010).

## 2.5 LLA RECAÍDA

A LLA recaída se caracteriza pela presença de células de doença no sangue periférico, na medula óssea ou em sítios extramedulares, principalmente testículo e SNC, podendo acometer quaisquer outras localizações (LOCATELLI *et al.*, 2012),

conforme os critérios diagnósticos estabelecidos *a priori*. É a quarta neoplasia maligna mais comum na infância (LOCATELLI; MORETTA; RUTELLA, 2013).

Na contramão dos avanços conquistados no tratamento da LLA em primo-diagnóstico, com sucessivamente melhores taxas de cura e sobrevida, pouco progresso foi feito no tratamento da LLA recaída nas últimas décadas (BHOJWANI; PUI, 2013). Um estudo realizado pelo *Children's Oncology Group*, com quase 2000 pacientes, identificou que a taxa de sobrevida desses pacientes foi similar entre períodos mais antigos e mais recentes da história (NGUYEN *et al.*, 2008).

Estima-se que em menos de 10% dos casos de recaída não exista coincidência genômica e fenotípica entre a recaída e o primo-diagnóstico, sugerindo uma leucemia secundária (MULLIGHAN *et al.*, 2008). Entretanto, em até um terço dos pacientes pode existir alguma mudança nessas características, o que torna mais desafiador o tratamento de segunda linha (BAILEY *et al.*, 2008).

Outros fatores que contribuem com a dificuldade de estabelecer tratamento adequado da recaída são alterações celulares que proporcionam um microambiente pró-inflamatório, por meio de citocinas e quimiocinas (BHOJWANI; PUI, 2013). Além disso, contribuem a história de tratamento, por exposição prévia a agentes quimioterápicos; as novas características biológicas que tornam os blastos mais agressivos; e o envolvimento de células tronco hematopoiéticas, que proporciona a capacidade de autorrenovação e produção de novas células da doença (LOCATELLI *et al.*, 2012).

### **2.5.1 Fatores de risco, tempo e sítio de recaída**

Ao diagnóstico da recaída, são identificados alguns fatores como preditores de mau prognóstico: doença de células T, idade superior a 10 anos, leucometria – com risco crescente proporcional à contagem de leucócitos, mas principalmente superior a 50.000 células/mm<sup>3</sup> –, e cariótipo de risco. (BAILEY *et al.*, 2008; HUNGER; RAETZ, 2020) Além disso, o tempo de recaída e o local são os fatores mais importantes para predizer a segunda remissão (UDERZO *et al.*, 2001; BAILEY *et al.*, 2008). Conforme os principais protocolos de tratamento, as recaídas são consideradas tardias quando ocorrem após seis meses do final do tratamento (BRANDALISE *et al.*, 1993; PIETERS *et al.*, 2019; CAMPBELL *et al.*, 2023).

A recaída tardia parece se originar de um clone pré-maligno comum à doença primária (BAILEY *et al.*, 2008). Estudos identificaram que podem existir mutações ainda na vida intrauterina, mas insuficientes para, por si só, causarem leucemia. Uma segunda mutação, *a posteriori*, é necessária para o processo de leucemogênese (ZUNA *et al.*, 2004). Por isso, cada evento, em separado, de surgimento de células da doença tem uma sequência única de alterações citogenéticas. Como as alterações pré-leucêmicas não são possíveis de serem identificadas ao primo-diagnóstico, a previsão de novas mutações ainda não é possível (BAILEY *et al.*, 2008). Entretanto, o mecanismo fisiopatológico permite compreender o porquê da doença recaída tardia poder responder ao tratamento quimioterápico isolado, semelhante ao usado para tratar em primeira linha (ZUNA *et al.*, 2004).

Historicamente, a recaída medular tem o pior prognóstico, quando comparada por sítio de recaída. Em contrapartida, as recaídas extramedulares isoladas como SNC, testicular ou outros sítios têm melhor prognóstico. (BAILEY *et al.*, 2008) Um estudo que acompanhou 183 pacientes com leucemia recaída, demonstrou taxa de falha terapêutica de 20% em pacientes com recaída medular precoce, e segunda remissão somente em 73%; desses, 63,4% apresentaram segunda recaída, com SG 20% e SLE 18% em 10 anos (EINSIEDEL *et al.*, 2005).

### **2.5.2 Tratamento quimioterápico e TCTH**

Os pacientes com LLA recaída frequentemente são tratados com regimes individualizados, não padronizados (EINSIEDEL *et al.*, 2005). O tratamento não é bem estabelecido, e é escolhido com base no tempo de recaída, no sítio e na resposta às primeiras medidas (TALLEN *et al.*, 2010). Comumente, a indução consiste de uma combinação de vincristina, corticoide (prednisona, prednisolona ou dexametasona), asparaginase, uma antraciclina (daunorrubicina), metotrexato e citarabina, em doses e esquemas diferentes (BAILEY *et al.*, 2008). Etoposide e ifosfamida demonstraram resposta para LLA recaída, mas não melhoram a taxa de remissão em associação às drogas já utilizadas (GAYNON *et al.*, 2006). Contudo, na ausência de ensaios clínicos randomizados, não é sabido se qualquer esquema quimioterápico usado hoje é superior a outros (BAILEY *et al.*, 2008).

Todo paciente que atinge a segunda remissão, independentemente de haver indicação a TCTH, segue recebendo quimioterapia adicional. Para manter o controle da doença, aceita-se maior perfil de efeitos adversos e de toxicidade do que na primeira linha (LOCATELLI *et al.*, 2012).

Tabela 3 – Principais resultados do tratamento com protocolos mais utilizados para LLA recaída

<b>Protocolo</b>	<b>Definição</b>	<b>Resultados</b>
ALL-REZ BFM	Avaliado em pacientes com recaída medular isolada tardia e recaída extramedular isolada tardia ou precoce	Em 5 anos: SG: 86,7% SLE: 70,2%  SNC isolado, em 5 anos: SLE 81,6%  MO isolada, em 5 anos: SLE 12,5%
St. Jude	Aplicado para pacientes com recaída em SNC, isolada ou combinada	Em 5 anos: RC: 100% SLE: 70%
UKALL	Aplicado para pacientes com recaída medular isolada tardia e recaída extramedular isolada tardia ou precoce	Em 5 anos: SG: 87,1% SLE: 68,5%  SNC isolado, em 5 anos: SLE 43,3%  MO isolada, em 5 anos: SLE 6,5%

ALL-REZ BFM: *Berlin-Frankfurt-Münster*; St. Jude: *Saint Jude Children's Research Hospital*; UKALL: *United Kingdom Acute Lymphoblastic Leukemia Group*; SG: sobrevida global; SLE: sobrevida livre de eventos; RC: remissão completa; SNC: sistema nervoso central; MO: medula óssea. Adaptado de RIBEIRO *et al.*, 1995; VON STACKELBERG *et al.*, 2022.

Com as terapias atuais, cerca de 40 a 50% dos pacientes com LLA recaída podem ser resgatados com os esquemas iniciais, e, para os de alto risco, somente o TCTH alogênico, precedido por esquema mieloablativo de alta dose, é um tratamento efetivo pós-remissão (BAILEY *et al.*, 2008; LOCATELLI; MORETTA; RUTELLA, 2013). Entretanto, o procedimento é sensível a diversos fatores, como a disponibilidade de doador compatível, acessibilidade a um centro qualificado, disponibilidade de leitos, sucesso na indução de remissão e outras questões sociais,

como vulnerabilidade, disposição de cuidadores e fácil acesso ao serviço de emergência (LOBERIZA *et al.*, 2005).

Além da compatibilidade com o doador, o principal preditor prognóstico do TCTH é a DRM (LOCATELLI; MORETTA; RUTELLA, 2013). Sabendo disso, pode-se aguardar o melhor momento para o TCTH, bem como escolher o melhor esquema de condicionamento e elencar estratégias pós-TCTH para otimizar o efeito enxerto contra leucemia (CAMPANA; LEUNG, 2013). Uma nova estratégia para maximizar as condições pré-TCTH é o uso de Blinatumomab, um anti-CD3/CD19 direto biespecífico. Um estudo avaliou 108 pacientes randomizados para Blinatumomab *versus* quimioterapia convencional como consolidação pós-recaída, com remissão por DRM constatada em 90% dos pacientes contra 54%, respectivamente, com perfil de efeito adverso mais bem tolerado (LOCATELLI *et al.*, 2021).

Ao TCTH são associadas algumas complicações, principalmente infecciosas, como neutropenia febril, e infecções virais, bacterianas e fúngicas invasivas. Além dessas, pode haver toxicidade importante pelo tratamento quimioterápico, bem como falha de enxertia ou doença do enxerto contra o hospedeiro (BAILEY *et al.*, 2008).

Apesar dos desafios de induzir remissão, condicionar adequadamente e manejar possíveis complicações do procedimento, o TCTH alogênico deve ser oferecido para todas as crianças de alto risco ou com pouca eliminação de blastos durante o tratamento, visto que esses pacientes têm prognóstico reservado (LOCATELLI; MORETTA; RUTELLA, 2013).

### **2.5.3 Desfechos**

No tratamento de primeira linha, a SG e a SLE giram em torno de 70% no Brasil, e a principal causa de falha é a recaída, acometendo de 10 a 20% dos pacientes (MICHALOWSKI *et al.*, 2021). No Brasil, há em torno de 470 casos de recaída ao ano (Orlando Corrêa Schilithz *et al.*, 2019). Em comparação à LLA recém diagnosticada, o prognóstico dos casos de recaída é significativamente pior, com cerca de somente 30 a 40% de sobrevida livre de eventos. Para o tratamento de segunda linha, não há evidência robusta que demonstre um esquema quimioterápico superior (BAILEY *et al.*, 2008; TALLEN *et al.*, 2010).

Dados internacionais sugerem que a remissão da doença pode ser de até 96% nos casos de recaída tardia. Contudo, mesmo após atingir remissão, pacientes com recaída medular precoce apresentam SG de cerca de 10 a 20% com quimioterapia isolada (BAILEY *et al.*, 2008). Nos casos em que não há a segunda remissão, a sobrevida é de menos de 10% (LOCATELLI *et al.*, 2012).

### **3 JUSTIFICATIVA**

O prognóstico da LLA recaída é reservado, apesar dos esforços em otimizar desfechos significativos como SG e SLE. Mesmo com o avanço dos estudos citogenéticos e das combinações de drogas conforme agressividade da doença e perfil de toxicidade, ainda houve pouco avanço em relação às últimas décadas.

As características da doença recaída são fundamentais para a estratificação de risco e o estabelecimento do tratamento adequado. Por meio deste estudo, pretende-se descrever os casos mais recentes da população de pacientes do Hospital de Clínicas de Porto Alegre com LLA recaída tardia, com vistas a proporcionar melhor compreensão do diagnóstico e da evolução clínica, a fim de otimizar a proposta terapêutica e futuras intervenções a serem estudadas.

#### **4 HIPÓTESE**

Os desfechos clínicos da população de pacientes com LLA recaída são reservados, com piores resultados para aqueles com recaída de envolvimento medular. O TCTH é modificador da evolução natural da doença e atualmente é a única alternativa terapêutica que pode proporcionar cura para os pacientes com doença de alto risco.

## **5 OBJETIVOS**

### **5.1 GERAL**

O objetivo geral deste trabalho é descrever a evolução de crianças com LLA tipo T ou B recaída tardia, em segunda linha de tratamento, no Hospital de Clínicas de Porto Alegre.

### **5.2 ESPECÍFICOS**

Este trabalho tem como objetivos também descrever as características das recaídas quanto aos seus fatores prognósticos, protocolos utilizados e a sobrevida global desses pacientes, bem como a sobrevida livre de eventos e a porcentagem de pacientes que vão a transplante de medula óssea.

## **6 METODOLOGIA**

### **6.1 DELINEAMENTO**

Estudo retrospectivo, de coorte histórica, de cunho exploratório, com amostra de conveniência

### **6.2 LOCAL**

Serviços de Oncologia Pediátrica, Hematologia Pediátrica e Transplante de Medula Óssea do Hospital de Clínicas de Porto Alegre.

### **6.3 POPULAÇÃO E AMOSTRA**

Este estudo avaliou uma amostra de 12 pacientes de até 19 anos, em tratamento de LLA recaída tardia.

#### **6.3.1 Critérios de inclusão**

Crianças diagnosticadas com LLA T ou B em primeira recaída tardia de 2010 até 2023.

#### **6.3.2 Critérios de exclusão**

Pacientes gestantes, com imunodeficiências primárias ou adquiridas, ou que o tratamento tenha sido realizado em mais de uma instituição.

### **6.4 COLETA E PROCESSAMENTO DE DADOS**

Os dados foram coletados após revisão de prontuário e foram inicialmente transcritos para planilha em Excel®.

## 6.5 VARIÁVEIS UTILIZADAS

As seguintes variáveis foram incluídas na análise: no diagnóstico inicial foram idade, sexo, cor da pele, tipo de LLA, leucócitos, contagem de blastos no sangue periférico, comprometimento do SNC, grupo de risco, painel molecular, protocolo de quimioterapia utilizado, obtenção de remissão completa e data, DRM no dia 33 e DRM no dia 78. No diagnóstico da recaída, foram coletados idade, hemoglobina, leucócitos, contagem de plaquetas, perfil imunofenotípico, painel molecular, local da recaída, protocolo de quimioterapia utilizado, indicação de radioterapia, obtenção de remissão completa e data e DRM. Para os pacientes que tiveram uma segunda recaída, foram coletados idade, tempo e local da recidiva, protocolo de quimioterapia utilizado, obtenção de remissão completa e data e DRM. De todos os pacientes, foi avaliada a indicação de TCTH e quantos de fato realizaram o procedimento.

## 6.6 ANÁLISE ESTATÍSTICA

Todas análises estatísticas foram realizadas por meio do software Statistical Package for the Social Sciences (IBM® SPSS® Statistics, versão 29.0). As variáveis contínuas foram expressas em medianas e percentis 25 e 75 (p25; p75). As variáveis qualitativas foram expressas em frequências absolutas e relativas. As curvas de sobrevivência serão estimadas pelo método de Kaplan-Meier. Os dados categóricos foram comparados usando teste de qui-quadrado. Valores de p inferiores a 0,05 foram considerados significativos.

## 6.7 CONSIDERAÇÕES ÉTICAS

O presente estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa do Hospital de Clínicas de Porto Alegre, sob número CAAE 42462621.3.1001.5327. Foi dispensada a aplicação de Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE), considerando o prognóstico reservado da LLA recaída e os riscos psíquicos aos quais a família é exposta pelo contato dos pesquisadores. Como risco do projeto, elenca-se somente a possibilidade de quebra de confidencialidade.

## 7 RESULTADOS

Um total de 12 pacientes foram incluídos. A mediana da idade foi 6,08 anos (p25 2,14; p75 8,3), a maioria do sexo masculino, e todos de cor branca. Onze pacientes tinham diagnóstico de LLA-B (91,7%), enquanto um paciente, LLA-T (8,3%). Nenhum paciente teve acometimento de SNC ao diagnóstico. A mediana da leucometria foi de 50.740 (p25 5.740; p75 187.257), e a mediana de blastos no sangue periférico foi de zero (p25 0,0; p75 30,0) ao final da pré-fase com corticoide. (Tabela 4)

Tabela 4 – Características dos pacientes ao diagnóstico inicial e à avaliação do tratamento de primeira linha

Variável	Amostra (n = 12) n (%) <sup>*</sup>
Sexo (masculino)	9 (75)
Idade <sup>**</sup> (anos)	6,08 (2,14; 8,3)
Cor (branco)	12 (100)
Diagnóstico (LLA-B) <sup>1</sup>	11 (91,7)
Estratificação de risco	
Baixo	4 (33,3)
Intermediário	4 (33,3)
Alto	4 (33,3)
DRM (positiva) <sup>6</sup>	
D33 <sup>**</sup>	2 (16,7)
D78 <sup>**</sup>	3 (25)

<sup>\*</sup>freqüências relativas e absolutas; <sup>\*\*</sup> mediana (percentil 25 e 75); <sup>1</sup>LLA-B: Leucemia Linfoblástica aguda de células B. <sup>2</sup> DRM (positiva): doença residual mínima; D33: trigésimo terceiro dia de tratamento; D78: septuagésimo oitavo dia de tratamento. A DRM foi considerada positiva se igual ou maior do que 0,01% no D33, ou igual ou maior do que 0,001% no D78.

Os protocolos utilizados na primeira linha foram similares a BFM em 4 (33,3%) pacientes, GBTLI em 5 (41,7%) pacientes, Interfant em 2 (16,7%) pacientes e

EsPhaLL em 1 (8,3%) paciente. Na avaliação de resposta ao tratamento, 2 (16,7%) pacientes tiveram DRM positiva no D33, e 3 (25%) tiveram DRM positiva no D78. A mediana da DRM no D33 foi de zero (p25 0,0; p75 0,1275), e no D78 foi de 0,04 (p25 0,0; p75 0,21). Todos os pacientes atingiram remissão completa.

Todos os pacientes apresentaram doença recaída de mesmo fenótipo ao do primo-diagnóstico. A mediana da idade foi de 11,91 anos (p25 6,3; p75 15), e a mediana da leucometria foi de 9.945 (p25 7.392,5; p75 32.940). A mediana da hemoglobina foi de 12,45 (p25 9,3; p75 14,275), e a mediana da plaquetometria foi de 174.500 (p25 52.250; p75 230.750). (Tabela 5)

Tabela 5 – Características dos pacientes na recaída

Variável	Amostra (n = 12) n (%) <sup>*</sup>
Idade <sup>**</sup> (anos)	11,91 (p25 6,3; p75 15)
Leucometria <sup>**</sup>	9.945 (7.392,5; 32.940)
Mortes na primeira recaída	3 (25)
Ocorrência de segunda recaída	6 (50)
Envolvimento medular	5 (41,67)
Sistema nervoso central isolado	1 (8,3)
Indicação a TCTH <sup>1</sup>	8 (67)
Submetidos ao TCTH <sup>1</sup>	4 (33,3)

*\*frequências relativas e absolutas; \*\* mediana (percentil 25 e 75); <sup>1</sup> TCTH: transplante de células-tronco hematopoiéticas.*

A recaída tardia com envolvimento medular ocorreu na maioria dos pacientes, em 11 (91,7%). Somente um paciente apresentou recaída extramedular isolada (acometimento de SNC), e recebeu radioterapia adjuvante. (Figura 1)

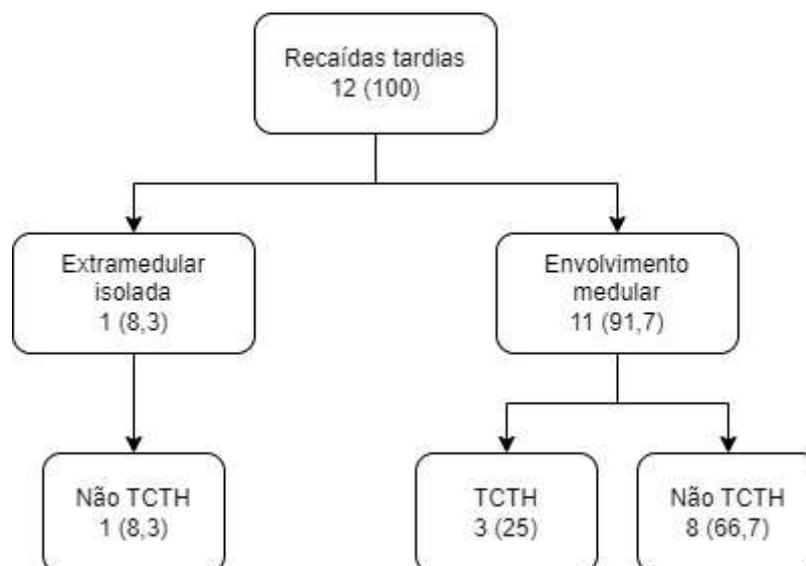


Figura 1 – Fluxograma descrevendo as recaídas tardias. Os dados são representados em frequências n (%). TCTH: transplante de células-tronco hematopoiéticas.

Os protocolos usados na recaída foram similares a BFM em 3 (25%) pacientes, St. Jude em 2 (16,75%) pacientes, St. Jude R11 em outros 2 (16,7%) pacientes, AALL0433 em 1 (8,3%) paciente, COG LLA0443 em 1 (8,3%) paciente, GRAALL em 1 (8,3%) paciente e 2 (16,7%) pacientes receberam outros esquemas terapêuticos. Na avaliação de resposta ao tratamento, 3 (25%) pacientes tiveram DRM positiva, 6 (50%) pacientes tiveram DRM negativa, 2 (16,7%) pacientes tiveram dados ausentes e 1 (8,3%) paciente morreu antes dessa avaliação. Nove (75%) pacientes atingiram remissão completa, e 3 (25%) pacientes morreram na primeira recaída.

Seis (50%) pacientes apresentaram segunda recaída. Os protocolos usados na segunda recaída foram similares a GBTLI em 2 (33,3%) pacientes, IDA-FLAG em 2 (33,3%) pacientes, IntReAll em 1 (16,7%) paciente e St. Jude em 1 (16,7%) paciente. Na avaliação de resposta ao tratamento, 1 (16,7%) paciente teve DRM positiva, 2 (33,3%) pacientes tiveram DRM negativa, e outros 3 (50%) pacientes morreram antes dessa avaliação. Três (50%) pacientes atingiram remissão completa na terceira linha de tratamento.

Oito (67%) pacientes tiveram indicação de TCTH. Desses, 4 (50%) receberam o TCTH. Metade dos pacientes submetidos ao TCTH (2, 50%) tiveram DRM positiva antes do procedimento, e os outros 2 (50%), DRM negativa. A mediana da DRM pré-TCTH foi 0,02 (p25 0,0; p75 0,91).

Ao final da análise, 3 (25%) pacientes estavam vivos em remissão, 1 (8,3%) paciente estava vivo com doença, 2 (16,7%) morreram em remissão, por outras

causas, e 6 (50%) pacientes morreram com doença. As SG e SLE foram calculadas em um tempo de seguimento de 5 anos. A SG foi de 33,3% (mediana de 3,417 anos), (Figura 2A) e a SLE foi de 25% (mediana de 3,167 anos). (Figura 2B)

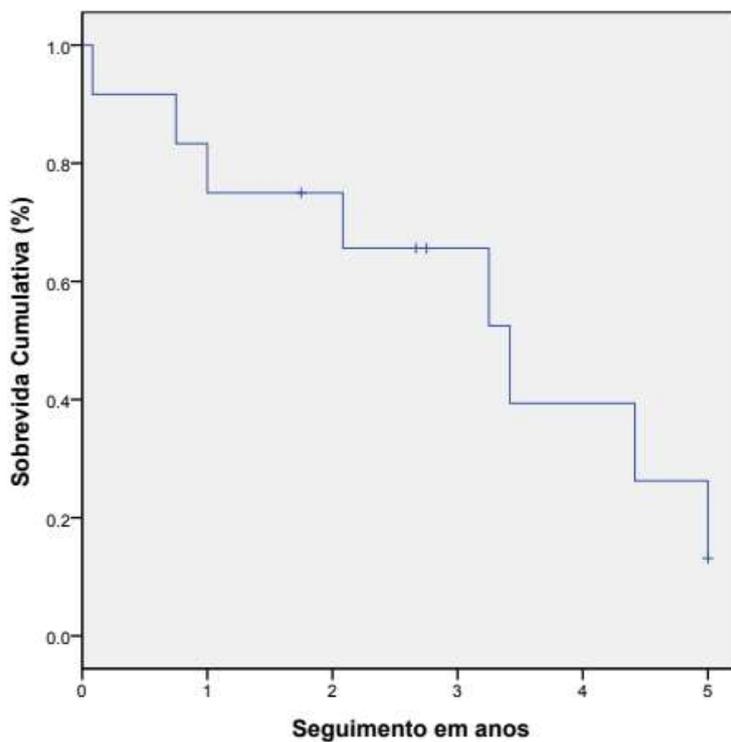


Figura 2A – Sobrevivência global em 5 anos. Dados censurados são representados por um traço vertical.

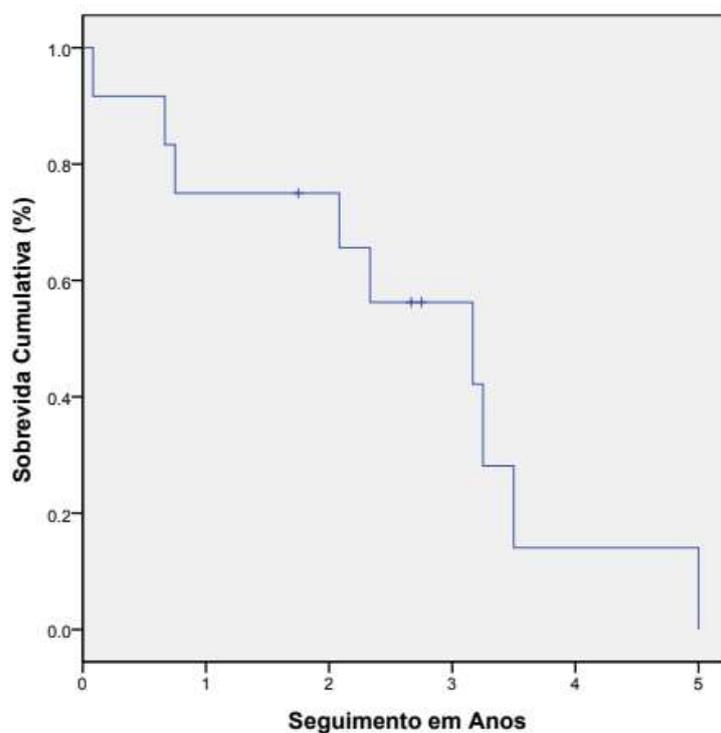


Figura 2B – Sobrevivência livre de eventos em 5 anos. Dados censurados são representados por um traço vertical.

Pode-se analisar, também, os pacientes por local de recaída, representados na Figura 4.

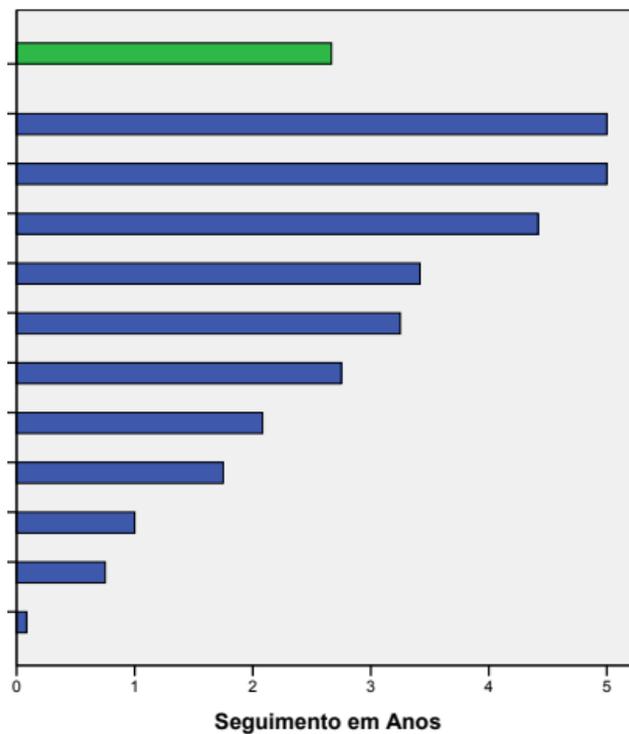


Figura 4 – tempo de sobrevida dividido pelo local de recaída. Verde: recaída extramedular isolada; azul: recaída com envolvimento medular.

## 8 DISCUSSÃO E CONCLUSÕES

A LLA recaída na população pediátrica continua a ser uma questão clínica difícil, especialmente no que diz respeito à estratificação de risco e à escolha de tratamento. Os dados relacionados aos resultados do tratamento são escassos, mas diferenças nas características da doença, resposta ao tratamento e fatores sociais podem ser responsáveis por piores prognósticos. Nas últimas décadas, a compreensão dos mecanismos fisiopatológicos da recaída, bem como a oferta de melhor suporte clínico, auxiliaram a otimizar o manejo da doença.

O local e o tempo da recaída são os fatores mais importantes como preditores prognósticos. Neste trabalho, analisando somente as recaídas tardias, as SG e SLE foram semelhantes ao presente na literatura, contudo, a comparação por local de recaída foi estatisticamente prejudicada pela representatividade.

O TCTH alogênico é a alternativa terapêutica que pode proporcionar cura para os pacientes de alto risco. No entanto, apenas metade dos 8 pacientes recomendados para TCTH realmente realizaram o procedimento. Isso pode ser atribuído à escassez de recursos, como falta de leitos hospitalares e doadores registrados de medula óssea.

Este estudo tem algumas limitações, especialmente em relação ao pequeno número de participantes e à dificuldade de acesso a informações mais antigas no prontuário. Embora a amostra tenha sido por conveniência, ao longo de um período de 13 anos, o número de pacientes ainda foi pequeno. Especialmente no grupo de recaída extramedular, houve apenas um paciente. Isso tornou a validade estatística difícil para comparação, embora, pela literatura, um prognóstico melhor seja esperado em relação a outras recaídas.

Apesar de não haver qualquer análise estatisticamente significativa nesta população, os resultados estão alinhados com o que é encontrado na literatura internacional. A principal dificuldade em estudar a doença recaída com estudos mais robustos e randomizados é que não é fácil comparar indivíduos semelhantes, com as mesmas características no início, como sexo, idade, fenótipo e quimioterapia recebida, além de combinado com características da recaída, como tempo, local e outros.

## 9 CONSIDERAÇÕES FINAIS

A LLA recaída é uma doença epidemiologicamente significativa na população pediátrica, sem uma escolha definitiva terapêutica e com desfechos sombrios. Na nossa comunidade, não há estudo descritivo que contemple os aspectos importantes para o prognóstico desses pacientes.

A partir deste estudo, é possível compreender características relevantes para o diagnóstico e outras que influenciam o prognóstico dessa população. Percebe-se a necessidade de protocolos e registros bem definidos para melhorar os resultados do tratamento.

Estima-se que esta análise possa servir como uma descrição inicial das características da doença e seus resultados para novas propostas a serem estudadas. Por fim, é importante reconhecer o papel da investigação de dados nacionais e do desenvolvimento de estudos multicêntricos, tornando possível delinear estratégias que visem à melhoria do tratamento na nossa realidade.

## REFERÊNCIAS

BAILEY, L. Charles *et al.* Bone-marrow relapse in paediatric acute lymphoblastic leukaemia. **The Lancet Oncology**, v. 9, n. 9, p. 873-883, set. 2008. Disponível em: [https://doi.org/10.1016/s1470-2045\(08\)70229-8](https://doi.org/10.1016/s1470-2045(08)70229-8). Acesso em: 17 jan. 2024.

BHOJWANI, Deepa; PUI, Ching-Hon. Relapsed childhood acute lymphoblastic leukaemia. **The Lancet Oncology**, v. 14, n. 6, p. e205-e217, maio 2013. Disponível em: [https://doi.org/10.1016/s1470-2045\(12\)70580-6](https://doi.org/10.1016/s1470-2045(12)70580-6). Acesso em: 17 jan. 2024.

BRANDALISE, S. *et al.* Treatment results of three consecutive brazilian cooperative childhood ALL protocols: GBTLI-80, GBTLI-82 and -85. ALL brazilian group. **Leukemia**, v. 7, n. 2, 1 ago. 1993.

CAMPANA, Dario. Minimal residual disease in acute lymphoblastic leukemia. **Hematology**, v. 2010, n. 1, p. 7-12, 4 dez. 2010. Disponível em: <https://doi.org/10.1182/asheducation-2010.1.7>. Acesso em: 17 jan. 2024.

CAMPANA, Dario. Minimal residual disease monitoring in childhood acute lymphoblastic leukemia. **Current Opinion in Hematology**, v. 19, n. 4, p. 313-318, jul. 2012. Disponível em: <https://doi.org/10.1097/moh.0b013e3283543d5c>. Acesso em: 17 jan. 2024.

CAMPANA, Dario; LEUNG, Wing. Clinical significance of minimal residual disease in patients with acute leukaemia undergoing haematopoietic stem cell transplantation. **British Journal of Haematology**, v. 162, n. 2, p. 147-161, 9 maio 2013. Disponível em: <https://doi.org/10.1111/bjh.12358>. Acesso em: 17 jan. 2024.

CAMPBELL, Myriam *et al.* Childhood acute lymphoblastic leukemia: results of the randomized acute lymphoblastic leukemia intercontinental-berlin-frankfurt-münster 2009 trial. **Journal of Clinical Oncology**, 4 maio 2023. Disponível em: <https://doi.org/10.1200/jco.22.01760>. Acesso em: 20 jan. 2024.

CHAN, Ka Wah. Acute lymphoblastic leukemia. **Current Problems in Pediatric and Adolescent Health Care**, v. 32, n. 2, p. 40-49, fev. 2002. Disponível em: <https://doi.org/10.1067/mps.2002.121790>. Acesso em: 17 jan. 2024.

CONTER, Valentino *et al.* Molecular response to treatment redefines all prognostic factors in children and adolescents with B-cell precursor acute lymphoblastic leukemia: results in 3184 patients of the AIEOP-BFM ALL 2000 study. **Blood**, v. 115, n. 16, p. 3206-3214, 22 abr. 2010. Disponível em: <https://doi.org/10.1182/blood-2009-10-248146>. Acesso em: 20 jan. 2024.

DUFFIELD, Amy S.; MULLIGHAN, Charles G.; BOROWITZ, Michael J. International consensus classification of acute lymphoblastic leukemia/lymphoma. **Virchows Archiv**, 24 nov. 2022. Disponível em: <https://doi.org/10.1007/s00428-022-03448-8>. Acesso em: 17 jan. 2024.

EINSIEDEL, Hagen Graf *et al.* Long-term outcome in children with relapsed ALL by risk-stratified salvage therapy: results of trial acute lymphoblastic leukemia-relapse

study of the berlin-frankfurt-münster group 87. **Journal of Clinical Oncology**, v. 23, n. 31, p. 7942-7950, 1 nov. 2005. Disponível em: <https://doi.org/10.1200/jco.2005.01.1031>. Acesso em: 17 jan. 2024.

GAYNON, Paul S. *et al.* Bone marrow transplantation versus prolonged intensive chemotherapy for children with acute lymphoblastic leukemia and an initial bone marrow relapse within 12 months of the completion of primary therapy: children's oncology group study CCG-1941. **Journal of Clinical Oncology**, v. 24, n. 19, p. 3150-3156, 1 jul. 2006. Disponível em: <https://doi.org/10.1200/jco.2005.04.5856>. Acesso em: 17 jan. 2024.

HUNGER, Stephen P. *et al.* Improved survival for children and adolescents with acute lymphoblastic leukemia between 1990 and 2005: a report from the children's oncology group. **Journal of Clinical Oncology**, v. 30, n. 14, p. 1663-1669, 10 maio 2012. Disponível em: <https://doi.org/10.1200/jco.2011.37.8018>. Acesso em: 17 jan. 2024.

HUNGER, Stephen P.; MULLIGHAN, Charles G. Acute lymphoblastic leukemia in children. **New England Journal of Medicine**, v. 373, n. 16, p. 1541-1552, 15 out. 2015. Disponível em: <https://doi.org/10.1056/nejmra1400972>. Acesso em: 17 jan. 2024.

HUNGER, Stephen P.; RAETZ, Elizabeth A. How I treat relapsed acute lymphoblastic leukemia in the pediatric population. **Blood**, v. 136, n. 16, p. 1803-1812, 15 out. 2020. Disponível em: <https://doi.org/10.1182/blood.2019004043>. Acesso em: 17 jan. 2024.

KLUMPER, E. *et al.* In vitro cellular drug resistance in children with relapsed/refractory acute lymphoblastic leukemia. **Blood**, v. 86, n. 10, p. 3861-3868, 15 nov. 1995. Disponível em: <https://doi.org/10.1182/blood.v86.10.3861.bloodjournal86103861>. Acesso em: 17 jan. 2024.

LOBERIZA, Fausto R. *et al.* Association of transplant center and physician factors on mortality after hematopoietic stem cell transplantation in the United States. **Blood**, v. 105, n. 7, p. 2979-2987, 1 abr. 2005. Disponível em: <https://doi.org/10.1182/blood-2004-10-3863>. Acesso em: 17 jan. 2024.

LOCATELLI, Franco *et al.* Effect of blinatumomab vs chemotherapy on event-free survival among children with high-risk first-relapse b-cell acute lymphoblastic leukemia. **The Journal of the American Medical Association**, v. 325, n. 9, p. 843, 2 mar. 2021. Disponível em: <https://doi.org/10.1001/jama.2021.0987>. Acesso em: 20 jan. 2024.

LOCATELLI, Franco *et al.* How I treat relapsed childhood acute lymphoblastic leukemia. **Blood**, v. 120, n. 14, p. 2807-2816, 4 out. 2012. Disponível em: <https://doi.org/10.1182/blood-2012-02-265884>. Acesso em: 17 jan. 2024.

LOCATELLI, Franco; MORETTA, Francesca; RUTELLA, Sergio. Management of relapsed acute lymphoblastic leukemia in childhood with conventional and innovative

approaches. **Current Opinion in Oncology**, v. 25, n. 6, p. 707-715, nov. 2013. Disponível em: <https://doi.org/10.1097/cco.000000000000011>. Acesso em: 17 jan. 2024.

MICHALOWSKI, Mariana Bohns *et al.* Influence of different asparaginase formulations in the prognosis of children with acute lymphocytic leukaemia in Brazil: a multicentre, retrospective controlled study. **British Journal of Haematology**, v. 194, n. 1, p. 168-173, 15 maio 2021. Disponível em: <https://doi.org/10.1111/bjh.17494>. Acesso em: 17 jan. 2024.

MOORMAN, Anthony V. The clinical relevance of chromosomal and genomic abnormalities in B-cell precursor acute lymphoblastic leukaemia. **Blood Reviews**, v. 26, n. 3, p. 123-135, maio 2012a. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.blre.2012.01.001>. Acesso em: 17 jan. 2024.

MULLIGHAN, C. G. *et al.* Genomic analysis of the clonal origins of relapsed acute lymphoblastic leukemia. **Science**, v. 322, n. 5906, p. 1377-1380, 28 nov. 2008. Disponível em: <https://doi.org/10.1126/science.1164266>. Acesso em: 17 jan. 2024.

NGUYEN, K. *et al.* Factors influencing survival after relapse from acute lymphoblastic leukemia: a Children's Oncology Group study. **Leukemia**, v. 22, n. 12, p. 2142-2150, 25 set. 2008. Disponível em: <https://doi.org/10.1038/leu.2008.251>. Acesso em: 17 jan. 2024.

ORLANDO CORRÊA SCHILITZ, Arthur *et al.* Estimativa 2020: incidência de câncer no brasil. Rio de Janeiro: [s. n.], 2019. 120 p. ISBN 978-85-7318-389-4.

PIETERS, Rob *et al.* Outcome of infants younger than 1 year with acute lymphoblastic leukemia treated with the interfant-06 protocol: results from an international phase III randomized study. **Journal of Clinical Oncology**, v. 37, n. 25, p. 2246-2256, 1 set. 2019. Disponível em: <https://doi.org/10.1200/jco.19.00261>. Acesso em: 20 jan. 2024.

PUI, Ching-Hon *et al.* Biology, risk stratification, and therapy of pediatric acute leukemias: an update. **Journal of Clinical Oncology**, v. 29, n. 5, p. 551-565, 10 fev. 2011. Disponível em: <https://doi.org/10.1200/jco.2010.30.7405>. Acesso em: 17 jan. 2024.

PUI, Ching-Hon *et al.* Childhood acute lymphoblastic leukemia: progress through collaboration. **Journal of Clinical Oncology**, v. 33, n. 27, p. 2938-2948, 20 set. 2015. Disponível em: <https://doi.org/10.1200/jco.2014.59.1636>. Acesso em: 17 jan. 2024.

RIBEIRO, R. C. *et al.* An intensive re-treatment protocol for children with an isolated CNS relapse of acute lymphoblastic leukemia. **Journal of Clinical Oncology**, v. 13, n. 2, p. 333-338, fev. 1995. Disponível em: <https://doi.org/10.1200/jco.1995.13.2.333>. Acesso em: 20 jan. 2024.

SOCIETY, American Cancer (ed.). **Cancer facts & figures - 2023**. [S. l.]: Atlanta, Ga. : American Cancer Society. 84 p.

TALLEN, Gesche *et al.* Long-term outcome in children with relapsed acute lymphoblastic leukemia after time-point and site-of-relapse stratification and intensified short-course multidrug chemotherapy: results of trial ALL-REZ BFM 90. **Journal of Clinical Oncology**, v. 28, n. 14, p. 2339-2347, 10 maio 2010. Disponível em: <https://doi.org/10.1200/jco.2009.25.1983>. Acesso em: 17 jan. 2024.

UDERZO, Cornelio *et al.* Treatment of childhood acute lymphoblastic leukemia after the first relapse: curative strategies. **Haematologica**, v. 86, n. 1, p. 1-7, 2001. Acesso em: 17 jan. 2024.

VAN DONGEN, J. J. M. *et al.* EuroFlow antibody panels for standardized n-dimensional flow cytometric immunophenotyping of normal, reactive and malignant leukocytes. **Leukemia**, v. 26, n. 9, p. 1908-1975, 3 maio 2012. Disponível em: <https://doi.org/10.1038/leu.2012.120>. Acesso em: 17 jan. 2024.

VON STACKELBERG, Arend *et al.* ALL-REZ BFM 2002 is associated with improved outcome as compared to ALL-R3 strategy in children with standard risk isolated CNS relapse of acute lymphoblastic leukemia, while maintaining comparable efficacy in patients with bone marrow relapse. Results of the multi-national, multi-center trial IntReALL SR 2010. **Blood**, v. 140, Supplement 1, p. 3247-3249, 15 nov. 2022. Disponível em: <https://doi.org/10.1182/blood-2022-166234>. Acesso em: 20 jan. 2024.

ZUNA, Jan *et al.* TEL deletion analysis supports a novel view of relapse in childhood acute lymphoblastic leukemia. **Clinical Cancer Research**, v. 10, n. 16, p. 5355-5360, 15 ago. 2004. Disponível em: <https://doi.org/10.1158/1078-0432.ccr-04-0584>. Acesso em: 17 jan. 2024.