Waldir Veiga Pereira

**Aspectos epidemiológicos, biotipologia e evolução
do tratamento da Leucemia Linfocítica Aguda
na Infância e Adolescência no Rio Grande do Sul**

Tese apresentada à Faculdade de Medicina da
Universidade de São Paulo para obtenção do
título de Doutor em Medicina

Área de concentração: Pediatria
Orientador: Prof. Dr. Vicente Odone Filho

**São Paulo
2010**

Waldir Veiga Pereira

**Aspectos epidemiológicos, biotipologia e evolução
do tratamento da Leucemia Linfocítica Aguda
na Infância e Adolescência no Rio Grande do Sul**

Tese apresentada à Faculdade de Medicina da
Universidade de São Paulo para obtenção do
título de Doutor em Medicina

Área de concentração: Pediatria
Orientador: Prof. Dr. Vicente Odone Filho

**São Paulo
2010**

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)

Preparada pela Biblioteca da
Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo

©reprodução autorizada pelo autor

Pereira, Waldir Veiga

Aspectos epidemiológicos, biotipologia e evolução do tratamento da leucemia linfocítica aguda na infância e adolescência no Rio Grande do Sul / Waldir Veiga Pereira. -- São Paulo, 2010.

Tese(doutorado)—Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo.
Departamento de Pediatria.

Área de concentração: Pediatria.
Orientador: Vicente Odone Filho.

Descritores: 1.Leucemia-linfoma linfoblástico de células precursoras
2.Epidemiologia 3.Brasil 4.Incidência 5.Análise de sobrevida 6.Protocolos
antineoplásicos

USP/FM/SBD111-/10

Dedicatória

À minha mãe Marina que com carinho me ensinou a ler, escrever e despertar a curiosidade pelo conhecimento. Ao meu pai Palmiro pelo espírito empreendedor e o bom humor.

Aos meus irmãos que eram nove. A Ivete (*in memoriam*), a Lizete (*in memoriam*) e a Maria (*in memoriam*) que participaram da fase mais feliz da minha vida, a infância.

Aos meus avós Walter e “Coquinha” que pelo exemplo me ensinaram a ser honesto, justo e solidário.

Aos meus filhos: Cláudia, Lawrence, Maria Tereza, Walter, Paula e Júlia, pelo afeto, preocupações e as alegrias que sempre me trouxeram.

Ao meu neto Nicolas, com a esperança de que venha a contribuir com as novas gerações.

A minha mulher Thereza que ao longo de 27 anos foi companheira dos momentos mais alegres e mais tristes da minha vida.

Agradecimentos

Ao professor Vicente Odone Filho pela competência, seriedade no seu trabalho e senso humanitário. Pelo longo convívio que tivemos gostaria de ser considerado como o irmão que ele não teve.

Ao professor Ricardo Pasquini, amigo antigo, baluarte da nossa medicina que me acompanhou em tantas viagens e nos momentos mais aflitos da minha vida, que a ele confiei.

Ao professor Rhomes João Amin Aur (*in memoriam*) que além de me acolher no St Jude Children's Hospital tornou-se um grande amigo que muito influenciou na minha vida profissional.

A Virgínia Maria Cóser que com conhecimento e paciência inesgotável participou intensivamente de todas as fases de elaboração deste trabalho.

A Janine Kanheski que foi a primeira coletadora de dados tendo passado vários meses fora de sua morada, o meu reconhecimento pela sua determinação e capacidade de trabalho.

A Vanessa Schwert que durante vários meses participou da coleta de dados em várias instituições. Meus agradecimentos pela sua dedicação e competência.

A professora Dra. Roselaine Zanini pela sua valiosa contribuição na análise estatística dos dados.

Ao professor Victor Wunsch Filho pelas sugestões sobre a análise estatística.

Aos chefes de serviços que contribuíram para a realização deste estudo:

Dra. Lucia Mariano da Rocha Silla (Hospital de Clínicas de Porto Alegre, Universidade Federal do Rio Grande do Sul)

Dr. Algemir Brunetto (Instituto do Câncer Infantil, Universidade Federal do Rio Grande do Sul)

Dr. Carlo Federico Massimiliano Conchin e Dr. Marcelo Capra (Grupo Hospitalar Conceição)

Dr. Mario Sergio Fernandes e Dra Marisa D'Agord Schaan (Hospital São Lucas, Pontifícia Universidade Católica)

Dra. Mariana Bohns Michalowski (Complexo Hospitalar Santa Casa de Porto Alegre, Hospital da Criança Santo Antônio)

Dr. Marco Antônio Ruas Schilling e Dra. Denise Ramos de Almeida (Hospital São Vicente de Paulo, Universidade de Passo Fundo),

Dr. Mauro Gross e Dra. Cheila Eichoff (Hospital de Caridade de Ijuí)

Dra. Márcia Araujo Leite e Dra. Mariângela Gandara (Hospital Geral, Universidade de Caxias do Sul)

Nossos agradecimentos são também extensivos aos demais colaboradores:

Giorgio Adriano Paskulin (Instituto Genex)

Liliane Zimmermann (Hospital Universitário de Santa Maria, Universidade Federal de Santa Maria)

Jorge Neumann (Complexo Hospitalar Santa Casa de Porto Alegre)

Patrícia Bernardes Rodrigues (Hospital São Lucas Pontifícia Universidade Católica e Grupo Hospitalar Conceição)

Claudia Bonligoon (Complexo Hospitalar Santa Casa de Porto Alegre)

Cristina Fagundes Bassols (Complexo Hospitalar Santa Casa de Porto Alegre)

Eline Coan Romagna (Complexo Hospitalar Santa Casa de Porto Alegre)

Eluana Martins da Silva (Complexo Hospitalar Santa Casa de Porto Alegre)

Funcionários dos arquivos dos hospitais pesquisados.

Sergio Brilhante Segala que colaborou nas fases iniciais de implantação dos protocolos no nosso Serviço.

Epígrafe

“Science begins with naive often mystic concepts of its problems. It reaches its goal whenever it can replace its early guessing by veritable hypotheses and predictable results”

THOMAS HUNT MORGAN

**25-09-1866 †4-12-1945*

Esta tese está de acordo com as seguintes normas, em vigor no momento desta publicação:

Referências: adaptado de *International Committee of Medical Journals Editors*

Universidade de São Paulo. Faculdade de Medicina. Serviço de Biblioteca e Documentação. Guia de apresentação de dissertações, teses e monografias. Elaborado por Annelise Carneiro da Cunha, Maria Julia de A. L. Freddi, Maria F. Crestana, Marinalva de Souza Aragão, Suely Campos Cardoso. Valéria Vilhena. 2ª Ed. São Paulo: Serviço de Biblioteca e Documentação; 2005.

Abreviaturas dos títulos dos periódicos de acordo com *List of Journals Indexed in Index Medicus*.

Sumário

Lista de Figuras	
Lista de Tabelas	
Lista de Abreviaturas	
Resumo	
Summary	

1 INTRODUÇÃO	20
1.1 PRÓLOGO – ASPECTOS HISTÓRICOS DO TRATAMENTO DA LEUCEMIA AGUDA NA INFÂNCIA E ADOLESCÊNCIA	20
1.2 ETIOLOGIA E EPIDEMIOLOGIA	23
1.3 DIAGNÓSTICO LABORATORIAL E CLASSIFICAÇÃO	31
1.3.1 Imunofenótipo	37
1.3.2 Citogenética	41
1.3.3 Avaliação de expressão gênica na LLA	44
1.4 SINTOMAS E SINAIS FÍSICOS	47
1.5 FATORES PROGNÓSTICOS	51
1.5.1 Doença residual mínima	55
1.6 TRATAMENTO	58
1.6.1 RESUMO DE UMA SÉRIE DE PROTOCOLOS QUE FORAM MARCOS IMPORTANTES NA EVOLUÇÃO DO TRATAMENTO DA LLA DA INFÂNCIA E ADOLESCÊNCIA E ESTUDOS DO GBTLI	81
1.6.2 LLA EM LACTENTES	112
1.6.3 LLA EM ADOLESCENTES E ADULTOS JOVENS	116
1.6.4 LEUCEMIA LINFOCÍTICA AGUDA B	122
1.6.5 LLA CROMOSSOMO PHILADELPHIA	127
1.6.7 RECIDIVA TESTICULAR	132
1.6.8 RECIDIVA OCULAR	135
1.6.9 TRANSPLANTE DE MEDULA ÓSSEA E RECIDIVA MEDULAR	136
1.6.10 EFEITOS TARDIOS DO TRATAMENTO	139
2 OBJETIVOS	147
3 CASUÍSTICA E MÉTODOS	148
3.1 METODOLOGIA DA ANÁLISE ESTATÍSTICA	151
4 RESULTADOS	161
4.1 ANÁLISE DE SOBREVIDA LIVRE DE EVENTOS E SOBREVIDA GLOBAL PARA TODOS OS PARTICIPANTES DO ESTUDO, CONSIDERANDO AS PRINCIPAIS VARIÁVEIS INVESTIGADAS	171
4.1.1 Análise de sobrevida acumulada livre de eventos e de sobrevida global acumulada por meio da técnica de Kaplan-Meier	172
4.1.2 Análise de sobrevida livre de evento acumulada e de sobrevida global acumulada segundo o gênero masculino (M) e feminino (F)	174
4.1.3 Análise de sobrevida livre de evento e de sobrevida global acumulada segundo a raça branca (B) e não-branca (NB)	176
4.1.4 Análise de sobrevida livre de evento e de sobrevida global acumulada segundo a região de residência urbana (U) e rural (R)	178

4.1.5 Análise de sobrevida livre de evento e de sobrevida global acumulada segundo o período considerado: 1980-83 (1), 1984-88 (2), 1989-93 (3), 1994-98 (4), 1999-03 (5) e 2004-08 (6)	180
4.1.6 Análise de sobrevida livre de evento e de sobrevida global acumulada segundo a faixa de idade (anos): 0 a 4 (1), 5 a 9 (2), 10 a 14 (3) e 15 a 20 (4)	184
4.7 Análise de sobrevida livre de evento e sobrevida global acumulada por situação: protocolado (P) ou não-protocolado (NP).....	187
4.1.9 Análise de sobrevida livre de evento e de sobrevida global acumulada por faixa de leucócitos inicial: menos de 20.000/ μ l (1), 20.000 a 50.000/ μ l (2) e mais de 50.000/ μ l (3)	191
4.1.10 Análise de sobrevida livre de evento e de sobrevida global acumulada por imunofenótipo: cB (1), Pré-B (2), Pró-B (3), linhagem B (4) e T (5)	194
4.1.11 Análise de sobrevida livre de evento e de sobrevida global acumulada nas crianças com idade inferior a um ano	202
4.3 LIMITAÇÕES DO ESTUDO.....	208
5 DISCUSSÃO	209
6 CONCLUSÕES	235
7 EPÍLOGO	237
8 BIBLIOGRAFIA.....	239
9 ANEXOS	267

Lista de Figuras

Figura 1 - Distribuição dos casos de Leucemia Linfocítica Aguda por procedência	153
Figura 2 – Evolução temporal da taxa aproximada de registros de LLA nos serviços pesquisados no Rio Grande do Sul, 1980 a 2008.....	164
Figura 3 – Evolução temporal da taxa aproximada de registros de LLA nos serviços pesquisados no Rio Grande do Sul, 1999 a 2008.....	164
Figura 4 – Frequência absoluta dos registros de LLA, por idade ao diagnóstico, Rio Grande do Sul, 1980 a 2008.....	165
Figura 5 – Percentual dos registros de LLA, por idade ao diagnóstico, Rio Grande do Sul, 1980 a 2008.....	165
Figura 6 – Frequência absoluta aproximada dos casos registrados de LLA nos serviços pesquisados, Rio Grande do Sul, 1980 a 2008 (agosto), por períodos e faixas de idade.	166
Figura 7 – Evolução das taxas aproximadas dos casos de LLA registradas nos serviços pesquisados no Rio Grande do Sul, 1980 a 2008, por faixas de idade.	168
Figura 8 – Evolução das taxas aproximadas dos casos de LLA registradas nos serviços pesquisados no Rio Grande do Sul, 1999 a 2008, por faixas de idade.	169
Figura 9 – Sobrevida livre de evento acumulada da população registrada nos serviços estudados, Rio Grande do Sul, 1980 a 2008.	172
Figura 10 – Sobrevida global acumulada da população registrada nos serviços estudados, Rio Grande do Sul, 1980 a 2008.	173
Figura 11 – Sobrevida livre de evento acumulada da população registrada nos serviços estudados, por gênero, Rio Grande do Sul, 1980 a 2008.....	174
Figura 12 – Sobrevida global acumulada da população registrada nos serviços estudados, por gênero, Rio Grande do Sul, 1980 a 2008.	175
Figura 13 – Sobrevida livre de evento acumulada da população registrada nos serviços estudados, por raça, Rio Grande do Sul, 1981 a 2008.	176
Figura 14 – Sobrevida global acumulada da população registrada nos serviços estudados, por raça, Rio Grande do Sul, 1980 a 2008.	177
Figura 15 – Sobrevida livre de evento acumulada da população registrada nos serviços estudados, por região, Rio Grande do Sul, 1980 a 2008.....	178
Figura 16 – Sobrevida global acumulada da população registrada nos serviços estudados, por região, Rio Grande do Sul, 1980 a 2008.....	179
Figura 17 – Sobrevida livre de evento acumulada da população registrada nos serviços estudados, por período, Rio Grande do Sul, 1980 a 2008.....	181
Figura 18 – Sobrevida global acumulada da população registrada nos serviços estudados, por período, Rio Grande do Sul, 1980 a 2008.....	183
Figura 19 – Sobrevida livre de evento acumulada da população registrada nos serviços estudados, por faixa de idade, Rio Grande do Sul, 1980 a 2008.	185
Figura 20 – Sobrevida global acumulada da população registrada nos serviços estudados, por faixa de idade, Rio Grande do Sul, 1980 a 2008.....	186
Figura 21 – Sobrevida livre de evento acumulada da população registrada nos serviços estudados, protocolado ou não-protocolado, Rio Grande do Sul, 1980 a 2008.....	188
Figura 22 – Sobrevida global acumulada da população registrada nos serviços estudados, protocolado ou não-protocolado, Rio Grande do Sul, 1980 a 2008.....	189

Figura 23 – Sobrevida acumulada da população registrada nos serviços estudados, recidivados ou não recidivados, Rio Grande do Sul, 1980 a 2008.	190
Figura 24 – Sobrevida livre de evento acumulada da população registrada nos serviços estudados, por faixa de contagem de leucócitos inicial, Rio Grande do Sul, 1980 a 2008.	192
Figura 25 – Sobrevida global acumulada da população registrada nos serviços estudados, por faixa de contagem de leucócitos inicial, Rio Grande do Sul, 1980 a 2008.	193
Figura 26 – Sobrevida livre de evento da população registrada nos serviços estudados, por imunofenótipo, Rio Grande do Sul, 1980 a 2008.	195
Figura 27 – Sobrevida global acumulada da população registrada nos serviços estudados, por imunofenótipo, Rio Grande do Sul, 1980 a 2008.	196
Figura 28 – Sobrevida livre de evento da população registrada nos serviços estudados, por cariótipo, Rio Grande do Sul, 1980 a 2008.	199
Figura 29 – Sobrevida global acumulada da população registrada nos serviços estudados, por cariótipo, Rio Grande do Sul, 1980 a 2008.	201
Figura 30 – Sobrevida acumulada livre de evento de todas as crianças com menos de um ano registradas nos serviços estudados, Rio Grande do Sul, 1980 a 2008.	204
Figura 31 – Sobrevida global acumulada de todas as crianças com menos de um ano registradas nos serviços estudados, Rio Grande do Sul, 1980 a 2008.	205

Lista de tabelas

Tabela 1 – Classificação das LLA(s) baseada em alguns marcadores diferenciais ...	34
Tabela 2 - Leucemia Linfocítica Aguda da infância: Resumo dos estudos da terapia total.....	86
Tabela 3 – Centros de atendimento de pacientes com leucemia e responsáveis.....	148
Tabela 4 – Frequência absoluta e percentual dos pacientes registrados nos serviços pesquisados, segundo a naturalidade e procedência, Rio Grande do Sul, 1980 a 2008	152
Tabela 5– População padrão mundial.	154
Tabela 6 – Frequência absoluta e percentual dos pacientes registrados nos serviços pesquisados, segundo características demográficas, Rio Grande do Sul, 1980 a 2008	161
Tabela 7 – Frequência absoluta e percentual dos pacientes registrados nos serviços pesquisados, segundo características clínicas, Rio Grande do Sul, 1980 a 2008.....	162
Tabela 8 – Frequência absoluta aproximada, taxa aproximada bruta e ajustada por idade* por milhão de crianças e adolescentes com registro nos serviços pesquisados, Rio Grande do Sul, 1980 a 2008	167
Tabela 9 – Frequência absoluta aproximada, taxa aproximada bruta e ajustada por idade* por milhão de crianças e adolescentes, Rio Grande do Sul, por período considerado de 1980 a 2008	170
Tabela 10 – Frequência absoluta e relativa aproximada de registros de pacientes de 0 a 20 anos no Rio Grande do Sul, segundo o período considerado, de 1980 a 2008	171
Tabela 11 – Probabilidade de sobrevida livre de evento segundo as características estudadas	206
Tabela 12 – Probabilidade de sobrevida global acumulada segundo as características estudadas	207
Tabela 13 – Casos de incidência por LLA (C421) - Residentes em Porto Alegre entre 1998 e 2002	213

Lista de abreviaturas

Ara-C	Citosina Arabinoside
Aspar	Asparaginase
BFM	<i>Berlin Frankfurt Münster</i>
CALLA	Antígeno Comum da LLA
CCG	<i>Children's Cancer Group</i>
CD	<i>Clusters of Differentiation</i>
cDNA	DNA complementar
Ciclo	Ciclofosfamida
cLLA	Leucemia Linfocítica comum
Dauno	Daunorrubicina
DEXA	Dexametasona
DFCI	<i>Dana-Farber Cancer Institute</i>
DNA	Ácido desoxiribonucleico
Doxo	Doxorrubicina
DRM	Doença Residual Mínima
FAB	<i>French American British</i>
FISH	<i>Fluorescent in situ hybridization</i>
GBTLI	Grupo Brasileiro Tratamento da Leucemia da Infância
IARC	<i>International Agency for Research on Cancer</i>
IM	Intra Muscular
IT	Intra Tecal
L-Aspar	L-Asparaginase
LB	Linfoma de Burkitt
LLA	Leucemia Linfocítica Aguda
LLAB	Leucemia Linfocítica Aguda de células B
LLAT	Leucemia Linfocítica Aguda de células T
LLA Pró-B	Leucemia Linfocítica Aguda Pró-B
LLA Pré-B	Leucemia Linfocítica Aguda Pré-B
LLM	Leucemia de Linhagem Mista
LMA	Leucemia Mielóide Aguda
LT	Linfoma de células T
MSKCC	<i>Memorial Sloan Kettering Cancer Center</i>
MPred	Metilprednisolona
MTX IT	Methotrexate intratecal
MTX	Methotrexate
NCI	<i>National Cancer Institute</i>
PCR	Reação em cadeia da polimerase
POG	<i>Pediatric Oncology Group</i>
PTL	Punção traumática do liquor
Pred	Prednisona
RCBH	Registros de câncer de base hospitalar
RCBP	Registros de base populacional
RC	Remissão Completa
RCC	Remissão Contínua Completa
VM-26	Teniposide

VP-16	Etoposide
SD	Síndrome de Down
SG	Sobrevida Global
SJCRH	<i>St Jude Children's Research Hospital</i>
SLE	Sobrevida Livre de Eventos
SLR	Sobrevida Livre de Recidivas
SNC	Sistema Nervoso Central
TMO	Transplante de Medula Óssea
VCR	Vincristina
6MP	6 Mercaptopurina
6TG	6 Tioguanina

Resumo

A Leucemia Linfocítica Aguda na infância e adolescência é uma neoplasia de precursores linfóides de natureza heterogênea. Foi a primeira neoplasia disseminada a tornar-se curável pela quimioterapia. No Brasil os estudos cooperativos para o seu tratamento foram iniciados em 1980 com a criação do primeiro protocolo para o tratamento desta leucemia, denominado Grupo Brasileiro para o Tratamento da Leucemia na Infância. Na seqüência destes estudos foram observadas Sobrevidas Livre de Eventos de 50%, 58% e 70% nos protocolos 80, 82 e 85 respectivamente. Durante as décadas de 1980 e 1990, com a divulgação dos excelentes resultados alcançados com os regimes dos protocolos do grupo *Berlin Frankfurt Münster*, uma série de instituições em nosso País passou a adotá-los. Apesar de termos conhecimento dos dados referentes a evolução dos pacientes protocolados no GBTLI e dos demais estudos divulgados pelas instituições de origem, não tínhamos, porém, uma avaliação epidemiológica nem o conhecimento dos índices de sobrevivência alcançados no estado do Rio Grande do Sul. Neste trabalho foram avaliados 1472 pacientes com LLA, 833 (56,59%) do sexo masculino, 639 (43,41%) do sexo feminino, com idades entre zero e 20 anos, média de 7,40 anos (desvio padrão 5,14) e mediana de 5,70 anos (amplitude 0,06 a 20,76), no período de 1980 a 2008 provenientes deste Estado. Os dados foram colhidos individualmente dos prontuários dos pacientes admitidos nas principais instituições hospitalares que mantêm assistência a pacientes pediátricos com neoplasias hematológicas. No presente estudo 487 pacientes (39,40%) foram registrados oficialmente nos protocolos do GBTLI; 678 (54,85%) receberam tratamento baseados nos regimes do grupo BFM e 71 (5,75%) por outros regimes incluindo os tratados segundo o protocolo UKALL. Os casos não foram, no entanto, protocolados e, na grande maioria não foram observados a totalidade dos itens exigidos para os pacientes registrados oficialmente. A sobrevida livre de eventos dos pacientes protocolados foi significativamente superior comparada aos não protocolados, $62,41\% \pm 2,43\%$ e $53,86\% \pm 2,04\%$ respectivamente, em cinco anos. De acordo com a faixa etária os pacientes que apresentavam idade de 15 a 19 anos tiveram um índice de SLE de $37,98\% \pm 4,72\%$ em cinco anos, inferior quando comparado aos de zero a 4 anos e 5 a 9 anos respectivamente: $62,78\% \pm 2,28\%$ e $62,43\% \pm 2,84\%$. Foi observada, na população estudada, uma SG de $63,73\% \pm 1,49\%$ e SLE de $57,27\% \pm 1,57\%$, o que sugere uma discussão para implementar projetos com a finalidade de elevar estes índices de sobrevida. Epidemiologicamente a incidência da LLA com progenitores B seguiu o padrão observado em países desenvolvidos com um pico de frequência absoluta entre as idades de 2 a 4 anos. Houve diferença significativa entre a população proveniente da região urbana ou rural sendo a SLE em cinco anos de $61,76\% \pm 1,76\%$ e $49,81\% \pm 4,28\%$ respectivamente. A SLE e a SG em lactentes e portadores de Síndrome de Down foi inferior aos resultados obtidos em instituições dos países desenvolvidos o que torna aconselhável uma revisão das condições para a assistência destes pacientes. Este estudo teve como finalidade principal retratar a situação passada e a atual do tratamento da LLA na infância e adolescência no Rio Grande do Sul e acumular dados aqui não interpretados e que poderão ser analisados posteriormente.

Descritores: 1. Leucemia-linfoma linfoblástico de células precursoras 2. Epidemiologia 3. Brasil 4. Incidência 5. Análise de sobrevida 6. Protocolos antineoplásicos

Summary

Acute lymphocytic leukemia in childhood and adolescence is a neoplastic disease of lymphoid precursor of heterogeneous nature, being the first disseminated neoplasia to become curable through Chemotherapy. In Brazil, cooperative studies for the treatment of ALL started in 1980 with the creation of the first protocol by the *Grupo Brasileiro para o Tratamento da Leucemia na Infância*. According to these studies, Event Free Survival of 50%, 58% and 70% in the protocols of 1980, 1982 e 1985 respectively was observed. During the 80's and 90's many Brazilian institutions adopted the protocols motivated by the excellent results achieved by the Berlin Frankfurt Münster group. In spite of the knowledge provided by data related to the evolution of patients protocolled by the GBTLI and other studies published by medical institutions, there was not an epidemiologic evaluation or knowledge of survival indexes achieved in the state of Rio Grande do Sul. In this work, 1472 patients with ALL from the state of Rio Grande do Sul were evaluated. Among the subjects, 833 (56,59%) were male, 639 (43,41%) female, with age range between 0-20 y – average age of 7,40 (standard deviation 5,14) and median 5,70 years old (amplitude 0,06 to 20,76). Data was collected from the medical registers of patients with hematologic neoplasia in medical institutions, which offered pediatric assistance for ALL comprising the period between 1980 until 2008. In the present study, 487 patients (39,40%) were officially registered in the protocols of GBTLI; 678 (54,85%) received treatment based on the regime of the BFM group and 71 (5,75%) were treated according to other regimens (including the UKALL protocol). The cases, however, were not protocolled and, in most cases, the totality of items required for the patients registered officially were not observed. The EFS of the patients protocolled were significantly superior to those who were not protocolled ($62,41\% \pm 2,43\%$ and $53,86\% \pm 2,04\%$ respectively) in five years. In respect to the age range, the patients which were between 15-20 years had an EFS index of $37,98\% \pm 4,72\%$ in five years, which is inferior to the index of patients 0-4 years and 5-9 years: $62,78\% \pm 2,28\%$ e $62,543 \pm 2,84\%$ respectively. An overall survival (OS) of $63,73\% \pm 1,49\%$ and EFS of $57,27\% \pm 1,57\%$ was observed in the population studied. These results indicate that a discussion for the implementation of projects, which can increase the indexes of cure, should be carried out. Epidemiologically, the incidence of ALL in B progenitors followed the pattern observed in developed countries with an absolute frequency peak in the age range of 2-4 years. The outcome was superior for patients coming from urban area in comparison to those from rural area. EFS and OS in infant and Down syndrome patients were inferior to the results obtained in developed countries, showing how important it is to review the conditions of the assistance provided to these patients. The objective of this work is to present the development of ALL treatment in childhood and adolescence in the state of Rio Grande do Sul, Brazil, from its beginning until the current days providing data, which can be analyzed and interpreted posteriorly.

Decriptors: 1-Precursor cell lymphoblastic leukemia-lymphoma 2-Epidemiology 3-Brazil 4-Incidence 5-Survival analysis 6-Antineoplastic protocols

1 Introdução

1.1 Prólogo – Aspectos históricos do Tratamento da Leucemia Aguda na Infância e Adolescência

Há quatro décadas as Leucemias em geral eram caracterizadas, por definição, como uma proliferação generalizada anormal, neoplásica auto-perpetuada de um dos tecidos leucocitários, freqüentemente associada a um número anormal de leucócitos e, evoluindo, inexoravelmente, com anemia, trombocitopenia e morte do paciente¹.

O caráter disseminado da doença e o reconhecimento clínico sempre em fase tardia desafiavam a ortodoxia do tratamento oncológico curativo que, na época, se fixava pragmaticamente no diagnóstico precoce das neoplasias para tornar possível a aplicação de modalidades terapêuticas ablativas como a cirurgia, a radioterapia ou a quimioterapia, via de regra, com finalidade paliativa.

A pesquisa na área da biologia celular, embora considerável, não fornecia subsídios para propor, de forma racional, um tratamento que pudesse visar a cura.

Apesar do ceticismo entre a maioria dos hematologistas da época, a rara ocorrência de remissões espontâneas e a constatação da resposta aos inibidores do ácido fólico, despertaram a longínqua esperança de se poder chegar à cura desta doença.

Em fins da década de 1940, Sidney Farber e colaboradores (1948), partindo da hipótese de que o tratamento com ácido fólico teria exacerbado a evolução da

leucemia em uma série de pacientes, iniciaram experimentos clínicos com inibidores desta droga, que culminaram com o uso do Aminopterim IM em 16 crianças com doença em fase avançada². Embora nenhum destes pacientes tenha sobrevivido, dez deles apresentaram resposta favorável e uma virtual normalização da medula óssea em alguns casos. Ficava demonstrado pela primeira vez que era possível, com um fármaco, interferir no metabolismo da célula leucêmica dificultando a sua proliferação e favorecendo a competitividade das células normais que mantinham a potencialidade para repopular a medula óssea.

Burchenal (1967) relatou uma série de 157 casos de leucemia aguda, que haviam sobrevivido por mais de 5 anos, baseado em dados fornecidos por hematologistas da comunidade internacional de especialistas. Este número foi estimado representar em torno de 1% dos casos de leucemia aguda ocorridos mundialmente^{3,4}.

Na década seguinte, o arsenal terapêutico para a Leucemia Linfocítica Aguda (LLA) era enriquecido com a inclusão da corticotropina, corticoesteróides, methotrexate (MTX) e 6-mercaptopurina (6MP) tornando, assim, possível a experimentação com a poliquimioterapia.

Um estudo conduzido pelo *Acute Leukemia Group B* com a associação da 6MP e MTX, revelou que o índice de remissões era maior no grupo de pacientes que recebia estas drogas simultaneamente, comparado ao uso sequencial destes mesmos quimioterápicos⁵. A interpretação deste estudo levou à hipótese da ação independente destes fármacos, ao mesmo tempo que sugeria mecanismos diferentes de resistência pelo fato da ordem da sequência 6MP-MTX ou MTX-6MP produzir os mesmos

índices de remissão, independente da não responsividade ao primeiro quimioterápico usado.

Com o início do uso dos corticoesteróides, ficou demonstrado que estas drogas apresentavam um intenso efeito citolítico sem causar toxicidade medular apreciável. No entanto, apesar de se alcançar índices de remissão superiores a 50%, invariavelmente, estes pacientes recidivavam, não se beneficiando de um prolongamento substancial da sobrevida⁶⁻⁸.

A associação de corticoesteróides a 6MP e ao MTX elevou a frequência das remissões e a sobrevida média de 6 para 12 meses^{9,10}.

Nas décadas de 1950 e 1960, Zuelzer(1968)¹¹ elaborou um protocolo chamado de quimioterapia cíclica composta (CCT). A terapia era iniciada com corticoesteróides adicionados a 6MP. Após um mês, os corticoesteróides eram interrompidos. A 6MP continuava mantida por 3 meses quando, então, era substituída pelo MTX. Ao final de 3 meses, a 6MP era reiniciada, e, posteriormente, a continuidade do tratamento era seguida com a alternância destes antimetabólitos. Com este regime houve, historicamente, a elevação do número de remissões e aumento da sobrevida destes pacientes. No entanto, a recidiva era a regra, embora fossem citados raros casos com sobrevida de 6, 8 e 12 anos em remissão completa (RC). Esta foi a primeira série divulgada com sobrevida da LLA de 4,3%, comparada a menos de 1% da coletada por Burchenal¹².

Os mesmos índices de remissão foram observados após a disponibilidade da Vincristina (VCR), em 1963; porém, à semelhança do tratamento com corticoesteróides, estes pacientes recidivavam precocemente¹³.

No início da década de 1960, começou a ser reconhecido que a VCR e os corticoesteróides eram fármacos que apresentavam elevada atividade na indução de remissões, porém, de pequena capacidade para mantê-las, ao passo que outras drogas como a 6MP e o MTX demonstravam maior eficiência em prolongá-las¹⁴.

A partir destas observações, foi estruturado um modelo de tratamento visando explorar a maior atividade destes quimioterápicos em fases específicas, que foram definidas: Indução e Manutenção¹⁵.

Desta maneira, a VCR e a Pred (Pred) passaram a ser associadas durante a fase de indução e o tratamento de manutenção evoluiu da monoquimioterapia sequencial, que previa o uso de um quimioterápico até a recidiva e a substituição por outro após nova remissão, para o regime clínico que predeterminava a rotatividade das drogas antes da emergência de recidiva. Esta mudança conceitual de abordagem terapêutica inaugurou o início da fase moderna do tratamento da LLA da infância¹⁵.

1.2 Etiologia e Epidemiologia

Muitos fatores de risco têm sido considerados como possivelmente envolvidos na causa de leucemias incluindo a LLA. Dentre eles têm sido examinados os ambientais, os genéticos e os infecciosos. Dos ambientais, as radiações ionizantes têm demonstrado uma relação significativa como causa de leucemias agudas, tanto a LLA como a Leucemia Mielóide Aguda (LMA). Há especulações em relação à exposição a agentes físicos não ionizantes como campos eletromagnéticos, produtos

químicos, hidrocarbonetos e pesticidas. O Benzeno, por exemplo, tem sido significativamente relacionado, principalmente à LMA. O uso de álcool, fumo e drogas ilícitas como a maconha, tem sido relacionados como fatores de risco, mas as suas significâncias não estão bem determinadas e mais estudos serão necessários para validar estas hipóteses¹⁶. A participação de infecções na causa da LLA vem sendo levantada não só como participante direto, mas principalmente como um fator de atuação indireta, como veremos mais adiante.

A LLA na infância e adolescência apresenta uma ampla variação de incidência de natureza geográfica, temporal, étnica e muito especialmente em relação a faixa etária a que pertence o paciente.

Em países como a Costa Rica são observadas incidências de 46,3 casos por 1.000.000 de crianças por ano até a idade de 14 anos enquanto na Índia (*Bombay Cancer Registry*) este índice é de apenas 16/1.000.000. Apesar de dispormos de poucos dados epidemiológicos no Brasil, alguns estudos revelam índices de 21,9/1.000.000 em Goiânia e 18,8/1.000.000 em Belém¹⁷. Rego EM et al.(1996) estudaram uma população brasileira de 225 casos consecutivos de LLA tendo encontrado uma distribuição de características semelhantes à observada pelo *Collaborative Study of Epidemiology of Acute Lymphoblastic Leukemia Subtypes* em países desenvolvidos, exceto em relação a Leucemia B (tipo maduro)^{18,19}.

Diferenças étnicas são também expressivas. Uma análise de base populacional nos Estados Unidos de 1973 a 1998 revelou a incidência de LLA entre brancos e negros de 27/1.000.000 e 15/1.000.000 de pessoas respectivamente, o que representa uma incidência 44% maior para os brancos. Já os hispânicos avaliados no período de 1992 a 1998, apresentaram a maior incidência, 43/1.000.000 comparado a

26/1.000.000 dos não-hispânicos no mesmo período. É, no entanto, importante ressaltar que esta população é predominantemente originária da Califórnia, não se sabendo se o mesmo comportamento é observado em outras regiões com migração proveniente de outros locais (países)²⁰.

O padrão de incidência da LLA de acordo com a faixa etária apresenta como peculiaridade a existência de um pico na idade pré-escolar (2 a 5 anos) que é expressivo e, portanto, ainda aberto à especulações sobre sua origem²¹⁻²⁴.

Dados de um registro de base populacional de 09 centros dos Estados Unidos no período de 1973 a 1998 indicam que a incidência de acordo com a faixa etária foi de: 0 a 4 anos 52/1.000.000 de pessoas por ano, 5 a 9 anos, 26/1.000.000, 10 a 14 anos, 15/1.000.000 e 15 a 19 anos 11/1.000.000²⁰.

No Brasil há uma grande diversidade de condições genéticas e ambientais, inclusive um crescente deslocamento populacional dentro do País que envolvem padrões de estilo de vida, número de familiares, formas de exposição ambiental e mudanças da atividade ocupacional proporcionando uma particularização e complexidade de investigação epidemiológica.

A incidência da LLA de acordo com a idade revelou algumas diferenças regionais. Segundo os registros de base populacional, Goiânia e São Paulo apresentaram os índices mais elevados de LLA entre pacientes de 0 a 4 anos do sexo masculino. Respectivamente 7,83 e 6,16/100.000 comparativamente a 2,47/100.000 em Recife. A variabilidade foi menor para o sexo feminino na mesma faixa etária: 4,99 em Belém e 2,19/100.000 em Campinas (São Paulo)²⁵.

Temporalmente e geograficamente este perfil de incidência tem variado ao longo de várias décadas e regiões dos continentes onde estão disponíveis registros

epidemiológicos. No Reino Unido este perfil já era percebido na década de 1920. Em crianças brancas nos Estados Unidos tornou-se ligeiramente perceptível entre os anos de 1929 a 1939, tornando-se bem definido entre 1939 e 1942 e mais pronunciado de 1949 a 1951 quando atingiu um patamar que vem sendo mantido inalterado²⁶.

Já em crianças da raça negra, o comportamento temporal foi diferente. A franca predominância de incidência entre 2 e 4 anos ainda não era observada na década de 1950, tornando-se perceptível no final da década de 1980 mas, ainda com menor expressão que a observada em crianças brancas. De forma semelhante, no Japão começou-se a observar uma elevação da incidência nesta faixa etária da LLA na segunda metade da década de 1970 e primeira metade da década de 1980, quando também houve a delineação do pico de incidência entre 2 e 4 anos de idade²⁶.

Uma das interpretações para este comportamento epidemiológico implica envolvimento de mais de um evento para que a célula consolide o seu fenótipo leucêmico. Hipóteses apontando a influência direta ou indireta das infecções têm sido formuladas como componentes dos eventos oncogênicos. Estudos em gêmeos univitelinos têm revelado, por exemplo, em ambos a presença da fusão dos genes *ETV6-RUNX1(TEL-AML1)*, resultante da t(12;21). Entretanto, o desenvolvimento da LLA entre estes irmãos ocorre em aproximadamente 5% dos casos e assincronicamente. Intervalos de até 14 anos entre o aparecimento da LLA em ambos os gêmeos têm sido observados. Estes dados foram levantados a partir de sangue colhido no pós-parto e armazenado em material absorvente (*Guthrie Cards*)^{21,27,28}.

A manifestação da LLA nestes casos vem geralmente acompanhada da deleção do gene *ETV6(TEL)* pertencente ao alelo normal, constituindo um evento posterior e sub-clonal^{29,30}.

Apesar dos locais de quebra estarem limitados a uma região do ácido desoxiribonucleico (DNA) não codificado envolvendo introns numa extensão de vários kilobases, o local de fusão é específico (clonotípico) para ambos os gêmeos²⁹.

Este fato leva a conclusão que o primeiro evento pode ocorrer na fase intra-uterina em um dos fetos com posterior disseminação metastática por via placentária para o outro. Embora a translocação t(12;21) seja a aberração cromossômica recorrente mais comum, a maioria das leucemias B derivadas não apresentam alterações detectáveis com as tecnologias atuais, o que não impede o fato de poderem apresentar outras alterações genômicas que funcionalmente representem o primeiro evento.

Cerca de 1 entre 100 crianças são nascidas com a presença da *ETV6-RUNX1*, t(12;21), enquanto somente 1 entre 8000 desenvolvem leucemia. A hipótese da possibilidade de modulação imunológica por infecções e vacinas neste grupo de pacientes que permanece livre de LLA, poderia ser levantada³¹.

Estudos semelhantes em gêmeos univitelinos demonstram também a possibilidade da disseminação por via placentária de progênes de células T com aberrações clonais que teriam sofrido o primeiro evento transformador na fase intra-uterina³².

Nas leucemias em lactentes com rearranjos do gene *MLL*, o grau de concordância da doença entre gêmeos univitelinos é elevado e possivelmente possa atingir aproximadamente 100 % dos casos com placenta única. Ao mesmo tempo, o período de latência até o desenvolvimento da LLA é curto, o que pressupõe a possibilidade deste evento ser suficiente para causar a leucemia³³.

A importância da exposição intrauterina à substâncias inibidoras da Topoisomerase II e o desenvolvimento de leucemias em lactentes vem sendo investigada. Nestes pacientes é freqüente o rearranjo do gene *MLL*, banda 11q23, também observada nas LMA(s) resultantes das LLA(s) tratadas com estes inibidores, principalmente o Etoposide (VP-16) e o Teniposide (VM-26)¹⁹. Entre as substâncias com este tipo de atividade estão incluídos os flavonóides em alimentos e bebidas, as catequinas e os antibióticos quinolônicos. Outros produtos químicos entre os quais os pesticidas vêm sendo objeto de estudo^{21,34-37}.

Algumas doenças na infância como a Síndrome de Down (SD), Ataxia Teleangectasia e Síndrome de Bloom estão relacionadas à maior freqüência de LLA, mas representam uma parcela muito pequena da totalidade dos casos.

Lactentes com peso elevado ao nascer apresentam aparentemente uma suscetibilidade maior para desenvolver LLA³⁸. Não há, no entanto, um fator identificado como responsável por estes achados. O eventual aumento do IGF1 (insulin like growth factor) poderia hipoteticamente ter participação como fator leucemogênico em células com alterações citogenéticas^{39,40}.

No Brasil um estudo de caso controle mostrou uma suscetibilidade maior à incidência de LLA em recém nascidos com peso de 3000g a 3999g e, mais elevado ainda nos com peso a partir de 4000g⁴¹.

As infecções como segundo evento poderiam não estar relacionadas a um agente com efeito específico, podendo possivelmente ser viral ou bacteriano, mas ter imunologicamente um efeito modulador^{21,42}.

A restrição de exposição ambiental, tanto devido a cuidados mais zelosos com a higiene e menor contato interpessoal reduziria o índice de infecções no

período pós-natal, retardando o amadurecimento do sistema imunológico. Portanto, uma exposição tardia facilitaria o desenvolvimento da LLA que ocorreria próximo às manifestações da doença. Entretanto, não há ainda consenso em relação a essa hipótese⁴³.

Em casos de movimentos populacionais em que há o contato de indivíduos desigualmente expostos às infecções, tem sido observado aumentos transitórios da ocorrência de leucemias incluindo qualquer subtipo, constituindo os chamados *clusters* de leucemia^{44,45}.

Outra hipótese sugerida é a da falta de imunidade a um possível agente infeccioso indutor da leucemia. Isto ocorreria com a elevação do padrão de higiene em sociedades afluentes e a redução da proteção imunológica induzida pela mãe, facilitando a infecção fetal intra-uterina ou diretamente nas crianças infectadas na fase pós-natal sem a proteção dos anticorpos maternos.

Um modelo favorável a esta hipótese foi elaborado considerando o nível de prevalência da hepatite A que é relacionada às condições de higiene, já que este vírus tem uma rota de transmissão fecal-oral. Este estudo mostrou em populações dos Estados Unidos e Japão uma relação inversa entre a prevalência de sorologia positiva para hepatite A e a incidência da LLA²⁶.

A interação entre fatores ambientais e genéticos como possíveis participantes na etiologia da LLA vem sendo investigados. Entre eles polimorfismo de enzimas envolvendo o metabolismo de substâncias carcinogênicas e do ácido fólico.

A exposição de indivíduos portadores de polimorfismos relacionados tanto a ativação como detoxificação de carcinógenos tem sido avaliadas em relação a sua capacidade de influir na suscetibilidade à LLA.

Uma análise de polimorfismos relacionados a Glutathione S Transferase: GSTM1 e GSTT1, e ao Citocromo P450-CYP1A1, CYP2D6 revela em um estudo com metodologia de caso controle uma maior incidência de LLA nos grupos com genótipos GSTM1 nulo e CYP1A1* 2A. Ao mesmo tempo, CYP1A1*4 esteve menos representado em pacientes do sexo feminino, sugerindo um efeito protetor⁴⁶.

Estudos direcionados para investigar a possível influência da suplementação de ácido fólico coincidente com o período de gravidez sugere um efeito protetivo contra o desenvolvimento da LLA⁴⁷.

No metabolismo dos folatos a 5-10-metilenotetrahidrofolico redutase (5-10 MTHFR) é uma enzima que converte o 5-10-metilenotetrahidrofolato (5-10 MTHF) em 5-metiltetrahidrofolato (5-metilTHF).

O 5-10 MTHF e seus derivados são cofatores essenciais para a síntese de Timidilato e Purinas e consequente proteção da integridade do DNA. A redução de atividade da 5-10 MTHFR condicionada pelos polimorfismos a serem aqui referidos eleva o nível do 5-10 MTHF que pode ter um efeito protetor contra a LLA⁴⁸.

A análise dos polimorfismos da MTHFR tem sugerido a confirmação da hipótese de terem ação protetiva contra a LLA. Os genótipos TT677/AA1298 e CC677/CC1280 em estudo caso/controle mostraram um menor risco de incidência de LLA.

Particularizando o período de análise em antes e após a suplementação com ácido fólico foi observado que as variantes de MTHFR influenciaram os resultados somente durante o período anterior à suplementação⁴⁹.

No Brasil um estudo realizado no INCA também evidenciou o mesmo comportamento de proteção contra a LLA em relação ao polimorfismo 677 C>T, ao

contrário do que foi observado com o polimorfismo 1298 A>C⁵⁰. Resultados semelhantes foram observados em estudo desenvolvido na Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto⁵¹.

Estudos em adultos também relacionam a disponibilidade inadequada de folatos como facilitadora da maior incidência de LLA e a função protetora de certos polimorfismos da MTHFR⁴⁸

No Brasil vem sendo desenvolvido um projeto para avaliar a prevalência de distintos tipos de fenótipos e fusão de genes levando em consideração os aspectos étnicos, idade e distribuição regional.

Em relação a leucemia de lactentes foi demonstrada a alta incidência de translocações envolvendo o gene localizado na região 11q23 conforme esperado. Em 11 casos foi observada a fusão *TEL-AML1*, incomum neste grupo etário e 2 casos de LLA-T com *MLL* positivo. Esta pesquisa epidemiológica no Brasil enfrenta aspectos especiais relacionados a diversidade genética e ambiental. Também o deslocamento maciço de populações dentro do país, mudanças de estilo de vida, de ocupações e de ambiente compõe a complexidade da análise²⁵.

1.3 Diagnóstico Laboratorial e Classificação

O estudo do sangue periférico é o primeiro passo para a investigação laboratorial do paciente com LLA.

Em torno da metade dos casos tem nível de hemoglobina abaixo de 8 g%, embora possa atingir valores próximos à normalidade. A anemia é, em geral,

normocítica e normocrômica, observando-se, às vezes, alterações morfológicas como: hemácias em forma de gota e presença de eritroblastos. O número de leucócitos pode ser normal, aumentado ou mesmo diminuído. Aproximadamente 40% dos pacientes tem níveis inferiores a $10.000/\text{mm}^3$, mas podem atingir números superiores a $100.000/\text{mm}^3$. Apesar do número elevado de leucócitos, geralmente há neutropenia. Na vigência de grandes leucocitoses, o diagnóstico de LLA pode ser evidenciado pelo leucograma. Já nos casos com número de leucócitos próximo ao normal, a caracterização pode ser mais difícil. Geralmente há a presença de blastos, mas quando em número pequeno, podem não ser identificados, principalmente em esfregaços não revisados por especialista. De qualquer maneira, é necessário, na quase totalidade dos casos, realizar a aspiração medular para analisar os esfregaços com as colorações derivadas do método de Romanowski e citoquímicas, assim como a obtenção de medula óssea para análise citogenética, imunofenotípica e de biologia molecular. Tecnicamente a punção medular deve, de preferência, ser feita na espinha ilíaca posterior, para reduzir o risco de lesar outras estruturas anatômicas. No entanto, em circunstâncias especiais, podem ser puncionados: o esterno, crista ilíaca superior e, nos lactentes, a região antero-medial da tíbia. A obtenção da medula óssea é, por vezes, difícil devido a grande densidade da infiltração e, mais raramente, por fibrose. Nestes casos, pode tornar-se necessária a biópsia medular com agulha especial. Além do estudo histológico que deve incluir imunohistoquímica, devem ser realizados *imprints* do cilindro de biópsia para o estudo citológico.

A presença de um número expressivo de blastos nas amostras de medula óssea é adequado para análise morfológica. Baseada na sistematização French American British (FAB) a LLA pode ser classificada em morfologia L1: células com

características linfóides (citoplasma escasso e nucléolo não bem definido), L2: forma mais pleomórfica e com nucléolo proeminente e citoplasma mais abundante e L3 apresentando citoplasma com intensa basofilia e presença de vacúolos. Nas leucemias com morfologia L2 deve ser feito o diagnóstico diferencial com as formas não linfocíticas.

As com morfologia L3 ocorrem em menos de 5% dos pacientes e geralmente são leucemias com imunofenótipo B. A caracterização deste diagnóstico é importante devido à forma específica de tratá-las.

A confirmação do diagnóstico deve sempre ser feita com a imunofenotipagem que permite não só identificar a linhagem como também a fase de diferenciação celular. A maioria dos antígenos pesquisados tem marcadores expressos, principalmente na membrana e, por vezes, no citoplasma e no núcleo, podendo ser detectados por anticorpos monoclonais. A evolução tecnológica da citometria de fluxo facilitou este tipo de análise⁵².

Devido ao grau de imaturidade das células de linhagens B nas LLA(s), na maioria dos casos, não há a presença de imunoglobulina de superfície ou citoplasmática para identificá-las. No entanto, há um grupo de antígenos expressos nestas células que torna possível caracterizá-las⁵³. O antígeno CD19 é o primeiro que se expressa na superfície destas células. Anticorpos anti CD10, CD21, CD22, CD24, CD79a, são importantes para confirmar a presença dos respectivos receptores que estão geralmente presentes nestas células. Em fase de maturação mais avançada há também o aparecimento de imunoglobulinas no citoplasma, cadeias pesadas μ , que caracterizam a LLA pré-B. Nas LLA(s) B há a expressão clonal de imunoglobulina na superfície da membrana acompanhada das cadeias leves κ ou λ , além da maioria

dos antígenos observados nas LLA(s) de precursores B. Nas LLA(s) de células T a caracterização por imunofenotipagem é considerada mais difícil, comparada as LLA(s) de linhagem B. Considera-se importante a identificação de CD7 na superfície celular e CD3 citoplasmático. CD2, CD5 e TdT são expressos em mais de 90% de linfoblastos T. Embora a expressão de CD7 citoplasmático possa ser observada em LLA(s) de linhagem B e mielocíticas, a sua ausência deve ser interpretada com cuidado nas LLA(s) T.

De acordo com o imunofenótipo, a LLA pode ser classificada como derivada de precursores de células B em torno de 70% dos casos, precursores de células T em 15% e de células B em menos de 5%.

Ainda, baseado no perfil de alguns marcadores celulares, podemos classificar as LLA(s) derivadas de precursores de células B em sub-tipo pró-B, Leucemia Comum, pré-B e transicional. Na pré-B há a presença de imunoglobulina no citoplasma, na Comum antígeno CD10 na membrana e, na pró-B a ausência deste antígeno (Tabela 1).

Tabela 1 – Classificação das LLA(s) baseada em alguns marcadores diferenciais

	Imunoglobulina de Citoplasma	Frequência %	Imunoglobulina de superfície	Presença de CD10	Receptores de células T
LLA Pró B	-	4	-	-	-
LLA Pré B	+	25	-	+	-
LLA comum	-	54	-	+	-
LLA B	-	5	+ κ ou λ	$\pm$	
LLA T	-	15	-	$\pm$	+
LLA transicional	+ μ	<1	+ μ	+*	-

*em 80% dos pacientes

A análise citogenética dos “blastos” leucêmicos tornou-se importante como método de avaliação de risco. Aberrações citogenéticas recorrentes acompanham sub-tipos de LLA com comportamento biológico e responsividade terapêutica diversos. A avaliação pode ser feita por citogenética convencional ou molecular (método de *Fluorescent in situ hybridization* - FISH) que apresenta a vantagem de permitir a identificação de um número maior de mitoses ou de células em interfase^{54,55}. Algumas translocações crípticas como a t(12;21) (*ETV6-RUNX1*), a mais comum na LLA, são raramente identificadas pela citogenética convencional. Dentre as múltiplas aberrações citogenéticas, avaliamos como rotina a t(12;21), t(1;19) e t(9;22) e, em alguns casos, pesquisa-se alterações na banda q23 do cromossomo 11 (11q23) que pode estar rearranjado com genes de outros cromossomos.

A ploidia (número de cromossomos) também contribui na definição do prognóstico. A hiperdiploidia, número de cromossomos maior que 50, e a hipodiploidia estão relacionadas, respectivamente, a prognóstico favorável e desfavorável^{56,57}.

De forma mais simples, a ploidia pode ser avaliada determinando-se o índice de DNA por citometria de fluxo. Em casos com morfologia ou imunofenótipo compatíveis com LLA B madura pesquisa-se as translocações t(8;14) e eventualmente t(2;8) e ou t(8;22). Nesses casos o oncogene *MYC-C* fica justaposto e sob influência dos genes de imunoglobulinas de cadeias pesadas e leves, Kappa ou Lambda, respectivamente.

A aplicação de técnicas baseadas em biologia molecular pode ser mais sensível e específica na identificação de translocações e, por este motivo, devem ser

incorporadas à avaliação laboratorial. A técnica mais usada atualmente é a RT-PCR (reação em cadeia da polimerase precedida da ação da transcriptase reversa). Com a fusão de genes pode ocorrer tanto a formação de genes quiméricos, geralmente relacionados a codificação de fatores de transcrição, como também, a desregulação como ocorre nas fusões com genes de imunoglobulinas ou receptores de células T. Costumamos, na rotina, pesquisar fusões de genes correspondentes as aberrações citogenéticas referidas anteriormente: *ETV6-RUNX1* – t(12;21), *E2A-PBX1* – t(1;19), *BCR-ABL* – t(9;22) e rearranjos 11q23 envolvendo gene *MLL* – t(4;11) e outras translocações.

A análise do perfil de expressão de alguns genes possivelmente participantes da biologia da LLA permite hoje agrupar diversos sub-tipos desta doença, caracterizando, por ex: LLA T, *BCR-ABL*, *ETV6-RUNX1*, rearranjos do gene *MLL*, hiperdiploidias e hipodiploidias⁵⁸. A expressão de um conjunto de genes pode caracterizar um destes subtipos, constituindo as chamadas "assinaturas".

Esta tecnologia denominada microarranjos (*microarrays*) consiste na disposição de oligonucleotídeos ou DNA complementar(cDNA) obtidos de uma biblioteca de cDNA(s) densamente dispostos em microchips. A adição concomitante de cDNA oriundo de células sangüíneas de pacientes leucêmicos e de indivíduos normais marcados com fluorocromos de cores diferentes complementa o cDNA dos genes dispostos no microchip gerando fluorescência característica, especificamente nos locais onde estão posicionados os genes objeto de análise no microchip. A leitura é feita através de um feixe de raios laser. Usando esta tecnologia, torna-se possível analisar simultaneamente milhares de genes. Apesar de promissora, esta forma de análise é muito dispendiosa e ainda não foi incorporada à rotina clínica.

Ver maiores detalhes na seção específica.

1.3.1 Imunofenótipo

Biologicamente, o primeiro reconhecimento da heterogeneidade da LLA na infância e adolescência foi observado por Borella et al.(1977)⁵⁹. Baseado na presença ou ausência da formação de rosetas de hemácias de carneiro em torno de linfoblastos, as LLAs foram denominadas de roseta E positivas (LLA E+) e negativas (LLA E-). Anti-soros heterólogos foram gerados contra células tímicas e E+, que reagiram a timocitos. Desta forma, usando um anti-soro contra células E+ foi confirmada a presença de um antígeno T específico para estas células.

A análise de 48 crianças com LLA revelou onze cujas células desenvolviam rosetas com hemácias de carneiro. Uma série de características clínicas diferenciava estes pacientes dos chamados rosetas E-. No grupo E+ havia uma proporção maior de meninos com idade maior, massa tímica e número elevado de leucócitos. Em contraste, os pacientes roseta E- tinham geralmente idade inferior a 5 anos, proporção aproximadamente igual entre ambos os sexos e, um caso, no entanto, apresentava o número de leucócitos acima de 100.000/ μ l. Desta maneira, eram definidos dois tipos de LLA na infância ou adolescência dependendo ou não da formação de rosetas com hemácias de carneiro, que representava um marcador de células T. Embora com dados de curto seguimento, estes pacientes pareciam ter pior prognóstico⁶⁰. Cerca de 109 crianças com LLA foram analisadas por Dow et

al.(1977)⁶¹. A avaliação da medula óssea mostrou que 26 delas (24%) apresentavam blastos que formavam rosetas E+.

Certas características estavam associadas a este grupo de pacientes: alargamento de mediastino (86%), leucócitos em número superior a 100.000/ μ l (65%), linfonodos maiores que 2 cm de diâmetro (65%), hemoglobina acima de 8g/dl (44%), hepatomegalia >5 cm (38%), meninos (35%) e aumento de diâmetro de linfonodos fora da região cervical (28%).

Nesta análise foi sugerida a possível origem extramedular desta doença, em parte devido à queda mais lenta dos eritrócitos e o pior prognóstico conseqüente à recidiva em Sistema Nervoso Central (SNC). Estes estudos levaram à classificação das LLAs em T e não T não B. Com o desenvolvimento de um anti-soro de coelho anti células B humanas, após procedimento de absorção, foi possível caracterizar um antígeno comum à maioria das células não T, não B (células nulas) que passou a ser chamado de Antígeno Comum da LLA (CALLA)⁶². Em mais de 2/3 dos pacientes era observada a presença deste antígeno.

Flandrin et al.(1975)⁶³, descreveram um tipo de LLA com características citológicas e de microscopia eletrônica comum ao linfoma de Burkitt. Ao mesmo tempo, foi comprovada a existência de imunoglobulinas IgG na superfície celular e ausência da formação de rosetas E. Em experimentos de cultura de células foi demonstrada a síntese destas imunoglobulinas e a natureza monoclonal desta população celular. A ocorrência deste tipo de LLA é infreqüente e compromete menos de 5% da população pediátrica. Nesta época, ficava determinada a existência de três tipos de LLA: de células T, B e não T não B chamada mais tarde de LLA comum. Posteriormente, VOGLER et al.(1978)⁶⁴ caracterizaram um novo tipo de

LLA com a presença de imunoglobulinas de cadeia pesada μ no citoplasma e ausência de imunoglobulinas na superfície da membrana. No entanto, havia expressão do CALLAe aloantígenos de células B. Esta LLA passou a ser denominada LLA Pré-B, que é encontrada em cerca de 25% dos casos.

Na denominada LLA Pré-B transicional, é identificada a presença de imunoglobulina de cadeia pesada μ no citoplasma e superfície da membrana celular. Estes pacientes não apresentam morfologia L3, doença extramedular expressiva, cadeias κ ou λ de imunoglobulinas, nem translocações envolvendo o gene *MYC-C*. São considerados de prognóstico favorável. A frequência é em torno de 1%⁶⁵.

O desenvolvimento dos anticorpos monoclonais que hoje superam o número de duas centenas e a criação e aprimoramento tecnológico da citometria de fluxo facilitou não somente a caracterização das linhagens de LLA, como também a melhor definição do grau de maturidade das células. Entretanto, estes anticorpos monoclonais não são inteiramente específicos para as diferentes linhagens, preferindo-se denominá-los de associados às linhagens.

Os marcadores mais comuns das LLA Pré-B precoce são: CD19, CD 20 $\pm$, CD24, CD34, CD79a (citoplasmático), HLA-DR, TdT. O antígeno CD10, embora não específico para células de linhagem B, está presente em cerca de 75% das LLA de células B precursoras. No passado, considerou-se como um marcador específico das LLA não T não B. Nas LLA Pré-B, o perfil imunofenotípico mais comum inclui CD19, CD20 $\pm$, CD24, CD79a (citoplasmático), HLA-DR, Imunoglobulina de cadeia pesada μ no citoplasma e TdT $\pm$. O marcador CD10 pode estar presente ou ausente.

No perfil imunofenotípico das LLA B destaca-se a presença das cadeias leves de imunoglobulina κ ou λ na membrana celular, além dos receptores para os

anticorpos monoclonais CD19, CD20, CD22, CD24, CD79a citoplasmático. Pode haver ou não receptores CD10.

As LLA T, referidas anteriormente, apresentam uma série de antígenos (receptores) que são identificados com anticorpos monoclonais e que são caracterizados de acordo com a sua reatividade: CD1 – Timócitos; CD2 – Pan T (cortical precoce timo 75%, cortical tardio); CD3 – Pan T; CD4 – T indutor; CD5 – Pan T – LLC; CD7 – Pan T; CD8 – Supressor.

Embora geralmente a simples denominação de LLA T seja comumente usada, a classificação em três estágios de doença pode ser acrescentada: – Precoce: CD7⁺, CD3⁺, CD3⁻, CD4⁻, CD8⁻, de superfície. – Intermediária ou comum: $ciCD3^{+}$, CD3⁻ de superfície ou CD3 fraca, CD4⁺, CD8⁺, CD1⁺. – Tardia: CD3⁺ (superfície), CD1⁻, CD4⁺ ou CD8⁺. Cerca de 25% dos casos apresenta um padrão imunofenotípico que não se harmoniza com esta classificação.

A expressão de antígenos relacionados a células mielóides pode ser encontrada em aproximadamente 10 a 20% dos pacientes com LLA, mais freqüentemente nas com imunofenótipo T.

Embora as designações de leucemias bifenotípicas ou de linhagem mista sejam correntemente usadas, o que se observa, com mais freqüência, é a coexpressão destes antígenos na mesma célula. McCulloch, 1987⁶⁶, sugere a hipótese de uma programação aberrante dos genes que codificam estes antígenos, denominando o fenômeno de infidelidade de linhagem, enquanto Greaves et al. postulam a possibilidade de a expansão clonal ocorrer em células que ainda apresentam expressão simultânea dos genes de mais de uma linhagem, constituindo o que chama de promiscuidade celular^{66,67}.

Nos pacientes com LLA T, o grau de maturidade expressa no imunofenótipo relaciona-se com o prognóstico. A SLE em 4 anos foi em torno de 57,1% para as leucemias de de origem pró-timocítica comparada a 68,5 e 77,1% respectivamente às formas imaturas e maduras⁶⁸.

A coexpressão de antígenos mielóides não implica prognóstico adverso como era admitido anteriormente⁶⁹⁻⁷¹.

A expressão de CD7 na ausência de CD4 ou CD8 tem sido relacionada a mau prognóstico por ser uma LLA pouco responsiva à quimioterapia convencional⁷²⁻⁷⁴.

1.3.2 Citogenética

Hoje, a análise citogenética dos blastos das LLAs na infância e adolescência é essencial para o diagnóstico específico e auxílio na definição do prognóstico. A avaliação do cariótipo pela citogenética convencional é o primeiro passo nesta investigação. A complementação com outras técnicas como a de FISH, que permite analisar molecularmente, com sondas específicas, os locais de quebra cromossômica tanto em células em fase de mitose como em interfase é sempre necessária visto as translocações crípticas, quase sempre, impossíveis de serem visualizadas à microscopia ótica. As reações de PCR também facilitam esta análise, com elevado índice de precisão. Outras tecnologias modernas como a cariotipagem espectral (SKY), na qual os 24 cromossomos são individualmente marcados com sondas que hibridizam os alvos, visualizando-se cada cromossomo com uma coloração que permite a sua identificação, vem sendo progressivamente implantadas.

A LLA pode, sob o ponto de vista citogenético, ser classificada em 5 tipos como sugere Raimondi, de acordo com o número modal de cromossomos: hiperdiploide com 47 a 50 cromossomos; hiperdiploide com número maior que 50 cromossomos; diploide com 46 cromossomos, pseudodiploide com 46 cromossomos e alterações estruturais e hipodiploide (<46 cromossomos)⁷⁵.

Aproximadamente 25 a 30% dos casos apresentam mais de 50 cromossomos e representam um grupo de evolução favorável. Numa revisão realizada no *St Jude Children's Research Hospital* (SJCRH), a distribuição modal mediana situou-se em torno de 55 cromossomos⁷⁶.

A chamada LLA quase-tetraploide é rara, ocorre em menos de 1% das crianças e, mais freqüentemente, está associada à LLA-T.

A hiperdiploidia de 47-50 ocorre em cerca de 10 a 15% dos casos. Em pacientes alocados no protocolo XI do SJCRH, a SLE foi melhor nos casos com hiperdiploidia > 50 cromossomos.

A pseudodiploidia, que consiste na presença de alterações estruturais dos cromossomos apesar, do número normal, compõe aproximadamente 40% dos casos. Com exceções, como no caso da $t(12;21)$, estes pacientes eram qualificados como de evolução desfavorável. Com o advento da intensificação da quimioterapia a expectativa é de resultados de sobrevida semelhantes a outros grupos, exceto os com $t(9;22)$, $t(4;11)$ e alguns, incluindo rearranjos da banda 11q23.

Casos com diploidia, isto é, sem alterações da estrutura e do número de cromossomos, têm sido observados em grandes séries e ocorrem em 10 a 15% dos casos. O prognóstico destes pacientes é, no mínimo, intermediário em alguns protocolos da década de 1980.

A hipodiploidia: número de cromossomos inferior a 46 é o menor grupo e representa 7 a 8% dos casos. Consiste na perda completa de um cromossomo, translocações não balanceadas e formações de cromossomos dicêntricos. Este grupo de pacientes tem um prognóstico francamente desfavorável⁷⁵.

O cariótipo quasi-haplóide é de mau prognóstico e tem indicação de transplante de medula óssea alogênico⁷⁷. É raro, ocorrendo em menos de 1% dos casos. O clone principal tem, no mínimo, uma cópia de cada cromossomo, com uma segunda cópia do cromossomo sexual, e, em 90% dos casos, do cromossomo 21 e o 14. Outros cromossomos podem também conter duas cópias. Na maioria dos casos, há uma segunda linhagem anormal com cariótipo hiperdiploide, com o dobro de cromossomos da linhagem quasi-haplóide. A presença de tetrassomias e alterações estruturais em ambas as linhagens sugerem um precursor comum quasi-haplóide⁷⁸⁻⁸³.

As alterações cromossômicas estruturais são, na maioria, representadas por translocações que ocorrem principalmente em LLA com células pseudodiploides. Muitas destas translocações estão associadas à regulação de oncogenes celulares.

A t(12;21) é a mais comum e tem sido observada em um quarto das crianças e adolescentes com LLA. Nesta translocação são fusionados os genes *ETV6* (ou *TEL*) no cromossomo 12p12 e *RUNX1* (ou *AML1* ou *CBFA2*) no cromossomo 21q22. Ambos atuam como fatores de transcrição. Considerada como um fator de bom prognóstico, tem sido, hoje enfatizado, que a estes pacientes não se deve dispensar a quimioterapia intensa. Também foi observado que a L-Asparaginase (L-Aspar) é um componente importante do tratamento, visto a sensibilidade destas células a este fármaco. Como referido anteriormente, a esta translocação deve ser somado um ou mais eventos para que se consolide o fenótipo da LLA. Esta translocação é críptica e

não pode ser confirmada visualmente através da citogenética convencional, necessitando da identificação com métodos moleculares: FISH e ou PCR. Este subtipo de LLA está associado ao imunofenótipo pré-B precoce e à população de pacientes mais jovens.

A t(1;19) ocorre em 25% dos pacientes com LLA pré-B. Nesta translocação há a fusão dos genes *E2A* e *PBX1*⁸⁴.

PUI et al.(1994)⁸⁵ analisaram 45 pacientes com t(1;19) balanceada ou em sua forma derivativa der(19)t(1;19) e não observaram diferença prognóstica entre as duas formas desta translocação. Porém, a resposta ao tratamento foi inferior a alcançada pelos pacientes com LLA Pré-B precoce. Atualmente, com o uso de quimioterapias mais intensivas, o prognóstico adverso desta translocação parece ter sido superado.

Na t(5;14), há junção do gene de interleucina3 (IL3) ao de cadeia pesada de imunoglobulinas. Estes pacientes apresentam eosinofilia provavelmente reativa, visto não ser observada a translocação nos eosinófilos. O tratamento destes pacientes torna-se difícil devido à infiltração do coração e pulmão por eosinófilos⁸⁶.

As translocações envolvendo LLA-T não parecem ter repercussão clínica quanto ao tratamento. No entanto, na maioria dos casos, as células são pseudodiplóides ou diplóides^{87,88}.

As translocações t(4;11) ou envolvendo a 11q23 e a t(9;22) são apresentadas nas sessões correspondentes a LLA em lactente e LLA Ph+.

1.3.3 Avaliação de expressão gênica na LLA

O estudo da expressão gênica nas leucemias tem sido facilitado pelo desenvolvimento das técnicas usando microarranjos e a bioinformática. Esta tecnologia, consiste geralmente na disposição de oligonucleotídeos ou cDNA, que são roboticamente arranjados com altas densidades em chips para, posteriormente, serem hibridizados com cDNA dos pacientes, marcados com fluorocromos. O desenvolvimento de um espectro de cores permite avaliar qualitativa e quantitativamente o nível de expressão de cada gene em estudo. O grupo de genes expressos que delimita uma determinada entidade clínica constitui o que se chama de uma “assinatura”, que é composta por um número variável de genes.

GOLUB et al.(1999)⁸⁹, usando esta tecnologia definiu grupos de pacientes que portavam LLA ou LMA, sem conhecimento prévio da entidade nosológica que os afetava.

Perfis distintos de expressão gênica foram identificados em cada subtipo de LLA com característica de importância prognóstica incluindo: LLA T, *E2A-PBX1*, *BCR-ABL*, *ETV6-RUNX1*, rearranjo *MLL* e hiperdiploidia > 50 cromossomos. Neste estudo foi possível, dentro dos subtipos de LLA, definir perfis de expressão gênica com valor preditivo para recidiva. Portanto, os dados gerados nesta análise sugerem que a avaliação do perfil de expressão gênica, em uma única plataforma, é capaz de definir o diagnóstico e a estratificação do risco na LLA em crianças⁵⁸.

O uso de microarranjos com alta densidade de oligonucleotídeos pode aumentar o alcance desta tecnologia, permitindo analisar um número consideravelmente maior de genes (em torno de 33.000) e facilitar o entendimento da biologia destas leucemias. Pode ser sugerido, desta maneira, que uma plataforma

estandardizada possa fornecer dados precisos para o diagnóstico da maior parte dos subtipos com significado prognóstico das LLAs⁹⁰.

Com a finalidade de definir novas técnicas preditivas para a evolução da LLA, foi analisada a expressão gênica em 187 crianças com LLA e comparado os achados com a Doença Residual Mínima (DRM) no dia 19 da indução da remissão. Várias sondas identificaram a relação com a DRM e 40 dos genes estavam funcionalmente relacionados à regulação da proliferação. A sub-expressão destes genes esteve associada à resistência à quimioterapia e pareceu ter um efeito importante na citorredução inicial durante a fase de indução influenciando na evolução destes pacientes⁹¹.

Embora a LLA T possa resultar de translocações envolvendo os receptores de células T, usando a tecnologia de microarranjos tornou-se possível identificar 5 diferentes oncogenes nas células T: *HOX11*, *TAL1*, *LYL1*, *LMO1* e *LMO2*, que são expressos de forma aberrante. Algumas assinaturas caracterizadas foram representativas do represamento da evolução dos timócitos em determinadas fases de maturação: a assinatura *LYL*⁺ (pró-T), *HOX11*⁺ (timócito cortical precoce) e *TAL1*⁺ (timócito cortical tardio).

Foi também demonstrado que a ativação de *HOX11L2* representou um novo evento na leucemogênese das células T. Estes achados têm importância clínica, uma vez que a ativação de *HOX11* é associada, significativamente, a uma evolução favorável, enquanto *TAL1*, *LYL1* ou *HOX11L2* conferem uma pior resposta ao tratamento.

Os resultados reportados neste trabalho identificam subtipos moleculares de LLA T anteriormente desconhecidos e ligados à ativação de oncogenes relacionados aos estágios de desenvolvimento de timócitos normais⁹².

As LLA com rearranjo 11q23 têm características de expressão gênica compatíveis com células precursoras hematopoéticas muito imaturas expressando marcadores de multilinhagem e *HOX* genes individuais. O perfil de expressão gênica destas leucemias claramente as separa da LLA convencional e da LMA, sugerindo uma denominação específica: Leucemia de Linhagem Mista(LLM). Este conceito tem suporte pela comparação das LLA com origem em precursores de células B sem rearranjo do gene *MLL* e as com rearranjo, nas quais, cerca de 1000 genes são sub-expressos e 200 são hiper-expressos. As diferenças de expressão são tão robustas, que é possível classificar aproximadamente 95% das amostras em *MLL*, LLA e LMA com a tecnologia de microarranjos⁹³.

1.4 Sintomas e Sinais Físicos

As manifestações clínicas da LLA podem ser de início abrupto, com história inicial de poucos dias, semanas, ou ainda, de forma insidiosa, alcançando mais de um mês. A suposição de se tratar de uma outra doença em pacientes oligoassintomáticos pode retardar o diagnóstico.

São comuns queixas inespecíficas como: fraqueza, cansaço, anorexia e cefaléia. A palidez e as manifestações de alterações da hemostasia representadas por

petéquias, equimoses e eventuais sangramentos são sintomas comuns e conseqüentes à redução de precursores eritróides e plaquetários respectivamente, devido à infiltração da medula óssea.

A febre é também um sintoma freqüente e ocorre em até 50% dos pacientes. Pode ser determinada pela doença ou conseqüente às infecções devido à neutropenia que geralmente acompanha estes casos.

A ausência ou a presença discreta de sinais expressivos de inflamação na vigência de infecção pode ocorrer devido ao número reduzido de neutrófilos para montar a reação inflamatória. Por este motivo, lesões cutâneas e mucosas podem não conter pus e terem aparência de ser virtualmente menores que na realidade. Da mesma forma, no envolvimento visceral como no caso de processos pneumônicos, tanto os achados clínicos como os de imagem podem aparentar um comprometimento menor do pulmão que o real. Na vigência de neutropenia, a febre deve ser tratada com antibióticos até que seja investigada a causa. Queixa de dor óssea é comum e, às vezes, antecede os sintomas mais específicos. Atribui-se como causa a infiltração do perióstio, a expansão medular e, ocasionalmente a hemorragia sub-perióstica. Alterações articulares ocasionadas, principalmente, por infiltração leucêmica podem causar dor, edema e limitação dos movimentos, incluindo alterações da marcha que, por vezes, levam à suspeita de doenças reumáticas como a artrite reumatóide e a febre reumática. A exclusão destes diagnósticos é muito importante porque o uso de corticoesteróides pode resultar em uma melhora aparente e, ao mesmo tempo, causar um lamentável retardo no tratamento específico. A esplenomegalia ocorre em mais da metade dos pacientes e, freqüentemente, com dimensões iguais ou superiores a quatro centímetros abaixo do rebordo costal

esquerdo. Da mesma forma, é comum a hepatomegalia que, embora possa ocasionalmente ser percebida isoladamente ao exame clínico, é em geral, acompanhada de esplenomegalia. As adenopatias estão presentes em pelo menos metade dos pacientes e variam de dimensões, podendo atingir diâmetro superior a dois centímetros. São mais expressivas na LLA de células T (LLA T). Geralmente estão comprometidas várias cadeias: cervical, axilar e inguinal. Sintomas e sinais de compressão da veia cava superior, acompanhada de dispnéia, podem estar relacionados à presença de massa mediastínica e, às vezes, associados a derrame pleural. Ocorre geralmente na LLA-T que é mais freqüente em adolescentes. No esclarecimento destes casos impõe-se sempre a aspiração da medula óssea e, por vezes, a análise do líquido pleural. Estes procedimentos podem evitar uma intervenção cirúrgica para biópsia da massa mediastínica que é de grande risco, principalmente no momento de extubação do paciente que recebeu anestesia. Distúrbios visuais por hemorragia ou infiltração retiniana são menos comuns por ocasião do diagnóstico. Envolvimento de outras estruturas do olho como a íris e a câmara anterior ocorrem em pequena freqüência nas recidivas. Comprometimento testicular com presença de massa ou hidrocele é incomum como achado clínico inicial. Embora mais comum nas recidivas, com os tratamentos sistêmicos atuais, tornou-se infreqüente.

Lesões ósseas, por vezes líticas e múltiplas podem ser causa de dor. Na presença de adenopatias expressivas, principalmente múltiplas, deve-se sempre considerar a necessidade de aspiração medular antes de decidir por uma biópsia.

Fenômenos cerebrais isquêmicos com comprometimento da microcirculação podem ser vistos em casos com grandes leucocitoses. Estas lesões podem evoluir

para infarto e hemorragias conseqüentes à leucostase. Devido à menor deformabilidade dos blastos, nas leucocitoses elevadas deve haver pronta intervenção que pode incluir leucoferese, exangüíneo transfusão, além da quimioterapia. Devido ao aumento da viscosidade sangüínea deve-se evitar, se possível, transfusão de glóbulos. Manifestações de insuficiência renal não são comuns e podem resultar tanto de infiltração renal ou hiperuricemia, e são mais freqüentes na presença de grandes leucocitoses e nos casos com Leucemia B.

Alterações relacionadas ao Sistema Nervoso Central são infreqüentes, mas podem ocorrer paralisias de nervos cranianos, principalmente o facial. Sinto mas de hipertensão endocraniana por infiltração sub-aracnoidea são incomuns e de aparecimento mais freqüente como recidiva extra-medular. Infiltração paraespinal com conseqüentes plegias são raras como manifestação inicial.

Também raramente pode haver comprometimento infiltrativo da parótida. Às vezes a presença de massa abdominal, principalmente na região íleo-cecal, pode estar relacionada a Linfoma tipo Burkitt. Nestes casos é importante realizar a aspiração medular porque a presença de células com morfologia L3, confirmadas pela imunofenotipagem, como sendo B, dispensa a necessidade de um procedimento cirúrgico e pode definir o diagnóstico de LLA-B.

A apresentação clínica e laboratorial da anemia aplástica severa ou de pancitopenia transitoria com duração variável, evoluindo para resolução temporária ou direta para LLA tem sido raramente descrita. Nestes casos pode estar envolvido o mesmo clone de células responsável pelas duas formas de apresentação clínica⁹⁴⁻⁹⁸.

1.5 Fatores Prognósticos

Ao longo do desenvolvimento dos protocolos de tratamento da LLA, foram sendo reconhecidas características da doença que sinalizavam bom ou mau prognóstico. Na era inicial destes estudos, os casos de LLA eram tratados de forma uniforme e o reconhecimento dos fatores de provável valor prognóstico, eram ainda imprecisos e incluíam: número de leucócitos, intensidade da trombocitopenia, grau de anemia, idade, raça preta, massa mediastínica, marcadores de células T, LLA com morfologia L3 e marcadores de células B maduras, morfologia L2, sexo, doença extra-medular, presença de organomegalia (esplenomegalia e hepatomegalia), extensão e dimensões das linfadenomegalias e outros. Com a expansão do conhecimento biológico da LLA, foram acrescentadas técnicas como imunofenotipagem, citogenética convencional e molecular, análise molecular incluindo PCR e RT-PCR, quantificação da DRM e mais recentemente, a avaliação da expressão gênica entre as mais usadas, que incorporadas aos métodos clínicos ampliaram a possibilidade de inferir o prognóstico destes pacientes. Com este conjunto de informações os protocolos passaram a ser modelados de acordo com a estratificação do risco.

A adequação do tratamento a estes fatores, torna-se o fator prognóstico mais importante. Massa mediastínica, marcador de células T e células B maduras perderam importância como fatores de prognóstico, com a intensificação da quimioterapia no primeiro caso e a implementação de uma nova estrutura de regimes terapêuticos no segundo, conforme detalhado nas sessões específicas deste trabalho.

No entanto, na maioria dos estudos são agrupados fatores de risco diferentes e nomenclaturas distintas para caracterizar a estratificação que será obedecida em cada protocolo, ou regime terapêutico usado em instituições não filiadas a estudos cooperativos. Citando algumas instituições: no grupo *Berlin Frankfurt Münster* (BFM) os pacientes são classificados em risco standard, médio risco e alto risco. *Children's Cancer Group* (CCG) - baixo risco, risco intermediário e alto risco. *Pediatric Oncology Group* (POG) - risco bom em linhagem B, ou linhagem T e SJCRH - risco standard, alto risco e risco muito elevado⁹⁹.

A falta de homogeneidade na caracterização dos grupos de risco, nos diferentes protocolos, torna difícil avaliar comparativamente os resultados alcançados nos diversos estudos. Um workshop organizado em Roma em 1985 e posteriormente outro patrocinado pelo *National Cancer Institute* (NCI), deu origem ao desenvolvimento de um critério de risco comum e simplificado para atenuar as diferenças de estratificação e facilitar a comparação de resultados entre os diferentes grupos de estudo^{100,101}.

Assim ficou definido o grupo de risco standard que agrupa crianças de idade entre 1 e 9 anos com LLA de células B precursoras e número de leucócitos $<50.000/\text{mm}^3$. Neste grupo incluem-se 54% das crianças com LLA e uma Sobrevida Livre de Eventos (SLE) de aproximadamente 80% em 4 anos. O alto risco é representado por pacientes com contagem de leucócitos $>50.000/\text{ml}$ ou idade $\geq$ a 10 anos. A SLE destes pacientes foi em torno de 65%. Em relação a LLA T diferentes formas de tratamento levaram a conclusões desiguais. Enquanto em alguns grupos foram seguidos os critérios de idade e número de leucócitos, em outros foi sempre considerada como alto risco.

Houve também consenso em relação a adição de técnicas capazes de melhorar a definição do prognóstico, como o uso da biologia molecular, citogenética, mensuração da resposta no sangue periférico ou na medula óssea após o uso de corticosteróides ou a quantificação da DRM durante o tratamento. Poderia ainda ser acrescentado como fator prognóstico o eventual comprometimento do SNC e o índice de DNA.

Nos grupos POG e CCG após a alocação inicial dos pacientes baseada na idade e número de leucócitos a complementação da análise levando em conta os elementos referidos anteriormente, poderá alterar a definição do risco. Pacientes com t(9;22), hipodiploidia e falha de indução são considerados como de altíssimo risco. Também os com LLA-T são considerados de alto risco. Já nos protocolos BFM, é enfatizada a resposta à pró-fase com o uso de corticosteróides além das alterações citogenéticas t(4;11) e t(9;22) que representam alto risco. A avaliação da DRM tem se tornado um instrumento valioso como avaliação de risco. Já implementado em vários protocolos, tanto no grupo DFCI como no SJCRH ocupa uma posição essencial na condução dos protocolos atuais.

Na grande maioria dos protocolos ao longo das diversas eras do tratamento moderno da LLA, a sobrevida dos pacientes do sexo masculino é inferior a dos pacientes do sexo feminino. Inicialmente foi atribuída a recidiva testicular que se tornou infrequente com a intensificação da quimioterapia e o uso de altas doses de MTX. A maior frequência de LLA-T mais comum nos pacientes do sexo masculino poderia também contribuir para esta diferença. De qualquer maneira nenhum destes fatores justifica este comportamento. Novas razões devem ser investigadas, incluindo hipóteses de participação hormonal, metabólica ou de natureza genética.

A raça preta tem sido considerada como um fator de mau prognóstico em vários estudos de diferentes grupos. Pertencentes a classe social mais desfavorecida e com menores recursos pode tornar tardio o início de tratamento bem como a sua regularidade. No entanto estas hipóteses nunca foram confirmadas.

A outra hipótese aponta para a possibilidade de ser um fator especificamente relacionado à raça. Aos hispânicos também tem sido atribuído um pior prognóstico¹⁰².

Um estudo mais recente desenvolvido no SJCRH, revelou não haver diferença significativa na evolução entre pacientes das raças negra ou branca¹⁰³.

Fatores relacionados a farmacodinâmica e a farmacogenômica também podem ter interferência no prognóstico da LLA. Tanto o MTX como a 6MP podem ter influência no prognóstico devido a maior ou menor exposição do paciente a estas drogas^{104,105}.

Polimorfismos, como o que ocorre com a Thiopurinametiltransferase são bem conhecidos. Esta enzima é importante para catalizar a inativação da 6MP através da sua metilação. Dependendo da quantidade desta enzima relacionada ao fato de o paciente ser homozigoto ou heterozigoto, poderá haver tanto benefício devido ao maior nível circulante desta droga, como malefício se este polimorfismo não for reconhecido e a dose do 6MP não for ajustada¹⁰⁶.

É importante salientar que anticonvulsivantes como a Fenitoína, Fenobarbital e Carbamazepina podem induzir o citocromo P450 e acelerar a depuração de alguns quimioterápicos reduzindo sua eficácia¹⁰⁷.

Polimorfismos envolvendo genes da glutathione S transferase: GSTM1, GSTT1, GSTP1, podem ter relação na detoxificação de quimioterápicos e reduzir o risco de recidiva¹⁰⁸.

1.5.1 Doença residual mínima

Um paciente em RC estabelecida por métodos morfológicos pode ainda abrigar aproximadamente 10^{10} células leucêmicas. Mesmo um especialista experiente pode não ter condições técnicas para reconhecer um pequeno número de células que podem tanto representar peculiaridades normais de células muito imaturas (hematogônias), ou blastos. Esta fração sub-microscópica, no entanto, é muito importante para avaliar a resposta terapêutica à indução e acompanhar em fases subsequentes do tratamento para estabelecer o prognóstico.

Estas células constituem o que se chama de doença residual mínima e, sua mensuração facilita decisões intervencionistas no tratamento tais como: intensificação ou mudança da quimioterapia, bem como indicação de TMO.

Dentre as muitas técnicas experimentadas ao longo de vários anos, as mais frequentemente usadas são a citometria de fluxo multiparamétrica e a PCR, que são de grande especificidade e sensibilidade.

Na LLA, a avaliação da DRM através da citometria de fluxo baseia-se na detecção de perfis aberrantes de imunofenótipos observados ao diagnóstico do paciente. Estes imunofenótipos são resultantes do assincronismo de expressão de alguns antígenos, hiperexpressão ou falta de expressão de outros, expressão cruzada

de outras linhagens como se observa na coexpressão de antígenos linfóides e mielóides em uma mesma célula ou antígenos de linhagem B em células T. Nas LLA T podem ser encontrados marcadores de células da medula óssea e no sangue periférico, normalmente observados somente em células tímicas, como nos casos da coexpressão de TDT-CD3, ou TDT-CD5^{109,110}.

A análise pode ser realizada com amplificação por PCR das regiões dos pontos de quebra e junção da aberração cromossômica e, também pela detecção clono-específica de rearranjos de genes de imunoglobulinas Ig e receptores de células T(TCR). Com a aplicação destas técnicas torna-se possível detectar uma célula anormal entre 10^3 a 10^6 normais.

Com a citometria de fluxo é possível se identificar uma célula leucêmica entre 10.000 normais. Constant Smith et al.(1998)¹¹¹ estudou a DRM ao final da indução e subsequentemente nas semanas 14, 32 e ao final do tratamento. Pacientes com DRM presente ao final da indução tiveram 32,5% de recidiva comparada a 7,5% com DRM ausente ($p<0,001$). Também foi significativamente desfavorável a presença de DRM em outras fases do tratamento

Outro estudo revelou que o alto nível de DRM, maior ou igual a 1% em pacientes com LLA no final da indução e na quarta semana de tratamento, tiveram aproximadamente 68% de recidiva, comparado a 7% nos casos com DRM indetectável.

Devido a evolução de tecnologia da citometria de fluxo, tornou-se possível avaliar a DRM em mais de 90% dos pacientes¹¹².

Na detecção da DRM por métodos moleculares a PCR pode ser usada para identificar sequências específicas, no caso de células de LLA tais como: a região

juncional rearranjada de genes de imunoglobulina ou de receptores de células T (TCR). Também é possível aplicar esta tecnologia às regiões de quebra e fusão de cromossomos.

Ao longo da diferenciação celular, há rearranjo dos segmentos V (variável), D (diversidade), J(juncional) dos genes de imunoglobulina e de TCR. Há ainda a inserção e deleção de nucleotídeos nos locais de junção, conferindo a estas seqüências especificidade semelhante a uma impressão digital.

A identificação da seqüência destes nucleotídeos das regiões juncionais, pode ser caracterizada e servir de modelo para a construção de seqüências semelhantes que servirão como primers ou sondas em técnicas de hibridação, pois modernamente, vem sendo usada uma nova tecnologia que facilita a determinação da DRM chamada de PCR quantitativa em tempo real (RQ-PCR). Nesta técnica os alvos para a PCR são as regiões juncionais de Imunoglobulina e TCR, de rearranjo de genes ou regiões cromossômicas com quebras e fusões correspondentes as aberrações cromossômicas recorrentes. A quantificação é feita na fase exponencial de amplificação dispensando o uso de diluições e alguns procedimentos adicionais das formas convencionais de PCR^{113,114}.

Baseado no fato de tanto as técnicas imunológicas como as moleculares não serem aplicáveis a 100% dos pacientes, também há a possibilidade de ambas poderem gerar resultados falsamente negativos devido a eventual evolução clonal. Por este motivo, tem sido proposto o uso *in tandem* da PCR e da citometria de fluxo multiparamétrica para alcançar maior abrangência¹¹⁵.

Embora sendo menos sensível que o uso de primers clono-específicos, a detecção do rearranjo gênico monoclonal de receptores gama de células T (TCR γ) é

um método mais simples de avaliação da DRM. Com o uso destes primers de consenso, Scrideli et al.(2002) identificaram sua positividade relacionada a mais de 90% de recidivas, durante todas as fases analisadas da doença¹¹⁶.

A detecção de DRM durante os três primeiros meses de tratamento usando técnicas moleculares, como a da PCR, e imunofenotipagem são importantes para definir o prognóstico e decidir sobre a possibilidade de mudança de tratamento.

Pacientes com DRM negativa durante várias análises tem um risco de recidiva de 3 a 15 % ao passo que os DRM positiva tem um índice de 39 a 86% em 3 anos. Os vários graus de DRM parecem ter valores de prognóstico independente^{34,117}.

A correlação da DRM em pacientes aparentemente com recidiva somente extra-medular, confirmou em um pequeno número de pacientes a presença de DRM na medula óssea, no momento do diagnóstico, ou mesmo antes¹¹⁸.

1.6 Tratamento

A LLA é uma neoplasia que resulta da expansão monoclonal de uma célula progenitora linfóide que sofreu a ação de um evento oncogênico (transformador). É de natureza genética e a etiologia é ainda indeterminada, mas provavelmente seja necessário mais de um evento (transformador) para consolidar o fenótipo neoplásico das células da LLA. É a neoplasia mais freqüente na infância e responde por um terço dos casos de câncer em crianças.

O tratamento da LLA representa um marco na evolução da Oncologia, por ter sido a primeira neoplasia disseminada a tornar-se curável.

O desenvolvimento da citogenética, da biologia celular e o aprimoramento das técnicas de caracterização de antígenos celulares por citometria de fluxo, permitiram reconhecer a LLA como uma doença heterogênea, tanto na apresentação clínica como no comportamento biológico e responsividade a regimes terapêuticos particularizados.

Com o desenvolvimento de protocolos investigacionais cooperativos, adaptados aos fatores de risco, é hoje possível alcançar a cura em cerca de 70 a 85% dos pacientes atendidos em Centros de Excelência.

Novos avanços são esperados com a melhor avaliação da chamada Doença Residual Mínima (DRM) e o desenvolvimento da Farmacogenômica e de novas drogas.

O melhor entendimento da biologia celular das células da LLA proporcionará o uso mais racional dos quimioterápicos e o desenvolvimento de fármacos dirigidos a alvos moleculares específicos.

Durante as últimas quatro décadas a LLA na infância e adolescência passou da condição de uma doença uniformemente fatal para a de altamente curável.

Esta mudança de paradigma deve-se principalmente à investigação clínica. O desenvolvimento de protocolos investigacionais, envolvendo vários grupos cooperativos ao redor do mundo, gradativamente evoluiu para o uso mais racional de fármacos que já se encontravam disponíveis desde a década de 1960.

Embora os resultados sejam confortadores, em torno de 20 a 30% dos pacientes falham ao tratamento, principalmente devido à resistência às drogas ou conseqüente a morbididade da terapia. Por estes motivos, novas terapêuticas vêm sendo desenvolvidas. O registro de pacientes em protocolos administrados por

grupos cooperativos abre a possibilidade de estas crianças usufruírem de novas conquistas terapêuticas. Apesar de serem reconhecidos os fatores de prognóstico, descritos anteriormente, a indicação e aplicação eficaz do tratamento é, ainda, o fator mais importante. É necessário, portanto, que a instituição que recebe estes pacientes seja dotada de infra-estrutura que compreenda, no mínimo, o atendimento especializado às infecções, transfusão de plaquetas, laboratório próprio ou associado a Centros de Referência para as análises já referidas, unidade de tratamento intensivo e equipe especificamente treinada para o atendimento de pacientes com neoplasias da infância e adolescência. No Brasil, várias instituições já alcançaram este padrão de excelência, mas grande parte dos pacientes ainda não tem acesso a estes Centros.

Hierarquicamente o tratamento da LLA envolve as fases de indução, tratamento sub-clínico da doença em SNC, intensificações/consolidações e a fase de continuação (manutenção)¹¹⁹.

A indução visa reduzir rapidamente a população de células leucêmicas e alcançar a RC que se caracteriza pelo desaparecimento das células leucêmicas na medula óssea (menos de 5% blastos) e conseqüente restauração da hematopoese normal. No sangue periférico há uma recuperação de neutrófilos, plaquetas e hemoglobina que atingem valores de aproximadamente: $1.000/\text{m}^3$, $100.000/\text{mm}^3$ e 10g% respectivamente. Clinicamente há o re-equilíbrio das alterações metabólicas e imunológicas, recuperação dos neutrófilos e o controle das infecções.

Em todos os tratamentos atuais de indução, os fármacos Vincristina (VCR) e Corticosteróides, são os componentes básicos, devido ao comportamento sinérgico de sua ação farmacodinâmica. A Pred e a Dexametasona (DEXA) são os corticosteróides mais usados. Aproximadamente 90% dos pacientes alcançam a

remissão com esta combinação. Diversos fármacos podem ser adicionados nos diferentes regimes propostos, sendo necessária, pelo menos, a inclusão da Asparaginase (L-Asp) e ou um antracíclico (Daunorrubicina (Dauno)), ou ambos possibilitando a elevação do índice de remissão para níveis acima de 95%^{120,121}. Entre as demais medicações podem ser incluídos o Methotrexate (MTX), a Ciclofosfamida(Ciclo), o VM-26, o VP-16, a Citosina Arabinoside (Ara C), 6MP e 6 Tioguanina (6TG).

Os corticosteróides continuam sendo um dos principais, e indispensável componente da indução. Embora a Pred seja o mais usado, algumas evidências favorecem a DEXA. Entre elas, a maior penetração no SNC, comparada à Pred, o que facilitaria uma melhor prevenção de doença neste local. Ensaios *in vitro* têm mostrado ter a DEXA 6 a 16 vezes maior atividade citolítica contra blastos linfóides¹²². É também observada uma meia vida biológica mais prolongada. Clinicamente, tem sido citada hiperglicemia com maior frequência, assim como a maior incidência de bacteremia por germes gram negativos¹²³. A necrose avascular óssea também tem sido atribuída aos corticosteróides. Embora pareça haver uma incidência maior com o uso da DEXA, existem ainda algumas controvérsias¹²⁴.

Outros fatores contribuem para o aumento de complicações ósseas: idade superior a 10 anos, sexo feminino, raça branca e o número de cursos de quimioterapia com DEXA¹²⁵.

Apesar da particularidade aqui referida em relação à possível maior eficácia da DEXA, um estudo japonês, com um número pequeno de pacientes, não demonstrou a superioridade deste fármaco comparado à Pred em doses mais elevadas¹²⁶.

Nos protocolos (CCG) 1922, uma das hipóteses testadas foi a da possível superioridade da DEXA sobre a Pred. Mais de 1000 pacientes foram randomizados para receber Pred ou DEXA na indução e em 5 dias mensais durante a manutenção. No período de intensificação tardia, todos os pacientes receberam DEXA. Para os casos alocados para o tratamento com DEXA, a incidência estimada de comprometimento do SNC foi de 3,7%, comparada a 7,1% $P=0.01$ ao grupo de Pred. A estimativa da SLE em 6 anos foi de 85% para a DEXA e 77% para a Pred ($P=0.002$). Estes pacientes pertencem ao grupo de risco standard de acordo com o sistema do NCI. O tratamento preventivo para doença no SNC foi com MTX IT¹²⁷.

A L-Aspar tem uma ação enzimática que atua desdobrando a Asparagina em ácido aspártico e amônia. É uma droga de ação fundamental na LLA por ter como alvo os linfoblastos que sofrem com esta droga uma depleção de asparagina. No entanto pode produzir para-efeitos sérios devido à inibição da síntese de proteínas, principalmente as envolvidas na coagulação e fibrinólise do sangue. Também as reações anafiláticas ocorrem com certa frequência. O desenvolvimento de anticorpos neutralizantes pode ocorrer mesmo quando não houve reação anafilática aparente. Nestes casos há uma perda de atividade da enzima e pode predispor a um maior risco de recidiva¹²⁸. Quando isto ocorre deve ser usada uma Aspar de outra origem. Dois tipos de Aspar estão disponíveis no mercado: a de origem de *E. coli* e a *Erwinia carotova*, atualmente conhecida como *Erwinia chrysanthemis*. A derivada da *E. coli*, quando pegilada, isto é, ligada ao polietilenoglicol, tem a sua farmacocinética substancialmente modificada, resultando num prolongamento da meia vida¹²⁹.

Doses de 2.500 UI de Aspar-pegilada de 2 em 2 semanas, totalizando 15 doses, comparada a 25.000 UI de L-Aspar - 30 doses (doses semanais) resultou em

SLE semelhante no protocolo DFCI 9101¹³⁰. A Aspar derivada da *Erwinia chrysanthemis* tem menor atividade que a proveniente da *E. coli*.

O monitoramento da atividade da Aspar e do nível de Asparagina em crianças que recebem diversas fórmulas deste fármaco, poderia corrigir os desvios de eficiência derivados da não equivalência farmacológica que ocorrem nestes casos¹³¹.

Na decisão sobre o uso de um determinado tipo de Aspar devem ser avaliadas as equivalências entre doses das diversas apresentações disponíveis.

Um estudo relatado pelo grupo AIEOP baseado na análise de 2318 casos com LLA revela a prevalência em torno de 0,47% de acidente vascular isquêmico causado por trombose sinovenosa. Clinicamente a maioria destes pacientes apresentou manifestações neurológicas difusas e convulsões.

A heparina de baixo peso molecular foi administrada sem complicações. Nestes casos foi observada uma excelente evolução do quadro neurológico. Houve resolução de alterações de imagens radiológicas em somente 54% dos casos. O envolvimento de seios venosos profundos esteve associado a uma evolução desfavorável das alterações radiológicas¹³². Um trabalho realizado na Universidade de São Paulo (USP) mostra que as crianças e adolescentes com LLA apresentam um estado procoagulante caracterizado por aumento da trombina e redução da fibrinólise e, que os eventos tromboembólicos ocorrem num intervalo de tempo definido, durante a terapia com Pred + Aspar e podendo ter efeitos potencialmente de grande morbidade¹³³.

É ainda discutível o momento, ao longo do tratamento, mais adequado, para iniciar o uso da Aspar.

Embora variável, a fase de indução é realizada durante 04 a 06 semanas, e via de regra, a corticoterapia é administrada diariamente e a VCR, semanalmente em número de 04 a 06 doses. A L-Aspar por via IM ou IV, em dose, número de aplicações e período da indução determinado para cada regime^{121,134,135}. Embora a L-Aspar seja essencial ao tratamento, o melhor momento para o seu uso ainda é objeto de investigação, devido ao desenvolvimento de acidentes trombóticos, que durante a indução são eventualmente observados¹³⁶⁻¹³⁸. Por este motivo, há propostas para a sua inclusão em fase mais tardia do tratamento. A Dauno é mais frequentemente usada em intervalos semanais e em número de 02 a 04 vezes durante a indução. A adição de um número maior de drogas é importante, não só para elevar o índice de remissões acima de 95%, como também para reduzir a ocorrência de recidivas¹³⁹⁻¹⁴¹.

Tratamento de consolidação/intensificação

Apesar do estado de remissão hematológica, o paciente pode ainda conter um número de células residuais da ordem de aproximadamente 10^{10} conforme referido anteriormente.

A consolidação visa uma redução adicional desta população celular, incluindo alguns fármacos em alta dose, na maioria das vezes, não usados como droga dominante na indução. Nesta fase pode ser usada uma grande diversidade de fármacos e doses, dependendo da classificação de risco do paciente e do Protocolo em uso¹⁴²⁻¹⁴⁶.

Uma das propostas em vários regimes são a administração de altas doses de MTX IV (de 1 à 5g/m²) e resgate com Leucovorin, em ciclos com intervalos geralmente de 02 semanas e, em número de 04 ou mais com intervalos de 02 semanas¹⁴⁰.

Vários estudos revelaram uma redução do número de recidivas em SNC e testículo, além da ação sistêmica do MTX em altas doses. Em alguns protocolos, é proposta a associação não simultânea de altas doses de Ara-C. Os derivados da epipodofilotoxinas: VP-16 e VM-26 são reservados para situações de alto risco, visto a maior incidência de LMA facilitada por estes fármacos¹⁴⁴.

As depurações dos quimioterápicos na LLA podem variar com um fator de 3 a 10. Um estudo realizado randomizando os pacientes em 2 grupos: um deles recebeu VM26, AraC e alta dose de MTX de forma individualizada de acordo com a dosagem farmacológica das drogas e outro ajustado a superfície corporal revelou que a remissão contínua completa (RCC) foi superior no grupo de dose individualizada 76% e 66%, no outro P=0,02. Não houve diferença nos casos de LLA-T. A exposição da droga relacionada ao tempo teve efeito significativo para o MTX, mas não para o Teniposido e o AraC¹⁰⁴.

Intensificações posteriores à consolidação inicial, em intervalos determinados durante terapia de continuação fazem, hoje, parte da maioria dos regimes em uso. Algumas das intensificações por ter formato semelhante à terapia de indução, incluindo drogas como a VCR, Corticosteróides, L-Aspar e Antraciclínicos, são chamadas de reinduções. Em alguns regimes são propostas pelo menos duas reinduções. Há evidência de que com este procedimento haja uma redução das

recidivas, tanto nos pacientes com risco desfavorável, como também nos de menor risco¹⁴⁵.

Terapia de continuação

Nesta fase os quimioterápicos são usados em doses menores e a toxicidade é mais branda. A Mercaptopurina (6MP) e o MTX, administrados de forma contínua e semanal respectivamente, representam a estrutura básica da maioria dos regimes e parecem ter ação sinérgica. Como referido anteriormente, neste período podem ser incluídas “reinduções”. É prática comum, também, inclusão de pulsos principalmente com VCR e Corticosteróides com intervalos iguais ou maiores a 04 semanas durante parte do período de continuação¹⁴⁷. A importância deste procedimento é, ainda, discutível. Diferente de outras neoplasias, na LLA o tratamento deve ser prolongado. Na maioria dos estudos se estende por dois e meio a três anos. Por motivo ainda não bem determinado particularmente a LLA e, talvez a Leucemia Promielocítica Aguda, sejam as únicas doenças malignas com um período de tratamento eletivo tão longo. Na opinião de alguns especialistas a duração do tratamento para meninos poderia ser maior devido à taxa de recidiva ser mais elevada. O encurtamento desta fase após a quimioterapia intensiva pode levar a resultados adversos embora estudos prospectivos continuem sendo propostos¹⁴⁸.

Varias hipóteses têm surgido baseadas em conceitos empíricos para fundamentar a necessidade desta fase de tratamento. Em uma das explicações iniciais

foi considerado o comportamento de certas infecções como a tuberculose que necessita de um período prolongado de tratamento para erradicar o *Mycobacterium tuberculosis*¹⁴⁹.

Com o advento da quimioterapia metronômica, que teria uma ação antiangiogênica, foi cogitada a possibilidade de ocorrer um mecanismo semelhante nesta fase do tratamento.

Mais recentemente foi observado que estas drogas aumentam a expressão de antígenos linfóides, enquanto baixam a expressão das células CD34 em blastos de LLA. Estes dados sugerem que a indução de diferenciação das células progenitoras de LLA seja um fator importante no mecanismo de ação da quimioterapia de manutenção¹⁵⁰.

A ocorrência freqüente da elevação da aminotransferase sérica durante a fase de manutenção parece resultar de metabólitos metilados da 6MP, o que não implica hepatopatia importante, nem a necessidade de reduzir as doses. Entretanto, é sempre importante, excluir a possibilidade de outras causas¹⁵¹.

Tratamento profilático da doença subclínica do SNC

Antes do tratamento da doença subclínica no SNC, o índice de comprometimento deste atingia mais de dois terços dos pacientes que alcançavam sobrevida longa. Como referido anteriormente, o trabalho pioneiro de Pinkell, Hustu e Aur com a chamada terapia total, que incluía, após a remissão, a radioterapia crânio-espinhal ou craniana associada ao MTX IT, tornou-se possível não só a

prevenção da doença em SNC, como a RCC destes pacientes interpretada, posteriormente, como cura.

Embora as tentativas iniciais com doses de radioterapia de 5Gy e 12Gy com direcionamento crânio-espinhal tenham fracassado, a elevação da dose para 24Gy crânio-espinhal ou craniana adicionada de MTX intra-tecal reduziu a incidência da LLA em SNC para menos de 12%. Visto a irradiação crânio-espinhal causar maior mielossupressão e alterações da estatura, a irradiação craniana associada ao MTX IT (5 doses) durante a irradiação, tornou-se o tratamento profilático padrão¹⁵². O comprometimento do SNC é reconhecido como conseqüente à infiltração da aracnóide, que se insinua profundamente nos sulcos cerebrais, sendo possível identificar blastos seguindo trajetos vasculares até a membrana pioglia. A possibilidade desta membrana ser rompida e extravasar células para o parênquima cerebral, criava uma atitude cautelosa quanto à possibilidade de alcançar, com quimioterapia IT, estas regiões. O uso de MTX em doses elevadas, hoje consideradas intermediárias, com a finalidade de efetuar a profilaxia do SNC, por via sistêmica, mostrou atividade em um pequeno número de casos¹⁵³. Um cuidado que deve ser incluído é o prévio tratamento profilático com irradiação do SNC em alguns pacientes. Ainda são investigacionais alguns dados, como o envolvimento submicroscópico da medula óssea e a expressão elevada de interleucina 15 em células de pacientes com LLA^{154,155}.

Um protocolo randomizado do *Southwest Oncology Group* (SWOG), chamado, posteriormente, de POG, liderado pela Dra. Sullivan, demonstrou a equivalência entre a radioterapia e a quimioterapia IT. Esta forma de tratamento, na época, considerada audaciosa, visava não somente o controle do comprometimento

do SNC, mas também, evitar as complicações inerentes à radioterapia: aparecimento de tumores secundários, alterações cognitivas, disfunção neuroendócrina e redução do crescimento¹⁵⁶. Uma avaliação de metanálise envolvendo 43 estudos randomizados e 2848 pacientes tratados com irradiação do SNC e quimioterapia IT ou somente quimioterapia IT, não mostra diferença estatisticamente significativa entre as duas modalidades terapêuticas¹⁵⁷. Adicionalmente, o MTX IV em dose de pelo menos $0,5\text{g/m}^2$ e dose cumulativa de 5g/m^2 , reduz o índice de recidivas não relacionadas ao SNC sem, contudo, influir de forma importante na profilaxia do SNC.

Doses de irradiação de 18Gy também têm causado efeitos tóxicos similares aos observados com nível de irradiação de 24Gy. Mesmo doses inferiores de radioterapia de 12Gy associadas à quimioterapia sistêmica adequada são capazes de evitar o desenvolvimento de doença no SNC em pacientes de alto risco, exceto em casos com status SNC 3, conforme estudo do grupo BFM¹⁵⁸.

É importante salientar que alguns fatores são considerados de maior risco e torna-se necessário ajustar os regimes profiláticos para o SNC. Paralelamente, estes fatores de risco implicam também fatores prognósticos importantes em relação à doença sistêmica. Imunofenótipo T, leucócitos em número $\geq 100.000/\mu\text{l}$, $t(4;11)$, $t(9;22)$ e presença de células leucêmicas no líquido são fatores desfavoráveis. Análises mais recentes revelam que a punção IT traumática pode introduzir células leucêmicas no espaço sub-aracnóide e, dependendo do tratamento, elevar o índice de recidiva no SNC. Presença de 10 ou mais hemácias/ μl de líquido definem a punção traumática. O risco se eleva com o número de leucócitos.

Para melhor caracterizar o envolvimento liquórico, foi desenvolvida, no SJCRH, a classificação já citada em relação ao tratamento sistêmico, que define o status citológico do líquido em 3 categorias: SNC1 – ausência de blastos; SNC2 – < de 5 leucócitos; e SNC3 – ≥ 5 leucócitos, ambos com presença de blastos.

Ainda de acordo com o workshop de Roma, deve ser incluída a ocorrência de paralisia de nervos cranianos como evidência de comprometimento neurológico.

A presença de blastos em pequeno número no líquido tem tido sua importância contestada por alguns grupos, no entanto, houve uma diversidade de tratamentos sistêmicos e dirigidos ao SNC, que podem ter, de alguma maneira, contribuído para reduzir ou anular a importância prognóstica destes fatores^{159,160}.

Para o grupo de investigadores do SJCRH, a caracterização do status liquórico continua sendo um elemento importante de ajuste da quimioterapia IT de acordo com o risco do paciente.

Cuidados para evitar a punção traumática são salientados. Em primeiro lugar, os pacientes com número de plaquetas inferior a $100 \times 10^9/l$ devem receber transfusão até atingir este nível. Também deverão ser corrigidos outros fatores que impliquem alterações da hemostasia.

A punção deve ser realizada, com o paciente em sedação profunda ou anestesia, pela pessoa mais experiente do grupo. Estas exigências não se estendem às punções posteriores, visto a raridade da presença de blastos após a primeira quimioterapia IT. É aconselhável que o paciente permaneça por uma hora em decúbito ventral. Experiência em primatas não humanos revelam que o nível de MTX que alcançava os ventrículos era significativamente maior nos animais que permaneciam na posição deitada (decúbito lateral)¹⁶¹. Um dos conflitos que pode

ocorrer na comparação de resultados entre outros protocolos é o fato de, no SJCRH, ser realizada uma punção para diagnóstico e, posteriormente outra ao início do tratamento sistêmico, para a quimioterapia IT. Isto poderia, eventualmente, facilitar a mobilização das células extravasadas; e, mesmo, produzir lesões locais que dificultariam a perfusão no SNC. Atualmente, está sendo realizada a quimioterapia IT ao mesmo tempo da punção inicial.

O aprimoramento do tratamento profilático tem resultado em índices muito pequenos de envolvimento primário do SNC. Ao mesmo tempo, a grande maioria dos pacientes recebe somente quimioterapia IT, reservando-se a associação da radioterapia aos com fatores prognósticos muito desfavoráveis e aos casos de recidiva. No protocolo XIII-B do SJCRH, a irradiação craniana foi administrada a 12% dos pacientes de alto risco, que incluía os casos com LLA T e um número ≥ 100.000 leucócitos/ μl , além de SNC 3 em punção atraumática e paralisia de nervo craniano. Neste estudo, o risco cumulativo de recidiva em 5 anos foi de 1,7%. No Período pós-remissão, foi associado a DEXA¹⁶⁰. Este corticoesteróide tem alguns aspectos como a melhor penetração através da barreira hematoencefálica, maior meia vida e superior efeito citolítico em relação aos blastos¹²⁷. Entretanto, tem sido citado como de maior risco em relação à Pred no desencadeamento de sepsis¹²³.

A intensificação precoce da quimioterapia IT com MTX, Hidrocortisona e Ara C e de radioterapia restrita a 20% dos pacientes de alto risco, demonstrou ser altamente eficaz com índice cumulativo de recidiva primária no SNC de 1,2% em 5 anos¹⁶².

A importância da radioterapia do SNC nos pacientes com LLA T e número elevado de leucócitos foi analisada num estudo do Grupo BFM e AIEOP com a

mesma estrutura de tratamento. Os pacientes pertencentes ao BFM receberam radioterapia craniana e tratamento IT de curto prazo, e os do AIEOP, somente quimioterapia IT de longo prazo. Estratificando estes pacientes de acordo com o número de leucócitos menor ou maior que 100.000/ μ l, os dados sugerem não ser necessária a radioterapia para os casos com contagem <100.000 leucócitos por μ l, ao contrário dos com leucometria >100.000 / μ l. Todos os pacientes incluídos eram respondedores à Pred¹⁶³.

Ultimamente, a tendência é cada vez maior de restringir a radioterapia do SNC e estender a quimioterapia IT juntamente com a intensificação da quimioterapia sistêmica nos casos de maior risco. Este tipo de abordagem apóia-se também na possibilidade de resgate de recidivas no SNC de LLA de células B precursoras, com longo período de remissão¹⁶⁴.

A análise recente do Protocolo “Total XV” desenvolvido no SJCR H revelou um índice de 0,7% de recidiva isolada no SNC. Neste estudo não foi administrada irradiação profilática do SNC.

A classificação de risco foi baseada nas características dos pacientes que incluíram: idade, contagem de leucócitos, índices de DNA, t(12;21)(*ETV6-RUNX1*), t(9;22)(*BCR-ABL*) e da mensuração da DRM no dia 19 da indução de remissão e após completar 6 semanas da fase indutória. A terapia IT constou de uma dose de Ara-C logo após o diagnóstico seguida de quimioterapia triplice nas fases subsequêntes do tratamento. Os pacientes de baixo risco receberam 13 a 18 tratamentos IT e os de risco standard 16 a 25. Os fatores de risco para recidiva em SNC incluíram: t(1;19)(*TCF3-PBX1*), qualquer tipo de envolvimento do SNC e imunofenótipo T. Em relação a SLE o comprometimento do SNC (SNC 3), punção

lombar traumática acompanhada de blastos no líquido e DRM $\geq 1\%$ no final da indução, foram considerados fatores independentemente desfavoráveis. Com base neste regime em que foram alcançados índice de sobrevivência de 93,5% e de SLE de 85,6%, a irradiação do SNC com o tratamento profilático poderia ser omitida¹⁶⁵.

Tratamento de Suporte

Antes do início do tratamento específico são essenciais as medidas de suporte que visam reduzir os riscos relacionados às alterações da hemostasia, desequilíbrio metabólico, hiperleucocitose e infecções.

As manifestações de sangramento são predominantemente causadas pela trombocitopenia. Os níveis de segurança em que devem ser mantidas as plaquetas não estão bem determinados nas LLA(s). Enquanto o limite de 20.000/ μ l é recomendado em algumas instituições, parece que com números acima de 10.000/ μ l ou mesmo de 5.000/ μ l, a ocorrência de sangramento de grande risco não seja comum. Na vigência de febre, lesões de mucosas ou sangramentos evidentes, é necessária a manutenção das plaquetas em número acima dos limites mínimos recomendados, ou, em número suficiente para controlar o sangramento. Em geral, 06 a 08 unidades de concentrado de plaquetas/ m^2 de superfície corporal é a quantidade mínima recomendável para a primeira transfusão. Plaquetas provenientes de um pool de doadores ou as derivadas do sangue de doador único podem ser usadas nesses casos. A irradiação dos produtos derivados de sangue é aconselhável. Havendo evidência de coagulação intravascular disseminada/fibrinólise, o tratamento deve ser

complementado com transfusão de plasma fresco e avaliada a correção dos fatores comprometidos.

A síndrome de lise tumoral é mais freqüente nas leucocitoses elevadas e grandes organomegalias na fase inicial do tratamento. Habitualmente é indicada uma hidratação em torno de 03 litros/m²/dia, alcalinização da urina com bicarbonato, prescrição de alopurinol além de monitoramento da função renal e dos níveis de ácido úrico, potássio, fósforo cálcio, creatinina e uréia. Alternativamente, pode ser usada a urato oxidase recombinante que é mais potente que o alopurinol na prevenção da nefropatia obstrutiva por ácido úrico¹⁶⁶. Esta droga converte o ácido úrico em alantoína que é 5 a 10 vezes mais solúvel. A alcalinização da urina torna-se desnecessária quando usamos essa droga.

A prevenção e tratamento da hiperfosfatemia e da hipocalcemia podem ser feitos com administração do hidróxido de alumínio e do carbonato de cálcio oral. Número de leucócitos de 100.000/ μ l e principalmente acima de 200.000/ μ l é de grande risco. Tanto a leucoferese como a exangüineotransfusão e o uso da quimioterapia, podem ter indicações de urgência.

Infecções

Tanto na fase imediata ao diagnóstico como ao longo do tratamento específico da LLA, a febre é um sintoma comum e pode estar associada às infecções. Acompanhada de neutropenia é de grande risco e pode levar o paciente a um quadro

clínico de sepsis de difícil controle. O termo neutropenia febril tem um significado prático e funcional para caracterizar este risco potencial e enfatizar a necessidade da antibioticoterapia empírica imediata, independente do conhecimento do agente causador.

De acordo com a Sociedade Americana de Doenças Infecciosas, o conceito de neutropenia implica a redução do número de neutrófilos a níveis iguais ou inferiores a 500/ μ I ou inferiores a 1000/ μ I, com indícios de declínio em curto espaço de tempo.

Antes de iniciar esse tratamento, devem ser coletadas amostras para exames microbiológicos diretos e culturas de sangue de veia periférica e lumens de cateteres, assim como, de urina e material de locais que possam ser responsáveis pelos sintomas. Nessa condição, deverá ser iniciada a antibioticoterapia, independente da caracterização do agente infeccioso, ou da topografia da lesão, caso presente. Nesses casos, não é recomendável o tratamento com antibióticos de espectro restrito, fundamentando a conduta terapêutica em critérios usados para os pacientes não neutropênicos¹⁶⁷. Durante esta fase, são comuns as infecções bacterianas por cocos gram-positivos, bacilos gram-negativos e fúngicas, principalmente as causadas por *Cândida sp* e *Aspergillus sp*. O número e o tipo de antibióticos a serem usados, dependem da conduta que é praticada na instituição, mas alguns critérios gerais devem ser observados nessas situações. Em primeiro lugar, deve ser avaliada a necessidade da inclusão da Vancomicina no tratamento, devido a sua relação com o desenvolvimento de resistência bacteriana. O uso sistemático deste antibiótico, não constitui uma boa prática médica. Sinais inflamatórios no túnel do cateter e indícios de infecção por *Streptococcus viridans*, como ocorre nas lesões extensas de mucosites

causadas pela Ara C e, infecções durante o tratamento profilático com Ciprofloxacina, são algumas das situações clínicas que justificam o uso empírico deste antibiótico no tratamento inicial¹⁶⁸. Nos casos com infecção prévia por *Streptococcus viridans* parece ser aconselhável o uso da Vancomicina profilática em quimioterapias intensivas subseqüentes visto a frequência de recorrência desta infecção.

Excluída a indicação da Vancomicina, a proposição seguinte pode incluir a monoterapia ou a associação de dois ou mais antibióticos. No primeiro caso, pode ser indicada uma Cefalosporina de terceira geração, como a Ceftazidima ou o Cefepime, que é de quarta geração, e tem uma atividade contra germes gram-positivos superior a Ceftazidima, além de ser ativo contra a maioria dos germes entéricos. Tem se mostrado eficiente no controle de infecções destes pacientes inclusive das causadas por *Pseudomonas sp.* Os antibióticos carbapenêmicos, tanto o Imipenen como o Meropenen, são também apropriados para a monoterapia. Adicionalmente, estes antibióticos cobrem infecções causadas pela maioria dos germes anaeróbios. As quinolonas não são ainda aprovadas para pacientes abaixo de 18 anos, embora não pareça haver grande toxicidade. É também considerado que possam predispor a infecções por *S. viridans*¹⁶⁹. O Linezolid é uma Oxazolidona aprovada para germes gram-positivos suscetíveis e resistentes incluindo o enterococo resistente a Vancomicina¹⁷⁰.

Na associação de dois antibióticos pode ser incluída uma penicilina com atividade anti-pseudomonas, como a Ticarcilina (Clavulanato) ou Piperacilina (Tazobactan), associada a um aminoglicosídeo: Amicacina, Gentamicina, ou a Tobramicina.

A continuidade do tratamento depende da resposta clínica, da recuperação dos neutrófilos e dos resultados das culturas. A Vancomicina pode ser adicionada ao tratamento inicial quando a resposta a esse regime não for satisfatória. A persistência da febre por períodos superiores a 03 ou 05 dias na vigência de cobertura antibacteriana adequada pode ser uma indicação para o tratamento antifúngico¹⁷¹.

As doses e associação de antifúngicos dependem do fungo presumivelmente responsável pela infecção. Durante o período de neutropenia é mandatória a vigilância da mucosa oral, região perianal e, regiões axilares e inguinais. Estomatites severas podem estar associadas à infecção por Herpes simplex. O diagnóstico clínico diferencial com causas relacionadas à quimioterapia e infecções por bactérias e fungos, nem sempre é possível, devendo-se, nesses casos, considerar a possibilidade do uso empírico do Aciclovir ou de outros antivirais, quando os recursos para o diagnóstico imediato não estiverem disponíveis. Procedimentos invasivos como lavagem e manipulações do ouvido externo, toque retal e enemas, devem ser indicados somente em situações especiais.

Vários algoritmos têm sido propostos para determinar a duração e as diversas alternativas a serem seguidas no tratamento.

A infecção fúngica mais freqüente é a causada por *Candida sp* que pode se manifestar de várias formas: envolvendo a orofaringe e esôfago, ou de forma invasiva, comprometendo outros órgãos e tecidos. Embora seja na maior parte dos casos, sensível ao Fluconazole, algumas espécies, não albicans, como a *Candida kruzei* tem mais sensibilidade a Anfotericina B, Caspofungina¹⁷² e ao Voriconazole. Na persistência de febre duradoura sem evidência de infecção bacteriana, é

importante excluir a possibilidade da candidíase crônica disseminada (hepatoesplênica) que exige um tratamento prolongado^{173,174}.

A aspergilose é a segunda infecção fúngica em frequência. Atinge principalmente o pulmão durante a fase de neutropenia ou imunodepressão, inclusive a relacionada ao uso de corticosteróides. Invade inicialmente vasos gerando áreas de necrose, que na fase de recuperação dos neutrófilos facilitam a formação de aspergilomas que podem ser observados ao RX convencional, mas preferencialmente com a Tomografia Computadorizada que pode evidenciar o sinal do Halo e a imagem em forma de crescente. Além do exame radiológico, pode ser feita a pesquisa de fungos por material de lavado brônquico. Mais recentemente estão em avaliação testes por Elisa para a detecção de *Galactomannan* ou galactomanana no sangue, urina ou líquido que talvez possa contribuir para o diagnóstico precoce da Aspergilose.

A associação de duas ou mais drogas vem sendo usada esporadicamente em casos de infecção fúngica severa ou refratária ao uso de um único fármaco. O tratamento da aspergilose, quando realizado com a Anfotericina B deve ser mais intenso que o da candidíase, podendo-se usar doses de 1 a 1,5 mg/kg de peso por dia. As formas lipídicas de Anfotericina são menos tóxicas e permitem escalar doses mais elevadas. O Itraconazol é também eficaz nestes casos. Embora a Anfotericina B e o Fluconazol sejam as drogas mais usadas, ultimamente, surgiram novos antifúngicos que enriqueceram o arsenal terapêutico contra as micoses invasivas. Entre os triazólicos e equinocandinas, o Voriconazole e a Caspofungina, respectivamente, já se encontram disponíveis no Brasil. Ambos são efetivos no tratamento da Aspergilose e com toxicidade menor que a causada pela Anfotericina B^{175,176}. Um

estudo prospectivo revelou superioridade do Voriconazole em comparação a Anfotericina B no tratamento da Aspergilose invasiva. É importante também, o fato de, às vezes, estes antifúngicos serem efetivos em casos resistentes a Anfotericina B. A Caspofungina tem sido ativa também, em candidemias, e o Voriconazole em infecções por *C. glabratae*, *C. kruzei*, *C. tropicalis* e *Fusarium*^{172,177}.

Visto as hemoptises volumosas serem de grande risco, a intervenção cirúrgica pode tornar-se necessária em casos de Aspergilomas primários. O envolvimento dos seios da face, também deve ser considerado na presença de sintomas como: dor, epistaxe, corrimento nasal e ulceração. A intervenção terapêutica precoce é muito importante, visto o mau prognóstico desta infecção fúngica.

Infecções por *Mucor*, *Rhizopus*, *Rhizomucor* e *Absidia* são ocasionalmente diagnosticados. O quadro clínico pode ser semelhante ao da aspergilose e o envolvimento rinocerebral e pulmonar são os mais comuns.

A infecção por *Fusarium*, embora infreqüente, é de reconhecimento importante devido à grande morbidade e mortalidade. Lesões cutâneas maculo papulares ou nodulares, infiltrados pulmonares e sinusite são manifestações clínicas freqüentes.

Novos fármacos

Algumas drogas de comercialização recente vêm sendo incorporadas ao arsenal terapêutico da LLA em várias fases de investigação clínica.

A Clofarabina é um novo análogo da Deoxiadenosina que vem sendo experimentado no tratamento da LLA refratária ou recidivada em pacientes pediátricos. Tem sido investigada em vários subtipos de leucemia, tendo demonstrado atividade também em vários tipos de tumores. Diferentemente de seus congêneres não tem toxicidade neurológica. A resposta pode ocorrer em cerca de 30% dos pacientes. Num estudo que consta de 61 pacientes, ocorreram 7 RC e RCP (RC sem recuperação das plaquetas). O regime consistia no uso de 52mg/m² IV durante 5 dias. As remissões tiveram durabilidade capaz de permitir a realização do TMO. Os efeitos secundários mais importantes foram: neutropenia febril, grau maior ou igual a 3 de anorexia, hipotensão e náusea. Estudos de associação com outras drogas vêm sendo realizados¹⁷⁸.

A Nelarabine em um estudo de fase II em que foram incluídos 121 pacientes com LLA T recidivada foi observada mais de 50% de resposta, após a primeira recidiva. Este fármaco é uma pro-droga-9-beta-D-arabinofuranosyl guanina (ara-G) que é convertida em Ara-GTP nos linfoblastos T. Embora o protocolo não tenha sido formulado para avaliar resposta a doença em SNC, no entanto, parece ter alguma ação em reduzir blastos no líquido quando administrado como droga única. Cerca de 18% dos pacientes apresentaram eventos neurológicos. Pelos resultados obtidos

especula-se a possibilidade de vir a ser experimentada em protocolo de primeira linha¹⁷⁹.

Nas LLA Ph+ além do Imatinib, tanto o Dasatinib como o Nilotinib vem sendo experimentados¹⁸⁰⁻¹⁸².

Nas LLA em lactentes vem sendo analisada a ação de inibidores do FLT3 entre eles o Leustaurtinib, que é um dos inibidores da tirosinoquinase¹⁸³. Uma série de anticorpos monoclonais está sendo avaliada, entre eles o Rituximab (anti CD20), Epratuzumab (anti CD22), Gentuzumab (anti CD33), Alentuzumab (CD52), anticorpos monoclonais, tendo como alvo o antígeno CD19, também vem sendo pesquisados^{184,185}.

Tanto inibidores da proteína BCL2 como um inibidor da aurora quinase A encontram-se em ensaios pré-clínicos^{186,187}.

1.6.1 Resumo de uma série de protocolos que foram marcos importantes na evolução do tratamento da LLA da infância e adolescência e estudos do GBTLI

1.6.1.1 St Jude Children's Research Hospital

Em 1960 era iniciado, no SJCRH, uma sucessão de trabalhos de investigação clínica enfocando a filosofia da possível cura da LLA na infância e adolescência,

substituindo a idéia corrente do tratamento paliativo. De forma bem sistematizada, foram organizados protocolos que evoluíram dando respostas as várias perguntas referentes aos obstáculos que impediam a cura e, levantar hipóteses de como transpô-los.

Os primeiros estudos abrangeram os protocolos I, II e III, que visavam o uso de vários quimioterápicos simultâneos, com o propósito de erradicar o número maior possível de células leucêmicas e sistematizar as fases do tratamento em: indução, consolidação ou intensificação, tratamento preventivo da recidiva no SNC e a manutenção, constituindo a chamada Terapia Total.

Na época, ao contrário da visão atual, o tratamento era considerado muito intenso e tóxico, levando algumas crianças a complicações severas, e inclusive morte, não só devido a complicações hematológicas e infecções comuns, como também resultante da imunossupressão que facilitava o aparecimento do envolvimento pulmonar pelo *Pneumocystis jiroveci (carinii)*, que se tornou uma ocorrência freqüente. A maioria destes pacientes era internada em CTI e a recuperação era difícil e prolongada. Devido ao grande número de casos, foi desenvolvido sob a liderança do professor Walter Hughes, um protocolo prospectivo duplo cego com sulfametoxazol trimetopim, que provou a atividade preventiva desta droga, beneficiando um grande número de crianças com LLA, tendo representado um marco na evolução da cura destes pacientes.

As propostas terapêuticas dos protocolos I a III, que constituíram o alicerce de regimes posteriores, constavam, em resumo, de:

Protocolo I – Indução: Pred+VCR. Tratamento da SNC – Irradiação cranio-espinhal 500 rads. Manutenção: 6MP diário, MTX semanal e Ciclo semanal.

Protocolo II – Indução igual a usada no Protocolo I, Prevenção do SNC: irradiação crânio-espinhal 500 rads. Manutenção: 6MP diário, MTX semanal, VCR a cada 2 semanas e Ciclo a cada 2 semanas.

Protocolo III – Indução igual as anteriores e Intensificação, 6MP IV diário, MTX IV diário, ambos durante 3 dias e Ciclo 1 dose (1 dia). Prevenção do SNC: irradiação crânio-espinhal 1200 rads. Manutenção: 6MP diário, MTX, VCR e Ciclo semanais.

Dos 47 pacientes registrados nestes protocolos, 7 (17%) sobreviveram e permaneceram, na época do registro do estudo, em RCC durante 4½ e 6½ anos. No entanto, a irradiação crânio-espinhal nos níveis de 500 a 1200 rads foi insuficiente para controlar a recidiva da doença no SNC, tendo interrompido a remissão em 15 destes pacientes.

A pergunta principal no protocolo IV era em relação à intensidade da manutenção, já que várias drogas eram usadas, e, talvez o efeito aditivo pudesse complementar a eficácia com doses menores desta combinação. A indução foi análoga aos 3 primeiros protocolos, a intensificação igual ao protocolo III e a manutenção fora realizada mediante alocação dos pacientes em dose máxima e metade da dose de 6MP oral diária, MTX, VCR e Ciclo semanal. Não era realizado o tratamento preventivo do SNC. Tanto a sobrevida total, como a duração da remissão foram significativamente superiores nas crianças que receberam dose total e a recidiva em SNC ocorreu em mais de 50% dos pacientes.

Já com resultados concretos de RCC depois de vários anos após suspensão do tratamento, passava-se a considerar a LLA como doença curável, mas, os índices de sucesso em torno de 17% ainda eram muito baixos. De 1967 a 1968 foi desenvolvido

o Protocolo V, que tinha o regime de indução e intensificação idêntico ao do Protocolo III. Havia porém, duas diferenças fundamentais: a introdução do MTX IT 2 vezes/semana durante o período de 18 dias e a elevação da dose radioterápica limitada ao crânio para 2400 rads e, a manutenção com 6MP oral diário, MTX IV semanal e cursos de VCR e Pred semanais durante 2 semanas, em intervalos de 10 semanas. Entre 37 pacientes analisados neste estudo, 54% permaneceram em RCC por mais de 5 anos e o índice de recidiva no SNC baixou para 8,1%. Começou-se, então, a comemorar o impacto de um tratamento capaz de curar pelo menos 50% das crianças com LLA e, a vencer o obstáculo da recidiva no SNC, graças à crença e perseverança de um grupo de cientistas do SJCRH liderados pelo Dr. Donald Pinkel.

A implantação do Protocolo VI foi começada ainda no início de vigência do Protocolo V. Na indução era adicionada Dauno e havia uma primeira randomização antes da indução, para o uso ou não, de intensificação seguindo o regime do Protocolo III. Uma segunda randomização para radioterapia crânio-espinhal (2400 rads) ou não, era proposta na confirmação da remissão medular e do SNC. Nos pacientes que não recebiam tratamento para o SNC, eram realizadas análises sistemáticas do líquido, antes que houvesse qualquer manifestação clínica. Em casos de confirmação da presença de blastos no líquido o paciente era imediatamente encaminhado para irradiação crânio-espinhal. A análise deste estudo forneceu alguns dados importantes: 1º - A intensificação, no contexto deste regime, não pareceu ter maior eficácia; 2º - O grupo de pacientes que recebeu radioterapia crânio-espinhal teve um índice de RCC por 3 a 5 anos de 58%, ao passo que, os que não receberam este tratamento, somente 18% sobreviveram; 3º - A recidiva em SNC interrompeu a remissão em 4,4% dos tratados, e, em 67% dos não tratados e 4º - O resgate da

recidiva em SNC, mesmo na ausência de sintomas clínicos, foi ineficiente na maioria dos casos.

No estudo VII, iniciado em 1970, na indução eram incluídos somente dois quimioterápicos VCR e Pred, a fase de intensificação foi omitida e a prevenção de doença no SNC era randomizada entre irradiação craniana + MTX IT e irradiação crânio-espinhal. Nova randomização era feita na fase de manutenção, com a inclusão ou não de pulsos de VCR + Pred, na modalidade usada nos protocolos anteriores. Embora a toxicidade hematológica tenha sido maior no grupo que recebeu a irradiação crânio-espinhal, não houve, diferença na eficácia de ambos os tratamentos. Curiosamente, uma análise feita posteriormente, revelou que o índice de recidivas hematológicas neste estudo era superior ao encontrado nos protocolos V, VI e VIII, os quais não apresentavam diferenças significantes entre si.

A ausência de uma terceira droga na indução, a omissão da fase I intensiva e a ausência de pulsos de VCR + Pred nos pacientes randomizados para esta modalidade de quimioterapia pode ter sido a causa dos resultados inferiores¹⁸⁸.

Embora os índices de remissão fossem semelhantes, surgia a hipótese da influência da intensidade da terapia inicial na duração da remissão hematológica. Da mesma forma, a inclusão dos pulsos de VCR + Pred poderiam participar favoravelmente à continuidade da remissão no contexto de uma indução branda. Desta maneira, reforçava-se a hipótese da interdependência entre as diversas fases do tratamento da LLA.

No Protocolo VIII, iniciado em 1972, havia uma pergunta, na época, muito importante referente à intensificação do tratamento de manutenção. A indução constava de regime convencional com VCR, Pred e duas doses de Aspar (10.000

UI/m²). A terapia para doença sub-clínica em SNC também era convencional: Irradiação do SNC (2400 rads) e MTX IT¹⁸⁹.

Na manutenção havia randomização para a associação das drogas 6MP e MTX; 6MP + MTX + Ciclo; 6MP + MTX + Ciclo + Ara C; e, o uso isolado do MTX, com doses mais elevadas, capazes de manter os leucócitos dentro dos parâmetros exigidos para as combinações. Não houve, no entanto, vantagens tanto na SLD, como na sobrevida global com o acréscimo de mais de duas drogas. A maior intensidade resultou em maior toxicidade e imunossupressão. Uma das hipóteses para este comportamento, foi da possibilidade de resultar alguma forma de antagonismo ou menor efeito aditivo entre os diversos fármacos, ou então, o fato de atingirem uma mesma sub-população de células leucêmicas.

A tentativa de usar o MTX IV como único fármaco dentro do limite da tolerância, foi frustrante, e, suspenso precocemente. Quatorze dos 20 pacientes recidivaram, e nove desenvolveram leucoencefalopatia, atribuída, durante o estudo, ao MTX IV em doses de 50 a 80 mg semanais após terem recebido irradiação de SNC. Ao tempo da análise, no final do estudo, 52% dos pacientes permaneciam em RCC (Tabela 2).

Para os pacientes com massa mediastínica foi realizada a irradiação do local, visto tratar-se, na seqüência dos estudos do SJCRH, como um dos fatores de pior prognóstico. Houve, porém, falha nesta estratégia, restando somente quatro sobreviventes entre 23 pacientes tratados.

Tabela 2 - Leucemia Linfocítica Aguda da infância: Resumo dos estudos da terapia total

Estudo/ano	Indução da remissão	Quimioterapia intensiva	Prevenção do SNC	Manutenção
I 1962	Pred →VCR	Nenhuma	500 rads cranioespinhal	6-MP VO/dia VCR IV/sem Ciclo IV/sem
II 1963	Pred + VCR	Nenhuma	500 rads craniespinhal	6-MP VO/dia MTX IM/sem VCR IV cada 2 sem Ciclo IV cada 2 sem
III 1964-1965	Pred + VCR	6-MP IV/dia x 3 MTX IV/dia x 3 Ciclo IV/dia x 1	1200 rads cranioespinhal	6-MP VO/dia MTX,VCR e Ciclo IV/sem
IV 1965-1967	Pred + VCR	Idem III	Nenhum	6-MP VO/dia MTX, Ciclo + VCR IV/sem
V 1967-1968	Pred + VCR	Idem III	2400 rads cranial + MTX IT	6-MP VO/dia MTX IV/sem Ciclo IV/sem Pred + VCR 2 cursos cada 10 sem
VI 1968-1970	Pred + VCR + Dauno	Idem III ou nenhuma	2400 rads cranioespinhal ou nenhum	6-MP VO/dia MTX VO/sem Ciclo VO/sem Pred + VCR 2 cursos cada 12 sem
VII 1970-1971	Pred + VCR	Nenhuma	2400 rads cranial + MTX IT ou 2400 rads cranioespinhal	6-MP VO/dia MTX VO/sem Ciclo VO/sem ± Pred + VCR 2 cursos cada 12 sem
VIII 1972	Pred + VCR + Aspar	Nenhuma	2400 rads cranial + MTX IT	1. MTX IV/sem 2. 1 + 6-MP VO/dia 3. 2 + Ciclo IV/sem 4. 3 + Ara C IV/sem

Fonte: Simone J., 1974¹⁵².

O estudo IX foi iniciado em 1975 e havia, no regime de indução, a randomização em três grupos de pacientes que receberam: VCR, Pred e Dauno; a mesma indução acrescida de duas doses de Aspar e, o terceiro grupo, que era adicionada a Ara C quatro doses e, para a Aspar era aumentado o número de doses para quatro. Apesar de a indução ter um grupo de drogas considerado intensivo, em outros estudos, já eram implementadas terapêuticas mais intensas.

O tratamento para doença sub-clínica em SNC era idêntico ao usado no Protocolo VIII e a manutenção constava de 6MP diária e MTX semanal. Análises de ínterim, revelaram que os resultados deste estudo não seriam superiores aos anteriores, sendo então proposta uma intensificação tardia. Um grupo de 65 pacientes recebeu, além dos 30 meses de quimioterapia, 5 semanas de intensificação com: Pred, VCR, Doxorubicina (Doxo), Ciclo, VM26, Ara-C e Aspar. Neste estudo, 37% dos pacientes permaneceram em RC ao fim de 4,6 e 8 anos e a intensificação tardia neste regime usado não mostrou melhora dos resultados alcançados neste estudo, que foram considerados sub-ótimos¹⁹⁰.

Muitos foram os protocolos desenvolvidos durante o período que abrangeu as décadas de 1970 – 1980, mas os aqui citados ampliaram o conhecimento inicial para o tratamento da LLA na infância e adolescência. Alguns, com resultados clínicos ainda insatisfatórios para a era em que foram criados, mas com respostas importantes às perguntas que eram feitas. Assim facilitaram uma correção e um melhor entendimento da maneira mais racional de tratar esta doença. Baseados, muitas vezes, em premissas empíricas, estes estudos levaram o aprimoramento da pesquisa clínica a um patamar mais elevado. Ficou, desta maneira, demonstrada a importância da interdependência entre as diversas fases do tratamento: indução, prevenção de doença sub-clínica do SNC, intensificação/consolidação, pulsos de quimioterápicos e manutenção. Também ficou demonstrado que, por maneiras diferentes, em sua essência, como nos casos dos estudos do grupo de Nova York e no Dana-Farber Cancer Institute (DFCI), que se podia chegar a resultados clínicos satisfatórios por meios diferentes. A definição de alguns fatores prognósticos, como o reconhecimento da diversidade biológica da célula leucêmica, demonstrada por Borela e Sen que

caracterizaram as células roseta positiva com hemácias de carneiro, células não T não B; número de leucócitos; massa mediastínica; o chamado Síndrome Leucemia Linfoma, idade, diferença de resposta em pacientes da raça negra e aparente pior resposta em meninos, além de, doença em SNC, tornaram-se inicialmente instrumentos importantes para a diversificação dos tratamentos de acordo com os fatores de risco. A adaptação do tratamento a estes fatores foi demonstrada nos estudos Nova York e DFCL. No SJCRH até a ativação do Protocolo IX, os pacientes foram tratados com regimes não adaptados aos fatores de risco^{59,190}.

Em início de 1979 foi implementado o protocolo X. Em síntese este estudo constava após a indução com VCR + Prednisona + Aspar de uma randomização para alocar um grupo de pacientes para receber irradiação craniana (1800 rads) + MTX IT e outro para ser tratado com alta dose de MTX 1 g/m² + MTX IT, inicialmente em uma frequência semanal.

Em continuidade o primeiro grupo recebia pares de drogas: 6 MP + MTX, Ciclofosfamida + Doxorubicina e VM26 + Ara-C administrados sequencialmente durante 18 meses e o segundo 6 MP diário, MTX semanal e alta dose de MTX + MTX IT a cada 6 semanas.

Durante os últimos 12 meses ambos os grupos recebiam 6 MP + MTX no sistema convencional e MTX IT a cada 12 semanas.

A análise em 04 anos revelou uma RCC de 67 e 56 % respectivamente para o grupo tratado com alta dose de MTX e o que recebeu radioterapia + MTX IT.

Neste estudo foram tratados somente pacientes de risco considerado standard¹⁹¹.

Para os pacientes de alto risco foi planejado a administração de 4 doses de VM 26 + Ara-C duas vezes por semana antes e após a indução, o que foi reformulado posteriormente devido à toxicidade.

A terapia de manutenção constava de 6 MP diário e MTX semanal por 2,5 anos e 5 pulsos com duração de duas semanas cada um, de VM26 + Ara-C a cada 10 semanas durante 01 ano.

O tratamento da doença sub-clínica do SNC era realizado com 5 aplicações de MTX IT durante a indução e posteriormente com intervalos de 10 semanas até alcançar 01 ano quando então eram submetidos a irradiação craniana (2400 rads). A projeção de SLE para estes pacientes foi de $36\% \pm 9$ em 9 anos¹⁹².

Durante um período de 10 anos (1984-1994) foram desenvolvidos, no SJCRH, os protocolos XI, XII e XIII. Nos dois primeiros a indução era idêntica e, constava de VCR, Pred, Dauno, VM-26 e Ara C e de consolidação com altas doses de methotrexate. A terapêutica de manutenção no estudo XI, para os pacientes de alto risco, compreendia pares de drogas incluindo VP-16 + Ara C, 6MP + MTX, VM-26 + Ara C e VCR + Pred. Os pares de drogas eram rodados simultaneamente de 6/6 semanas. Os de baixo risco eram tratados com os mesmos pares de drogas semanalmente em um dos braços da randomização, e o regime com 6MP + MTX durante 3 semanas e pulsos de VCR + Pred de uma semana no outro braço. Na terapia para o SNC, no Protocolo XI, era associada a radioterapia craniana e 13 a 15 doses de quimioterapia tripla IT: MTX + Ara C + Hidrocortisona e, nos de baixo risco, somente o tratamento IT (9 doses)¹⁹³. No protocolo XII, durante um ano os pacientes recebiam alta dose de MTX alternada com os pares das drogas VM-26 + Ara C a cada 6 semanas, com doses calculadas em função da superfície corporal,

enquanto outro grupo, dependendo da randomização, era tratado com doses individualizadas mediante a dosagem farmacológica das drogas e cálculo de suas depurações. Após 60 semanas a manutenção era administrada de forma convencional: 6MP diário + MTX semanal. Nos pacientes considerados de alto risco o SNC era tratado com irradiação craniana e tripla terapia IT em número de 13 a 20 aplicações. Em nenhum destes dois estudos era preconizada a reindução.

No regime de indução do estudo XIIIA era acrescentado o MTX antes da VCR + Pred + Aspar que era seguida de VP-16 + Ara C. Todos os pacientes recebiam consolidações com altas doses de MTX e 6MP oral logo após a remissão. A manutenção dos pacientes de alto risco incluía pares de drogas com rotação semanal: VP-16 + Ciclo, 6MP + MTX, MTX + Ara C, VCR + Pred + Aspar, VP-16 + Ciclo, 6MP + alta dose de MTX reduzida para dose convencional (após 1 ano de terapia) + VP-16 + Ciclo e VCR + Pred + Aspar. Nesse protocolo havia a particularidade, em relação aos outros, de uma fase de reindução¹⁶².

Os pacientes de baixo risco recebiam 6MP + MTX de forma convencional, e alta dose de MTX a cada 6 semanas e pulsos além de VCR + Pred de 4/4 semanas. A terapia do SNC era iniciada no começo do tratamento com quimioterapia IT tripla. Subseqüentemente os pacientes de alto risco, incluindo os com líquido SNC 2 e SNC 3 ou contaminados com sangue, recebiam 22 a 26 aplicações de quimioterapia IT e irradiações do SNC.

Neste grupo de protocolos houve elevação considerável da SLE para um patamar em torno de 70%. Especificamente a SLE em 5 anos foi de: 71,8% no estudo XI, 67,6% no XII e 76,9 no XIIIA. A recidiva inicial em SNC que ocorreu em 5,6% dos casos no estudo XI; 10,4% no XII foi reduzida para 1,2% no estudo XIIA, o que

facilitou a elevação da SLE. Este regime mais intenso de terapia IT e possivelmente sistêmica, parece ter sido o passo mais importante deste protocolo.

No protocolo XIII B foram incluídos critérios mais rigorosos para a classificação, intensificação precoce da quimioterapia IT, tratamento de reindução e a adição da DEXA (DEXA) na terapia pós-remissão. A irradiação craniana ficou reservada para 12% dos pacientes que apresentavam imunofenótipo T ou mais de 100.000 leucócitos¹⁶⁰.

O risco cumulativo do envolvimento primário do SNC foi de 1,7% e o de LMA secundária ao uso de Etoposide foi de 1,8% para os que receberam 1,2g/m² e 5% no grupo de alto risco com doses de até 14,4g/m² (P=0,18)¹⁶⁰.

Apesar destes regimes terem superado algumas barreiras de mau prognóstico, uma série destes fatores ainda persistiram incluindo: sexo masculino, hiperleucocitose, imunofenótipo leucêmico T, ausência de hiperdiploidia, lactentes e resposta pobre ou tardia ao tratamento inicial. O imunofenótipo T considerado como péssimo prognóstico nos estudos iniciais, parecia não ter importância nos regimes dos grupos: BFM, DFCI e CCG.

No estudo XI, o tipo de terapia pós-remissão não afetou os resultados e, no Protocolo XII, os resultados a longo tempo não alcançaram significância estatística.

Uma análise retrospectiva, abrangendo 30 anos de experiência desenvolvida no tratamento da LLA no SJCRH, estratifica as eras que representaram as fases de evolução de um conjunto de 11 estudos.

A Era 1, de 1962 a 1966, chamada de exploratória da combinação terapêutica, abrangeu os protocolos I a IV; a Era 2, de 1967 a 1979, com a implementação do regime para prevenir o desenvolvimento da leucemia meníngea, incluiu os protocolos

V a IX. A Era 3, de 1979 a 1983, caracterizada por uma intensificação, ainda limitada, com alta dose de MTX, VM26 e Ara C, Protocolo X. A Era 4, de 1984 a 1988, com a intensificação estendida, em que foi usado o reforço da indução/intensificação com alta dose de MTX+ VM26 + Ara C, seguida do uso alternado de pares de drogas, sem aparente resistência cruzada (Protocolo XI). Os índices de SLE, de 9% Era 1, 36% Era 2, 53% Era 3 e 71% Era 4¹⁹⁴.

Em protocolos mais recentes: XI, XII foram alcançados índices de sobrevida de 70% e de 79% nos estudos XIIA, XIIB e XIV¹⁹⁵.

O estudo individualizado destes protocolos foi descrito nesta seção.

1.6.2.2 Berlin, Frankfurt e Münster

No início da década de 1970, foi criado, na Alemanha Ocidental, o chamado grupo BFM – Berlin, Frankfurt e Münster, seguindo uma filosofia de tratamento com ênfase na intensidade da indução. Administrada durante o período de aproximadamente 8 semanas. Constituído de uma indução/consolidação, incluía oito fármacos: Pred,VCR, Doxo, L-Aspar, Ciclo, Ara C, 6MP, MTX IT e irradiação craniana ou crânio-espinhal. Esta fase do tratamento era considerada como a mais importante e capaz de reduzir a população leucêmica a níveis muito baixos, em curto espaço de tempo, e, conseqüentemente, diminuir a possibilidade do surgimento de clones resistentes. Passava a não ser tão importante a simples caracterização morfológica da remissão, que pode ser alcançada com o decréscimo de 2 a 3 log de

redução de uma população leucêmica equivalente a 2×10^{12} , o que não definia a quantificação da doença residual.

Devido a potencial morbidade de um tratamento extremamente intensivo, tornava-se necessário grandes recursos de suporte e modelagem do regime aos níveis de tolerância do paciente.

Segundo o Dr. Riehm, líder deste projeto, este modelo foi inspirado nos regimes usados no fim da década de 1960 no *Memorial Sloan Kettering Cancer Center* (MSKCC), estudo L2. A manutenção seguia o modelo usado na maioria dos protocolos, incluindo 6MP diário, MTX semanal e a inclusão ou não de pulsos de VCR e Pred¹⁹⁶.

De 1970 a 1981 foram recrutadas 602 crianças e adolescentes e desenvolvidos três protocolos: 1970-1976, 1976-1979 e 1979-1981. No primeiro estudo, todos os pacientes receberam tratamento semelhante, que constava da fase intensiva: indução/consolidação e manutenção. Os índices de sobrevida foram semelhantes aos estudos desenvolvidos na época¹⁹⁶.

Já no Protocolo 76/79 havia uma estratificação de acordo com o risco do paciente. A indução padrão de 8 semanas era administrada a todos os casos e a reindução intensificada, chamada de Protocolo II, era iniciada no começo da manutenção e reservada aos pacientes de alto risco, constando de um regime semelhante ao inicial. A introdução deste protocolo elevou o índice de remissão contínua completa de 40% para 70%, nos pacientes de alto risco, portanto, tornando os resultados equivalentes aos alcançados nos pacientes de menor risco.

No Protocolo 79/81, os pacientes foram estratificados quanto ao risco, da mesma forma que no estudo 76/79. Os de menor risco recebiam um segundo bloco

de quimioterapia (Protocolo III) no início da manutenção, enquanto que, nos de alto risco, a quimioterapia era análoga a do Protocolo 76/79. Os de menor risco eram randomizados para receber ou não pulsos de VCR + Pred. Entretanto, a adição do Protocolo de reindução III, como a inclusão dos pulsos de VCR + Pred não mostrou elevação dos índices de RC nos pacientes de menor risco¹⁹⁶.

O estudo BFM 86 em que foi estabelecido três grupos de risco: risco standard, o chamado grupo de risco, e o grupo experimental, teve como um dos marcos de estratificação a contagem de linfoblastos após uma semana do tratamento com corticosteróides (Pred), estabelecendo o índice $>1000/\text{mm}^3$ linfoblastos no dia 8 como fator de pior prognóstico.

Um bloco de drogas caracterizando o tratamento de manutenção para os pacientes do grupo experimental foi formulado e constava de: Pred, alta dose de MTX, alta dose de Ara C, Ifosfamida e Mitoxantrone. Os pacientes com menos de 1000 linfoblastos/ml no dia 8, eram incluídos nos dois grupos restantes citados anteriormente. Indiferente do grupo de risco, os pacientes receberam a mesma indução com 8 drogas: Pred, VCR, Dauno, L-Aspar, Ciclo, Ara C (4 blocos e 4 doses), 6MP e MTX IT. Os do grupo standard e, os de risco, eram intensificados com o chamado protocolo M: 6MP, alta dose de MTX e MTX IT; nos de risco era ainda acrescentada uma fase de reindução semelhante à indução, com algumas modificações, incluindo a substituição da Pred por DEXA. Posteriormente, a reindução foi adicionada ao grupo de risco standard, visto uma análise do protocolo 83 ter revelado a importância deste componente da quimioterapia nos pacientes de baixo risco. Uma estimativa de 6 anos de SLE mostrou um índice aproximadamente 30% inferior para este grupo de pacientes que não recebeu reindução.

Neste protocolo, que foram incluídos 998 casos de LLA na infância e adolescência, com um seguimento da sobrevida estimada em 6 anos de 72% para o total da população estudada, 58% para o grupo standard que não recebeu reindução, 87% para o que recebeu, 75% para o grupo de risco e 45% para o grupo experimental. A radioterapia de SNC foi destinada aos grupos de risco e experimental. O grupo standard, que representou 28,6% dos casos, recebeu somente terapia IT. Ficou, assim, estabelecida a importância da reindução intensiva mesmo no grupo standard, assim como a contagem de blastos no dia 8 do tratamento com Pred e MTX IT¹⁴¹.

Os resultados do Protocolo BFM 90 foram, em geral, ainda mais expressivos que os observados no BFM 86. De acordo com a resposta à Pred avaliada no dia 8, nos grupos de risco standard e médio que alcançaram à resposta de <1000/ml blastos no sangue periférico após uma dose de MTX IT e uma semana de Pred e >1000/ml para os de alto risco. Também compunham este grupo, pacientes com cromossomo Ph e falha na indução.

Quatro modificações foram avaliadas: Intensificação da indução usando uma seqüência mais rápida das drogas, utilização da L-Aspar de forma randomizada durante a consolidação do grupo de médio risco, blocos de quimioterapia, administrados de forma rotacional para os pacientes de alto risco e redução da dose de antracíclicos¹⁵⁸.

Este estudo BFM foi o que na época reuniu o maior número de casos: 2178 pacientes com idade abaixo de 18 anos. Para o total dos pacientes, a SLE foi 78% (observação média de 4,7 anos), 85% para os de risco standard, 82% para os de médio risco. Nos de alto risco, a SLE foi de 34%, o que representou inferioridade em

relação ao Protocolo BFM 86, no qual foi alcançado o índice de 47%. A proporção de recidivas isoladas do SNC para os casos de médio e alto risco foi de 0,8% e 1,6% respectivamente. Estes resultados comprovam a eficácia da dose mais baixa de radioterapia do SNC de 12Gy e quimioterapia IT, no controle da doença sub-clínica em SNC. Curiosamente, nos pacientes de alto risco, a resposta foi inferior, sendo uma hipótese para justificar estes resultados, a falta de proximidade na sequência dos blocos de quimioterapia por toxicidade. Talvez um regime sem períodos de interrupção pudesse gerar melhores resultados¹⁵⁸.

É importante salientar, também, que a redução da dose de antracíclicos não afetou negativamente os resultados e a inclusão randomizada da L-Aspar na consolidação do grupo de médio risco não demonstrou nenhuma superioridade em relação aos que não receberam.

Um novo modelo de estratificação foi empregado no Protocolo BFM 95, caracterizando os grupos de risco de acordo com: idade, número de leucócitos, resposta à Pred (avaliada pelo número de blastos no sangue periférico no dia 8), imunofenótipo T, rearranjos moleculares como t(9;22) e t(4;11) em riscos standard, médio risco e alto risco. Nos riscos standard e médio, a indução consistiu no emprego de 8 drogas e consolidação com 4 cursos de alta dose de MTX e ainda reintensificação com 8 drogas seguidas de manutenção. Os de alto risco receberam indução com 5 quimioterápicos seguidos por 6 blocos de quimioterapia intensiva e reintensificação idêntica à usada nos pacientes dos grupos standard e médio risco. A terapia profilática para SNC consistiu em 11 doses de MTX – IT para os pacientes de risco standard e médio e a adição de 6 doses de quimioterapia tripla IT para os de

alto risco. A irradiação do SNC (12Gy) foi administrada aos pacientes com imunofenótipo T e alto risco.

Uma das propostas deste estudo foi estabelecer a importância da análise detalhada do líquido incluindo a participação da punção intratecal traumática. A população de 2021 pacientes foi analisada retrospectivamente, informando o status do SNC de acordo com a análise do líquido, assim caracterizada: SNC 1 – Negativo, SNC 2 – ≤ 5 células/ml com presença de blastos, SNC 3 – > 5 células e presença de blastos; punção traumática do líquido (PTL): PTL+ com presença de blastos, PTL– com ausência de blastos. Pacientes com SNC 2 e PTL+ receberam, adicionalmente, 2 doses de MTX IT e os caracterizados com SNC 3, além da adição do MTX, irradiação craniana (18Gy). Nesta análise foi verificado que, nos pacientes com SNC 2, SNC 3 e PTL+, havia uma proporção mais elevada de casos com risco desfavorável¹⁹⁷.

A SLE para todos os pacientes foi de 79% em 5 anos, SNC 1 (80%), PTL– (83%), SNC 2 (80%) embora com incidência de recidiva local mais elevada, que nos de SNC 1 PTL+ (73%) devido à maior incidência de recidiva em SNC e, SNC 3 (50%) com resultado significativamente inferior e relacionado ao maior índice de recidiva no SNC e sistêmico. Observando-se o tratamento preconizado neste protocolo, os pacientes com SNC 2 apresentaram prognóstico semelhante aos com o status SNC 1 enquanto que, os classificados como SNC 3 tiveram a pior evolução, seguidos como índice intermediário pelos caracterizados com PTL+.

Uma avaliação mais abrangente do protocolo BFM 1995 foi divulgada recentemente¹⁹⁸. Neste estudo foram tratadas 2169 crianças e adolescentes entre os anos 1995 e 2000. Os pacientes foram estratificados em 3 grupos: alto risco –

resposta pobre à Pred, falha de remissão no dia 33 da indução e, ou, evidência de $t(9;22)$, $t(4;11)$; risco médio: ausência de fatores de alto risco, número de leucócitos $\geq 20.000/\mu l$, idade < 1 ou 6 anos e LLA T; risco standard – ausência de critérios de alto risco, número de leucócitos $< 20.000/\mu l$, idade entre 1 e 6 anos e LLA não T.

Este protocolo teve como objetivos principais, a redução da dose de Dauno de 50% na indução no grupo de risco standard, extensão de 12 meses da manutenção para os meninos com finalidade de testar a hipótese de possível redução das recidivas tardias nos com risco standard; randomização da intensificação da chamada fase de consolidação/extra compartimento com a adição ou não da dose intermediária de Ara-C à alta dose de MTX no grupo de médio risco, omissão da radioterapia de SNC nos pacientes de médio risco, excluindo LLA T, modificação da consolidação/reindução em pacientes de alto risco, intensificando os componentes de cada bloco de terapia, reintrodução do chamado protocolo II e introdução de pulsos de VCR e DEXA, mediante randomização, para os pacientes de risco médio.

O valor estimado da SLE em 6 anos, para o total da população, foi de 79,6% e 89,5%, 79,7% e 49,2% para os de risco standard, médio e alto risco, respectivamente. Não houve melhora da evolução dos pacientes com dose intermediária de ARA C.

Este estudo, em muitos aspectos, assemelhou-se ao protocolo anterior, e mesmo com a redução da Dauno e da irradiação do SNC, foram mantidos os bons resultados do protocolo BFM 90 nos grupo de risco standard e médio e elevou os índices de SLE nos de alto risco.

A omissão da irradiação no SNC não causou alteração significativa da SLE, embora a incidência de doença no SNC tenha aumentado. Nos pacientes de risco médio, a adição de dose intermediária de Ara-C após a consolidação, não apresentou

benefício em relação ao grupo randomizado para receber somente alta dose de MTX e 6MP.

Nos pacientes com t(9;22), este regime mostrou-se ineficaz¹⁹⁸.

A intensificação da terapia de manutenção com pulsos de VCR e Dexametasona foi avaliada nos pacientes de risco médio, pelo grupo internacional (*Intergroup*) do BFM, de forma randomizada não tendo sido demonstrado benefício da sua adição¹⁹⁹.

A análise de 4440 pacientes com idade de até 18 anos admitidos nos estudos BFM entre os anos de 1981 a 1995 e alocados em quatro estudos consecutivos, revelou 65,8% de SLE no estudo BFM 81 para 75,9% no BFM 90. O índice de recidiva cumulativa no SNC foi de 10,1% e 9,3% nos estudos BFM 81 e 83 respectivamente, tendo sido reduzida a menos de 5% no protocolo BFM 90. As recidivas de SNC isoladas foram de: 5,3% no BFM 81 e 1,1% no BFM 90.

Quatro aspectos mais importantes foram destacados nesta série de estudos:

1 – a fase de reindução é crucial, mesmo nos tratamentos de pacientes de menor risco; 2 – a irradiação craniana pode ser reduzida a 12 Gy ou mesmo dispensada desde que a quimioterapia sistêmica seja intensiva e acompanhada de quimioterapia IT com MTX; 3 – a fase de manutenção, durante 24 meses, a partir do diagnóstico, resulta em menor número de recidivas comparada a de 18 meses; 4 – a resposta inadequada à janela terapêutica com Pred durante 7 dias e a uma dose IT de MTX define um grupo, de cerca de 10% dos pacientes, com risco muito elevado de recidivas. Para os pacientes com resposta adequada à Pred, que representou 90% dos casos, a expectativa de SLE é de 80%, de acordo com o estudo BFM 90²⁰⁰.

No contexto destes estudos, é sempre reforçada a importância da reintensificação tardia como fase essencial para alcançar melhores índices de SLE e

SG²⁰⁰. No entanto, no estudo IX do SJCRH, citado anteriormente, a adição desta fase não elevou os índices de sobrevida, devido, provavelmente, ao tratamento inicial de baixa intensidade²⁰⁰.

1.6.3.3 Children's Cancer Group

Baseado conceitualmente no princípio da terapia inicial intensiva preconizada pelos estudos do grupo BFM, e estruturalmente no protocolo para Linfomas não Hodgkin LSA₂ L2 desenvolvido no MSKCC, foi criado o protocolo New York que permaneceu ativado entre os finais dos anos 1979 e 1983 destinado a tratar pacientes com LLA de alto risco, que incluiu, além de fatores desfavoráveis como leucócitos >50000/ μ l, mais de 25%, além de linfoblastos com morfologia L2, síndrome leucemia/linfoma e lactentes, uma previsibilidade de menos de 40% de sobrevida livre de eventos em 36 meses. Esta proporção foi uma estimativa colhida de análise multivariada de estudos prévios do grupo CCG. Em síntese, o protocolo consistiu de uma fase inicial com dose elevada de Ciclo, irradiação de regiões envolvidas por doença considerada volumosa, inclusão de Dauno, VCR, Pred, L-Aspar, Ara C IT e MTX IT. Na fase seguinte recebiam Ara C e 6TG de forma semelhante à usada na indução da LMA e Aspar e MTX em dose baixa. A terapia de continuação compreendia ciclos das mesmas drogas administrados em períodos de aproximadamente 2 meses durante a remissão ao longo de 36 meses. Todos os pacientes receberam irradiação do SNC. Apesar da grande intensidade do tratamento, a maioria das complicações foi controlada com as medidas de suporte e o regime foi

considerado como de toxicidade aceitável. A sobrevida livre de eventos para os 100 pacientes recrutados foi de $69\pm 5\%$ em 48 meses. Este resultado mostrou ser significativamente superior aos observados anteriormente²⁰¹.

Os estudos desenvolvidos no grupo CCG revelam a grande influência de uma maior intensificação pós-indução para os pacientes com fatores prognósticos desfavoráveis. No protocolo de intensificação aumentada para crianças e adolescentes de alto risco, foi salientada a importância dos respondedores lentos à quimioterapia inicial, tendo como parâmetro um número de blastos na medula óssea maior ou igual a 25% no dia 7 da indução. Neste estudo nominado de BFM aumentado houve neutralização do prognóstico desfavorável com a intensificação do tratamento pós-indução. A SLE em 4 anos alcançou $70,8\% \pm 4,69\%$ ¹⁴². Baseado no estudo não randomizado, que mostrou resultados animadores com a maior intensificação para os pacientes de alto risco, foi implementado um protocolo randomizado¹⁴³. Entre janeiro de 1991 e junho de 1995, foram randomizados pacientes com idade entre 1 e 9 anos, com número de leucócitos $\geq$ a $50.000/\mu\text{l}$, ou idade $\geq$ há 10 anos, respondedores lentos à quimioterapia inicial no sétimo dia e que entraram em remissão. Foram excluídos pacientes com quadro clínico linfomatoso. Estruturalmente, o estudo constava das fases de indução, consolidação, manutenção de ínterim, intensificação tardia, reconsolidação e manutenção para os pacientes incluídos no braço de risco standard. Para os alocados na terapia aumentada, havia a manutenção de ínterim II e a intensificação tardia II, além da manutenção. É também importante reforçar que não só o número de etapas era maior no tratamento “aumentado”, como também o conteúdo era diferente e mais intenso neste grupo em algumas das fases com a mesma denominação.

Este estudo revelou resultados significativamente superiores para os pacientes que receberam o regime de intensificação “aumentado”, 75% de SLE comparado ao standard 55%.

Embora todos os pacientes tenham recebido irradiação para tratamento de doença sub-clínica em SNC, o controle de doença foi superior no grupo de intensificação aumentada. Isto, mais uma vez, reforçou a importância da intensidade do tratamento sistêmico para prevenir o comprometimento do SNC¹⁴³.

Este tratamento foi, no entanto, ineficiente para os casos com LLA Ph+.

Tubergen et al., (1993)²⁰², analisaram 1600 crianças do CCG com fatores de risco caracterizando o grupo intermediário, que foi randomizado para quatro tipos de terapia sistêmica e dois tipos de prevenção de doença sub-clínica em SNC: radioterapia + MTX IT e somente MTX IT. O estudo foi conduzido para avaliar a contribuição de cada fase do tratamento intensivo, bem como comparar a possibilidade de substituir a irradiação craniana combinada ao uso de MTX-IT pelo uso exclusivo de quimioterapia com MTX IT. Nos pacientes que receberam a intensificação tardia a SLE foi de 73% comparada a 61% em relação aos que não a receberam.

A manutenção com MTX IT em pacientes com idade menor que 10 anos teve capacidade de proteção do SNC equivalente aos que receberam radioterapia. Para os com idade superior a 10 anos, a radioterapia do SNC, a indução intensiva e a reindução tardia pareceram resultar em melhores índices de SLE²⁰².

Em outro estudo do grupo CCG foi avaliada a dupla intensificação tardia. Neste protocolo, 1204 pacientes foram alocados mediante randomização em 3 grupos: DI – que receberam somente uma intensificação tardia, DDI – com duas

intensificações tardias e DIVI – que, além de uma indução tardia, eram adicionados pulsos de Pred e VCR durante a manutenção.

Esta população era composta de crianças com idade inferior a 10 anos, pertencentes à estratificação de risco intermediário.

As estimativas SLE e SG em 6 anos foram de 79% e 89% respectivamente. A SLE foi considerada superior para o grupo DDI, comparada aos demais ($P=0,04$). Não houve diferença entre os grupos DI e DIVI. As estimativas de sobrevida global 87%, 91% e 90% para os regimes DI, DDI e DIVI respectivamente¹⁴⁵.

A importância da adição desta fase da quimioterapia deve ser julgada levando em conta a estratificação deste protocolo, em especial, visto outros estudos com diferentes critérios de grupos de risco e diferentes associações de drogas terem alcançado resultados semelhantes, apesar do uso de uma intensificação tardia, somente¹⁴⁵. Com quimioterapia baseada em anti-metabólitos, os grupos POG e do SJCRH, obtiveram índices de SLE 78% e 81% respectivamente e, no consórcio DFCI 89% em 4 anos para os pacientes com risco standard submetidos à intensificação com L-Aspar e Doxo^{120,130,203}.

Ainda no CCG estudo 1891, uma SLE de 91% foi observada em pacientes de risco standard, que receberam DEXA como único corticosteróide²⁰⁴.

Uma avaliação mais ampla dos protocolos desenvolvidos pelo grupo CCG de 1983 a 1988 e, de 1989 a 1995, revela uma elevação progressiva da SLE, o resgate de algum subgrupo de mau prognóstico, a redução da intensidade do tratamento para grupos de risco menor e a omissão da radioterapia do SNC para a maioria dos pacientes.

Na série entre 1983-1988, a SLE foi de 62% e a de 1989-1995, 72% ($P=0,0001$). A recidiva primária no SNC ocorreu em 5,9% e 4,4% nas respectivas eras.

Baseado nos protocolos BFM 76/79, houve, para a 1ª série de pacientes, uma significativa melhora para os de risco intermediário e alto. Para os pacientes de risco intermediário, a intensificação tardia foi considerada a fase mais importante para a obtenção de melhores resultados, ao mesmo tempo em que a quimioterapia IT substituiu, com segurança, a radioterapia de SNC apoiada na quimioterapia sistêmica intensiva.

Na era 1989-1995, foram implementados protocolos randomizados, que revelaram melhores resultados para os pacientes de menor risco que receberam intensificação tardia, comparada aos que tiveram esta fase omitida. Para os de risco intermediário, a inclusão de duas fases de reindução tardia foi superior a uma somente. Também melhores resultados foram alcançados pelos pacientes de alto risco com resposta medular lenta no 7º dia de tratamento com a chamada intensificação aumentada. Ainda foi possível substituir a irradiação do SNC por MTX IT nos pacientes de alto risco com resposta medular rápida no 7º dia, sem que houvesse maior risco de recidiva local²⁰⁵.

1.6.5.4 Consórcio Dana-Farber

O protocolo do grupo Dana-Farber 8101, foi iniciado em 1981 com um propósito diferente dos anteriormente aqui citados. A particularidade da intensificação baseava-se no uso de altas doses de Aspar após a fase de indução: 25000 UI / m² semanais por via intramuscular, somando um total de 20 doses e, do MTX como medicação inicial da indução em dose inicialmente proposta de 40 mg/m² a 33g/m² e resgate com Leucovorin. Somente 9 pacientes receberam 33g devido a elevada toxicidade observada e em 21 casos foi administrado 4g/m². Esta janela terapêutica tinha a finalidade de avaliar a capacidade citolítica do MTX em pacientes virgens de tratamento. Em continuidade, no regime de indução era incluída uma dose de Doxo e, tanto a VCR como a Pred foram administradas segundo o esquema convencional da maioria dos regimes de indução. À fase de intensificação/manutenção eram adicionados, além da Aspar, 6MP, MTX, VCR, Pred e a terapia IT com MTX.

Este protocolo foi adaptado a dois grupos de risco: standard e alto. Entre os fatores desfavoráveis foram incluídos idade abaixo de 2 e acima de 9 anos, blastos com marcadores T, evidência radiológica de massa mediastinal e envolvimento do SNC além de leucócitos em número >20.000/ml. Os tratamentos foram, no entanto, semelhantes, diferindo após a indução, na dose maior de Pred e adição de Doxo nos de maior risco. Todos os pacientes receberam irradiação craniana além da quimioterapia IT, sendo em nível mais elevado nos de alto risco. Neste estudo foram incluídos 289 pacientes que, durante um período de observação de 35 meses apresentaram uma estimativa de sobrevida livre de eventos de $86 \pm 4\%$ e $71 \pm 4\%$ respectivamente para os de risco standard e alto risco¹³⁵.

Uma avaliação posterior foi realizada para comparar a importância do uso do MTX em baixa/alta dose. Após 7,1 anos de seguimento médio, as 38 crianças randomizadas para receber altas doses alcançaram uma SLE de 82% enquanto nas 39 alocadas para baixa dose a SLE foi de 69% ($P=0,13$). Entretanto o intervalo livre de leucemia foi de 91% e 69% respectivamente ($P=0,01$). Embora o número de pacientes seja pequeno a alta dose de MTX foi considerada como potencialmente efetiva quando associada a indução²⁰⁶.

Nos protocolos do grupo DFCI foi dada a continuidade das altas doses de Aspar na fase de intensificação/consolidação. No estudo 85-01 foi aumentada a intensidade da indução e administrada antes desta, Aspar como janela terapêutica (investigacional). Outras particularidades em relação ao protocolo anterior incluíram a adição da Doxo 1 ou 2 doses, dependendo de tratar-se de baixo ou alto risco respectivamente. A dose de irradiação do SNC (craniana) foi decrescida. Adicionalmente, receberam Ara C e MTX IT e, aos pacientes de alto e muito alto risco, a Doxo foi administrada até a dose cumulativa de 345mg/m^2 .

Os pacientes de muito alto risco foram tratados com intensificação adicional após terem alcançado RC e antes da intensificação dirigida aos casos não incluídos nesta categoria. Constava de VCR semanal, 6MP, alta dose de MTX (4000mg/m^2) e resgate com Leucovorin. Após a segunda alta dose de MTX era administrado Ara C 3g/m^2 de 12/12 horas, num total de 6 doses. A SLE durante um período médio de observação de 7 anos foi de 78%, sendo de 89% para os de risco standard e 72% para os restantes. Onze lactentes alcançaram SLE de 55%, o que foi atribuída às doses elevadas de MTX e Ara C. Pacientes com imunofenótipo T tiveram uma SLE de

70%. A presença deste imunofenótipo não constituiu um fator de mau prognóstico no contexto destes tratamentos¹²⁰.

No protocolo 9101, a terapia pós-remissão era intensificada prolongando-se o período de administração da Aspar de 20 para 30 semanas e substituindo a Pred por DEXA. Antes da indução era preconizada uma janela terapêutica (investigacional) com Pred ou DEXA de forma randomizada. Durante a reindução era incluída alta dose de MTX (4000mg/m^2) e resgate com Leucovorin. A prevenção de doença clínica do SNC era realizada com MTX e Ara C IT para as meninas, e acrescida de irradiação craniana (1800cGy) para os meninos e pacientes de alto risco, procedendo-se de forma randômica a irradiação hiperfracionada ou convencional. Havia também uma randomização entre alta dose IV e convencional de 6 MP e de Aspar PEG e E.coli 15 e 30 doses respectivamente. Este protocolo mostrou-se superior aos anteriores, com índices de sobrevida de 83% para todos os pacientes. SLE estimada em 5 anos foi de 83%. Não houve diferença significativa baseada no risco dos pacientes: SLE de 87% para os de risco standard e 81% para os de alto risco. O maior número de semanas de tratamento com Aspar parece ter sido um fator favorável. A incapacidade do paciente receber mais de 26 doses de Aspar foi um preditor independente de evolução adversa em análise multivariada. Nenhum dos regimes investigacionais randomizados mostraram superioridade de evolução justificada por significância estatística.

Tolerância a receber pelo menos 26 semanas de Aspar e idade ao diagnóstico foram os únicos fatores preditores da evolução. Foi considerado que, pela primeira vez, não houve diferença de evoluções baseadas em risco dos grupos tratados ($P=0.24$)¹³⁰.

Deve ser ressaltado, no entanto, que outros fatores de avaliação de risco potencial como resposta precoce ao tratamento, DRM e presença de alterações moleculares como a fusão dos genes *ETV6-RUNX1*, poderão também ser importantes¹³⁰.

No protocolo 9501 foi implementado um regime que tinha como alvo a redução da toxicidade do tratamento sem comprometer os resultados da SG alcançados em estudos anteriores. Os pacientes de risco standard receberam dose total de Doxo de 60 mg/m² e os de alto risco 300mg/m². Este grupo foi randomizado entre o uso ou não do suporte para cardioprotetor Dexrazoxane. Os pacientes com risco standard foram randomizados para receber quimioterapia IT ou irradiação do SNC. Houve também uma randomização para Aspar E. coli e a Erwinia para todo o grupo de pacientes. A SLE em 5 anos alcançou 82% ± 2%. Embora a Aspar E. coli tenha apresentado maior toxicidade, foi de melhor eficácia que a Erwinia: SLE 89% ± 3% e 78% ± 4% (p=0,01) respectivamente.

A alocação do tratamento do SNC intensivo não influenciou na SLE entre o IT e a irradiação.

A introdução do Dexrazoxane não comprometeu a eficiência do tratamento sistêmico²⁰⁷.

Um aumento de episódios de sepsis e morte por toxicidade foi observada nos pacientes que receberam DEXA segundo alguns protocolos do grupo Dana Farber¹²³.

1.6.4.5 Grupo Brasileiro Tratamento da Leucemia da Infância

O primeiro protocolo de tratamento de LLA foi iniciado em 1980, intitulado GBTLI 80, seguido pelo GBTLI 82 dois anos mais tarde. O regime para indução da remissão de ambos constava de: VCR $1,5\text{mg}/\text{m}^2$, Dauno $25\text{mg}/\text{m}^2$, ambos semanais durante 28 dias. Durante o mesmo período era administrada a Pred na dose de $40\text{mg}/\text{m}^2/\text{dia}$. Os pacientes considerados de alto risco recebiam $1200\text{mg}/\text{m}^2$ de ciclofosfamida no primeiro dia de indução. Após alcançarem RC eram randomizados para irradiação craniana com 18 ou 24Gy . Todos os pacientes classificados como de alto risco recebiam irradiação craniana de 24Gy na semana de número 72. Na manutenção era usada a 6MP diária, $50\text{mg}/\text{m}^2$ e MTX $25\text{mg}/\text{m}^2$ semanal por 120 semanas.

Uma indução/consolidação foi iniciada no GBTLI 82 com L-Aspar $10.000\text{U}/\text{m}^2$ diária durante 10 dias e Ara C $300\text{mg}/\text{m}^2$ IV duas vezes/semana (4 doses) para os pacientes de alto risco.

O tratamento do SNC foi realizado com irradiação craniana: 18Gy para os de baixo risco e 24Gy para os de alto risco mais a inclusão de MADIT (MTX, Ara C e DEXA IT). O objetivo principal deste protocolo foi comparar de forma randomizada dois braços da terapia de manutenção: sequencial (com rotação lenta a cada 12 semanas) ou pulsos de terapia (rotação rápida) ao longo do tratamento básico de 6MP e MTX como no estudo anterior. Em ambos os braços os pacientes receberam a mesma quantidade das seguintes drogas: VM26 $165\text{mg}/\text{m}^2$, Ara C $300\text{mg}/\text{m}^2$ nos dias 1, 6 e 10. O segundo par continha Ciclo $150\text{mg}/\text{m}^2$ diária por 7 dias e Adriamicina $35\text{mg}/\text{m}^2$ no dia 8. Os pacientes de alto risco recebiam somente pulsos de terapia como manutenção. A duração total do tratamento era de 120 semanas.

No estudo GBTLI 85 duas modificações foram introduzidas. A irradiação craniana foi mantida para pacientes estratificados como de muito alto risco. Durante toda a manutenção estes pacientes receberam MADIT a cada 6 semanas. A segunda modificação foi a introdução, para os pacientes de risco muito elevado (lactentes de alto risco), consolidação com alta dose de Ara C ($1,5\text{g/m}^2$ a cada 12 horas x 6 doses) e a adição de 6.000U/m^2 de L-Aspar. Considerando os pacientes de baixo risco, foi comparado 6 semanas x 4 semanas de indução/consolidação com VCR/Dauno/L-Aspar/Pred/Ara C. A manutenção era feita com dose elevada de 6MP $75\text{mg/m}^2/\text{dia}$ e MTX $40\text{mg/m}^2/\text{semana}$ durante 120 semanas. Pulsos de VCR 2mg/m^2 no dia 1 e DEXA $6\text{mg/m}^2/\text{dia}$ x 7 (para o grupo de baixo risco verdadeiro, alternando com VM26 250mg/m^2 + Ara C 300mg/m^2) foram administrados durante a manutenção. Para os pacientes com pior prognóstico, a cada 4 semanas 3 pares de drogas eram rotadas: 6MP/MTX; VM26 $250\text{mg/m}^2/\text{semana}$ x 4 e finalmente VCR $2\text{mg/m}^2/\text{semana}$ x 4, VP16 $250\text{mg/m}^2/\text{semana}$ x 4 e DEXA $3\text{mg/m}^2/\text{dia}$ X 28 dias.

Entre julho de 1980 e dezembro de 1988 foram recrutados 994 pacientes pertencentes a 80 instituições brasileiras. Cerca de 713 pacientes foram analisados. Os demais foram excluídos devido a violações dos protocolos. O índice de RC foi de 91,7%. Até julho de 1992, 62 pacientes haviam recidivado. A incidência de recidiva no SNC isolada ou combinada foi de 6,7%, 6,1% e 3,1% respectivamente nos estudos 80, 82 e 85. Não houve diferença estatisticamente significativa entre os pacientes que receberam 18 e 24 Gy de irradiação no GBTLI 80.

A projeção de SLE foi de 50% no GBTLI 80, 58% no GBTLI 82 e 70% no GBTLI 85. Esta projeção na época era calculada após 12,10 e 6,5 anos respectivamente^{208,209}.

Para as descrições dos protocolos GBTLI 93 e 95 ver pag 273 a 300.

1.6.2 LLA em lactentes

Em dois estudos do grupo CCG envolvendo 99 lactentes em um protocolo e 135 no outro, foram alcançadas SLE, em 4 anos, estimadas em 33% e 39% respectivamente. A quimioterapia constava de 5 cursos e era intensiva, incluindo altas doses de MTX e Ara C. Apesar da intensidade do tratamento, a toxicidade foi tolerável e o número de óbitos foi pequeno. A causa mais freqüente de morte foi relacionada a recidiva medular. Para o tratamento de doença subclínica do SNC, foi usada a quimioterapia IT. Em um estudo anterior, foi administrada a radioterapia. A incidência de doença no SNC foi baixa com a quimioterapia sistêmica intensiva. A radioterapia foi omitida por ter revelado, em outros estudos, grandes efeitos adversos em relação a seqüelas no SNC.

Controles históricos do grupo apresentaram SLE de 22%, o que representa uma sensível melhora dos resultados dos protocolos posteriores, possivelmente resultantes da grande intensidade do tratamento.

Entre os fatores de mau prognóstico foram considerados: a idade menor que 3 meses, leucócitos acima de 50.000/ μ l, CD10 negativo, resposta lenta à indução e presença da t(4;11). O *status* da medula óssea no 14º dia da indução foi também considerado um fator prognóstico²¹⁰.

No grupo DFCI, foram tratados 23 lactentes com menos de 1 ano de idade, durante o período de 1985 a 1995. A SLE foi estimada em 54%, o que representa

uma significativa melhora de resultado comparado à evolução de 11 lactentes que receberam tratamento segundo protocolos anteriores a 1985, com a estimativa de sobrevida de 9%. Neste protocolo, foram incluídas altas doses de MTX e Ara C na chamada fase intensiva. No tratamento para doença subclínica em SNC, foi usada a irradiação craniana (18 – 22 Gy na idade de 1 ano).

Embora este estudo com quimioterapia intensificada tenha revelado superioridade em relação aos anteriores, a morbidade foi considerável. A incidência de complicações infecciosas foi elevada, facilitada pela já conhecida vulnerabilidade deste grupo de pacientes.

Embora estes pacientes em observação pós-tratamento, com sobrevida longa, apresentem na maioria, boas condições de convívio familiar e capacidade de freqüentar à escola, alguns problemas foram identificados como atraso no desenvolvimento, dificuldades de aprendizado, obesidade, catarata assintomática, baixa estatura e alterações ecocardiográficas assintomáticas.

A análise retrospectiva das características entre os que foram tratados antes e após 1985, não revelou diferença significativa¹³⁰.

Em dois protocolos consecutivos do grupo UK, foram admitidos 130 lactentes no denominado Infant 87 (44 pacientes) e no Infant 92 (86 pacientes). Em ambos os protocolos, foi realizada uma indução e consolidação intensiva incluindo Ara C 500 mg/m², MTX 8g/m² e quimioterapia IT. No Infant 92 foi permitido o TMO em primeira remissão. A SLE, em 4 anos, no Infant 92, foi de 33%, comparada a 22,5% no Infant 87 (P=0,04). O TMO foi realizado em 12 pacientes: 3 com medula de irmãos idênticos e 9 com doadores não aparentados. Em análise multivariada, a idade mais jovem, envolvimento do SNC e contagem elevada de leucócitos foram

considerados fatores de mau prognóstico. No entanto, o tipo de expressão de CD10 não influenciou na evolução destes pacientes. No Infant 92, cerca de 67% dos casos analisados apresentaram rearranjo envolvendo 11q23.

Nos pacientes com imunofenótipo apresentando CD10⁺, ocorreram menos recidivas, mas, ao contrário de outros estudos, não representou superioridade estatística significativa em relação à sobrevida.

Na conclusão deste estudo, é salientado que o mau prognóstico destes pacientes não pode ser creditado somente às alterações citogenéticas. Também é referido que a quimioterapia, com altas doses de MTX e a terapia IT, como administrada neste protocolo, talvez não seja suficiente para a proteção do SNC. É possível que a inclusão de outras drogas e a infusão de altas doses de Ara C sejam necessárias²¹¹.

O TMO, neste estudo, não ofereceu resultados favoráveis. Entretanto, é impossível emitir uma opinião visto o pequeno número de casos e a decisão ter sido confiada aos clínicos responsáveis pelos pacientes²¹².

Num estudo desenvolvido no Japão, 44 lactentes com LLA caracterizada por rearranjo do gene *MLL* foram tratados com protocolo intensivo de quimioterapia seguido de transplante com células progenitoras hematopoéticas.

Foi alcançado um índice de remissão de 91% e uma SLE de 43,6%. Foram revelados como fatores de prognóstico desfavorável: idade inferior a 6 meses, número de leucócitos superior a 100.000/ μ l e comprometimento do SNC. A SLE nos pacientes transplantados em primeira remissão foi de 64,4%. Nos pacientes com idade inferior a 6 meses, com número elevado de leucócitos e nos casos com comprometimento do SNC, a SLE foi de 9,4% e 10% respectivamente.

Deste grupo de pacientes, somente seis não receberam transplante, devido a intercorrências clínicas ou não aceitação pelos pais.

O transplante não aparentado com células de cordão umbilical, aparentado de medula óssea, não aparentado de medula óssea e aparentado de células tronco periféricas foram realizados em 26, 6, 4 e 2 pacientes respectivamente²¹³.

No protocolo CCG 1953, 151 lactentes foram recrutados e submetidos a análise molecular para detectar o rearranjo 11q23 e identificar o tipo de translocação ocorrida por PCR. Especificamente, foram caracterizadas as translocações t(4;11), t(11;19) e t(9;11). No entanto, a diferença de SLE entre estes tipos de translocações não alcançou significância estatística. A SG foi de 44,8% em 5 anos, sendo a SLE de 33,6% nos casos com rearranjo, e 60% nos sem rearranjo, que representavam 31,3% da amostra. O impacto de mau prognóstico esteve representado em ordem decrescente por CD10⁻, idade inferior a 6 meses e rearranjo *MLL*. A evolução dos lactentes que não tiveram a caracterização do rearranjo 11q23, mas com imunofenótipo CD10⁻, foi desfavorável, da mesma maneira que os com *MLL* rearranjado. Nestes casos, que podem ser resultantes da falta de alcance técnico para detectar a anomalia molecular ou citogenética ou insuficiência na quantidade de material para análise e, considerando o imunofenótipo CD10⁻ como fator de mau prognóstico, é sugerido como conduta o tratamento intensivo à semelhança do aconselhável para os casos com o rearranjo do *MLL* caracterizado laboratorialmente.

Neste protocolo foram incluídas doses de MTX de até 7200 mg/m² e Ara C 3000 mg/m², em seqüências de 8 infusões. Na indução, foi usada a DEXA doses de 10 mg/m² três vezes por dia. Embora os índices de SLE sejam comparáveis a outros

estudos, a toxicidade, principalmente em relação a infecções, foi elevada. Especula-se a participação da DEXA em relação às infecções, algumas das quais, comuns em pacientes imunodeprimidos, como o *Pneumocistis jiroveci* e as virais. A prevenção da doença em SNC foi com quimioterapia IT e a incidência de recidivas locais foi muito baixa²¹⁴.

1.6.3 LLA em adolescentes e adultos jovens

Nos grupos franceses FRALLE-93 e LALLA-94, a pergunta foi: Devem os adolescentes ser tratados como crianças idosas ou adultos jovens?

Devido a este questionamento, foi realizado um estudo retrospectivo que contou 77 e 100 adolescentes de 15 e 20 anos, que foram alocados no protocolo pediátrico FRALLE 93 e no adulto LALLA 94 respectivamente. Entre os fatores prognósticos foram analisados o efeito do protocolo, o índice de RC e a SLE.

No pareamento das características dos pacientes em relação aos dois protocolos: a idade média foi 2 anos menos elevada nos casos registrados no protocolo FRALLE 93. No entanto, outras características como: número médio de leucócitos, linhagem B/T, CD10 negativo, citogenética de mau risco (t(9;22) t(4;11) e hipodiploidia) tiveram incidência similar entre ambos os protocolos. Foi observado que a RC foi dependente do número de leucócitos $P=0,005$ e do protocolo: 94% e 83% no FRALLE 93 e LALLA 94 respectivamente.

Em análise multivariada, o número de leucócitos e o protocolo permaneceram como parâmetros significantes para a SLE $P < 0,0001$ e $P = 0,0004$.

Este estudo revela que os adolescentes tratados segundo o regime pediátrico foram contemplados com índices significativamente melhores de RC e SLE.

Os adolescentes exibiram características que podem ser consideradas como intermediárias entre crianças e adultos, podendo-se destacar: frequência do imunofenótipo T, alterações citogenéticas, frequência de hiperdiploidias. As frequências das translocações: t(9;22), t(4;11) e t(1;19) foram de ocorrência relativamente rara e a translocação críptica t(12;21) esteve presente em 7% dos casos, comparada a 20% em crianças e 3% em adultos.

Não há uma aparente explicação para o maior índice de RC, visto haver grande semelhança entre ambos os regimes. Com relação à maior SLE, os pacientes tratados com regime pediátrico receberam maiores doses das medicações mais usadas na LLA em mais curto período de tempo. Em relação à diferença de atitude profissional, adolescentes alocados no regime pediátrico receberam o primeiro curso de terapia pós RC mais precocemente que os tratados no regime de adultos, muitas vezes, após um longo período de recuperação pós-indução. Pode influir a baixa incidência desta doença neste grupo etário e o menor treinamento dos hematologistas com este tipo de tratamento, em pacientes jovens que geralmente é complexo e apoiado, em grande parte, nos protocolos em fase investigacional, que requerem extremo rigor em relação às datas determinadas de aplicação dos medicamentos^{215,216}.

Aproximadamente 15% dos pacientes com LLA tem entre 10 e 20 anos ao diagnóstico. Adolescentes com idade de 15 anos ou mais são tratados por pediatras

especialistas ou hematologistas de adultos, dependendo do centro de referência. O tratamento de adolescentes segundo protocolos de adultos ou pediátricos resulta em pequeno número de estudos investigacionais e, conseqüentemente, uma limitada informação a cerca das características e sobrevida dos pacientes com mais de 15 anos de idade.

Na Holanda, estes pacientes são tratados de acordo com o protocolo DECOG pediátrico ou de adultos HOVON, dependendo de onde são referidos. Retrospectivamente, foram comparados os resultados de pacientes de 15 a 18 anos: cerca 47 jovens receberam tratamento segundo o protocolo DECOG e 44 de acordo com o estudo HOVON. Também 29 adultos jovens de 19-20 anos de idade foram tratados de acordo com o protocolo de adulto. Os adolescentes tratados segundo o protocolo pediátrico DECOG tiveram uma probabilidade de sobrevivência aos 5 anos 35% superior comparada aos que receberam o regime de adultos (HOVON). Entre as idades de 15-18 anos, a SLE, em 5 anos, foi de 69% nos tratados de acordo com o protocolo pediátrico e 34% ($P=0.0001$) nos tratados com protocolo de adulto.

A diferença de resultados deveu-se ao menor índice de recidivas e de morte por toxicidade no DECOG. As características dos pacientes em ambos os estudos foram semelhantes (comparáveis), exceto por uma pequena diferença de 1,5 anos na idade média.

Baseado na estruturação do protocolo, algumas hipóteses são sugeridas para o melhor desempenho do estudo pediátrico: ausência de MTX no HOVON, enquanto a dose cumulativa no DECOG foi de $14,3 \text{ g/m}^2$, a reindução/intensificação usada em alguns regimes do DECOG, ao contrário de nenhuma no HOVON. No protocolo DECOG foi incluída a manutenção, em contraste aos protocolos HOVON. Um outro

aspecto a ser considerado é a inclusão de quimioterapia intensiva seguida de TMO nos protocolos HOVON, enquanto o TMO no regime pediátrico era usado em pacientes de muito alto risco para recidiva: t(9;22), rearranjos *MLL* e resposta lenta à quimioterapia.

Outro fato observado foi o intervalo mais prolongado entre os cursos de quimioterapia nos regimes HOVON, comparado aos protocolos pediátricos. De até 4 semanas nos regimes HOVON e 1 semana no DECOG.

Relevante também podem ter sido o uso e quantidade das drogas. Além da ausência de 6MP e do MTX nos regimes HOVON, drogas como a VCR, DEXA e L-Aspar foram administradas em maior dose cumulativa nos protocolos DECOG²¹⁷.

Num estudo retrospectivo analisado na Suécia, em que foram incluídas crianças com idade acima de 10 anos e adultos jovens, submetidos ao protocolo NOPHO 92, pediátrico, ou ao protocolo sueco para LLA em adultos foi avaliado o desempenho destes protocolos. A alocação entre um ou outro tratamento dependeu do local de encaminhamento dos pacientes. Nenhum destes estudos teve a idade como fator de risco.

Entre 243 pacientes apresentando LLA com células precursoras B ou T, foram tratados seguindo as normas de ambos os protocolos, sendo 144 casos alocados no estudo NOPHO 92 e 99 no protocolo sueco para adultos. Houve uma superioridade no índice de RC no protocolo NOPHO 92 – 99%, comparado ao sueco, 90% ($P<0,01$) e também na SLE ($P<0,01$).

Particularizando a análise ao protocolo sueco para adultos, a SLE foi maior para pacientes com idade de 15 a 25 anos, comparada aos com idade de 25 a 40 anos ($P<0,01$.)

A natureza do protocolo foi identificada como um fator prognóstico, e o estudo NOPHO 92 mostrou resultados superiores para este grupo de pacientes. Como em outros estudos já referidos, o tratamento de adolescentes e talvez de adultos jovens deva ser orientado de acordo com protocolos para LLA em pacientes pediátricos.

É importante referir que as diferenças das características entre os pacientes que ingressaram em ambos os protocolos foram consideráveis, impossibilitando um pareamento adequado. Também houve uma considerável diferença entre as estruturas destes protocolos. A indução e consolidação do estudo NOPHO foram mais longas e contínuas. A L-Aspar e a alta dose de MTX foram componentes importantes, assim como o número de doses de VCR. No protocolo para adultos, a alta dose de Ara C parece ter oferecido proteção à recidiva em SNC, mas não substituiu os componentes do estudo pediátrico quanto a recorrência da doença na medula óssea. Neste estudo, a frequência do TMO após a primeira RC foi maior e incluiu cerca de 20% de TMO autólogos²¹⁸.

Um estudo prospectivo para tratamento de LLA em adolescentes e adultos jovens foi desenvolvido por investigadores do grupo PETHEMA. O objetivo principal era comparar a toxicidade e a evolução destes pacientes submetidos a um protocolo intensivo, no formato dos usados em LLA na pediatria. Os limites de idade para caracterizar os grupos foi de 15 a 18 anos para adolescentes e 19 a 30 anos para adultos jovens considerados como risco standard.

Cerca de 35 adolescentes e 46 adultos jovens foram admitidos neste protocolo. A RC foi alcançada em 98% dos casos. Em um período de seguimento de

4,2 anos, a SLE em 6 anos, foi de 61% e 69% para adolescentes e adultos jovens respectivamente.

A resposta lenta à terapia de indução foi um fator prognóstico muito importante, resultando numa SLE de 34%. O protocolo constou, em síntese, de 5 drogas em 5 semanas de indução, seguido de 2 ciclos de consolidação precoce, manutenção com ciclos de reforços menores durante um ano e manutenção standard até completar 2 anos de RC. A terapia para doença subclínica em SNC constou de MTX, Ara C e Hidrocortisona IT. Embora a toxicidade tenha sido expressiva nos adultos jovens, a SLE e a SG não apresentaram diferença estatisticamente significante²¹⁹.

Uma análise recente do CCG e do CALGB em adolescentes e adultos jovens com LLA mostrou uma grande superioridade dos resultados de SG e SLE dos pacientes tratados em protocolos pediátricos comparado as de adultos. Cerca de 321 pacientes com idade entre 16 e 20 anos receberam, tratamentos segundo o CCG e o CALGB. O índice de RC de 90% foi idêntico para ambos os grupos. No entanto, a SLE dos pacientes alocados no CCG foi de 67% em 7 anos, comparado a 34% nos registrados no CALGB.

Em comparação com o CALGB, os pacientes alocados no CCG receberam cumulativamente mais drogas não mielossupressoras: VCR, L-Aspar e Corticoesteróides. Ao contrário, no CALGB, as doses cumulativas de quimioterápicos mielossupressores: Dauno e Ciclo (não usada no CCG) foram maiores.

Vários fatores, além das estruturas dos protocolos, são atribuídos à diferença destes resultados. Entre as possibilidade levantadas, incluem-se algumas relacionadas

a possível menor aderência dos pacientes deste grupo etário ao tratamento, também ao menor grau de exigência do hematologista-oncologista treinado para tratar outros tipos de neoplasias, uma vez que a LLA é pouco freqüente em adultos. É também importante salientar que o tratamento da LLA, segundo protocolos pediátricos, é muito prolongado e há uma maior proporção de crianças registradas em “protocolos investigacionais” com grandes exigências de registros e análises de íterim comparado aos adultos.

Apesar das várias hipóteses levantadas em vários estudos, ainda não há um consenso para definir em maiores detalhes porque estas diferenças são tão significativas. Para avaliar este problema de forma unificada, oncologistas pediátricos e hematologistas/oncologistas de adultos estão implementando um estudo prospectivo com o foco em pacientes desta faixa etária. No Intergroup Trial C10403, paralelo ao COG, também está sendo desenvolvido um estudo para pacientes com idade entre 16 e 30 anos²²⁰.

1.6.4 Leucemia Linfocítica Aguda B

Antes de ser caracterizada, os pacientes com este tipo de leucemia morfológicamente identificada pela presença de células com citoplasma intensamente basófilo e vacuolizado apresentavam uma evolução catastrófica com o tratamento convencional para a LLA. Posteriormente, foi observado que estas células

se assemelhavam ao então chamado linfoma indiferenciado (tipo Burkitt e não Burkitt), que passou a ser chamado de linfoma de pequenas células não clivadas.

Em um estudo desenvolvido pelo CCG Anderson et al.(1993)²²¹ demonstrou que os linfomas não-Hodgkin da infância e adolescência, em geral, quando randomizados para o tratamento com o regime prolongado LSA₂L₂ desenvolvido no MSKCC, e que constava do uso de 10 drogas com indução semelhante à administrada convencionalmente na LLA, comparado aos do protocolo COMP, que consistia de Ciclo, VCR, MTX 300mg, Pred e quimioterapia IT, revelou resultados semelhantes. No entanto, os com linfoma linfoblástico tratados com o protocolo LSA₂L₂ apresentaram resultados superiores: SLE – em 5 anos 64% e 29% para os que receberam COMP.

Entretanto, o regime COMP foi superior para os casos com linfoma indiferenciado (tipo Burkitt e não Burkitt): SLE em 5 anos de 50% e 29% para o regime COMP e LSA₂L₂ respectivamente.

A semelhança da LLA B e dos linfomas de pequenas células não clivadas consolidou-se não só pela aparência clínica, incluindo a presença freqüente de uma tumoração abdominal ou extra-abdominal, como também pela morfologia celular L3 e o perfil imunofenotípico com imunoglobulina de superfície além da translocação citogenética envolvendo o proto-oncogene *MYC-C*.

Vários grupos cooperativos desenvolveram protocolos durante as últimas três décadas, elevando a SLE de 20% para cerca de 80%.

O primeiro estudo do grupo francês LMB 0281, constava de um tratamento intensivo com 9 drogas, com duração de 1 ano, baseado em alta dose de MTX, omissão de radioterapia preventiva para o SNC dirigida para pacientes com doença

avançada, incluindo leucemia B e excluindo casos com comprometimento do SNC. O envolvimento da MO não foi considerado como de prognóstico desfavorável. Os resultados para os pacientes em estágio IV, foram de SLE 48% e SG 54%²²². No estudo seguinte LMB 84, os pacientes foram randomizados para um tratamento de longa ou curta duração. A população de pacientes era constituída de casos avançados, incluindo a LLA B, mas sem comprometimento do SNC.

Este estudo tinha, como drogas dominantes, a alta dose de MTX e a Ciclo administrada de forma fracionada e a Ara-C em infusão contínua. Após 3 ciclos de quimioterapia, os pacientes eram randomizados e recebiam mais 5 ciclos, adicionados de mais duas drogas, ou, então, somente mais 2 ciclos, conforme a alocação no braço longo ou curto do estudo. A SLE para os pacientes no estágio IV e LLA B foi de 68%.

A diferença de SLE entre os pacientes tratados de acordo com o braço curto ou longo não foi significativa e, a toxicidade, menor no braço curto²²³.

No protocolo do grupo francês LMB 89, o tratamento foi modelado de acordo com a carga tumoral, incluindo desde estádios favoráveis até avançados, como leucemia (B) L3 e envolvimento do SNC. Nestes casos, os pacientes receberam cursos de quimioterapia que incluíam altas doses de Ara-C, Etoposide, quimioterapia IT com 3 drogas e irradiação nos casos com comprometimento do SNC.

Os pacientes do chamado grupo C, que incluía LLA com mais de 70% de blastos e casos com envolvimento do SNC, alcançaram a SLE e SG em 5 anos de 84%. Neste grupo, o envolvimento do SNC foi o único fator de valor prognóstico²²⁴.

Uma série de estudos foram conduzidos pelo grupo alemão BFM, especialmente para LLA-B. Assim como em vários outros grupos, a quimioterapia

nestes protocolos foi precedida de uma fase branda, denominada pré-fase – que nestes estudos consistiu de Pred 30mg/m²/dia combinada à Ciclo 200mg/m²/dia I.V. durante 5 dias.

Nos protocolos 1981 e 1986, foram usadas doses de MTX de 500mg e Ciclo IV fracionada: 200mg/m²/dia x 5 dias além de VM26, Ara C e Doxo.

No protocolo 81, a prevenção de doença sub-clínica de SNC foi com MTX IT e, no 83, MTX e Ara-C intra-ventricular com reservatório de OMAVA. Foi também incluído neste estudo, DEXA. Seguindo uma estruturação semelhante às anteriores, no protocolo 86, foi elevada a dose de MTX para 5g/m², substituída a Ciclo por Ifosfamida e incluída a DEXA. À terapia para o SNC foi adicionada a Prednisolona. A avaliação da SLE mostrou resultados superiores para o estudo 86 de 78% e 43% e 50% para os protocolos 81 e 83 respectivamente. Embora no estudo 86 não houvesse casos com envolvimento do SNC, possivelmente a elevação da dose de MTX para 5g/m² em infusão de 24 horas tenha contribuído para o resultado sensivelmente melhor. Na avaliação destes estudos, pode-se concluir que é possível atingir-se níveis de controle da LLA-B próximos a 80% durante um período de tratamento em torno de 4 meses²²⁵.

No estudo BFM 90, o grupo estratificado como com doença mais avançada com envolvimento abdominal primário e desidrogenase láctica (DHL) $\geq$ 500 U/l, comprometimento da medula óssea/SNC ou medula óssea multifocal, receberam 6 cursos de tratamento, incluindo MTX 5g/m², Ifosfamida, Ciclo em doses fracionadas, VP16 e outras drogas usadas nos estudos anteriores. Em 6 anos, a SLE alcançou 78%²²⁶.

Com a finalidade de avaliar a eficácia da dose ideal 1g/m^2 ou 5g/m^2 e o tempo de infusão de 4 ou 24 horas de MTX, foi desenvolvido o protocolo BFM 95. A toxicidade, incluindo a oro-intestinal, foi significativamente menor para os pacientes tratados com doses mais baixas e menor tempo de infusão. Para os pacientes com doença limitada, os resultados não foram inferiores, mas, para os casos de doença avançada, a dose de 5g/m^2 de MTX em infusão de 24 horas foi mais eficiente. O tratamento com 4 horas de infusão foi interrompido mediante uma análise de ínterim²²⁷.

O estudo HIC-COM foi elaborado em 1983 quando os linfomas tipo Burkitt estádios III, IV e leucemia B ainda apresentavam prognóstico desfavorável, com controle da doença em 20% a 50% dos pacientes. A terapia constava de alta dose de MTX, alta dose de Ara C, Ciclo e VCR e quimioterapia IT com MTX e Ara C, com durações de 2 meses.

A análise deste pequeno número de 20 pacientes revelou, em 2 anos, uma estimativa SLE de 92% para o estágio III e de 50% para o estágio IV e LLA-B²²⁸.

Estudos que incluíram um pequeno número de pacientes, como o LLA-B total, desenvolvido no SJCRH, que incluía alta dose fracionada de Ciclo, VCR, Doxo alternada com MTX e doses progressivamente escaladas de Ara-C, apresentou 81% de sobrevida para os pacientes em estágio III, mas somente 20% para o pequeno número de casos com LLA-B²²⁹.

Com a expectativa de melhorar estes resultados, foi desenvolvido, pelo grupo POG, um protocolo para LLA-B e estágio IV de linfoma de pequenas células não clivadas. Basicamente, eram usadas doses fracionadas de Ciclo, Doxo e VCR, intensificadas em seqüências alternadas com altas doses de MTX e Ara-C. A SG, em

4 anos, foi de 65% e 79% para os pacientes com LLA-B e estágio IV, respectivamente. A terapia preventiva para o SNC foi realizada de forma intensiva, com MTX e Ara-C IT²³⁰.

1.6.5 LLA cromossomo Philadelphia

A LLA com presença de cromossomo Philadelphia - LLA Ph⁺ - representa o grupo de pior prognóstico: a incidência em crianças e adolescentes é baixa, em torno de 3 a 8% e aumenta com o avançar da idade, para índices de 25% e superiores a 30% em pacientes mais idosos.

Na população pediátrica, em acima de 90% dos casos, a t(9;22) codifica a proteína de fusão BCR-ABL de peso molecular p190 kd e, poucos portando à semelhança da LMC, a proteína p210 kd. Clinicamente, estes pacientes têm a tendência de apresentar organomegalia, mais especificamente, esplenomegalia. Morfologicamente, são mais comuns as formas celulares L2. É comum o imunofenótipo conter o marcador CD10 e, muitas vezes, a associação de antígenos com especificidade para células mielóides. Não é raro, também, a concomitância de outras aberrações citogenéticas, como a monossomia 7.

A LLA Ph⁺ tem , geralmente, origem em precursores de células B e, raramente, em células T.

Quanto à resposta terapêutica, é considerada uma doença de resposta heterogênea. Aricò et al. recrutaram para análise 326 casos com idade máxima de

19,9 anos, originários de 10 grupos cooperativos e grandes instituições, durante um período de aproximadamente 10 anos. Cerca de 82% dos pacientes alcançaram remissão. O prognóstico foi estratificado em 3 grupos, de acordo com a idade e o número de leucócitos ao diagnóstico: $<50.000/\mu\text{l}$ e com idade superior a 10 anos foram caracterizados como de prognóstico intermediário. Os casos com número de leucócitos superior a $100.000/\mu\text{l}$ representaram o grupo de pior evolução. Estes grupos tiveram sobrevida livre de doença de aproximadamente: 50% e 30% para os de risco melhor e intermediário, respectivamente. Entre os pacientes com mais de 100.000 leucócitos/ μl , 85% não sobreviveram. Estes pacientes foram tratados de acordo com protocolos da época – 1986 – 1996, e alguns com transplante alogênico de medula óssea, de doador aparentado HLA compatível, não aparentado e autólogo. Os transplantes não aparentados e autólogos não revelaram resultados superiores à quimioterapia, ao contrário dos alogênicos aparentados, totalmente compatíveis²³¹.

No grupo BFM, foram avaliados, retrospectivamente, 61 pacientes com LLA Ph+, tratados pelos protocolos deste grupo cooperativo.

Após uma observação média de 4 anos, 19 pacientes permaneciam vivos, com a probabilidade de sobrevida longa de 49%. A avaliação quanto à resposta após uma semana de corticoesteróides e uma dose de MTX IT foi importante para definir o prognóstico. Somente 10% dos casos com resposta pobre aos corticoesteróides sobreviveu. Não houve sobreviventes entre 6 pacientes transplantados. Em contraste, 70% de 37 casos com boa resposta ao tratamento inicial à base de corticoesteróides: <1000 blastos em uma semana, sobreviveu.

Dezoito pacientes bons respondedores à Pred alcançaram SLE estimada em 86%. A resposta a uma dose de quimioterapia IT e uma semana de corticoesteróide foi o fator prognóstico mais importante²³².

A análise realizada por Ribeiro et al. no SJCRH, em 12 pacientes com LLA Ph+, tratados com dois protocolos de 1998-1994 – comparados a dados históricos de 11 pacientes, mostrou um índice de remissão de 92% no estudo mais recente e 82% no grupo histórico. No entanto, a SLE entre pacientes de ambos os períodos foi semelhante, com estimativas de 33% e 36%, respectivamente. Os pacientes com número de leucócitos $\leq 25.000/\text{ml}$ tiveram uma SLE, em 4 anos, de 73%, o que caracteriza um grupo de bom prognóstico²³³.

Numa população de pacientes recidivados 12% dos casos portavam cromossomo Ph+, o que representa um número três vezes maior do que o observado na LLA no momento do diagnóstico inicial²³⁴.

A quimioterapia intensiva, segundo os protocolos LLA REZ 87 e 90 para recidivas, induziu 60% de remissão em crianças com LLA Ph+, comparado a 91% para as não portadoras desta aberração. Neste estudo, a possibilidade de SLE em 2 anos foi de 8% e 50% para os pacientes com LLA Ph+ e Ph- respectivamente.

Desta maneira, o prognóstico desfavorável relaciona-se tanto à falha de indução, como à pós-indução.

A análise de 307 pacientes: 30 LLA Ph+ e 277 LLA Ph-, pareados em relação a tempo da recidiva, quimioterapia usada, local da recidiva, imunofenótipo, duração da remissão, número de blastos periféricos e data do diagnóstico da recidiva revelou que a presença do cromossomo Ph é um fator independente de maior risco²³⁵.

A possibilidade de resgate destes pacientes depende do TMO de doador aparentado HLA idêntico, quando disponível, visto a agressividade da doença a curto prazo impossibilitar, na maior parte das vezes, o encontro do doador não aparentado.

A associação de inibidores da Tirosinoquinase modificaram a evolução. Devido à baixa incidência desta doença, torna-se difícil a implementação de um estudo randomizado. Há evidência da efetividade de inibidores da Tirosinoquinase, mesmo em estado avançado da LLA Ph+. No entanto, a frequência a precocidade do desenvolvimento da recidiva é preocupante²³⁶.

Um relato de quatro casos que adicionalmente ao Imatinib receberam quimioterapia e TMO, todos permaneciam vivos após um tempo médio de 24 meses. Três destes transplantes foram realizados com células de doadores não aparentados fenotipicamente idênticos²³⁷.

A adição do Imatinib à quimioterapia de indução e ou consolidação em adultos com LLA Ph+ facilitou a realização de transplantes de medula óssea, favoravelmente em relação aos resultados obtidos antes da era Imatinib²³⁸.

A monitorização molecular dos transcritos de *BCR/ABL* permite avaliar a evolução da doença. Um estudo Italiano revela que todos os pacientes com LLA Ph+, que não responderam satisfatoriamente à prefase do tratamento e mantiveram a presença dos transcritos por técnica de RT-PCR vieram a falecer de doença progressiva. Os considerados bons respondedores a esta terapia tiveram evolução molecular variável com a presença ou não destes transcritos, definindo, no total da população, 3 subgrupos, em relação ao desaparecimento ou não dos referidos transcritos.

1.6.6 Recidiva no SNC

Embora tenha se tornado infrequente, com índices de ocorrência variáveis que podem atingir de 5%, a recidiva da LLA no SNC é a mais comum das que ocorrem nos compartimentos extramedulares. O resgate é influenciado negativamente pelos fatores de mau prognóstico relacionado à fase inicial da doença: leucocitose elevada >100.000 células/ μl , t(9;22), t(4;11), t(1;19), imunofenótipo T, punção lombar traumática, envolvimento do SNC (SNC 3) e recidiva precoce.

O período em que ocorreu a recidiva em relação ao início da remissão pode ser estratificado em menor e maior que 18 meses.

Em recidivas após 18 meses, o resgate pode atingir índices de SLE superiores a 70%. O Período de 6 a 12 meses pré-radioterapia parece essencial para intensificar a quimioterapia sistêmica e a IT²³⁹⁻²⁴¹.

O MTX IT foi o quimioterápico mais usado. Entretanto, na maioria dos regimes atuais, são acrescentadas a Ara C $\pm$ corticoesteróides: Hidrocortisona ou DEXA.

Classicamente, a irradiação do SNC consta de doses de 24Gy e 15Gy, dirigidas ao crânio e à região espinhal, sendo que, hoje, estas doses são reservadas aos pacientes que recidivam precocemente ($<$ de 18 meses da remissão).

Em pacientes com LLA de células B precursoras, com recidiva do SNC tardia, a dose craniana de 18Gy mostrou-se eficaz²⁴¹.

A recidiva precoce em SNC continua sendo uma ocorrência de difícil controle. No estudo POG 9061, estes pacientes tiveram uma SLE de 46% comparada a 83% nos com recidiva tardia²⁴¹.

A análise de um estudo que determinava o transplante alogênico de medula óssea para os pacientes com recidiva inicial em SNC e disponibilidade de irmão HLA idêntico e quimioterapia sistêmica e IT para os demais, demonstrou índices de recidiva similar para ambos os grupos²⁴².

Também é controverso o uso do transplante autólogo.

Visto a necessidade de melhorar os resultados dos pacientes com recidiva precoce, novas estratégias vem sendo testadas. Entre elas, o uso de Ara C lipossomal IT ou intraventricular tem evidenciado resultados animadores^{243,244}.

O Thiotepe administrado por via intravenosa a um pequeno grupo de pacientes apresentou atividade, inclusive induzindo alguns pacientes à RC²⁴⁵.

1.6.7 Recidiva testicular

A caracterização do testículo como um santuário importante na recidiva de LLA foi reconhecida, principalmente, nas décadas de 1970 e 1980, quando era um evento freqüente, atingindo de 10 a 40% dos pacientes²⁴⁶. Com a intensificação da quimioterapia proposta em protocolos mais recentes e a inclusão do MTX em altas doses como componente do tratamento sistêmico, houve uma redução substancial desta forma de recidiva para níveis inferiores a 10% dos casos.

Como em outras situações de recorrência extramedular da LLA, são significativos o período da recidiva, o imunofenótipo e as alterações citogenéticas, como fatores de prognóstico e de decisão terapêutica. Quando ocorre durante a fase de tratamento ou logo após o final deste, a potencialidade de recidiva sistêmica é elevada²⁴⁷.

Pode-se assim inferir que esta manifestação representa um conteúdo maior de doença residual mínima. Embora, na maioria dos estudos, o índice de sobrevivência destes pacientes seja pequeno, regimes intensivos, como os utilizados pelo grupo BFM, têm mostrado níveis de sobrevida livre de doença prolongados, aproximados a 50%. O tratamento sistêmico nestes casos deve ser intensificado, incluindo as fases de indução, intensificação e manutenção²⁴⁸⁻²⁵⁰.

É também mandatório o tratamento profilático do SNC para controle de doença sub-clínica. Embora, na maioria das vezes, haja comprometimento unilateral aparente, a irradiação deve abranger ambos os testículos. Com doses em torno de 24Gy a 26Gy, é possível erradicar a doença na maioria dos casos²⁵¹.

Uma revisão de 811 meninos com LLA tratados no SJCRH nos estudos X, XI, XII e XIII em 19 pacientes havia envolvimento testicular ao diagnóstico. Nos protocolos XI e XII tiveram uma SG inferior ($P=0,003$) e maior acúmulo de recidivas comparado aos pacientes nos protocolos seguintes. No período mais recente, entre os pacientes com comprometimento inicial testicular ou não, não alterou a sobrevida ($P=0,257$). Ambos os pacientes que receberam radioterapia para doença residual, após a indução subsequentemente faleceram da LLA. Dos 17 que não receberam irradiação somente um teve recidiva combinada: testículo e medula óssea²⁵².

A esterilidade é um efeito tardio previsível e o comprometimento endócrino pode ocorrer em alguns pacientes. O seguimento destes casos, com a avaliação de parâmetros de maturação sexual e, laboratorialmente, com os níveis hormonais de LH, FSH e andrógenos, é importante para surpreender eventual necessidade de reposição hormonal.

A recidiva tardia, após a suspensão do tratamento, tem prognóstico melhor, sendo o nível de sobrevida destes pacientes, elevado, podendo atingir índices de 70%. Talvez estas recidivas não representem reflexo da doença residual sistêmica. De qualquer maneira, no tratamento deverão ser incluídas as fases de indução, intensificação e manutenção, além da irradiação testicular bilateral e quimioterapia preventiva do SNC. Doses elevadas de MTX em níveis de 12g/m^2 foram utilizadas em pacientes com recidiva testicular tardia, com intuito de substituir a irradiação e preservar integralmente a função endócrina e reprodutiva. Embora com resultados animadores, o número de casos estudados ainda é pequeno, necessitando de validação para uso fora do contexto investigacional²⁵³.

A biópsia testicular eletiva, ao final do tratamento da LLA, deixou de ser recomendada como procedimento sistemático, visto a menor incidência destas recidivas e, ao elevado índice de resgate destes pacientes quando tratados apropriadamente com os regimes atualmente preconizados.

Quanto aos pacientes com recidiva de LLA T derivadas, parece haver consenso de que o TMO deverá ser sempre considerado, e, obviamente, indicado quando houver disponibilidade de doador aparentado compatível.

Recidivas testiculares simultâneas as de medula óssea ou outros sítios extramedulares, devem ser tratadas de maneira abrangente, incluindo, além da

quimioterapia sistêmica e, possivelmente, do TMO, a radioterapia dirigida aos locais de recidivas, caso este procedimento seja indicado.

1.6.8 Recidiva ocular

Trata-se de um evento infrequente desde o advento dos protocolos de tratamento mais recentes. Esta forma de recidiva pode ocorrer durante o tratamento ou tardiamente após o final da manutenção e às vezes, vem acompanhada de recidiva sistêmica ou do SNC. Tanto o comprometimento da câmara anterior como do globo ocular podem ser observados. Na câmara anterior, incluindo o envolvimento da íris, pode se manifestar sob a forma de hipopion e ou hifema^{98,254-257}.

Nos casos com comprometimento do nervo ótico é necessário que seja instituído com urgência, a radioterapia local, além da quimioterapia sistêmica e do SNC para que seja possível preservar a visão²⁵⁸.

De maneira semelhante a outras recidivas extra-medulares, nestes pacientes deve-se também associar a quimioterapia sistêmica e intra-tecal a irradiações do olho²⁵⁹.

1.6.9 Transplante de Medula Óssea e Recidiva Medular

O TMO na LLA deve ter sua indicação discutida, principalmente, na vigência de recidivas. Raramente é realizado em pacientes durante a primeira remissão. No entanto, em casos com expectativa de evolução desfavorável, o TMO pode ser considerado como mais eficaz que a quimioterapia pós-indução. Alterações citogenéticas, como a t(9;22), t(4;11), hipodiploidias abaixo de 45 cromossomos incluindo cariótipo quase haplóide e resposta insatisfatória ou tardia ao tratamento de indução são algumas das situações em que o TMO, em primeira remissão, deve ser considerado. Na maioria dos pacientes incluídos nestas categorias, a expectativa de Sobrevida Livre de Doença é inferior a 50%.

Nas crianças com LLA e rearranjo da região cromossômica 11q23, o tratamento continua ainda controverso, e o TMO, mesmo com doador aparentado idêntico, parece não melhorar a evolução clínica destes pacientes²⁶⁰.

Com a avaliação da DRM e, conseqüentemente, previsão de risco, torna-se possível tomar medidas com a finalidade de, possivelmente, reduzir a incidência de recidiva através da redução da dose de Ciclosporina ou, eventualmente, a suspensão mais precoce da imunossupressão.

No TMO com doador aparentado, a presença de um antígeno díspar não contraindica o TMO. Devido à freqüente falta de disponibilidade de um doador aparentado idêntico, torna-se necessária, na maioria das vezes, a procura de doadores não aparentados, de preferência fenotipicamente idênticos. O relato de algumas séries de pacientes com LLA submetidos a TMO não aparentado, tem revelado

resultados equivalentes aos aparentados, principalmente nos casos após a segunda remissão.

A duração da primeira remissão determina o prognóstico e, de certa maneira, nas recidivas precoces conforme relatado nos protocolos do POG e do BFM a taxa de recidiva alcança 90% com a quimioterapia^{261,262}. Em recidivas tardias, isto é, mais de 6 meses após o término da quimioterapia, pode ser considerado o tratamento quimioterápico, principalmente quando o paciente dispõe de um doador aparentado²⁶³. Em regimes menos intensivos, como alguns usados em décadas passadas, esta conduta era defendida por alguns grupos. Atualmente, com tratamentos mais intensivos, torna-se difícil indicar um regime alternativo com maior eficácia que o primeiro, devendo, na maioria dos paciente recidivados, ser discutida a necessidade de TMO, tanto aparentado quanto não aparentado²⁶⁴⁻²⁶⁸.

Nas recidivas, é fundamental a quimioterapia de resgate para alcançar uma nova remissão antes de indicar o TMO. A sobrevida de pacientes transplantados na vigência da recidiva é inferior a 10%.

A avaliação da DRM é muito importante na definição do prognóstico. DRM no nível de detecção de 10^{-2} a 10^{-3} em pacientes em remissão hematológica tiveram, em um estudo 0% de SLE. Quando detectável de 10^{-3} a 10^{-5} , a SLE foi de 36% e, 70% para os casos com doença indetectável²⁶⁹.

Em um estudo retrospectivo de 30 casos tratados de acordo com o protocolo de recidiva LLA REZ BFM 90, 95 e 96, a avaliação da DRM, por método molecular, durante as primeiras fases do tratamento, mostrou que os casos analisados no dia 36 da quimioterapia com DRM menor que 10^{-3} tiveram uma probabilidade de SLE de 86%, comparado a zero nos que tinham 10^{-3} ou mais de DRM²⁷⁰.

Já em outro estudo, pacientes com DRM presente antes do transplante, tiveram uma evolução desfavorável com sobrevida de 32%, comparada a 78% dos com DRM ausente. O número de pacientes neste estudo era, no entanto, pequeno²⁷¹.

Uma das dificuldades enfrentadas além da identificação, em tempo hábil, de um doador não aparentado, é o tempo necessário para a procura e a operacionalização do TMO. No transplante com células de cordão umbilical, este período pode ser reduzido; também a tolerância a pequenas disparidades de HLA de 01, 02 e, mais raramente, 03 antígenos é maior, assim como a menor incidência de Doença Enxerto Contra Hospedeiro (DECH) nestes pacientes.

Principalmente nos casos de crianças mais jovens ou com menor peso, torna-se mais fácil identificar unidades de sangue de cordão criopreservado com o número de células CD34 aconselhável para transplante.

O uso do sangue de mais de um cordão pode complementar o número de células necessárias para pacientes com peso maior.

O TMO com células haplo-idênticas torna fácil a localização de um doador familiar que pode ser usado na falta de outras fontes de células para TMO alogênico. Este procedimento consiste no uso de megadoses de células C34+ mobilizadas e purificadas de doadores adultos. Num estudo conduzido por Khingebrel, 27 pacientes com LLA: 7 em RC1, 10 em RC2, 4 em RC3 e 6 com doença refratária foram submetidas ao procedimento.

A quantidade de células CD34+ infundidas foi de $19,1 \pm 11,3$ / kg de peso e CD3 de $15,5 \pm 24,2$ / kg de peso. A profilaxia de DECH por curto espaço de tempo foi realizada nos 3 primeiros pacientes.

A probabilidade de SG para todo o grupo foi 0.34 ± 0.09 , e para os transplantados em remissão: 0.44 ± 0.11 . Os pacientes transplantados ou não, que não alcançaram remissão, não sobreviveram. Não houve diferença entre os pacientes transplantados em primeira, segunda ou terceira remissão, nem relacionada à incompatibilidade entre 1, 2 ou 3 antígenos em 6²⁷².

Pacientes com primeira remissão menor que 18 meses, e imunofenótipo T tem uma probabilidade mínima de sobreviver²⁷³.

Na recidiva da LLA T, deve-se, sempre, tentar a possibilidade de TMO alogênico aparentado, não aparentado, halo-transplante, ou mesmo auto-transplante, visto o alto índice de recidivas²⁷⁴.

1.6.10 Efeitos tardios do tratamento

Apesar dos altos índices de sobrevivência dos pacientes com LLA, progressivamente alcançados com a intensificação da quimioterapia e a adequação das drogas aos grupos de risco, a toxicidade tanto precoce como tardia é considerável.

Sistema Nervoso Central

Efeitos tardios no SNC refletem-se inclusive na área neuropsicológica resultante da irradiação, do MTX IT e sistêmico e possivelmente dos

corticosteróides. A irradiação talvez seja a mais importante e com efeitos mais acentuados na idade inferior a 3 anos. Embora doses maiores de radioterapia, na ordem de 24 Gy, tenham esses efeitos mais evidentes, níveis mais baixos, em torno de 18 Gy também causam seqüelas expressivas.

Um estudo realizado na Europa revela um declínio do QI (escala total) detectável de 3 a 7 anos após o diagnóstico da LLA, o que não foi comparativamente observado nos pacientes que receberam quimioterapia somente²⁷⁵.

Cerca de 40 crianças analisadas no SJCRH, em RC tiveram, avaliação funcional da memória em 5 anos após a profilaxia para a doença no SNC. Inicialmente foi realizada uma randomização para o tratamento com irradiação (18Gy) e MTX IT ou MTX IT e alta dose sistêmica de MTX. Não foi, no entanto observada diferença significativa entre os dois grupos. Porém, os escores das amostras combinadas foram significativamente inferiores as mesmas corrigidas para a idade nos testes de memória visual espacial e, em quatro escalas da memória verbal. Para justificar estes achados discrepantes de outros estudos são especulados fatores como: diferença em métodos e intensidade da profilaxia do SNC e critério de seleção dos pacientes. Também é levantada a hipótese destes resultados estarem relacionados a um fator comum como a própria doença ou, ao tratamento sistêmico e o profilático²⁷⁶.

Outro estudo pertencente ao mesmo grupo de investigadores não mostrou diferença significativa entre três métodos de profilaxia de doença sub-clínica em SNC: dose intermediária sistêmica de MTX e MTX IT, irradiação craniana com 18 a 24 Gy e MTX IT. Entretanto 22% a 30% dos pacientes exibiram deterioração expressiva do QI²⁷⁷.

Uma avaliação realizada, também no SJCRH, em pacientes 6 anos após o final do tratamento mostrou que 60% desta população que recebeu MTX IT e irradiação craniana ou MTX parenteral tiveram decréscimo de 15 pontos em um ou mais dos testes neuropsicológicos²⁷⁸.

Um total de 593 adultos sobreviventes de LLA da infância, pertencentes ao CCG e 409 irmãos foram alocados numa avaliação do desempenho escolar durante as diversas fases dos programas educacionais. Em comparação, os sobreviventes apresentaram uma necessidade maior que seus irmãos de programas de educação especial [RR 3,4 P<0,01]. Ao mesmo tempo tiveram uma possibilidade semelhante aos irmãos controles de serem contemplados com programas especiais para superdotados e talentosos.

Apesar dos problemas referidos, estes sobreviventes têm chances semelhantes aos seus irmãos para cursar todas as fases educacionais. No entanto, os submetidos a 24Gy e diagnosticados com menos de 6 anos tem uma possibilidade menor de cursar uma faculdade. Estas evidências salientam a necessidade de uma educação mais adequada, em relação aos demais, para que estes cidadãos tenham oportunidades semelhantes aos seus pares e para que possam conquistar as posições profissionais que desejam²⁷⁹.

As comparações de duas avaliações retrospectivas de pacientes submetidos aos protocolos DFCI 91-01 e 87-01, em que a diferença principal foi o uso da DEXA no primeiro e a Pred no segundo, revelou que os testes neurocognitivos apresentam pior desempenho nos pacientes que receberam DEXA. Mesmo avaliando influência de outras variáveis como: alta dose de 6MP IV e diferenças em doses de MTX e de

irradiação intracraniana o desempenho cognitivo inferior das crianças que receberam a terapia de acordo com o protocolo DFCI 91-01 foi mantido²⁸⁰.

Entre os efeitos neurológicos da terapia profilática ou com finalidade curativa são incluídos a leucoencefalopatia necrotizante, leucoencefalopatia subaguda, microangiopatia mineralizante e a atrofia cortical. A leucoencefalopatia pode ser reconhecida ao exame patológico por focos de desmielinização. A forma necrotizante, apesar de rara, é de evolução agressiva. A atrofia cerebral é considerada o evento mais comum. Clinicamente pode se manifestar com quadro neurológico confusional, mau desempenho escolar podendo evoluir para sintomas e sinais como: disfasia, disartria, ataxia, espasticidade e demência^{281,282}.

As manifestações das seqüelas neurológicas podem ocorrer tardiamente, às vezes, muitos anos após o final do tratamento. Tanto a tomografia computadorizada como a ressonância e outras técnicas especializadas de neurorradiologia são essenciais para auxiliar no diagnóstico diferencial²⁸³.

Alterações neuroendócrinas são também observadas em consequência da profilaxia do SNC. A menor quantidade de secreção do hormônio do crescimento pode repercutir no crescimento. A irradiação craniana com doses de 18 a 24 Gy dependendo da idade do paciente, tipo de quimioterapia sistêmica e estado puberal pode influir significativamente no crescimento e geralmente é observada uma compensação após a suspensão do tratamento^{284,285}.

Em crianças com idade inferior a 12 anos, cerca de dois terços apresentam em média, 1 desvio padrão (DP) abaixo da normalidade²⁸⁶.

Mesmo pacientes que apresentam normalidade funcional do eixo hipófise-hipotálamo podem apresentar baixa estatura, o que implica participação de outros fatores²⁸⁷.

Alterações gonadais podem estar relacionadas ao uso de alquilantes como a Ciclo e a Ifosfamida ou a irradiação testicular. A maturação sexual é normal na maioria de meninos e meninas²⁸⁸⁻²⁹¹.

Complicações cardíacas

A inclusão das antraciclinas na maioria dos regimes de quimioterapia para LLA é preocupante em relação aos efeitos tardios. A ocorrência dos efeitos da insuficiência cardíaca congestiva é relativamente rara, mas as alterações funcionais identificadas com exames cardiológicos especializados são consideráveis.

Lipshultz et al. (1991)²⁹², analisaram 125 crianças que foram tratadas com Doxo 1 a 15 anos antes da avaliação. Dezoito crianças receberam uma dose (45 mg/m²) de Doxo e 97 receberam múltiplas doses totalizando de 228 a 550 mg/m². O intervalo médio entre o final do tratamento e a avaliação foi de 6,4 anos. Cerca de 57% destes pacientes tiveram anormalidade de pós-carga do ventrículo esquerdo ou contratilidade. A dose cumulativa de Doxo foi o fator preditivo mais importante da função cardíaca. O aumento da pós-carga foi conseqüente a reduzida espessura da parede ventricular. Também a idade abaixo de 4 anos foi importante em relação a uma maior pós-carga do ventrículo esquerdo. Estes fatos foram interpretados como resultantes do menor crescimento do miocárdio devido à perda de miócitos durante o

tratamento com Doxo e conseqüente elevação da pós-carga e redução da contratilidade.

Onze pacientes tiveram insuficiência cardíaca congestiva, dos quais cinco apresentaram recorrência posteriormente e dois necessitaram de transplante cardíaco. Esses fatores reforçam a necessidade da avaliação cardiológica destes pacientes no período pós-tratamento. O efeito protetivo de drogas como o Dexrazoxane vem sendo avaliado.

A Dexrazoxane parece reduzir ou prevenir a toxicidade miocárdica que se manifesta por elevação da Troponina T resultante do uso de Doxo em pacientes com LLA sem, no entanto, comprometer a atividade desta droga. É necessário, porém, um período longo de avaliação de aproximadamente 4 anos para definir a repercussão ecocardiográfica e a SLE²⁹³.

Neoplasias secundárias

A ocorrência de uma neoplasia maligna secundária na fase de remissão da LLA não é um fato comum, mas geralmente tem evolução desfavorável. Bathia et al.(2002)²⁹⁴ observaram em uma coorte de 8831 pacientes, uma sobrevida atuarial de 39% em 10 anos. Neste estudo a incidência cumulativa de neoplasias secundárias foi de 1,18% em 10 anos, o que representa um risco de 7,2% vezes maior comparado com a população normal. Em 63 pacientes com neoplasias secundárias foram incluídos: 19 com tumores de SNC, 16 com leucemia mielóide ou mielodisplasia, 20 outros tumores sólidos e 8 linfomas.

Um estudo retrospectivo de 9720 pacientes tratados para LLA, durante um período médio de observação de 4,7 anos, mostrou a ocorrência de neoplasias secundárias sete vezes maior que entre os controles pareados de acordo com a idade. Todos os 24 tumores de SNC ocorreram em crianças com idade inferior a 5 anos ao diagnóstico de LLA e, que foram submetidos à irradiação craniana²⁹⁵.

O tratamento com drogas derivadas da Etoposídeo, VM26 e VP16 está relacionado ao aparecimento de LMA(s) secundárias. Em estudo conduzido no SJCRH é salientada a duração do intervalo entre os procedimentos de quimioterapia com estas drogas como fator importante. Nessa análise, pacientes que receberam esses quimioterápicos com intervalos semanais ou duas vezes por semana tiveram um risco maior. As alterações cromossômicas que acompanham estes casos incluem o rearranjo 11q23. O intervalo entre o término do tratamento e o início da LMA secundária é menor do que o observado nos casos tratados com agentes alquilantes e abrange, na maior parte das vezes, um período de 2 a 4 anos. Não há, via de regra, uma fase intermediária de mielodisplasia e a morfologia mais frequente é a FAB M4-M5²⁹⁶.

Necrose avascular óssea

Relacionado ao uso de corticosteróides este tipo de lesão pode ser multifocal. Quando ocorre em ossos submetidos ao peso que resulta da sustentação corporal, a dor pode ser sintoma que limita a movimentação e pode atingir intensidade de difícil controle. Este tipo de comprometimento ósseo é mais comum em pacientes mais velhos, próximos ou em plena adolescência. O uso mais

prolongado dos corticosteróides, incluindo a reindução e o período da manutenção parece elevar a frequência destas lesões. O fechamento da região epifisária reduz o fluxo sanguíneo intramedular possivelmente facilitando o aparecimento da osteonecrose. Talvez este fenômeno seja responsável pelo maior risco em pacientes do sexo feminino com o desenvolvimento da puberdade mais precocemente.

A DEXA parece ter uma ação mais pronunciada que a Pred na geração destas lesões. Uma das hipóteses formuladas para reduzir este evento é o uso intermitente desta droga⁹⁹.

2 Objetivos

Estimar a taxa da frequência aproximada de casos de LLA e sua evolução temporal por:

faixa etária ao diagnóstico (0 a 19 anos),

gênero (masculino ou feminino),

raça (branca ou não branca),

região onde reside (rural ou urbana).

Determinar as frequências, absoluta e percentual, dos pacientes registrados nos Serviços pesquisados.

Determinar a frequência absoluta e percentual segundo as características clínicas.

Determinar a frequência absoluta aproximada, taxa aproximada bruta e ajustada, por idade por milhão registrados nos Serviços pesquisados e por período considerado.

Avaliar a sobrevida global acumulada e sobrevida livre de eventos acumulada pelas variáveis gêneros, raça, região, período, faixa de idade, protocolados ou não protocolados, recidivados ou não recidivados, por faixa de leucócitos iniciais, por imunofenótipo e por cariótipo.

3 Casuística e métodos

O estudo envolve a colheita de dados especificados no Anexo A de prontuários de pacientes com LLA de idade entre 0 e 19 anos.

Foram acessados, mediante Termo de Compromisso de Confidencialidade do pesquisador principal e dos coletadores (Anexo B), os serviços no Rio Grande do Sul que representam centros de atendimento de pacientes com Leucemia identificados na Tabela 3. Não foram analisados pacientes provenientes de outros estados.

Tabela 3 – Centros de atendimento de pacientes com leucemia e responsáveis

Instituição	Responsável
Hospital Universitário de Santa Maria	Dr. Waldir Veiga Pereira
Hospital de Clínicas de Porto Alegre	Dra. Lucia Mariano da Rocha Silla
Instituto do Câncer Infantil	Dr. Algemir Brunetto
Grupo Hospitalar Conceição	Dr. Carlo Federico Massimiliano
	Conchin e
	Dr. Marcelo Capra
Hospital São Lucas (PUC)	Dr. Mário Sérgio Fernandes
Complexo Hospitalar Santa Casa de Porto Alegre (Hospital da Criança Santo Antônio)	Dra. Mariana Bohns Michalowski
Hospital São Vicente de Paulo Universidade de Passo Fundo	Dr. Marco Antônio Ruas Schilling
	Dra. Denise Ramos de Almeida
Hospital de Caridade de Ijuí	Dr. Mauro Gross
	Dra. Cheila Eichoff
Hospital Geral Universidade de Caxias do Sul	Dra. Márcia Araújo Leite e
	Dra. Mariângela Gandara

Visto a análise abranger vários dados que envolvem: incidência, perfil temporal da incidência e eras da evolução do tratamento o período de captação destes dados terá a duração de 26 anos (1980 a 2006).

Os dados foram analisados em uma central situada na Universidade Federal de Santa Maria e os resultados foram expressos de forma global não individualizando as instituições participantes do estudo. Os dados de cada instituição foram compilados e retornados ao serviço de origem para eventual uso do investigador.

Aspectos éticos

As informações dos dados retirados dos prontuários não poderão sofrer nenhuma intervenção por parte do pesquisador. Os arquivos e papéis gerados por esta pesquisa serão armazenados por um período de cinco anos e posteriormente destruídos por incineração.

A identidade dos pacientes não será revelada e para facilitar o registro será usado o número do prontuário da instituição de origem, devido a eventual necessidade de reconsultar o material.

Visto a característica deste estudo ser retrospectivo e não envolver qualquer contato com pacientes ou responsáveis, sendo, inclusive, às vezes impossível o contato por morte ou inacessibilidade, foi pedido ao CEP/UFSM a dispensa do Consentimento Livre e Esclarecido e solicitou-se somente o uso do Termo de Compromisso de Confidencialidade do pesquisador principal e dos coletadores (Anexo B). Cada pesquisador participante teve a seu encargo o encaminhamento do referido CEP para aprovação.

Na publicação dos resultados em revista científica constará um nome de participante de cada instituição e também de pesquisadores e orientador do estudo.

Uma cópia do trabalho final será encaminhado ao CEDOC/GHC

O Projeto de pesquisa intitulado “Aspectos epidemiológicos e biotipologia da Leucemia Linfocítica Aguda na Infância e Adolescência no Rio Grande do Sul” foi aprovado pelo Comitê de Ética e Pesquisa da Universidade Federal de Santa Maria, registro CAAE – 073.1.243.000-08, em 10 de junho de 2008 (Anexo C) e aprovado pelos Comitês de Ética dos respectivos serviços estudados.

3.1 Metodologia da Análise Estatística

Este é um estudo observacional de coorte retrospectiva, no qual foram incluídos 1472 pacientes de 0 a 20 anos de idade diagnosticados com LLA nos centros de referência para neoplasias hematológicas no Rio Grande do Sul, entre os anos de 1980 e 2008. A coleta dos dados foi realizada durante o período de dezembro de 2007 a novembro de 2008. Na Tabela 4 são apresentadas as frequências absolutas e percentuais dos pacientes registrados nos serviços pesquisados, segundo a naturalidade e a procedência e na Figura 1 a distribuição dos casos de Leucemia Linfocítica Aguda por procedência.

Os pacientes foram tratados prospectivamente e registrados nos protocolos GBTLI-80, GBTLI-82, GBTLI-85, GBTLI-93, GBTLI-99 (487 pacientes); e sem registro *as per* protocolos BFM-90, BFM-95 (678 pacientes) e outros incluindo UKALL (71 pacientes) (Anexos E, F, G, H, I, J, K)²⁹⁷⁻²⁹⁹.

Tabela 4 – Frequência absoluta e percentual dos pacientes registrados nos serviços pesquisados, segundo a naturalidade e procedência, Rio Grande do Sul, 1980 a 2008

Município	n (%)	
	Naturalidade	Procedência
Alegrete	14 (1,26)	14 (1,25)
Alvorada	11 (0,99)	19 (1,69)
Bagé	19 (1,71)	17 (1,52)
Cachoeira do Sul	15 (1,35)	14 (1,25)
Canoas	15 (1,35)	22 (1,96)
Caxias	30 (2,70)	32 (2,85)
Esteio	7 (0,63)	10 (0,89)
Gravataí	11 (0,99)	22 (1,96)
Novo Hamburgo	20 (1,80)	23 (2,05)
Passo Fundo	22 (1,98)	24 (2,14)
Pelotas	29 (2,61)	26 (2,32)
Porto Alegre	184 (16,55)	164 (14,63)
Santa Maria	51 (4,59)	56 (4,99)
Santa Rosa	17 (1,53)	16 (1,43)
Santo Ângelo	21 (1,89)	12 (1,07)
São Borja	19 (1,71)	17 (1,52)
São Leopoldo	25 (2,25)	28 (2,50)
Sapucaia do Sul	9 (0,81)	10 (0,90)
Uruguaiana	20 (1,80)	22 (1,96)
Viamão	10 (0,90)	16 (1,43)
Outros	563 (50,63)	557 (49,69)
Faltantes	360 (24,45)	351 (36,57)
Total	1472	1472

Figura 1 - Distribuição dos casos de Leucemia Linfocítica Aguda por procedência

Este estudo apresentou, inicialmente, uma análise descritiva das principais variáveis obtidas no levantamento dos dados, no intuito de caracterizar o grupo estudado. Após foram apresentados valores aproximados da incidência de casos de LLA em pessoas da faixa etária de 0 a 20 anos de idade, os quais são embasados no número de registros nos serviços pesquisados que representam os centros de referência para encaminhamento de pacientes com neoplasias hematopoéticas no RS. Também foi analisado o comportamento temporal e as eras de evolução de valores aproximados de incidência de LLA, obtidas de acordo com as estatísticas populacionais oficiais existentes.

As estimativas populacionais utilizadas nos denominadores para os cálculos das taxas, baseadas nos censos (1980, 1991 e 2000), em contagem (1996) e nas

projeções intercensitárias (outros anos) foram obtidas no DATASUS, as quais são baseadas nas informações de registros do IBGE (Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística). Essas populações foram classificadas anualmente, segundo a idade e o gênero.

Objetivando a comparação entre regiões e países, as taxas brutas foram padronizadas pelo método direto, tendo como população de referência a população proposta por Segi (1960)²⁹⁹, modificada por Doll et al. (1966) e usada nas publicações da série *Internacional Cancer Incidence in Five Continents – CI5* (Incidência de Câncer em Cinco Continentes, da *International Agency for Research on Cancer* (IARC)³⁰⁰. Tal população baseou-se em uma combinação das estruturas etárias de países desenvolvidos ou em desenvolvimento (Tabela 5).

Tabela 5– População padrão mundial.

Índice	Faixa etária (anos)	População
1	0 a 4	12000
2	5 a 9	10000
3	10 a 14	9000
4	15 a 19	9000
Total	0 a 19	40000

Fonte: Registros de câncer: princípios e métodos. Publicação da IARC nº 95

É importante destacar que neste estudo foram considerados os registros de câncer de base hospitalar (RCBH) disponíveis, considerando os escassos registros de base populacional (RCBP) no Rio Grande do Sul.

Segundo o INCA (2008), atualmente, existem 28 RCBP implementados ou em fase de implementação, responsáveis pela coleta, armazenamento e envio dos dados para o INCA, sendo 20 deles com base de informações consolidadas, apresentando, pelo menos, um ano de informações sobre casos novos.

No Rio Grande do Sul, apenas Porto Alegre conta com um RCBP, criado em 1973, e os últimos resultados publicados correspondem ao período de 1998 a 2002 (INCA, 2008)³⁰¹.

Embora os RCBH não possam estimar precisamente a incidência e a prevalência do câncer em uma determinada população, a análise de seus dados permite medir o número de casos novos/ano num determinado hospital, assim como estudar estadiamento, topografia do tumor, métodos de diagnóstico, resposta ao tratamento e sobrevida.

Dessa forma, os RCBH constituem uma importante fonte de informações clínicas, permitindo estudos epidemiológicos da população assistida, sendo dispositivos de coleta, armazenamento, análise e interpretação de dados de pessoas com câncer em um determinado hospital e, as informações coletadas continuamente em cada hospital, sempre a partir de prontuário médico, também podem ser utilizadas pelos serviços de registros de base populacional. Castillo et al. (2001) publicaram a incidência de câncer infantil no Uruguai utilizando dados de registros de três hospitais³⁰².

Assim, estudos como esse, que consideram os registros de câncer de base hospitalar (RCBH), tornam-se importante fonte de informações, pois agregam registros detalhados de pacientes atendidos em serviços de saúde de referência no tratamento do câncer.

Neste estudo os bancos de dados dos vários serviços foram cruzados para se evitar que o mesmo paciente fosse contado mais de uma vez nas estatísticas avaliadas.

Foi realizada uma análise descritiva das principais variáveis, sendo que a associação estatística entre elas foi verificada pelo teste do qui-quadrado e pela ANOVA de classificação simples, dependendo do tipo da variável.

Para o cálculo aproximado das taxas no período de 1980 a 2008, por faixas de idade, foram consideradas as seguintes medidas (INCA, 2008³⁰¹):

a) Taxa bruta de incidência: a taxa bruta de incidência por 100 mil habitantes refere-se ao risco de ocorrência de casos novos de um evento e traduz-se pelo quociente entre o total de casos novos e a população sob risco.

$$\text{Taxa bruta de incidência} = \frac{\text{número total de casos novos de um evento num período definido}}{\text{população de referência para o período definido}} \times 100.000$$

b) Taxa específica de incidência: a taxa específica de incidência por 100 mil habitantes refere-se ao risco de ocorrência de casos novos de um evento devido a um determinado atributo (idade, gênero, estado conjugal, nível sócio-econômico etc.) e traduz-se pelo quociente entre o total de casos novos por determinado atributo e a população sob risco.

$$\text{Taxa específica de incidência} = \frac{\text{número de casos novos de um evento, por faixa etária, sexo e período determinado}}{\text{população de referência, por faixa etária, sexo e período determinado}} \times 100.000$$

c) Taxa ajustada por idade: ajuste da taxa de incidência permite eliminar (ou minimizar) o efeito de diferenças etárias entre populações (ou na mesma população em períodos distintos), a fim de que diferenças geográficas ou temporais não possam ser atribuídas a diferenças na estrutura etária. O ajuste por idade, pelo método direto, é feito usando-se uma população padrão única, que funciona como um grupo comum de pesos para o cálculo de taxas ponderadas (ditas ajustadas ou padronizadas). A população padrão utilizada foi a população padrão mundial, já descrita anteriormente.

$$\text{Taxa ajustada por idade} = \frac{\sum (\text{taxa específica por idade}) \times (\text{população padrão mundial na faixa etária})}{\sum \text{população padrão mundial}}$$

As tendências nas taxas aproximadas de registros foram verificadas por meio de testes de hipóteses dos coeficientes do modelo de regressão ajustados para a variável em questão.

Posteriormente foi realizada a análise de sobrevida para os pacientes que apresentavam as informações necessárias.

Genericamente, a análise de sobrevida consiste em um conjunto de procedimentos estatísticos utilizados para a análise de dados, para os quais, a variável de interesse é o tempo decorrido até a ocorrência de um evento³⁰³.

Para a elaboração das curvas de sobrevida foram excluídos os casos que, para a análise da variável considerada, apresentavam informações ignoradas, resultando assim em um tamanho de amostra específica para cada curva.

No presente estudo, o tempo de sobrevida global, em anos, foi calculado a partir da data do início do tratamento até a ocorrência do evento: óbito decorrente da

leucemia, último contato com o paciente ou o final do estudo. A sobrevida livre de eventos foi definida como a data do início do tratamento até a ocorrência de um primeiro evento (óbito ou recidiva), até a data do último contato com o paciente ou o final do estudo.

Foram considerados dados censurados (não existiram dados exatos acerca do tempo de sobrevida completo ou encerramento da observação devido ao final do tempo estipulado): perdas de seguimento, indivíduos que não experimentaram o evento até o fim do estudo (agosto de 2008) ou pessoas retiradas do estudo por óbito de outra natureza.

As estimativas de probabilidade nas curvas de sobrevida foram elaboradas utilizando o método de Kaplan-Meier, o qual é um método não-paramétrico de comparação de diferentes categorias de uma variável durante o período de sobrevida. O teste de log rank (Qui-quadrado) permitiu efetuar a comparação estatística das curvas, considerando como medida de precisão valor do erro padrão (EP).

Para a análise de sobrevida foi considerado o período de 1980 a 2008. As curvas foram estratificadas por gênero, raça, região, períodos (eras), faixas de idade, protocolo, ocorrência de recidiva, faixas de contagem de leucócitos inicial, cariótipo e imunofenótipo.

As informações ignoradas e as que não se aplicaram aos interesses deste trabalho foram consideradas como valores desconhecidos durante a construção do banco de dados.

Todas as variáveis estudadas foram obtidas por meio de revisão dos prontuários dos hospitais consultados e as análises estatísticas foram realizadas com o auxílio do *software* Statística 7.0 (Statsoft).

As seguintes variáveis foram consideradas nesta análise:

a) Idade: as informações sobre a idade foram coletadas de forma contínua e agrupadas em intervalos de classe, resultando assim em dois tipos de classificações para análise: a estratificação em quatro classes sugerida por Segi (1960)²⁹⁹ e a classificação considerando os pacientes de 0 a 20 anos, com intervalo de um ano entre as idades. As crianças com menos de um ano também foram analisadas separadamente das demais.

a) As idades foram estratificadas de acordo com a divisão utilizada pelo IARC no cálculo das taxas aproximadas:

- i. 0 dias a 4,9 anos (0 a 4);
- ii. 5,0 a 9,9 anos (5 a 9);
- iii. 10,0 a 14,9 anos (10 a 14);
- iv. 15,0 a 19,9 anos (15 a 20);

b) Gênero: masculino e feminino;

c) Raça: inicialmente foi classificada em branca, preta, parda e amarela baseada na cor da pele de acordo com as informações contidas no prontuário. Posteriormente, foi classificada em branca e não-branca, pois este item pode levar a desvios de interpretação, considerando-se a miscigenação da nossa população;

d) Região: a região onde o paciente morava foi classificada em urbana ou rural;

e) Seguimento: o período considerado foi de 1980 a 2008. Esse tempo também foi estratificado em 6 categorias (eras):

- i. entre 1980 e 1983;
- ii. entre 1984 e 1988;
- iii. entre 1989 e 1993;

- iv. entre 1994 e 1998;
 - v. entre 1999 e 2003;
 - vi. entre 2004 e 2008;
- f) Protocolo: se os pacientes foram efetivamente protocolados ou tratados segundo determinado protocolo não vinculado a um estudo prospectivo;
- g) Risco: básico, intermediário e alto;
- h) Remissão após primeira indução: se houve ou não desaparecimento dos sinais e sintomas da doença, ausência de blastos e recuperação da medula óssea com células hematopoéticas normais;
- i) Recidiva: se o paciente teve retorno da atividade da doença;
- j) Contagem de leucócitos inicial: foi categorizado em três faixas (menos de 20.000/ μ l; 20.000 a 50.000/ μ l e mais de 50.000/ μ l)
- k) Imunofenótipo: cB (linhagem de precursores B com presença do antígeno CD10 (CALLA) na membrana celular e ausência de imunoglobulinas), T (Linhagem T), linhagem B indefinida (sem registro de antígeno CD10, por falta de teste específico); pré-B (linhagem B derivada com imunoglobulinas de cadeia pesada no citoplasma), pró-B (linhagem de precursores B sem presença de imunoglobulinas no citoplasma ou membrana celular e ausência do antígeno CD10).
- l) Cariótipo: diploidia, hipodiploidia, hiperdiploidia, pseudodiploidia, complexo, presença do rearranjo 11q23, Síndrome de Down, cromossomo Ph+[t(9;22)], t(12;21), t(1;19), t(8;14) e t(2;8).

4 Resultados

Neste trabalho, dos 1472 pacientes avaliados, foi possível encontrar informações de acompanhamento para 1232 e, destes, 786 (63,80%) pacientes permanecem vivos e 446 (36,20%) faleceram. Na Tabela 6 são apresentados os resultados descritivos de algumas variáveis avaliadas no grupo estudado.

Tabela 6 – Frequência absoluta e percentual dos pacientes registrados nos serviços pesquisados, segundo características demográficas, Rio Grande do Sul, 1980 a 2008

Variável	n (%)
Idade (anos)	
Média (desvio padrão)*	7,40 (5,14)*
Mediana (amplitude)**	5,70 (0,06 a 20,76)**
0 a 4	640 (43,48)
5 a 9	406 (27,58)
10 a 14	239 (16,24)
15 a 20	187 (12,70)
Gênero	
Masculino	833 (56,59)
Feminino	639 (43,41)
Raça	
Branca	1066 (95,43)
Não-branca	51 (4,57)
Faltantes	355
Região	
Urbana	889 (84,03)
Rural	169 (15,97)
Faltantes	414

Observa-se, na Tabela 6, que a maioria dos pacientes diagnosticados com LLA nos serviços pesquisados tinha menos de dez anos (71,06%), era do gênero masculino (56,59%), da raça branca (95,43%) e residia na região urbana (84,03%).

Considerando aspectos clínicos (Tabela 7), observa-se que a maioria não foi tratada por protocolo (64,09%), apresentava risco básico ou intermediário (50,11%), apresentou remissão da doença após primeira indução (92,66%) e não recidivou (65,11%).

Também se pode observar que, em relação ao imunofenótipo, a maioria foi classificada como cB (68,40%), e considerando-se a classificação do cariótipo, a maioria apresentou diploidia (38,63%).

Tabela 7 – Frequência absoluta e percentual dos pacientes registrados nos serviços pesquisados, segundo características clínicas, Rio Grande do Sul, 1980 a 2008

Variável	n (%)
Situação	
Óbitos	446 (36,20)
Sobreviventes	786 (63,80)
Faltantes	240
Tempo médio (anos) de seguimento (amplitude)***	
Óbitos	2,25 (0,001 a 16,79)***
Sobreviventes	7,13 (0,08 a 25,14)***
Protocolo	
Sim	460 (35,91)
Não	821 (64,09)
Faltantes	191
Risco	
Básico	340 (38,29)
Intermediário	105 (11,82)
Alto	443 (48,89)
Faltantes	584
Remissão após 1ª indução	
Sim	1089 (92,60)
Não	87 (7,40)
Faltantes	296

Recidiva	
Sim	397 (34,89)
Não	741 (65,11)
Faltantes	334
Leucócitos iniciais ($10^3/\mu\text{l}$)	
Menos de 20	857 (68,39)
20 a 50	176 (14,05)
Mais de 50	220 (17,56)
Faltantes	219
Imunofenótipo	
cB	461 (68,40)
Pré-B	26 (3,86)
Pró-B	29 (4,30)
Linhagem B	44 (6,53)
T	114 (16,91)
Faltantes	798
Cariótipo	
Diploidia	362 (38,63)
Hiperdiploidia	254 (27,11)
Hipodiploidia	40 (4,27)
Pseudodiploidia	110 (11,74)
Síndrome de Down	43 (4,59)
Rearranjo 11q23	24 (2,56)
Cromossomo Ph+ [t(9;22)]	35 (3,74)
t(12;21)	31 (3,31)
t(1;19)	22 (2,35)
t(8;14)	13 (1,39)
t(2;8)	3 (0,32)
Faltantes	535

Partindo de todos os registros localizados nos serviços que fizeram parte deste estudo e na população residente no Rio Grande do Sul, calculou-se uma taxa aproximada dos casos de LLA, em cada ano do período considerado, sendo que os resultados estão na Figura 2.

Apesar de se evidenciar uma tendência crescente nesses registros, destaca-se que esse comportamento não indica um aumento efetivo nas taxas de LLA. Esse comportamento certamente está associado à melhoria na qualidade dos registros de

pacientes ao longo dos anos dentro desses serviços, o que explicaria essa evolução crescente ao longo do período.

Figura 2 – Evolução temporal da taxa aproximada de registros de LLA nos serviços pesquisados no Rio Grande do Sul, 1980 a 2008.

Quando se considerou a evolução desses registros durante os últimos dez anos (Figura 3), não foi observada tendência significativa ($p = 0,17$), indicando que esses valores vêm se mantendo constantes nesse período.

Figura 3 – Evolução temporal da taxa aproximada de registros de LLA nos serviços pesquisados no Rio Grande do Sul, 1999 a 2008.

Na Figura 4 pode-se observar um pico de ocorrência de registros para pacientes com idade em torno dos três anos.

Figura 4 – Frequência absoluta dos registros de LLA, por idade ao diagnóstico, Rio Grande do Sul, 1980 a 2008.

Observa-se que, na região urbana, o pico dos registros ocorreu entre crianças na faixa de 2 a 3 anos, enquanto que, na região rural, ocorreu entre pacientes com 3 a 4 anos. Entretanto, comparando-se as duas curvas (Figura 5), não foi observada diferença significativa entre as proporções de casos das regiões urbana e rural ($p = 0,52$).

Figura 5 – Percentual dos registros de LLA, por idade ao diagnóstico, Rio Grande do Sul, 1980 a 2008.

Em todos os períodos, a maior frequência absoluta foi observada nos pacientes com idade inferior a cinco anos, seguida dos pacientes com idade entre cinco e nove anos. A maior frequência observada foi entre 1999 e 2003.

Na Figura 6, a seguir, pode-se também evidenciar esses resultados, observando-se a distribuição do número de casos de LLA, segundo períodos, distribuídas em faixas de idade (anos).

Figura 6 – Frequência absoluta aproximada dos casos registrados de LLA nos serviços pesquisados, Rio Grande do Sul, 1980 a 2008 (agosto), por períodos e faixas de idade.

Na Tabela 8, a seguir, são apresentadas as frequências absolutas e relativas dos casos de LLA encontradas nos registros dos serviços pesquisados.

Também podem ser observados os valores das taxas específicas aproximadas, por ano e por faixa de idade, além da taxa bruta e ajustada para a população mundial.

Analisando-se os resultados, verifica-se que as maiores frequências absolutas estão na faixa de 0 a 9 anos. Também, observa-se que a maior taxa bruta aproximada (25,68 por milhão) e ajustada aproximada (28,19 por milhão), considerando-se os serviços pesquisados, ocorreu no ano de 2000 entre pacientes de

0 a 20 anos. Para as faixas de 0 a 4 e 5 a 9 anos, a maior taxa bruta aproximada foi, respectivamente, 51,43 por milhão (2000) e 36,62 por milhão (2006).

Considerando a faixa de 10 a 14 anos, pode-se observar que a maior taxa bruta (20,19 por milhão) ocorreu em 2003, enquanto que para a faixa de 15 a 20 anos, o maior valor (16,04 por milhão) nesse mesmo ano.

Tabela 8 – Frequência absoluta aproximada, taxa aproximada bruta e ajustada por idade* por milhão de crianças e adolescentes com registro nos serviços pesquisados, Rio Grande do Sul, 1980 a 2008

Ano	Número de casos registrados					Taxa aproximada por milhão					Bruta	Ajustada*
	0 a 4	5 a 9	10 a 14	15 a 20	0 a 20	0 a 4	5 a 9	10 a 14	15 a 20			
1980	4	2	3	1	10	4,59	2,48	3,56	1,12	2,93	3,05	
1981	8	3	1	1	13	9,23	3,68	1,19	1,14	3,83	4,21	
1982	4	3	0	3	10	4,60	3,62	0,00	3,46	2,93	3,06	
1983	6	2	1	0	9	6,88	2,37	1,17	0,00	2,62	2,92	
1984	8	1	1	0	10	9,14	1,17	1,16	0,00	2,90	3,30	
1985	9	6	1	0	16	10,25	6,91	1,15	0,00	4,62	5,06	
1986	5	5	5	1	16	5,68	5,67	5,72	1,19	4,60	4,68	
1987	9	3	1	2	15	10,19	3,35	1,13	2,41	4,30	4,69	
1988	14	7	1	2	24	15,80	7,71	1,13	2,43	6,85	7,47	
1989	14	11	7	4	36	15,75	11,96	7,83	4,89	10,23	10,58	
1990	15	14	7	6	42	16,83	15,02	7,78	7,40	11,88	12,22	
1991	32	18	10	4	64	35,77	19,02	11,03	4,98	18,02	19,09	
1992	19	10	5	3	37	22,54	11,27	5,46	3,56	10,61	11,61	
1993	34	16	6	8	64	37,04	16,49	6,46	9,71	17,57	18,87	
1994	29	21	10	8	68	31,24	21,40	10,64	9,60	18,47	19,28	
1995	30	13	10	8	61	31,97	13,10	10,53	9,50	16,39	17,37	
1996	20	7	13	6	46	23,62	7,92	13,64	6,75	12,88	13,65	
1997	22	14	10	11	57	25,63	15,64	10,36	12,22	15,75	16,68	
1998	31	20	9	7	67	35,72	22,10	9,22	7,69	18,31	20,04	
1999	27	23	14	11	75	30,77	25,14	14,20	11,96	20,28	21,40	
2000	44	24	13	12	93	51,43	27,05	14,25	12,42	25,68	28,19	
2001	39	24	12	10	85	45,02	26,73	13,00	10,22	23,19	25,41	
2002	32	22	16	9	79	36,57	24,27	17,17	9,11	21,35	22,95	
2003	33	27	19	16	95	37,33	29,49	20,19	16,04	25,42	26,72	
2004	33	22	16	10	81	36,96	23,79	16,84	9,93	21,46	23,06	
2005	36	28	14	15	93	39,42	29,62	14,42	14,57	24,10	25,76	
2006	37	35	12	11	95	40,05	36,62	12,23	10,57	24,35	26,30	
2007	30	15	15	10	70	38,49	17,11	16,74	10,86	20,16	22,03	
2008	16	10	7	8	41	22,06	11,81	8,09	8,97	12,31	13,41	
Total	640	406	239	187	1472							

*População padrão mundial, modificada por Doll, 1966²⁹⁹.

Considerando a evolução dos registros de LLA e a população residente no Rio Grande do Sul (Tabela 8), foram calculadas as taxas aproximadas de LLA, estratificadas por faixa de idade e para todos os anos investigados (Figura 7).

Pode-se observar que, para todas as faixas idade, ocorre um aumento nos valores calculados. Entretanto, esse comportamento é justificado em função dos avanços na melhoria da qualidade dos registros dos serviços estudados e coincidente com o grande progresso alcançado no tratamento da LLA na infância e adolescência, o que não indica um aumento no número de casos de leucemia mas a maior procura para tratar em centros de referência.

Figura 7 – Evolução das taxas aproximadas dos casos de LLA registradas nos serviços pesquisados no Rio Grande do Sul, 1980 a 2008, por faixas de idade.

Para evidenciar o que vem acontecendo nos últimos dez anos, pode-se observar a Figura 8.

Assim, quando se considerou a evolução desses registros durante os últimos dez anos, não foi observada tendência linear significativa, tanto na taxa bruta aproximada ($p = 0,16$) quanto na taxa ajustada aproximada ($p = 0,17$), indicando que esses valores vêm se mantendo constante ao longo do período.

Figura 8 – Evolução das taxas aproximadas dos casos de LLA registradas nos serviços pesquisados no Rio Grande do Sul, 1999 a 2008, por faixas de idade.

A Tabela 9 sumariza esses resultados considerando as faixas de idade e os períodos estudados.

Tabela 9 – Frequência absoluta aproximada, taxa aproximada bruta e ajustada por idade* por milhão de crianças e adolescentes, Rio Grande do Sul, por período considerado de 1980 a 2008

Períodos	Número de casos registrados					Taxa aproximada por milhão					
	0 a 4	5 a 9	10 a 14	15 a 20	0 a 20	0 a 4	5 a 9	10 a 14	15 a 20	Bruta	Ajustada*
1980-83	22	10	5	5	26	8,43	4,02	1,96	1,92	4,10	4,41
1984-88	45	22	9	5	70	10,22	4,99	2,06	1,19	4,66	5,04
1989-93	114	69	35	25	175	25,70	14,82	7,70	6,10	13,70	14,52
1994-98	132	75	52	40	222	29,73	16,10	10,87	9,14	16,38	17,45
1999-03	175	120	74	58	314	40,15	26,54	15,77	11,96	23,18	24,92
2004-08	152	110	64	54	266	43,31	29,71	16,85	13,51	25,32	27,25
Total	640	406	239	187	1472						

*População padrão mundial modificada por Doll, 1966²⁹⁹.

A seguir apresenta-se, na Tabela 10, a distribuição absoluta e relativa dos registros encontrados nos serviços, por períodos, segundo as principais variáveis consideradas, além de algumas características descritivas para as variáveis contínuas (idade e tempo de seguimento).

Também se pode observar a significância estatística (valor p) das associações investigadas.

Pode-se observar que o maior percentual de registros de pacientes com LLA entre crianças de 0 a 4 anos, ocorreu no período de 1999 a 2003 (27,34%). Nesse mesmo período observa-se também o maior percentual para o gênero masculino (29,53%), para a raça branca (27,67%) e residência na região urbana (30,93%).

Considerando-se todos os pacientes, observou-se um percentual de óbitos igual a (23,54%) no período de 1999 a 2003. O período com o maior percentual de

pacientes protocolados (25,00%) foi de 2004 a 2008, e o maior percentual de pacientes classificados como alto risco (34,76%) ocorreu no período de 2004 a 2008.

Considerando os períodos analisados, observa-se que o percentual de remissão após primeira indução foi 92,60%.

Tabela 10 – Frequência absoluta e relativa aproximada de registros de pacientes de 0 a 20 anos no Rio Grande do Sul, segundo o período considerado, de 1980 a 2008

Variável	1980-83	1984-88	1989-93	1994-98	1999-03	2004-08	p
Idade (anos)							
Média (EP)	7,02 (0,80)	6,00 (0,50)	6,87 (0,31)	7,44 (0,30)	7,69 (0,25)	7,72 (0,26)	0,04**
Faixas de idade							
0 a 4 (n=640)	22 (3,44)	45 (7,03)	114 (17,81)	132 (20,63)	175 (27,34)	152 (23,75)	0,45*
5 a 9 (n=406)	10 (2,46)	22 (5,42)	69 (17,00)	75 (18,47)	120 (29,56)	110 (27,09)	
10 a 14 (n=239)	5 (2,09)	9 (3,77)	35 (14,64)	52 (21,76)	74 (30,96)	64 (26,78)	
15 a 19 (n=187)	5 (2,67)	5 (2,67)	25 (13,37)	40 (21,39)	58 (31,02)	54 (28,88)	
Gênero							
Masculino (n=833)	29 (3,48)	43 (5,16)	133 (15,97)	171 (20,53)	246 (29,53)	211 (25,33)	0,58*
Feminino (n=639)	13 (2,03)	38 (5,95)	110 (17,21)	128 (20,03)	181 (28,33)	169 (26,45)	
Raça							
Branca (n=1066)	42 (3,94)	72 (6,75)	170 (15,95)	217 (20,36)	295 (27,67)	270 (25,33)	0,20*
Não-branca (n=51)	0 (0,00)	1 (1,96)	5 (9,80)	11 (21,57)	20 (39,22)	14 (27,45)	
Região							
Urbana (n=889)	13 (1,46)	46 (5,17)	130 (14,62)	180 (20,25)	275 (30,93)	245 (27,56)	< 0,01*
Rural (n=169)	4 (2,37)	23 (13,61)	25 (14,79)	36 (21,30)	39 (23,08)	42 (24,85)	
Situação							
Óbitos (n=446)	32 (7,17)	37 (8,30)	101 (22,65)	105 (23,54)	105 (23,54)	66 (14,80)	< 0,001*
Sobreviventes (n=786)	10 (1,27)	41 (5,22)	105 (13,36)	140 (17,81)	244 (31,04)	246 (31,30)	
Tempo médio de seguimento (EP)							
Óbitos	2,10 (0,53)	3,44 (0,62)	2,83 (0,27)	2,25 (0,22)	1,89 (0,18)	1,34 (0,13)	< 0,001**
Sobreviventes	22,60 (1,00)	17,44 (0,96)	12,37 (0,48)	9,39 (0,31)	6,16 (0,12)	2,23 (0,08)	< 0,001**
Protocolo							
Sim (n=460)	24 (5,22)	53 (11,52)	78 (16,92)	77 (16,74)	113 (24,57)	115 (25,00)	<0,001*
Não (n=821)	18 (2,19)	27 (3,29)	136 (16,57)	176 (21,44)	251 (30,57)	213 (25,94)	
Risco							
Básico (n=340)	20 (5,88)	36 (10,59)	60 (17,65)	65 (19,12)	84 (24,71)	75 (22,06)	<0,001*
Intermediário (n=105)	0 (0,00)	1 (0,95)	23 (21,90)	23 (21,90)	40 (38,10)	18 (17,14)	
Alto (n=443)	2 (0,45)	25 (5,64)	55 (12,42)	64 (14,45)	143 (32,28)	154 (34,76)	
Recidiva							
Sim (n=397)	21 (5,29)	31 (7,81)	99 (24,94)	98 (24,69)	95 (23,93)	53 (13,35)	<0,001*
Não (n=741)	11 (1,48)	45 (6,07)	93 (12,55)	127 (17,14)	227 (30,63)	238 (32,12)	

EP = erro padrão; *: nível de significância estatística (teste do Qui-quadrado); **ANOVA classificação simples.

4.1 Análise de sobrevida livre de eventos e sobrevida global para todos os participantes do estudo, considerando as principais variáveis investigadas.

4.1.1 Análise de sobrevida acumulada livre de eventos e de sobrevida global acumulada por meio da técnica de Kaplan-Meier

O tempo médio de sobrevida livre de evento ($\pm$ erro padrão) foi igual a $4,55 \pm 0,15$ anos ($P_{75\%} = 0,76 \pm 0,10$ anos).

A sobrevida acumulada livre de evento ($\pm$ erro padrão), para toda a população pesquisada, foi $72,21 \pm 1,35\%$ em um ano, $57,27 \pm 1,57\%$ em cinco anos e $36,74 \pm 3,37\%$ ao final do período estudado (Figura 9).

Figura 9 – Sobrevida livre de evento acumulada da população registrada nos serviços estudados, Rio Grande do Sul, 1980 a 2008.

O tempo médio de sobrevida global ($\pm$ erro padrão) foi igual a $5,36 \pm 0,15$ anos ($P_{75\%} = 2,31 \pm 0,013$ anos).

A sobrevida acumulada ($\pm$ erro padrão) para toda a população pesquisada foi $86,34 \pm 0,99\%$ em um ano, $63,73 \pm 1,49\%$ em cinco anos e $52,62 \pm 2,24\%$ ao final do período (Figura 10).

Figura 10 – Sobrevida global acumulada da população registrada nos serviços estudados, Rio Grande do Sul, 1980 a 2008.

4.1.2 Análise de sobrevida livre de evento acumulada e de sobrevida global acumulada segundo o gênero masculino (M) e feminino (F)

O tempo médio de sobrevida livre de evento ($\pm$ erro padrão) para o gênero masculino foi igual a $4,25 \pm 0,18$ anos ($P_{75\%} = 0,73 \pm 0,11$ anos; $P_{50\%} = 8,26 \pm 1,33$ anos) enquanto que, para o feminino, foi $4,93 \pm 0,26$ anos ($P_{75\%} = 0,79 \pm 0,19$ anos; $P_{50\%} = 15,33 \pm 2,49$ anos).

Foi observada diferença significativa na sobrevida livre de evento segundo o gênero masculino e feminino ($p = 0,02$).

Para o gênero masculino, a sobrevida acumulada ($\pm$ erro padrão) foi $71,41 \pm 1,82\%$ em um ano, $54,15 \pm 2,12\%$ em cinco anos e $29,35 \pm 5,70\%$ ao final do período.

Considerando o gênero feminino, a sobrevida acumulada ($\pm$ erro padrão) foi $73,24 \pm 2,01\%$ em um ano, $61,44 \pm 2,31\%$ em cinco anos e $43,93 \pm 4,35\%$ ao final do período (Figura 11).

Figura 11 – Sobrevida livre de evento acumulada da população registrada nos serviços estudados, por gênero, Rio Grande do Sul, 1980 a 2008.

O tempo médio de sobrevida global ($\pm$ erro padrão) para o gênero masculino foi igual a $5,17 \pm 0,18$ anos ($P_{75\%} = 2,26 \pm 0,31$ anos), enquanto que, para o feminino, foi igual a $5,61 \pm 0,24$ anos ($P_{75\%} = 2,35 \pm 0,31$ anos).

Não foi observada diferença significativa na sobrevida global segundo o gênero masculino e feminino ($p = 0,25$).

Para o gênero masculino, a sobrevida acumulada ($\pm$ erro padrão) foi $86,07 \pm 1,33\%$ em um ano, $62,67 \pm 1,99\%$ em cinco anos e $49,42 \pm 3,15\%$ ao final do período. Para o gênero feminino, a sobrevida acumulada ($\pm$ erro padrão) foi $86,94 \pm 1,49\%$ em um ano, $65,14 \pm 2,24\%$ em cinco anos e $56,49 \pm 3,15\%$ ao final do período (Figura 12).

Figura 12 – Sobrevida global acumulada da população registrada nos serviços estudados, por gênero, Rio Grande do Sul, 1980 a 2008.

4.1.3 Análise de sobrevida livre de evento e de sobrevida global acumulada segundo a raça branca (B) e não-branca (NB)

O tempo médio de sobrevida livre de evento ($\pm$ erro padrão) para a raça branca foi igual a $4,72 \pm 0,16$ anos ($P_{75\%} = 0,96 \pm 0,14$ anos; $P_{50\%} = 11,31 \pm 1,82$ anos) enquanto que, para os não-brancos, foi igual a $3,97 \pm 0,62$ anos ($P_{75\%} = 0,74 \pm 0,29$ anos; $P_{50\%} = 8,26 \pm 0,01$ anos).

Não foi observada diferença significativa na sobrevida livre de evento de acordo com a raça branca e não-branca ($p = 0,33$).

Para a raça branca, a sobrevida acumulada ($\pm$ erro padrão) foi $74,67 \pm 1,38\%$ em um ano, $59,27 \pm 1,64\%$ em cinco anos e $40,14 \pm 3,49\%$ ao final do período.

Considerando os não-brancos, a sobrevida acumulada ($\pm$ erro padrão) foi $64,72 \pm 6,90\%$ em um ano, $51,58 \pm 7,65\%$ em cinco anos e $46,42 \pm 8,44\%$ ao final do período (Figura 13).

Figura 13 – Sobrevida livre de evento acumulada da população registrada nos serviços estudados, por raça, Rio Grande do Sul, 1981 a 2008.

O tempo médio de sobrevida global ($\pm$ erro padrão) para a raça branca foi igual a $5,28 \pm 0,16$ anos ($P_{75\%} = 2,30 \pm 0,25$ anos) enquanto que, para os não-brancos, foi $5,22 \pm 0,69$ anos ($P_{75\%} = 2,15 \pm 2,41$ anos).

Não foi observada diferença significativa na sobrevida global de acordo com a raça branca e não-branca ($p = 0,94$).

Para a raça branca, a sobrevida acumulada ($\pm$ erro padrão) foi $85,85 \pm 1,08\%$ em um ano, $64,40 \pm 1,60\%$ em cinco anos e $53,40 \pm 2,47\%$ ao final do período. Para os não-brancos, a sobrevida acumulada ($\pm$ erro padrão) foi $84,01 \pm 5,19\%$ em um ano, $70,83 \pm 6,61\%$ em cinco anos e $52,78 \pm 9,43\%$ ao final do período (Figura 14).

Figura 14 – Sobrevida global acumulada da população registrada nos serviços estudados, por raça, Rio Grande do Sul, 1980 a 2008.

4.1.4 Análise de sobrevida livre de evento e de sobrevida global acumulada segundo a região de residência urbana (U) e rural (R)

O tempo médio de sobrevida livre de evento ($\pm$ erro padrão) dos pacientes que residiam na região urbana foi igual a $4,60 \pm 0,16$ anos ($P_{75\%} = 1,11 \pm 0,16$ anos; $P_{50\%} = 13,07 \pm 2,04$ anos) enquanto que, para os da região rural, foi $4,87 \pm 0,49$ anos ($P_{75\%} = 0,50 \pm 0,20$ anos; $P_{50\%} = 4,42 \pm 2,62$ anos).

Em relação à região de residência dos pacientes, urbana ou rural, observa-se diferença significativa na sobrevida livre de evento ($p = 0,04$).

Para a região urbana, a sobrevida livre de evento acumulada ($\pm$ erro padrão) foi $76,24 \pm 1,46\%$ em um ano, $61,76 \pm 1,76\%$ em cinco anos e $36,58 \pm 5,09\%$ ao final do período.

Considerando a região rural, a sobrevida acumulada ($\pm$ erro padrão) foi $69,58 \pm 3,67\%$ em um ano, $49,81 \pm 4,28\%$ em cinco anos e $42,71 \pm 4,74\%$ ao final do período (Figura 15).

Figura 15 – Sobrevida livre de evento acumulada da população registrada nos serviços estudados, por região, Rio Grande do Sul, 1980 a 2008.

O tempo médio de sobrevida global ($\pm$ erro padrão) dos pacientes que residiam na região urbana foi igual a $5,24 \pm 0,16$ anos ($P_{75\%} = 2,99 \pm 0,40$ anos), enquanto que, para os da região rural, foi $5,55 \pm 0,47$ anos ($P_{75\%} = 1,51 \pm 0,45$ anos).

Em relação à região de residência dos pacientes, urbana ou rural, houve diferença significativa na sobrevida global ($p = 0,03$).

Para a região urbana, a sobrevida acumulada ($\pm$ erro padrão) foi $88,35 \pm 1,09\%$ em um ano, $69,00 \pm 1,69\%$ em cinco anos e $58,05 \pm 2,08\%$ ao final do período. Para a região rural, a sobrevida acumulada ($\pm$ erro padrão) foi $80,06 \pm 3,11\%$ em um ano, $55,41 \pm 4,16\%$ em cinco anos e $45,52 \pm 5,32\%$ ao final do período (Figura 16).

Figura 16 – Sobrevida global acumulada da população registrada nos serviços estudados, por região, Rio Grande do Sul, 1980 a 2008.

4.1.5 Análise de sobrevida livre de evento e de sobrevida global acumulada segundo o período considerado: 1980-83 (1), 1984-88 (2), 1989-93 (3), 1994-98 (4), 1999-03 (5) e 2004-08 (6)

O tempo médio de sobrevida livre de evento ($\pm$ erro padrão) de 1980-83 foi igual a $7,65 \pm 1,77$ anos ($P_{75\%} = 0,14 \pm 0,15$ anos; $P_{50\%} = 1,07 \pm 1,29$ anos); de 1984-88 foi $9,35 \pm 1,02$ anos ($P_{75\%} = 0,65 \pm 0,33$ anos; $P_{50\%} = 13,07 \pm 6,64$ anos); de 1989-93 foi $6,00 \pm 0,47$ anos ($P_{75\%} = 0,37 \pm 0,08$ anos; $P_{50\%} = 2,64 \pm 2,59$ anos); de 1994-98 foi $5,43 \pm 0,32$ anos ($P_{75\%} = 0,54 \pm 0,14$ anos; $P_{50\%} = 8,85 \pm 1,55$ anos); de 1999-03 foi $4,18 \pm 0,16$ anos ($P_{75\%} = 1,15 \pm 0,33$ anos) e de 2004-08 foi $1,75 \pm 0,07$ anos ($P_{75\%} = 0,76 \pm 0,10$ anos; $P_{50\%} = 10,07 \pm 1,26$ anos).

Foi observada diferença significativa na sobrevida livre de evento ($p < 0,01$) entre os períodos considerados.

Analisando-se as curvas duas a duas (Figura 17), verificou-se diferença significativa entre as curvas de sobrevida livre de eventos dos períodos 1 e 2 ($p = 0,05$), 1 e 5 ($p < 0,01$), 1 e 6 ($p < 0,01$), 2 e 6 ($p=0,04$), 3 e 5 ($p < 0,01$), 3 e 6 ($p < 0,01$), além de 4 e 6 ($p < 0,01$).

Figura 17 – Sobrevida livre de evento acumulada da população registrada nos serviços estudados, por período, Rio Grande do Sul, 1980 a 2008.

Para 1980-83, a sobrevida livre de eventos acumulada ($\pm$ erro padrão) foi 53,12 $\pm$ 8,82% em um ano, 37,50 $\pm$ 8,56% em cinco anos e 25,00 $\pm$ 7,65% ao final do estudo.

De 1984-88, a sobrevida livre de eventos acumulada ($\pm$ erro padrão) foi 71,82 $\pm$ 5,21% em um ano, 54,03 $\pm$ 5,81% em cinco anos e 40,60 $\pm$ 6,33% ao final do seguimento.

No período de 1989-93, a sobrevida livre de eventos ($\pm$ erro padrão) foi 62,34 $\pm$ 3,58% em um ano, 46,29 $\pm$ 3,70% em cinco anos e 26,89 $\pm$ 6,62% ao final do estudo.

Considerando 1994-98, a sobrevida livre de eventos acumulada ($\pm$ erro padrão) foi $68,56 \pm 3,14\%$ em um ano, $55,73 \pm 3,39\%$ em cinco anos e $32,21 \pm 8,06\%$ ao final do seguimento.

Para 1999-03, a sobrevida livre de eventos acumulada ($\pm$ erro padrão) foi $76,55 \pm 2,37\%$ em um ano, $60,56 \pm 2,77\%$ em cinco anos e $51,32 \pm 4,83\%$ ao final do estudo e no período de 2004-08 a sobrevida livre de eventos acumulada ($\pm$ erro padrão) foi $78,69 \pm 2,50\%$ em um ano, $69,50 \pm 3,28\%$ em cinco anos, permanecendo a mesma até o fim do seguimento.

O tempo médio de sobrevida global ($\pm$ erro padrão) de 1980-83 foi igual a $6,98 \pm 1,44$ anos ($P_{75\%} = 0,09 \pm 0,24$ anos; $P_{50\%} = 2,19 \pm 0,74$ anos); de 1984-88 foi $10,80 \pm 0,99$ anos ($P_{75\%} = 2,30 \pm 0,93$ anos); de 1989-93 foi $7,69 \pm 0,43$ anos ($P_{75\%} = 2,23 \pm 0,39$ anos); de 1994-98 foi $6,33 \pm 0,30$ anos ($P_{75\%} = 1,72 \pm 0,34$ anos); de 1999-03 foi $4,88 \pm 0,14$ anos ($P_{75\%} = 3,19 \pm 1,04$ anos); e de 2004-08 foi $2,04 \pm 0,07$ anos ($P_{75\%} = 2,85 \pm 0,45$ anos).

Foi observada diferença significativa na sobrevida global ($p < 0,001$) entre os períodos considerados (Figura 18). Analisando-se as curvas duas a duas, verificou-se que isso se deve à diferença entre a curva de sobrevida do período 1 e cada uma das curvas: 2, 3, 4, 5 e 6 ($p < 0,001$). ; da diferença da curva dos períodos ($p < 0,001$), além da curva dos períodos 4 e 5 ($p < 0,01$).

Figura 18 – Sobrevida global acumulada da população registrada nos serviços estudados, por período, Rio Grande do Sul, 1980 a 2008.

Para 1980-83, a sobrevida acumulada ($\pm$ erro padrão) foi $61,90 \pm 7,49\%$ em um ano, $30,95 \pm 7,13\%$ em cinco anos e $23,81 \pm 6,57\%$ ao final do estudo.

De 1984-88, a sobrevida acumulada ($\pm$ erro padrão) foi $84,45 \pm 4,12\%$ em um ano, $63,46 \pm 5,51\%$ em cinco anos e $50,51 \pm 5,87\%$ ao final do seguimento.

No período de 1989-93, a sobrevida acumulada ($\pm$ erro padrão) foi $87,26 \pm 2,33\%$ em um ano, $58,13 \pm 3,49\%$ em cinco anos e $46,85 \pm 4,03\%$ ao final do estudo.

Considerando 1994-98, a sobrevida acumulada ($\pm$ erro padrão) foi $83,91 \pm 2,36\%$ em um ano, $61,16 \pm 3,18\%$ em cinco anos e $54,32 \pm 3,36\%$ ao final do seguimento.

Para 1999-03, a sobrevida acumulada ($\pm$ erro padrão) foi $88,81 \pm 1,69\%$ em um ano, $71,55 \pm 2,45\%$ em cinco anos e $64,44 \pm 3,56\%$ ao final do estudo, e no período

de 2004-08, a sobrevida acumulada ($\pm$ erro padrão) foi $88,88 \pm 1,86\%$ em um ano, $56,94 \pm 8,77\%$ em cinco anos, permanecendo a mesma até o fim do seguimento.

4.1.6 Análise de sobrevida livre de evento e de sobrevida global acumulada segundo a faixa de idade (anos): 0 a 4 (1), 5 a 9 (2), 10 a 14 (3) e 15 a 20 (4)

O tempo médio de sobrevida livre de evento ($\pm$ erro padrão), para os pacientes diagnosticados com 0 a 4 anos, foi igual a $5,14 \pm 0,24$ anos ($P_{75\%} = 1,16 \pm 0,23$ anos; $P_{50\%} = 12,27 \pm 1,82$ anos); com 5 a 9 anos foi $4,92 \pm 0,28$ anos ($P_{75\%} = 1,30 \pm 0,38$ anos; $P_{50\%} = 15,33 \pm 3,20$ anos); com 10 a 14 foi $3,64 \pm 0,37$ anos ($P_{75\%} = 0,43 \pm 0,11$ anos; $P_{50\%} = 3,08 \pm 0,89$ anos) e, com 15 a 20 anos, foi $2,47 \pm 0,32$ anos ($P_{75\%} = 0,28 \pm 0,06$ anos; $P_{50\%} = 1,03 \pm 0,59$ anos).

Foi observada diferença significativa na sobrevida livre de evento ($p < 0,001$) entre as faixas de idade consideradas (Figura 19). Analisando-se as curvas duas a duas, verificou-se diferença significativa entre as curvas de sobrevida das faixas 1 e 3 ($p < 0,01$), 1 e 4 ($p < 0,001$), 2 e 3 ($p < 0,01$), além da 2 e 4 ($p < 0,001$)

Para os pacientes de 0 a 4 anos, a sobrevida livre de eventos acumulada ($\pm$ erro padrão) foi $77,02 \pm 1,90\%$ em um ano, $62,78 \pm 2,28\%$ em cinco anos e $37,26 \pm 4,90\%$ ao final do período.

De 5 a 9 anos, a sobrevida livre de eventos acumulada ($\pm$ erro padrão) foi $77,77 \pm 2,31\%$ em um ano, $62,43 \pm 2,84\%$ em cinco anos e $38,76 \pm 7,02\%$ ao final do período.

Para os pacientes de 10 a 14 anos, a sobrevida livre de eventos acumulada ($\pm$ erro padrão) foi $62,85 \pm 3,77\%$ em um ano, $44,66 \pm 4,16\%$ em cinco anos e $39,95 \pm 4,94\%$ ao final do período.

Entre os que foram diagnosticados com 15 a 20 anos, a sobrevida livre de eventos acumulada ($\pm$ erro padrão) foi $50,81 \pm 4,53\%$ em um ano, $37,98 \pm 4,72\%$ em cinco anos e $35,87 \pm 4,91\%$ ao final do período.

Figura 19 – Sobrevida livre de evento acumulada da população registrada nos serviços estudados, por faixa de idade, Rio Grande do Sul, 1980 a 2008.

O tempo médio de sobrevida global ($\pm$ erro padrão), para os pacientes diagnosticados com 0 a 4 anos, foi igual a $6,02 \pm 0,24$ anos ($P_{75\%} = 3,36 \pm 0,42$ anos); com 5 a 9 anos foi $5,71 \pm 0,27$ anos ($P_{75\%} = 3,36 \pm 0,62$ anos).; com 10 a 14 foi $4,42 \pm 0,33$ anos ($P_{75\%} = 1,46 \pm 0,28$ anos; $P_{50\%} = 6,80 \pm 1,52$ anos) e, com 15 a 20 anos, foi $3,31 \pm 0,33$ anos ($P_{75\%} = 0,90 \pm 0,19$ anos; $P_{50\%} = 2,80 \pm 0,72$ anos).

Foi observada diferença significativa na sobrevida global ($p < 0,001$) entre as faixas de idade consideradas (Figura 20). Analisando-se as curvas duas a duas, verificou-se que a diferença só não foi significativa entre as faixas 1 e 2 ($p = 0,72$).

Figura 20 – Sobrevida global acumulada da população registrada nos serviços estudados, por faixa de idade, Rio Grande do Sul, 1980 a 2008.

Para os pacientes de 0 a 4 anos, a sobrevida acumulada ($\pm$ erro padrão) foi $87,88 \pm 1,41\%$ em um ano, $68,26 \pm 2,17\%$ em cinco anos e $59,15 \pm 2,86\%$ ao final do período.

De 5 a 9 anos, a sobrevida acumulada ($\pm$ erro padrão) foi $92,25 \pm 1,43\%$ em um ano, $70,44 \pm 2,64\%$ em cinco anos e $52,78 \pm 5,59\%$ ao final do período.

Para a faixa de 10 a 14 anos, a sobrevida acumulada ($\pm$ erro padrão) foi 82,21 $\pm$ 2,81% em um ano, 55,51 $\pm$ 3,93% em cinco anos e 43,40 $\pm$ 4,69% ao final do período. Entre os que foram diagnosticados com 15 a 19 anos, a sobrevida acumulada ($\pm$ erro padrão) foi 72,03 $\pm$ 3,81% em um ano, 39,59 $\pm$ 4,63% em cinco anos e 38,07 $\pm$ 4,69% ao final do período.

4.7 Análise de sobrevida livre de evento e sobrevida global acumulada por situação: protocolado (P) ou não-protocolado (NP)

O tempo médio de sobrevida livre de evento ($\pm$ erro padrão) dos pacientes protocolados foi igual a 5,68 $\pm$ 0,30 anos ($P_{75\%} = 1,32 \pm 0,28$ anos); enquanto que, para os não-protocolados, foi 3,81 $\pm$ 0,15 anos ($P_{75\%} = 0,62 \pm 0,09$ anos; $P_{50\%} = 7,48 \pm 1,18$ anos).

Foi observada diferença significativa na sobrevida livre de evento ($p < 0,001$) entre os pacientes protocolados e os não-protocolados (Figura 21).

Considerando os pacientes que foram protocolados, a sobrevida livre de eventos acumulada ($\pm$ erro padrão) foi 76,85 $\pm$ 2,01% em um ano, 62,41 $\pm$ 2,43% em cinco anos e 49,47 $\pm$ 4,15% ao final do período.

Para os não-protocolados, a sobrevida acumulada ($\pm$ erro padrão) foi 69,13 $\pm$ 1,79% em um ano, 53,86 $\pm$ 2,04% em cinco anos e 9,59 $\pm$ 7,99% ao final do estudo.

Figura 21 – Sobrevida livre de evento acumulada da população registrada nos serviços estudados, protocolado ou não-protocolado, Rio Grande do Sul, 1980 a 2008.

O tempo médio de sobrevida global ($\pm$ erro padrão) dos pacientes protocolados foi igual a $6,18 \pm 0,30$ anos ($P_{75\%} = 2,80 \pm 0,38$ anos) enquanto que, para os não-protocolados, foi $4,88 \pm 0,16$ anos ($P_{75\%} = 2,04 \pm 0,22$ anos). Foi observada diferença significativa na sobrevida global ($p = 0,03$) entre os pacientes protocolados e os não-protocolados (Figura 22).

Figura 22 – Sobrevida global acumulada da população registrada nos serviços estudados, protocolado ou não-protocolado, Rio Grande do Sul, 1980 a 2008.

Considerando os pacientes que foram protocolados, a sobrevida acumulada ($\pm$ erro padrão) foi $87,40 \pm 1,56\%$ em um ano, $67,61 \pm 2,36\%$ em cinco anos e $59,03 \pm 3,06\%$ ao final do período. Para os não-protocolados, a sobrevida acumulada ($\pm$ erro padrão) foi $85,88 \pm 1,27\%$ em um ano, $61,43 \pm 1,9\%$ em cinco anos e $47,63 \pm 3,52\%$ ao final do estudo.

4.1.8 Análise de sobrevida acumulada por ocorrência (S) ou não (N) de recidiva

O tempo médio de sobrevida global ($\pm$ erro padrão) dos pacientes recidivados foi igual a $4,40 \pm 0,22$ anos ($P_{75\%} = 1,42 \pm 0,08$ anos; $P_{50\%} = 3,15 \pm 0,25$ anos; $P_{25\%} = 7,42 \pm 1,29$ anos) enquanto que, para os não recidivados, foi $5,80 \pm 0,20$ anos ($P_{90\%} = 0,65 \pm 0,01$ anos).

Em relação à ocorrência ou não de recidiva, encontrou-se diferença significativa na sobrevida global ($p < 0,001$).

Para os pacientes que recidivaram, a sobrevida acumulada ($\pm$ erro padrão) foi $85,89 \pm 1,76\%$ em um ano, $34,71 \pm 2,48\%$ em cinco anos e $14,94 \pm 2,94\%$ ao final do período.

Considerando os pacientes que não recidivaram, sobrevida acumulada ($\pm$ erro padrão) foi $88,19 \pm 1,19\%$ em um ano, $83,58 \pm 1,42\%$ em cinco anos e $83,30 \pm 1,44\%$ ao final do estudo (Figura 23).

Figura 23 – Sobrevida acumulada da população registrada nos serviços estudados, recidivados ou não recidivados, Rio Grande do Sul, 1980 a 2008.

4.1.9 Análise de sobrevida livre de evento e de sobrevida global acumulada por faixa de leucócitos inicial: menos de 20.000/ μ l (1), 20.000 a 50.000/ μ l (2) e mais de 50.000/ μ l (3)

O tempo médio de sobrevida livre de evento ($\pm$ erro padrão) dos pacientes com contagem inicial de leucócitos inferior a 20.000/ μ l foi igual a $4,78 \pm 0,19$ anos ($P_{75\%} = 1,22 \pm 0,18$ anos; $P_{50\%} = 12,27 \pm 2,28$ anos); com valores de 20.000 a 50.000/ μ l, foi $4,88 \pm 0,46$ anos ($P_{75\%} = 0,75 \pm 0,18$ anos; $P_{50\%} = 15,33 \pm 3,59$ anos) e, com mais de 50.000/ μ l, foi $3,70 \pm 0,37$ anos ($P_{75\%} = 0,31 \pm 0,08$ anos; $P_{50\%} = 3,12 \pm 2,98$ anos).

Foi observada diferença significativa na sobrevida livre de evento ($p < 0,01$) entre as faixas de leucócitos consideradas (Figura 24). Analisando-se as curvas duas a duas, verificou-se diferença significativa entre as curvas das faixas 1 e 3 ($p < 0,01$), além das 2 e 3 ($p = 0,02$).

Para os pacientes que apresentaram contagem inicial de leucócitos inferior a 20.000/ μ l, a sobrevida acumulada ($\pm$ erro padrão) foi $76,91 \pm 1,59\%$ em um ano, $60,86 \pm 1,95\%$ em cinco anos e $43,68 \pm 3,92\%$ ao final do período.

Considerando os que apresentaram valores de 20.000 a 50.000/ μ l, a sobrevida acumulada ($\pm$ erro padrão) foi $71,49 \pm 3,93\%$ em um ano, $61,64 \pm 4,38\%$ em cinco anos e $35,32 \pm 12,09\%$ ao final do seguimento.

Entre os pacientes com mais de 50.000/ μ l, a sobrevida acumulada ($\pm$ erro padrão) foi $60,04 \pm 3,88\%$ em um ano, $46,31 \pm 4,15\%$ em cinco anos, e $42,75 \pm 5,14\%$ ao fim do seguimento.

Figura 24 – Sobrevida livre de evento acumulada da população registrada nos serviços estudados, por faixa de contagem de leucócitos inicial, Rio Grande do Sul, 1980 a 2008.

O tempo médio de sobrevida global ($\pm$ erro padrão) dos pacientes com contagem inicial de leucócitos inferior a 20.000/ μ l foi igual a $5,47 \pm 0,18$ anos ($P_{75\%} = 2,91 \pm 0,33$ anos); com valores de 20.000 a 50.000/ μ l, foi $5,23 \pm 0,43$ anos ($P_{75\%} = 2,46 \pm 0,63$ anos) e, com mais de 50.000/ μ l, foi $4,21 \pm 0,34$ anos ($P_{75\%} = 1,02 \pm 0,16$ anos).

Foi observada diferença significativa na sobrevida global ($p < 0,001$) entre as faixas de leucócitos consideradas (Figura 25). Analisando-se as curvas duas a duas, verificou-se que a diferença só não foi significativa entre as curvas das faixas 1 e 2 ($p = 0,98$).

Figura 25 – Sobrevida global acumulada da população registrada nos serviços estudados, por faixa de contagem de leucócitos inicial, Rio Grande do Sul, 1980 a 2008.

Entre os pacientes que apresentaram contagem inicial de leucócitos inferior a 20.000/ μl , a sobrevida acumulada ($\pm$ erro padrão) foi $89,05 \pm 1,14\%$ em um ano, $66,98 \pm 1,87\%$ em cinco anos e $56,12 \pm 3,07\%$ ao final do período.

Para os que apresentaram valores de 20.000 a 50.000/ μl , a sobrevida ($\pm$ erro padrão) foi $82,33 \pm 3,21\%$ em um ano, $68,35 \pm 4,09\%$ em cinco anos e $61,23 \pm 5,64\%$ ao final do seguimento.

Considerando os pacientes com mais de 50.000/ μl , a sobrevida acumulada ($\pm$ erro padrão) foi $75,50 \pm 3,25\%$ em um ano, $53,21 \pm 3,83\%$ em cinco anos e $47,29 \pm 4,18\%$ ao final do estudo.

4.1.10 Análise de sobrevida livre de evento e de sobrevida global acumulada por imunofenótipo: cB (1), Pré-B (2), Pró-B (3), linhagem B (4) e T (5)

O tempo médio de sobrevida livre de evento ($\pm$ erro padrão) dos pacientes com imunofenótipo cB foi igual a $4,37 \pm 0,18$ anos ($P75\% = 2,55 \pm 0,37$ anos); com Pré-B foi $2,68 \pm 0,60$ anos ($P75\% = 2,25 \pm 1,57$ anos); com Pró-B foi $3,02 \pm 0,84$ anos ($P75\% = 0,35 \pm 0,30$ anos; $P50\% = 2,42 \pm 1,45$ anos); com linhagem B foi $3,61 \pm 0,51$ anos ($P75\% = 0,83 \pm 0,73$ anos; $P50\% = 9,89 \pm 3,04$ anos); e com imunofenótipo T foi $3,47 \pm 0,42$ anos ($P75\% = 0,29 \pm 0,10$ anos).

Foi observada diferença significativa ($p < 0,01$) na sobrevida livre de evento entre as curvas de acordo com os imunofenótipos (Figura 26). Analisando-se duas a duas, verificou-se que a diferença foi significativa entre as curvas 1 e 3 ($p = 0,02$) 1 e 5 ($p < 0,001$).

Considerando os pacientes que apresentaram imunofenótipo cB, a sobrevida acumulada ($\pm$ erro padrão) foi $83,95 \pm 1,77\%$ em um ano, $67,41 \pm 2,40\%$ em cinco anos e $51,55 \pm 4,78\%$ ao final do período.

Para os pré-B, a sobrevida acumulada ($\pm$ erro padrão) foi $76,70 \pm 9,16\%$ em um ano, $69,73 \pm 10,65\%$ ao final do período, e para os pró-B, a sobrevida acumulada ($\pm$ erro padrão) foi $62,96 \pm 9,23\%$ em um ano, $44,29 \pm 10,33\%$ em cinco anos, permanecendo igual até o final do seguimento.

Entre os pacientes classificados com linhagem B, a sobrevida acumulada ($\pm$ erro padrão) foi $74,38 \pm 6,67\%$ em um ano, $64,87 \pm 7,86\%$ em cinco anos e $29,92 \pm 21,59\%$ ao final do período, e para os T, a sobrevida acumulada ($\pm$ erro padrão) foi

$57,43 \pm 4,94\%$ em um ano, $52,47 \pm 5,10\%$ em cinco anos, permanecendo igual até o final do estudo.

Figura 26 – Sobrevida livre de evento da população registrada nos serviços estudados, por imunofenótipo, Rio Grande do Sul, 1980 a 2008.

O tempo médio de sobrevida global ($\pm$ erro padrão) dos pacientes com imunofenótipo cB foi igual a $4,96 \pm 0,17$ anos ($P_{75\%} = 5,35 \pm 1,20$ anos); com Pré-B foi $3,66 \pm 0,71$ anos ($P_{75\%} = 8,88 \pm 5,93$ anos; $P_{50\%} = 8,88 \pm 4,56$ anos); com Pró-B foi $3,33 \pm 0,78$ anos ($P_{75\%} = 1,27 \pm 0,52$ anos); com linhagem B foi $4,10 \pm 0,51$ anos ($P_{75\%} = 2,72 \pm 1,28$ anos) e com imunofenótipo T foi $3,99 \pm 0,41$ anos ($P_{75\%} = 1,12 \pm 0,20$ anos).

Foi observada diferença significativa ($p < 0,001$) na sobrevida global entre as curvas de acordo com os imunofenótipos (Figura 27). Analisando-se duas a duas, verificou-se que a diferença só foi significativa entre as curvas 1 e 5 ($p < 0,001$).

Figura 27 – Sobrevida global acumulada da população registrada nos serviços estudados, por imunofenótipo, Rio Grande do Sul, 1980 a 2008.

Para os pacientes que apresentaram imunofenótipo cB, a sobrevida acumulada ($\pm$ erro padrão) foi $93,53 \pm 1,16\%$ em um ano, $75,20 \pm 2,26\%$ em cinco anos e $68,89 \pm 2,82\%$ ao final do período.

Considerando os pré-B, a sobrevida acumulada ($\pm$ erro padrão) foi $91,30 \pm 5,87\%$ em um ano, $80,07 \pm 9,09\%$ em cinco anos e $60,05 \pm 18,63\%$ ao final do período, e para os pró-B, a sobrevida acumulada ($\pm$ erro padrão) foi $78,57 \pm 7,75\%$ em um ano, $48,49 \pm 12,04\%$ em cinco anos, permanecendo igual até o final do seguimento.

Em relação aos pacientes classificados com linhagem B, a sobrevida acumulada ($\pm$ erro padrão) foi $90,50 \pm 4,53\%$ em um ano, $69,83 \pm 7,82\%$ em cinco

anos e $59,85 \pm 9,36\%$ ao final do período, e para os T, a sobrevida acumulada ($\pm$ erro padrão) foi $75,20 \pm 4,23\%$ em um ano, $54,01 \pm 5,16\%$ em cinco anos, permanecendo igual até o final do seguimento.

4.1.11 Análise de sobrevida livre de evento e de sobrevida global acumulada por cariótipo: Diploidia (1), Hiperdiploidia (2), Hipodiploidia (3), Pseudodiploidia (4), Síndrome de Down (5), rearranjo 11q23 (6), Cromossomo Ph+ [t(9;22)] (7), t(12;21) (8) e t(1;19) (9)

O tempo médio de sobrevida livre de evento ($\pm$ erro padrão) dos pacientes com diploidia foi $3,88 \pm 0,24$ anos ($P_{75\%} = 1,24 \pm 0,38$ anos; $P_{50\%} = 15,71 \pm 4,28$ anos); com hiperdiploidia foi $3,61 \pm 0,28$ anos ($P_{75\%} = 1,14 \pm 0,40$ anos; $P_{50\%} = 12,27 \pm 4,00$ anos); com hipodiploidia foi $3,17 \pm 0,74$ anos ($P_{75\%} = 0,51 \pm 0,20$ anos; $P_{50\%} = 4,42 \pm 3,74$ anos); com pseudodiploidia foi $4,05 \pm 0,46$ anos ($P_{75\%} = 1,01 \pm 1,14$ anos; $P_{50\%} = 9,09 \pm 2,64$ anos); com SD foi $3,02 \pm 0,85$ anos ($P_{75\%} = 0,08 \pm 0,03$ anos; $P_{50\%} = 1,30 \pm 1,29$ anos; $P_{25\%} = 10,07 \pm 4,81$ anos); com rearranjo envolvendo o cromossomo 11 região q23, 11q23, foi $2,19 \pm 0,76$ anos ($P_{75\%} = 0,16 \pm 0,19$ anos; $P_{50\%} = 1,12 \pm 0,49$ anos); com cromossomo Ph+ [t(9;22)] foi $0,88 \pm 0,23$ anos ($P_{75\%} = 0,13 \pm 0,15$ anos; $P_{50\%} = 0,48 \pm 0,21$ anos; $P_{25\%} = 1,15 \pm 0,43$ anos); com t(12;21) foi $5,22 \pm 0,77$ anos ($P_{75\%} = 3,11 \pm 3,29$ anos; $P_{50\%} = 13,07 \pm 3,44$ anos); e com t(1;19) foi $2,29 \pm 0,68$ anos ($P_{75\%} = 0,75 \pm 0,29$ anos; $P_{50\%} = 1,27 \pm 0,66$ anos).

Foi observada diferença significativa ($p < 0,001$) na sobrevida livre de evento entre as curvas de acordo com os cariótipos (Figura 28). Analisando-se as curvas

duas a duas, verificou-se que a curva 7 não foi significativamente diferente apenas da 5 ($p = 0,10$) e da 6 ($p = 0,09$). Observou-se que a curva 5 diferiu da 1, 2, e 4 ($p < 0,01$) e a 2 diferiu da 5 ($p < 0,01$), 6 ($p = 0,05$), além da 7 ($p < 0,001$). Do mesmo modo, a curva 8 foi significativamente diferente da 3 ($p = 0,05$), 5 ($p < 0,01$), 6 ($p < 0,01$) e 7 ($p < 0,001$).

Para os pacientes que apresentaram cariótipo diplóide, a sobrevida livre de evento ($\pm$ erro padrão) foi $77,06 \pm 2,80\%$ em um ano, $63,72 \pm 3,43\%$ em cinco anos e $26,71 \pm 19,07\%$ ao final do período.

Considerando a hiperploidia, a sobrevida livre de evento ($\pm$ erro padrão) foi $75,67 \pm 3,23\%$ em um ano, $61,33 \pm 3,95\%$ em cinco anos e $44,76 \pm 9,52\%$ ao final do seguimento.

Em relação à hipodiploidia, a sobrevida livre de evento ($\pm$ erro padrão) foi $64,28 \pm 9,05\%$ em um ano, $46,17 \pm 10,31\%$ em cinco anos, e $23,09 \pm 17,12\%$ ao final do estudo.

Para os pacientes classificados com pseudodiploidia, a sobrevida livre de evento ($\pm$ erro padrão) foi $76,36 \pm 4,87\%$ em um ano, $64,52 \pm 5,85\%$ em cinco anos e $26,89 \pm 12,97\%$ ao final do seguimento.

Considerando os casos de SD, a sobrevida livre de evento ($\pm$ erro padrão) foi $51,72 \pm 9,28\%$ em um ano, $28,02 \pm 8,73\%$ em cinco anos e $18,68 \pm 9,59\%$ ao final do seguimento.

Para o rearranjo 11q23, a sobrevida livre de evento ($\pm$ erro padrão) foi $58,33 \pm 14,23\%$ em um ano e $29,17 \pm 13,87\%$ em cinco anos, permanecendo a mesma ao final do estudo.

Em relação ao cromossomo Ph+ [t(9;22)], a sobrevida livre de evento ($\pm$ erro padrão) foi $34,19 \pm 9,39\%$ em um ano e $9,97 \pm 6,51\%$ em cinco anos, permanecendo a mesma ao final do seguimento.

Para t(12;21), a sobrevida livre de evento ($\pm$ erro padrão) foi $89,87 \pm 5,54\%$ em um ano, $74,46 \pm 8,40\%$ em cinco anos, e $41,37 \pm 19,08\%$ ao fim do seguimento, e para t(1;19), a sobrevida livre de evento ($\pm$ erro padrão) foi $56,64 \pm 12,50\%$ em um ano e $42,48 \pm 12,76\%$ em cinco anos, permanecendo a mesma ao final do estudo.

Figura 28 – Sobrevida livre de evento da população registrada nos serviços estudados, por cariótipo, Rio Grande do Sul, 1980 a 2008.

O tempo médio de sobrevida global ($\pm$ erro padrão) dos pacientes com diploidia foi $4,75 \pm 0,24$ anos ($P_{75\%} = 3,88 \pm 0,48$ anos); com hiperdiploidia foi $4,99 \pm 0,31$ anos ($P_{75\%} = 3,62 \pm 1,05$ anos); com hipodiploidia foi $4,31 \pm 0,68$ anos ($P_{75\%} = 2,12 \pm 1,31$ anos); com pseudodiploidia foi $4,98 \pm 0,47$ anos ($P_{75\%} = 2,85 \pm 1,73$ anos); com Síndrome de Down foi $4,26 \pm 0,79$ anos ($P_{75\%} = 0,42 \pm 0,54$ anos; $P_{50\%} = 4,76 \pm 1,76$ anos); com rearranjo 11q23 foi $3,33 \pm 1,11$ anos ($P_{75\%} = 1,27 \pm 0,33$ anos; $P_{50\%} = 2,77 \pm 1,12$ anos); com cromossomo Ph+ [t(9;22)] foi $1,97 \pm 0,35$ anos ($P_{75\%} = 1,00 \pm 0,24$ anos; $P_{50\%} = 1,51 \pm 0,23$ anos; $P_{25\%} = 2,51 \pm 1,13$ anos); com t(12;21) foi $6,24 \pm 0,85$ anos ($P_{75\%} = 16,78 \pm 0,01$ anos) e com t(1;19) foi $4,29 \pm 0,79$ anos ($P_{75\%} = 1,90 \pm 0,53$ anos; $P_{50\%} = 8,88 \pm 4,10$ anos).

Foi observada diferença significativa ($p < 0,001$) na sobrevida global entre as curvas de acordo com os cariótipos (Figura 29).

Analisando-se as curvas duas a duas, verificou-se que a curva 7 não foi significativamente diferente apenas da 5 ($p = 0,11$) e da 6 ($p = 0,30$). Observou-se também que a curva 5 também diferiu da 1, 2, 4 e 8 ($p < 0,01$), e a curva 2 diferiu também da 5 ($p < 0,001$) e da 6 ($p < 0,01$) e da 7 ($p < 0,001$).

Para os pacientes que apresentaram cariótipo diplóide, a sobrevida acumulada ($\pm$ erro padrão) foi $91,22 \pm 1,79\%$ em um ano, $68,52 \pm 3,32\%$ em cinco anos e $52,95 \pm 7,89\%$ ao final do período.

Para a hiperdiploidia, a sobrevida acumulada ($\pm$ erro padrão) foi $91,35 \pm 2,00\%$ em um ano, $71,24 \pm 3,58\%$ em cinco anos e $62,27 \pm 4,57\%$ ao final do seguimento.

Figura 29 – Sobrevida global acumulada da população registrada nos serviços estudados, por cariótipo, Rio Grande do Sul, 1980 a 2008.

Considerando a hipodiploidia, a sobrevida acumulada ($\pm$ erro padrão) foi $93,55 \pm 4,41\%$ em um ano e $61,99 \pm 9,82\%$ em cinco anos, permanecendo a mesma até o final do estudo.

Para os pacientes classificados com pseudodiploidia, a sobrevida acumulada ($\pm$ erro padrão) foi $89,66 \pm 3,27\%$ em um ano, $72,36 \pm 5,11\%$ em cinco anos e $66,83 \pm 6,05\%$ ao final do seguimento.

Entre os casos de SD, a sobrevida acumulada ($\pm$ erro padrão) foi $71,87 \pm 7,95\%$ em um ano, $48,13 \pm 9,11\%$ em cinco anos e $25,78 \pm 10,30\%$ ao final do seguimento.

Para rearranjo 11q23, a sobrevida acumulada ($\pm$ erro padrão) foi $80,00 \pm 10,33\%$ em um ano e $33,94 \pm 13,23\%$ em cinco anos, permanecendo a mesma ao final do estudo.

Considerando o cromossomo Ph+ [t(9;22)], a sobrevida acumulada ($\pm$ erro padrão) foi $77,60 \pm 8,06\%$ em um ano e $14,39 \pm 8,30\%$ em cinco anos, permanecendo a mesma ao final do seguimento.

Para t(12;21), a sobrevida acumulada ($\pm$ erro padrão) foi $93,33 \pm 4,55\%$ em um ano, $85,18 \pm 6,91\%$ em cinco anos e $79,10 \pm 8,69\%$ ao final do seguimento, e para t(1;19), a sobrevida acumulada ($\pm$ erro padrão) foi $89,41 \pm 7,10\%$ em um ano e $60,54 \pm 11,70\%$ em cinco anos e $38,92 \pm 14,80\%$ ao final do estudo.

4.1.11 Análise de sobrevida livre de evento e de sobrevida global acumulada nas crianças com idade inferior a um ano

Dos 1472 pacientes pesquisados, 36 (2,44%) tinham menos de um ano de idade, sendo a idade média ($\pm$ desvio padrão) igual a $6,36 \pm 0,6$ meses. Desses, 23 (63,89%) eram do gênero feminino, 23 (95,83%) brancos e 18 (81,82%) residiam na região urbana.

Quinze (53,57%) crianças foram tratadas por meio de protocolo e 13 (46,43%) delas receberam tratamento apenas segundo as diretrizes dos protocolos. Entre as crianças, 13 (52,00%) recidivaram e o número de óbitos, ao longo do período estudado, foi igual a 17 (62,96%).

Não foi observada associação significativa entre a situação da criança ao final do estudo (óbito ou censura) e o fato de ter sido protocolado ou não ($p = 0,21$). As

associações da situação da criança com o gênero ($p = 0,10$), raça ($p = 0,50$) e região de residência ($p = 0,91$) não foram significativas.

Também não foi observada associação significativa entre a ocorrência ou não de recidiva considerando se o tratamento da criança foi por protocolo ou não ($p = 0,87$).

A contagem mediana de leucócitos inicial foi igual a $35.900/\mu\text{l}$ ($2.000/\mu\text{l}$ a $1.261.500/\mu\text{l}$) sendo que 11 (37,93%) crianças apresentaram, ao diagnóstico, contagem de leucócitos inferior a $20.000/\mu\text{l}$ e 12 (41,38%) delas apresentaram esse valor superior a $50.000/\mu\text{l}$.

Das 25 (36,11%) crianças que apresentaram classificação de citogenética, 9 (36,00%) eram diplóides, 3 (12,00%) pseudodiplóide, 3 (12,00%) hiperdiploide e 5 (20,00%) apresentavam rearranjo 11q23.

Considerando-se a classificação de imunofenótipo, 6 (46,15%) foram classificadas como cB, 2 (15,38%) eram T, 1 (7,70%) de linhagem B e 3 (23,08%) era pró-B.

Considerando-se a sobrevida livre de evento, o tempo médio ($\pm$ erro padrão) dos pacientes com menos de um ano foi $4,08 \pm 1,33$ anos ($P_{75\%} = 0,30 \pm 0,14$ anos; $P_{50\%} = 0,74 \pm 0,41$ anos).

Na Figura 30, pode-se observar a probabilidade estimada de sobrevida livre de evento ($\pm$ erro padrão), a qual foi igual a $48,00 \pm 9,99\%$ ao final de um ano, $33,25 \pm 9,98\%$ em cinco anos e $14,78 \pm 8,62\%$ ao final do tempo de seguimento.

Figura 30 – Sobrevida acumulada livre de evento de todas as crianças com menos de um ano registradas nos serviços estudados, Rio Grande do Sul, 1980 a 2008.

O tempo médio de sobrevivida livre global ($\pm$ erro padrão) dos pacientes com menos de um ano foi $5,18 \pm 1,28$ anos ($P_{75\%} = 0,53 \pm 0,21$ anos; $P_{50\%} = 3,01 \pm 2,38$ anos).

A probabilidade estimada de sobrevivida ($\pm$ erro padrão) dos pacientes com menos de um ano foi $62,96 \pm 9,29\%$ anos ao final de um ano, $36,73 \pm 9,88\%$ em cinco anos e $29,38 \pm 10,27\%$ ao final do estudo (Figura 31).

Figura 31 – Sobrevida global acumulada de todas as crianças com menos de um ano registradas nos serviços estudados, Rio Grande do Sul, 1980 a 2008.

A seguir são apresentadas as Tabela 11 e Tabela 12 com as sobrevidas livre de evento e a sobrevida global para cada categoria analisada em um ano, cinco anos e ao final do período de estudo.

Tabela 11 – Probabilidade de sobrevida livre de evento segundo as características estudadas

Variável	Até 1 ano (%)	Até 5 anos (%)	Até final (%)	p[*]
Gênero				
Masculino	71,41 (n=422)	54,15 (n=208)	29,35 (n=7)	0,02
Feminino	73,24 (n=338)	61,44 (n=192)	43,93 (n=21)	
Raça				
Branços	74,67 (n=712)	59,27 (n=369)	40,14 (n=22)	0,33
Não brancos	64,72 (n=29)	51,58 (n=18)	46,42 (n=9)	
Região				
Urbana	76,24 (n=618)	61,76 (n=317)	36,58 (n=12)	0,04
Rural	69,58 (n=103)	49,81 (n=54)	42,71 (n=24)	
Períodos				
1980-83	53,12 (n=17)	37,50 (n=12)	25,00 (n=8)	<0,01
1984-88	71,82 (n=53)	54,03 (n=39)	40,60 (n=15)	
1989-93	62,34 (n=113)	46,29 (n=83)	26,89 (n=5)	
1994-98	68,56 (n=149)	55,73 (n=110)	32,21 (n=4)	
1999-03	76,55 (n=244)	60,56 (n=161)	51,32 (n=15)	
2004-08	78,69 (n=184)	69,50 (n=51)	69,50 (n=17)	
Faixas de idade (anos)				
0-4	77,02 (n=363)	62,78 (n=201)	37,26 (n=12)	<0,001
5-9	77,77 (n=242)	62,43 (n=136)	38,76 (n=12)	
10-14	62,85 (n=98)	44,66 (n=45)	39,95 (n=14)	
15-20	50,81 (n=57)	37,98 (n=25)	35,87 (n=17)	
Situação				
Protocolados	76,85 (n=325)	62,41 (n=178)	38,76 (n=12)	<0,001
Não protocolados	69,13 (n=435)	53,86 (n=220)	9,59 (n=1)	
Leucócitos inicial/μl				
Menos 20.000	76,21 (n=519)	60,86 (n=271)	43,68 (n=17)	
20.000-50.000	71,49 (n=89)	61,64 (n=52)	35,32 (n=3)	
Mais 50.000	60,04 (n=92)	46,31 (n=52)	42,75 (n=12)	
Imunofenótipo				
cB	83,95 (n=351)	67,41 (n=174)	51,55 (n=17)	<0,01
Pré-B	76,70 (n=15)	69,73 (n=10)	69,73 (n=10)	
Pró-B	62,96 (n=17)	44,29 (n=8)	44,29 (n=8)	
Linhagem B	74,38 (n=31)	64,87 (n=16)	29,92 (n=2)	
T	57,43 (n=55)	52,47 (n=36)	52,47 (n=36)	
Cariótipo				
Diploidia	77,06 (n=163)	63,72 (n=82)	26,71 (n=1)	<0,01
Hiperdiploidia	75,67 (n=125)	61,33 (n=58)	44,76 (n=5)	
Hipodiploidia	64,28 (n=18)	46,17 (n=8)	23,09 (n=1)	
Pseudodiploidia	76,36 (n=54)	64,52 (n=33)	26,89 (n=2)	
Síndrome de Down	51,72 (n=15)	28,02 (n=7)	18,68 (n=2)	
Rearranjo 11q23	58,33 (n=7)	29,17 (n=3)	29,17 (n=3)	
Cromossomo Ph+	34,19 (n=8)	9,97 (n=2)	9,97 (n=2)	
t(12;21)	89,87 (n=26)	74,46 (n=18)	41,37 (n=2)	
t(1;19)	56,64 (n=8)	42,48 (n=6)	42,48 (n=6)	
Sobrevida livre evento	72,21 (n=760)	57,27 (n=392)	36,74 (n=22)	

*Teste log-rank

Tabela 12 – Probabilidade de sobrevida global acumulada segundo as características estudadas

Variável	Até 1 ano(%)	Até 5 anos(%)	Até final(%)	p[*]
Gênero				
Masculino	86,07 (n=569)	62,67 (n=274)	49,42 (n=27)	0,25
Feminino	86,94 (n=441)	65,14 (n=221)	56,49 (n=32)	
Raça				
Branços	85,85 (n=862)	64,40 (n=422)	53,40 (n=45)	0,94
Não brancos	84,01 (n=40)	70,83 (n=29)	52,78 (n=9)	
Região				
Urbana	88,35 (n=742)	69,00 (n=366)	58,05 (n=29)	0,03
Rural	80,06 (n=126)	55,41 (n=63)	45,52 (n=16)	
Períodos				
1980-83	61,90 (n=26)	30,95 (n=13)	23,81 (n=10)	<0,001
1984-88	84,45 (n=65)	63,46 (n=48)	50,51 (n=27)	
1989-93	87,26 (n=177)	58,13 (n=111)	46,85 (n=23)	
1994-98	83,91 (n=202)	61,16 (n=113)	54,32 (n=73)	
1999-03	88,81 (n=308)	71,55 (n=208)	64,44 (n=30)	
2004-08	88,88 (n=232)	56,94 (n=7)	56,94 (n=7)	
Faixas de idade (anos)				
0-4	87,88 (n=456)	68,26 (n=247)	59,15 (n=54)	<0,001
5-9	92,25 (n=312)	70,44 (n=159)	52,78 (n=13)	
10-14	82,21 (n=148)	55,51 (n=66)	43,40 (n=24)	
15-20	72,03 (n=94)	39,59 (n=29)	38,07 (n=25)	
Situação				
Protocolados	87,40 (n=383)	67,61 (n=203)	59,03 (n=39)	0,03
Não protocolados	85,88 (n=627)	61,43 (n=302)	47,63 (n=21)	
Recidiva				
Sim	85,89 (n=335)	34,71 (n=113)	14,94 (n=8)	<0,001
Não	88,19 (n=602)	83,58 (n=392)	83,30 (n=304)	
Leucócitos inicial/μl				
Menos 20000	89,05 (n=642)	66,98 (n=317)	56,12 (n=31)	<0,001
20.000-50.000	82,33 (n=112)	68,35 (n=71)	61,23 (n=16)	
Mais 50.000	75,50 (n=129)	53,21 (n=70)	47,29 (n=39)	
Imunofenótipo				
cB	93,53 (n=403)	75,20 (n=193)	68,89 (n=73)	<0,001
Pré-B	91,30 (n=21)	80,07 (n=13)	60,05 (n=3)	
Pró-B	78,57 (n=22)	48,49 (n=5)	48,49 (n=5)	
Linhagem B	90,50 (n=36)	69,83 (n=18)	59,85 (n=12)	
T	75,20 (n=77)	54,01 (n=38)	54,01 (n=38)	
Cariótipo				
Diploidia	91,22 (n=218)	68,52 (n=99)	52,95 (n=7)	<0,001
Hiperdiploidia	91,35 (n=173)	71,24 (n=78)	62,27 (n=29)	
Hipodiploidia	93,55 (n=29)	61,99 (n=12)	61,99 (n=12)	
Pseudodiploidia	89,66 (n=75)	72,36 (n=39)	66,83 (n=22)	
Síndrome de Down	71,87 (n=23)	48,13 (n=13)	25,78 (n=3)	
Rearranjo 11q23	80,00 (n=12)	33,94 (n=4)	33,94 (n=4)	
Cromossomo Ph+	77,60 (n=20)	14,39 (n=2)	14,39 (n=2)	
t(12;21)	93,33 (n=28)	85,18 (n=20)	79,10 (n=13)	
t(1;19)	89,41 (n=16)	60,54 (n=10)	38,92 (n=3)	
Sobrevida global	86,34 (n=1009)	63,73 (n=495)	52,62 (n=52)	

*Teste log-rank

4.3 Limitações do estudo

Este é um estudo de coorte retrospectivo, com extenso período de seguimento, no qual podem ter ocorrido perdas de informação ao longo do mesmo, tanto em relação aos pacientes participantes do estudo quanto à ausência de registros nos serviços pesquisados, principalmente nos anos iniciais do seguimento. Além disso, as taxas aproximadas foram obtidas de registros hospitalares, tendo em vista a ausência de informações de base populacional, as quais permitiriam calcular, com maior precisão, os valores da incidência de LLA no Rio Grande do Sul.

Devido a estas características do estudo, torna-se inadequada aplicar com eficiência uma análise multivariada.

5 Discussão

A LLA da infância é a neoplasia mais freqüente que ocorre neste grupo etário. Hoje são alcançados níveis superiores a 80% e, em subgrupos especiais de melhor prognóstico pode atingir resultados de sobrevivência de 90%. Apesar de ser uma neoplasia que representa aproximadamente 0,3% da população com câncer nos Estados Unidos e 10% de todas as leucemias, por vários motivos, despertou a curiosidade dos cientistas como um modelo de neoplasia para a investigação clínica. O fácil acesso para coleta de sangue e medula óssea facilitava a obtenção de amostras para a verificação do diagnóstico e da evolução. Já na década de 1940 era possível identificar uma droga, o Aminopterim, que embora de efeito transitório era capaz de mudar o curso da doença e inclusive produzir remissões completas. Com a evolução dos estudos a LLA tornou-se a primeira neoplasia disseminada a ser curada com o tratamento quimioterápico sistêmico.

Esta doença serviu, também, para implementar o primeiro ensaio clínico e orientar o tratamento de uma neoplasia maligna, sistematicamente controlado sob a forma do que hoje pode ser chamado de um protocolo. Ainda nestes estudos eram criados critérios para avaliar a resposta e a toxicidade³⁰⁴.

A fase mais produtiva de investigação, nos países desenvolvidos com repercussão no aumento substancial da sobrevida destes pacientes e, posteriormente, a formulação do conceito de cura, ocorreu na década de 1970.

Durante algum tempo, dependendo de convicções individuais, a crença na possível cura ou prolongamento da sobrevivência permaneceu como uma verdade a ser confirmada. Aliás, o Dr. Donald Pinkel fundador do conceito da Terapia Total,

com vistas à cura desta doença, refere que um dos atrasos da evolução da cura deveu-se a descrença de muitos profissionais médicos numa época em que já havia evidências para abandonar o tratamento paliativo.

No Brasil este progresso tardou a chegar. Vivemos numa época, no Rio Grande do Sul, em que as drogas eram de difícil aquisição, exceto 6MP e a Pred. Muitas vezes as famílias tinham que importar VCR e MTX. Enfim, durante a década de 1970 alguns pacientes eram tratados em regimes terapêuticos desenvolvidos principalmente nos Estados Unidos. Ressalto como figuras médicas de excepcional interesse, na época, no tratamento da LLA no RS: o Prof. Renato do Rego Failace, Prof^a Fani Job e, em fase um pouco anterior o Prof. Oswaldo K. Ludwig.

Em 1980 surgiu o primeiro grupo cooperativo para tratamento da LLA no Brasil patrocinado pela Sociedade Brasileira de Hematologia.

Com grande entusiasmo um grupo de jovens médicos, inspirados, principalmente, nos trabalhos pioneiros desenvolvidos no SJCRH, tendo alguns recebido treinamento nessa instituição, reuniram-se para organizar um protocolo que pudesse ordenar essa prática de forma mais uniformizada para as crianças do Brasil.

Após um longo tempo de discussões com colegas de várias instituições chegou-se a um consenso para implantar o primeiro protocolo denominado GBTLI-80 cuja sigla significava: Grupo Brasileiro de Tratamento da Leucemia na Infância. Este foi um período muito produtivo, quando se exercitou de maneira racional a arte de discutir, argumentar e justificar as propostas aproveitando o sinergismo das idéias e do conhecimento de vários participantes. Nesse exercício a prática de expressar o “palpite” foi sendo substituída pelo o que hoje chamamos de Medicina Baseada em Evidências. Ficou, desta maneira, entendido que a criação de um protocolo era uma

tarefa longa, participativa que tinha como finalidade principal a boa prática médica procurando não perder, com a justificativa de estar realizando uma pesquisa, os benefícios já conquistados para os pacientes. Ao mesmo tempo, a divulgação dos resultados destas análises seria de inestimável valor tanto para os cientistas envolvidos na elaboração deste trabalho, como para a comunidade científica e leiga.

A administração do GBTLI 80 foi confiada à colega Prof^a Silvia Brandalise que com determinação participou desta tarefa que tanto beneficiou as crianças brasileiras.

Os protocolos iniciais, embora imprimindo um perfil próprio, ainda eram impregnados de idéias surgidas no SJCRH. Já no GBTLI 85 eram incorporados novos conceitos, como o uso da alta dose de Ara C e outras modificações, incluindo a omissão da radioterapia do SNC nos pacientes com risco mais favorável. Embora tenha sido um regime com elevada toxicidade, o patamar da SLE foi comparável aos resultados alcançados em várias instituições do mundo desenvolvido^{193,208,305-307}.

No protocolo 85, 78% das crianças com menos de 50.000 leucócitos/ μ l enquanto 50% das com mais de 100.000/ μ l, ao diagnóstico, permaneciam em RCC ao final da análise. De acordo com a idade 75% dos pacientes entre 18 meses e 10 anos continuavam em RCC aos 6,5 anos em comparação 50% para aqueles abaixo de 18 meses e acima de 10 anos.

A SLE foi de 46% para os lactentes com idade inferior a 1 ano de idade. No GBTLI 85 a mortalidade em remissão foi inaceitavelmente alta (12,3%). Provavelmente relacionada à manutenção intensiva. A adição da alta dose de Ara C na consolidação e a manutenção intensiva aumentou significativamente a SLE para os pacientes de alto risco comparada aos protocolos anteriores ($P=0,0001$). Em relação a

outros estudos internacionais o protocolo de 85 apresentou o início de resultados equivalentes aos melhores observados em outras instituições²⁰⁸.

Dados recentes apresentados no Hemo 2008 Brandalise, S³⁰⁸ relata SLE de 68,4% e 68,2% nos protocolos GBTLI 93 e 99 respectivamente.

Com a divulgação dos excelentes resultados pelo grupo BFM houve uma grande migração, no Brasil, para os regimes deste grupo. No entanto, nos países em desenvolvimento os mesmos índices não têm sido alcançados, inclusive no estado do Rio Grande do Sul.

Embora os estudos do GBTLI revelem SLE na LLA próximos a 70%, não sabemos, no entanto, dados estatísticos em relação à LLA na infância em nosso estado, sob diversos aspectos.

Com uma população maior que 10.000.000 de habitantes cerca de 3.472.875 está representado por pessoas com idade menor ou igual a 20 anos (nativos) segundo registros do IBGE (2007). Esta pesquisa foi dirigida a esse grupo etário.

Como só existe um registro de base populacional na área correspondente a cidade de Porto Alegre (PoA), torna-se impossível avaliar os dados pesquisados baseados nestes registros que é o método mais verdadeiro e exato. A incidência de LLA em PoA, em pacientes com idade menor ou igual a 20 anos, baseado no Registro de Câncer de Base Populacional – RCBP/NIS/SES documentado de 1998-2002 pode ser visto na Tabela 11 a seguir, gentilmente disponibilizada pelo Dr. Paulo Grassi.

Tabela 13 – Casos de incidência por LLA (C421) - Residentes em Porto Alegre entre 1998 e 2002

Nº de casos	ANO				
	1998	1999	2000	2001	2002
Masculino	6	8	10	3	13
Feminino	3	4	6	5	4
Total de casos	9	12	16	8	17

Fonte: Registro de Câncer de Base Populacional RCBP/NIS/SES

A importância do ingresso dos pacientes em protocolos investigacionais pode ser vista, neste estudo, que mostra a superioridade da SG e SLE dos pacientes protocolados. Por outro lado, a manutenção de um protocolo é uma tarefa difícil que exige um alto nível de conhecimento e disponibilidade do grupo dirigente. A educação sistemática da equipe com discussões frequentes é indispensável para antecipar decisões corretivas, muitas vezes fundamentais para a continuidade do tratamento. Tem sido universalmente preocupante a falta de recursos para a manutenção destes grupos que, inclusive, não despertam financeiramente o interesse do serviço público nem a indústria farmacêutica para investimentos à semelhança do que ocorre em relação à Hematologia-Oncologia de adultos. Na LLA da infância e adolescência foi conquistada a elevação dos índices de cura graças ao entusiasmo de uma geração de cientistas que se apaixonou pela possibilidade de curar uma doença de evolução catastrófica, que foi estudada baseada em protocolos de investigação. Durante esta evolução, como pode ser vista na seção deste trabalho destinada as bases de alguns protocolos, ao longo de 40 anos, houve retrocessos em relação à SG que, por vezes, foi melhor em estudos mais antigos do que nos mais modernos. Foi o preço da pesquisa para alcançar patamares mais elevados, mas infelizmente pagos

com vidas. Hoje os níveis de cura desta doença tornaram esta pesquisa clínica mais complexa e com responsabilidade ainda maior. Ao mesmo tempo que devem ser preservados os resultados consolidados a investigação deve ser continuada, não somente para elevar os índices de cura, como também reduzir a ocorrência das complicações precoces e tardias ao longo de muitos anos de expectativa de vida.

Paralelamente, a investigação biológica vem contribuindo para apoiar decisões clínicas. Mesmo em nosso País, a pesquisa básica vem adicionando pequenos incrementos que podem ser traduzidos em benefícios clínicos para estes pacientes. Com o registro de um paciente em protocolo de investigação, o médico se obriga às exigências de cumprimento das etapas de tratamento com maior rigor. Também facilita a avaliação, consultoria, e inclusive, o provimento de drogas indisponíveis em nosso mercado, bem como a provisão de medicamentos faltantes nas instituições brasileiras, fato irresponsavelmente comum, que é constatado com grande frequência.

A melhor evolução de pacientes registrados em protocolos vem sendo observadas há algumas décadas. Meadows et al. (1983) analisaram na área chamada *Greater Delaware Valley* que o tratamento de acordo com a adesão a um protocolo foi associado a uma sobrevida maior em quatro anos de seguimento (60%) comparada ao grupo não protocolado (19%)³⁰⁹.

Stiller e Draper (1989) avaliaram uma população de 4070 crianças com LLA. A sobrevida foi significativamente maior nos pacientes protocolados e registrados no *Medical Research Council*, comparado aos não tratados em protocolos investigacionais. Nos pacientes que receberam tratamento no sistema não

protocolado, a sobrevida foi superior nos centros com admissão de mais de 6 casos por ano³¹⁰.

A filiação a um protocolo, entretanto, deve ser precedida de uma discussão detalhada com os investigadores, para dirimir as dúvidas e avaliar a capacidade de cumprimento da terapia além de verificar as bases racionais de estruturação do estudo, para que, os investigadores depositem a confiança necessária de estar eticamente dispensando o tratamento mais adequado ao paciente e, ao mesmo tempo, contribuindo para a evolução da pesquisa clínica.

Uma análise recente realizada na Índia com o uso do protocolo BFM modificado 76/79 abrangendo 307 crianças com LLA com idade entre 1 e 14 anos mostrou uma SG, SLE e SLD de 59,8%, 56% e 53,9% respectivamente. A idade média foi de 6 anos. Os fatores considerados de mau prognóstico que afetaram a SLE incluíram: resposta pobre a prednisolona, doença resistente e número de leucócitos superior a 20.000/ μ l. A SLE nos pacientes com idade entre 1 e 9 anos, leucócitos inferior a 20.000/ μ l e boa resposta a prednisolona foi de 73,1%.

Dos pacientes analisados 78% apresentavam LLA de linhagem B e 22% classificados como T. Uma alta percentagem de casos com LLA T já havia sido descrita no sul da Índia³¹¹.

Cerca de 10% destes pacientes interromperam o tratamento ou foi perdido o segmento. Devido à reduzida disponibilidade de fundos providos pelo governo decorrente do direcionamento de recursos para outras áreas consideradas prioritárias, estes índices de sobrevivência foram considerados satisfatórios para esses investigadores. No entanto, os resultados são significativamente inferiores aos observados no ocidente³¹².

A falta de aderência aos protocolos, tanto dos pacientes e familiares, como também, da equipe de saúde, pode levar a resultados de sobrevida extremamente pobres, independente da eficácia do regime usado.

Um total de 164 prontuários foi revisado e 97 membros de uma equipe de saúde foram entrevistados em estudo desenvolvido na Indonésia. Foi observado que a maioria da equipe de saúde não tinha conhecimento suficiente sobre o protocolo, a classificação de risco e, até mesmo, sobre a confirmação da administração de medicamentos para o paciente. Cerca de 75% dos profissionais de saúde responsáveis pelos cuidados desses pacientes referiram que os pais nunca modificavam a dose dos medicamento, apesar dos efeitos secundários que são comuns nas crianças tratadas para LLA³¹³.

Um comentário realizado por Scott Howard et al.(2008)³¹⁴ em relação a este trabalho, aponta como exemplo uma coorte de crianças com LLA tratadas em Yogyakarta, Indonésia, com um regime uniforme de quimioterapia que resultou numa SLE de 10% para pacientes com menos recursos e 40% para os considerados prósperos. Para os menos favorecidos, 47% não receberam tratamento adequado por não aceitação ou abandono.

Estes fatos reforçam a opinião do Dr. Donald Pinkel que informalmente referia que a posse de um protocolo não fazia um médico tornar-se especialista, como também, estudar uma carta geográfica não qualificava alguém para ser navegador e, nem a posse de um livro de receitas poderia transformar um cozinheiro em *Chef de Cuisine*.

No estudo aqui apresentado a SLE para a população pesquisada foi de 57,27% $\pm$ 1,57% em cinco anos e 36,74% $\pm$ 3,37% ao final do período estudado.

Estes resultados são comparativamente equivalentes aos da Era 4 do SJCRH correspondente ao período de 1984-1988 quando foi enfatizada a quimioterapia mais intensiva que as convencionais¹⁹⁴.

Estes resultados são inferiores aos alcançados de 1988-1995 de $72\% \pm 1\%$ pelo CCG e foram mais próximos do observado no período de 1983-1988 de $62\% \pm 10\%$. No grupo BFM a SLE em 8 anos elevou-se de 65,8% no estudo BFM 81 para 75,9% no BFM 90. Para os pacientes com resposta precoce adequada a terapia com corticosteróides mais terapia IT SLE atingiu 80%. A avaliação ou resposta aos corticosteróides e quimioterapia IT não foi documentada para os pacientes tratados segundo os protocolos BFM pesquisados para este trabalho²⁰⁰.

No protocolo DFCI 81-01 iniciado em 1981 com um seguimento de 35 meses a SLE foi de $86 \pm 4\%$ e $71 \pm 4\%$ para os pacientes risco standard e alto risco respectivamente¹³⁵. Já no estudo 9501 o valor estimado da SLE para todos os pacientes foi de $82\% \pm 2\%$ ²⁰⁷.

A SLE observada em um serviço de Recife teve elevação progressiva de 32%, 47% e 63% nos períodos de 1980-1989, 1994-1997 e 1997 a 2002 respectivamente, o que correspondeu aos melhores padrões de assistência e o maior provimento de recursos para a serviço³¹⁵.

Na mesma instituição estes índices alcançaram valores de 29% na década de 1980 evoluindo para 75% na era atual³¹⁶.

No RS a avaliação de sobrevida de um grupo de 63 crianças tratadas segundo o protocolo BFM 90 e 95 foi de aproximadamente 50%. Estes dados reforçam a importância de cuidados de suporte e aderência ao tratamento que deve ser observada em países em desenvolvimento²⁹⁷.

A SLE melhorou progressivamente do período de 1980-1983 a 2004-2008 ($p<0,001$). Estes resultados certamente refletem a intensificação da quimioterapia ao longo deste período. Não só os protocolos GBTLI tiveram a quimioterapia intensificada como progressivamente houve um maior ingresso de pacientes alocados em tratamentos do grupo BFM que eram estruturados com fases de intensificação pós indução.

Em relação aos períodos correspondentes a 1989 a 1993 comparado com 1999 a 2003 houve uma elevação da SLE em torno de 15% ($p<0,001$).

Nos períodos de 1994 a 1998 comparado com 1999 a 2003 a elevação da SLE foi de aproximadamente 8% ($p<0,001$).

Durante essas fases foram desenvolvidos os protocolos GBTLI 93 e 99 com diferentes ajustes de fatores de risco e maior intensificação^{208,209,308}.

Foram também tratados pacientes segundo os estudos BFM 90 e 95^{158,198,200}.

Lactentes

Os lactentes em número de 36 representaram 2,44% dos pacientes pesquisados, 53,57% receberam tratamento segundo protocolo e 46,43% foram tratados por diversos regimes. A SLE foi $33,25 \pm 9,98\%$ em cinco anos²¹².

Nos protocolos para lactentes do grupo da Inglaterra a SLE em 4 anos foi superior no protocolo Infant 92 – 33% comparado a 22% no Infant 87. No Infant 92, 67% dos pacientes apresentaram rearranjo 11q23²¹². No protocolo POG 8493 a SLE foi de 28%³¹⁷. Com um seguimento médio de 5 anos a SLE em 50 meses para 23

lactentes foi de $54 \pm 11\%$, o que representou uma significativa melhora comparada a estudos anteriores.

Cerca de 482 lactentes foram registrados no protocolo INTERFANT 99. A SLE em 4 anos atingiu 47% ³¹⁸. No protocolo brasileiro GBTLI 93 a sobrevida para crianças com idade ≤ 1 ano foi de $24\% \pm 0,1\%$ (citado no texto GBTLI 99).

Entre 1984 e 1993, lactentes foram admitidos em número de 99 no CCG-107, 135 no CCG 1883. O índice de RC foi $>95\%$ e a SLE em 4 anos de 33% no CCG-107 e 39% no 1883. Ambos os estudos representaram um avanço comparado aos 22% de SLE alcançados nos controles históricos²¹⁰.

Na casuística que apresentamos ao longo de 20 anos alguns resultados rivalizam com protocolos de outras instituições desenvolvidos em períodos correspondentes ao tempo que foram tratados esses pacientes, mas tornaram-se consideravelmente inferiores aos alcançados mais recentemente.

Citogenética

O cariótipo mais freqüente neste estudo foi o diplóide (362 casos, $38,63\%$) seguido pelo hiperdiplóide (254 casos, $27,11\%$) e os pseudodiplóides (110 casos, $11,74\%$).

Os demais ocorreram numa freqüência inferior a 5% : Síndrome de Down (43 casos, $4,59\%$), hipodiploidia (40 casos, $4,27\%$), cromossomo Ph (35 casos, $3,74\%$), $t(12;21)$ (31 casos, $3,31\%$), $t(1;19)$ (22 casos, $2,35\%$), $t(8;14)$ (13 casos, $1,39\%$) e $t(2;8)$ (3 casos, $0,32\%$).

Estes dados são, até certo ponto, paradoxais e difíceis de interpretar visto não haver diferença estatisticamente significativa, mas somente uma tendência a pior prognóstico, representado pela SLE dos casos com hipodiploidia comparado aos com hiperdiploidia.

Pacientes estudados no CCG com hiperdiploidia e cromossomos em números de 51 a 53 e 59 a 68 tiveram um prognóstico inferior aos com número entre 54 e 58³¹⁹. Em nossa casuística foram registrados 254 pacientes com hiperdiploidia: 47 a 50 cromossomos - 72 casos, 51 a 53 - 52 casos, 54 a 58 - 103 casos e 59 a 68 - 27 casos que tiveram evolução semelhante aos observados no CCG em que foram analisados 480 casos com especificações dos cromossomos mais envolvidos³¹⁹.

Quanto à hipodiploidia que envolveu somente 4,27% dos pacientes representa uma fração muito pequena da população estudada e mostrou uma SLE de $46,17 \pm 10,13\%$ em cinco anos, também diferentes dos relatados na literatura médica.

Cinco casos de cariótipos quase-haplóides foram registrados no presente estudo. Três destes casos foram identificados ao diagnóstico e dois somente na recidiva. Três evoluíram para morte por recidiva da doença e um permanece vivo e outro foi perdido o segmento. Esta aberração citogenética é considerada de prognóstico muito desfavorável e com indicação de TMO^{83,320-323}.

A hipodiploidia tem uma incidência em torno de 5% na LLA. Em geral podem ser agrupados em quasi-haplóides, baixa hipodiploidia e alta diploidia.

A presença de um número <40 cromossomos é sempre relacionada a um prognóstico desfavorável³²⁴.

Além da possibilidade destes achados poderem estar relacionados a um fator de ordem estatística pela pequena representação numérica dos casos, deve ser

aprofundada a análise, inclusive avaliando que grupo de hipodiploidias compôs a maioria destes pacientes.

Translocação t(1;19)

A t(1;19) ocorre em cerca de 15% dos pacientes com LLA pré B e 5% das LLA(s) em geral. Nos casos tratados com regime de quimioterapia de intensidade moderada constitui um fator de mau prognóstico o que parece não se confirmar em pacientes que receberam regimes terapêuticos intensivos. As translocações balanceadas da t(1;19) ocorrem com menor frequência e são consideradas como de melhor prognóstico.

Quatro casos foram tratados no Serviço de Cancerologia Pediátrica de Santa Maria pelo protocolo GBTLI 93 sendo que 3 crianças foram incluídas no grupo de risco baixo. Aberrações adicionais foram identificadas em 3 pacientes. Um paciente permanecia em remissão 14 meses após o tratamento de resgate. Dois casos recidivaram 14 e 15 meses após o tratamento inicial. Os locais de recidiva foram: medular em 2 casos, um caso medular e de SNC e, um ocular. Neste trabalho é sugerida uma revisão mais extensa sobre a eficácia do regime GBTLI 93 para pacientes com esse tipo de translocação^{83,325}.

Segundo Pui et al. (1994) a t(1;19) e a der(19)t(1;19) identifica um grupo relativamente homogêneo de pacientes com LLA pré B em que se espera responder similarmente à quimioterapia intensiva. Os poucos casos com imunofenótipos Pré B precoce e com cariótipo hiperdiplóide tem um prognóstico favorável⁸⁵.

Há a possibilidade de não visualização desta translocação à citogenética convencional. Entretanto, é possível identificar com técnica de PCR a junção dos genes E2A/PBX1⁸⁴.

Cerca de 22 casos (2,35%) foram encontrados no conjunto dos cariótipos analisados. A SLE foi de $42,48 \pm 12,76\%$ em cinco anos. A frequência foi menor do que a esperada em relação ao número de cariótipos examinados e a sobrevida global representou no conjunto dos regimes terapêuticos usados um fator de mau prognóstico.

Translocação t(12;21)

A SLE ($74,46\% \pm 8,40$) e a SG $85,18\% \pm 6,91\%$ corresponderam aos melhores resultados alcançados. Por ser uma translocação críptica e não termos registros nos prontuários revisados sobre o universo de casos que foi pesquisada torna-se impossível estimar a frequência desta aberração. Nos prontuários analisados foi colhido o registro de 31 casos o que corresponde a uma frequência de 3,31% que não representa a incidência real visto na maior parte dos casos não ter sido pesquisada esta translocação. A importância desta translocação como fator de prognóstico, é necessário que sejam disponibilizados em nossas instituições meios para que as crianças com LLA tenham ao diagnóstico essa avaliação por técnicas de FISH ou PCR.

Esta translocação é a mais comum na LLA e está presente em aproximadamente 25% dos pacientes com LLA com progenitores de linhagem B, constituindo a fusão dos genes *ETV6-RUNX1*.

A detecção destes transcritos por PCR é uma das maneiras que facilita a quantificação, inclusive como técnica de avaliação da DRM³²⁶. Estudos *in vitro* mostram uma maior sensibilidade a Aspar o que sugere que estes pacientes poderiam se beneficiar com o uso mais intenso desta droga³²⁷.

Embora esta aberração represente um fator de bom prognóstico aproximadamente 20% destes pacientes recidivam, não nos autorizando, por este fato a administrar tratamentos pouco intensos. Há, no entanto, relatos de SLE de $91 \pm 5\%$ e, em pequeno número de pacientes e SG de 100% que sugerem não intensificar o tratamento^{56,328}.

Rearranjos 11q23

A região cromossômica 11q23 participa de translocações recíprocas com outras bandas específicas dos cromossomos 4, 9, 19 e outros. Estas translocações podem ser, também identificadas em outras leucemias, além da LLA^{329,330}.

Em torno de 70% das crianças apresentando LLA com menos de um ano de idade são portadoras deste rearranjo. Esta aberração, principalmente em lactentes tem conotação de mau prognóstico³³¹.

Lactentes sem a t(4;11) comparada a casos com outras translocações tem SLE significativamente melhor que os que portam esta translocação na observação de Heerema et al. (1999)⁵⁷.

Um estudo do POG revelou uma SLE em lactentes com rearranjo 11q23 de $19\% \pm 7\%$ ³³².

O rearranjo 11q23, associa-se a idade inferior a 6 meses, ausência do antígeno CD10 e presença de antígenos mielóides associados³³³.

Há controvérsias quanto ao prognóstico deste rearranjo analisando a participação da idade. Os lactentes têm evolução significativamente pior que os pacientes com idade superior a 1 ano.

Vários grupos tem chamado a atenção para a heterogeneidade entre os pacientes com t(4;11) e t(11;19). As crianças com idade entre 1 e 9 anos com t(4;11) tem uma evolução melhor que pacientes com idade maior que 9 anos e adultos jovens, que por sua vez, ainda tem um melhor prognóstico que os lactentes²⁶⁰.

Na realidade a LLA com rearranjo 11q23 é uma entidade heterogênea, mesmo dentro do grupo de lactentes e de pacientes não lactentes.

Inclusive, uma análise da evolução de pacientes não lactentes com este rearranjo e imunofenótipo de células T revelou uma SLE superior a 80%³³⁴.

Tivemos em nossa casuística 24 casos analisados com rearranjo 11q23, representando 2,56% da amostra.

Em lactentes esta aberração cromossômica foi identificada em 5 pacientes. A mediana de idade foi 0,45 anos e a média 0,20 anos. Nos demais casos a t(4;11) foi identificada em pacientes com idade de 1,2; 3,2; 10,6; 13,3; 14,2 e 20 anos; a t(11;19) nas idades de 10,6 e 15,4 anos.

A deleção 11q23 ocorreu em 5 pacientes com idade de 2,4; 3,04; 7,97; 18,76 e 20,44 anos. A SLE foi de $33,25 \pm 9,98\%$ em cinco anos.

A t(1;11) dois pacientes de 1,3 e 15,6 anos; t(9;11) em 1 paciente de 1,2 anos e um paciente com inv(11)(p11)(q23) com 3,2 anos.

Esta SLE ($29,17 \pm 13,87\%$) pode ser considerada semelhante aos resultados observados na literatura. Por outro lado, somente cinco dos pacientes são lactentes e mais da metade das translocações não envolviam o cromossomo 4 (13 pacientes)²⁶⁰.

Cromossomo Philadelphia

Da população com análise de cariótipo foram identificados 35 casos com cromossomo Ph (3,74%) o que é compatível com a frequência registrada na literatura.

A SLE acumulada no período de 5 anos alcançou $9,97 \pm 6,51\%$, o que representa um resultado inferior aos encontrados na literatura médica da época. Embora sendo um subgrupo de pacientes de evolução heterogênea, a avaliação do seguimento de 326 casos pertencentes a 10 grupos cooperativos em grandes instituições, durante o período de 10 anos, mostrou uma SLE de 50% e 30% para os de risco melhor e intermediário respectivamente²³¹.

No presente estudo somente quatro pacientes foram transplantados: dois faleceram de causas relacionadas ao procedimento e dois recidivaram, um na medula óssea e outro no testículo, dois anos após o transplante. Ambos permanecem vivos na vigência do tratamento de resgate. Estes dados enfatizam a necessidade de uma maior atenção a este grupo de pacientes, sendo atualmente mandatória a sua inclusão em regimes investigacionais que contenham fármacos inibidores da Tirosinoquinase: Imatinib, Dasatinib, Nilotinib e ou, outros em fase inicial de investigação. É também importante a maior disponibilização do TMO para serem alcançados índices mais elevados de sobrevida.

Influência racial

Uma diferença racial em relação à sobrevida tem sido observada nos Estados Unidos. A SLE em cinco anos de asiáticos, brancos, hispânicos e negros foi de 75,1, 72,8, 65,9 e 61,5% respectivamente. Quando comparados mediante análise multivariada, as crianças hispânicas e negras tiveram pior prognóstico e, as asiáticas evoluíram melhor após o ajustamento de fatores de risco³³⁵.

A evolução mais desfavorável em crianças da raça negra foi mais expressiva no grupo de risco standard. As diferenças étnicas em relação à SG e SLE foram mantidas nas crianças com LLA que receberam a terapia contemporânea baseada na estratificação de risco³³⁵.

No SJCRH com a intensificação da quimioterapia foi anulado o aspecto negativo da raça negra como fator de mau prognóstico³³⁶.

Neste estudo a documentação da raça foi em grande parte das vezes baseada em informação do interrogatório dirigido aos familiares e aos pacientes. Devido ao efeito da miscigenação torna-se muitas vezes impossível determinar a natureza racial do paciente. Uma análise foi desenvolvida por Parra et al. (2003)³³⁷ para estabelecer o grau de aparência física como de valor preditivo para identificar a ancestralidade genômica africana. Em conclusão, os dados sugerem que no Brasil em nível individual, a cor da pele ao exame físico é um preditor de pouco alcance para caracterizar a origem africana da pessoa, quando comparada a avaliação do genoma por métodos moleculares.

LLA-T

Neste trabalho foram analisados 114 pacientes com LLA T, representando 16,1% da casuística. Este percentual pode ser considerado dentro dos limites observados em grande parte das instituições. A sobrevida acumulada foi de 54,01 $\pm$ 5,16%, em cinco anos, portanto inferior a observada nos pacientes com LLA B comum ($P < 0,001$). A intensificação da quimioterapia e ou particularização do regime podem ser importantes.

A baixa renda “per capita” esteve relacionada a uma maior frequência da LLA T (18%) ($P = 0,024$) num estudo realizado em Minas Gerais. Ao mesmo tempo a frequência de outros imunofenótipos CD10⁺ 65%, CD10⁻ 13% e o pico de incidência para os casos com imunofenótipo CD10⁺ ocorrido entre as idades de 2 a 5 anos tiveram distribuição semelhante aos perfis encontrado em países desenvolvidos³³⁸.

Embora tenha havido um enorme incremento na sobrevida dos pacientes com LLA T nas ultimas décadas, este subtipo de LLA é ainda considerado por alguns investigadores como de relativo mau prognóstico e com sobrevida em torno de 60 a 70%³³⁹. No GBTLI 93, citado no trabalho de Paes et al.(2003)³³⁸, o subgrupo de pacientes com LLA T, teve claramente um pior prognóstico.

Recentemente foi demonstrado que a expressão de CD34⁺ nas células da LLA T confere um mau prognóstico para estes pacientes. A análise de um pequeno número de casos revela uma estimativa de sobrevida de 52% e 77% em pacientes que exibiram o imunofenótipo CD34⁺ e CD34⁻ respectivamente³⁴⁰.

Este aspecto não foi analisado neste estudo.

Ensaio com células leucêmicas de crianças portadora de LLA T mantidas em cultura mostrou que a maioria das células capazes de proliferação em tempo longo apresentaram o imunofenótipo $CD34^{+}/CD4^{-}$ $CD34^{+}/CD7^{-}$. Esta sub-fração de células, quando transplantadas em camundongos diabéticos não obesos com imunodeficiência severa repopularam secundariamente e terciariamente os recipientes demonstrando a capacidade de auto-renovação. Estes dados sugerem que as células com esse imunofenótipo constituem a população mais primitiva de células T e, que no caso de novas terapias poderia ser um alvo importante para ser atacado³⁴¹.

Para alguns investigadores a sobrevida dos pacientes com LLA T pode ser comparável a alcançada nos casos com linhagem de progenitores B. No protocolo POG 9404 os resultados foram melhores, comparados aos observados no CCG³⁴².

Síndrome de Down

Na SD a frequência da LLA é maior; 10 a 20 vezes superior aos não portadores desta alteração genética. É importante observar durante o tratamento a tolerância limitada destes pacientes ao MTX, o que pode levar a complicações devido a alterações no mecanismo de depuração desta droga e a redução das reservas de folatos³⁴³.

Cerca de 120 pacientes com LLA e SD foram comparados com 6237 casos de LLA não Down tratados pelo grupo AIEOP, entre os anos de 1982 e 2004. Algumas diferenças foram identificadas entre estes dois grupos, como: a menor prevalência do sexo masculino e a raridade do fenótipo T. A $t(12;21)$ que ocorre em cerca de 20%

dos casos de LLA na infância e adolescência foi identificada em somente um caso entre 44 pacientes com SD. Numa revisão realizada por Forestier et al. (2008)³⁴⁴ foi encontrada uma proporção significativa de casos com LLA e SD com células apresentando imunofenótipo típico de precursoras B, inclusive com hiperdiploidia (11%) e t(12;21)(10%).

O prognóstico desfavorável pode ser atribuído a biologia da doença. Embora tenha sido observado um maior número de mortes na indução dos casos de SD, isto não representa um impacto importante na sobrevida. Setenta por cento destes pacientes foram tratados com regimes baseados nos protocolos BFM.

A recidiva ocorreu principalmente na medula óssea. A redução de intensidade da quimioterapia resultante da imunodepressão constitucional destes pacientes e conseqüentes infecções poderia explicar este comportamento³⁴⁵. Pacientes com LLA e SD tratados em protocolos BFM, em que foi possível administrar a dose de quimioterapia prevista, evoluíram de forma semelhante aos com LLA não SD³⁴³.

Bassal M et al.(2005) compararam a prevalência de fatores favoráveis e desfavoráveis relacionados aos aspectos clínicos e biológicos, inclusive a toxicidade e evolução da LLA em pacientes com e sem SD. Foi analisada uma coorte de 2174 pacientes classificados como de risco standard tratados pelo protocolo CCG-1952. A toxicidade foi mais elevada no grupo de pacientes com SD sendo o número de dias de internação significativamente maior que o observado nos casos de LLA sem SD. A SLE em 4 anos foi inferior para os pacientes com SD. Esta diferença não se manteve quando foram excluídos os pacientes sem SD com fatores biológicos favoráveis. Entre os fatores tóxicos, a mucosite facilita a invasão hematogênica de bactérias. A diferença de SG entre estes dois grupos de pacientes pode ser resultante

da disparidade na intensidade da terapia de resgate que é menor nos portadores da SD. A presença de hiperglicemia é também maior nestes pacientes^{346,347}.

Na nossa casuística foram avaliados 43 pacientes com SD o que representa um percentual de 4,59% da população analisada. A distribuição de acordo com a faixa etária segue a mesma tendência observada nos pacientes com LLA sem SD³⁴⁸.

Neste estudo a SLE foi de $51,72 \pm 9,28\%$ em 5 anos. Este resultado está aquém dos observados na maioria dos protocolos praticados atualmente, o que certamente implica o manejo complexo e cuidadoso que deve ser dispensado a estes pacientes. Buscar o equilíbrio entre a intensidade da quimioterapia para evitar recidivas e, ao mesmo tempo, não gerar toxicidade proibitiva que facilite a instalação de infecções é uma das tarefas mais difíceis durante o tratamento desses pacientes

Número de Leucócitos

O número de leucócitos ao diagnóstico da LLA é um dos fatores mais importantes na definição do prognóstico³⁴⁹⁻³⁵¹. Na quase totalidade dos regimes terapêuticos a leucometria permanece como fator importante, no entanto, após aproximadamente 2 anos de terapia perde o valor prognóstico³⁵². Contagem acima de 100.000/ μ l é geralmente preditiva de evolução muito desfavorável³⁵³. Embora não haja um divisor comum para considerar com segurança qual o número de leucócitos que separa o alto do baixo risco, os pacientes com ≥ 50.000 são geralmente considerados como de prognóstico desfavorável. Esta linha divisória depende de vários outros fatores sendo importante salientar o tipo de regime terapêutico e a intensidade da quimioterapia. Conforme referido anteriormente este dado faz parte

dos critérios elaborados, sob o patrocínio do NCI para uniformização dos fatores de risco para LLA¹⁰¹.

Avaliamos neste estudo a SLE de acordo com a faixa do número de leucócitos ao diagnóstico tendo sido selecionadas como referência as contagens: <20.000/ μ l, de 20.000 a 50.000/ μ l e >50.000/ μ l.

A SLE em cinco anos foi de $60,86 \pm 1,95\%$, $61,64 \pm 4,38\%$ e $46,31 \pm 4,15\%$, respectivamente para as faixas leucocitárias <20.000/ μ l, 20.000/ μ l a 50.000/ μ l e >50.000/ μ l. A SLE foi significativamente diferente entre a faixa de 20.000 leucócitos/ μ l a 50.000 leucócitos/ μ l e >50.000 leucócitos/ μ l ($p=0,02$), e entre <20.000 leucócitos / μ l e >50.000 leucócitos/ μ l ($p<0,01$).

Imunofenótipo

Foram considerados como de melhor evolução, neste estudo, os pacientes com imunofenótipo típico de LLA B precoce (LLA comum). Isto é, com antígenos relacionados a linhagem B sem expressão de imunoglobulinas e com a presença do marcador CD10+. A SLE foi de $67,41 \pm 2,40\%$ em 5 anos e $51,55 \pm 4,78\%$ ao final do período. Neste grupo foram incluídos 461 pacientes (68,40%) da população total analisada por imunofenotipagem. Quarenta e quatro pacientes (6,53%) classificados como de linhagem B, representou na realidade os casos que apresentaram imunofenótipo de células B precursoras que não foram incluídos no grupo anterior por não constar nos prontuários, o registro da presença ou não do antígeno CD10 por motivos técnicos e, inclusive por indisponibilidade do anticorpo correspondente para análise.

Evolução de acordo com a idade

Em relação a idade houve um progressivo decréscimo da SLE e SG com a elevação da idade. Estes índices permaneceram inalterados entre as idades de 1 a 9 anos, mas foram significativamente inferiores nos pacientes com 10 a 14 anos e mais acentuadamente nos de 15 a 20 anos. Estes achados correspondem ao que é observado na maioria dos estudos. Nestas faixas etárias e à medida que os pacientes avançam na idade, elevam-se fatores citogenéticos desfavoráveis como: redução de casos de hiperdiploidia e da t(12;21) além de aumento do número de casos com cromossomo Ph³³⁹. De qualquer maneira, somente as alterações citogenéticas não são suficientes para justificar este comportamento da evolução. Mais recentemente alterações genéticas desfavoráveis como a amplificação intracromossômica do cromossomo 21 (AMP21) é mais freqüente em crianças com maior idade e adolescentes e tem uma conotação de mau prognóstico³⁵⁴.

São citados também fatores farmacodinâmicos associados ao metabolismo de quimioterápicos além de outros relacionados a idade do paciente.

Procedência urbana ou rural

Foi estatisticamente significativa a diferença de SLE e SG dos pacientes provenientes da região urbana e, rural que apresentou índices inferiores. Não dispomos nos prontuários consultados, de elementos que possam identificar a situação econômica, dificuldades de acesso aos serviços ou pior atenção a aderência destes pacientes ao tratamento.

No entanto, este achado revela-se como muito importante por sugerir medidas de apoio suplementar a esta população de pacientes.

A hipótese de dificuldades de comparecimento regular aos controles clínicos e irregularidade de aderência ao tratamento é intuitivamente a mais provável.

Evolução de acordo com o gênero

O sexo masculino desde a implantação dos protocolos iniciais tem revelado um pior prognóstico. Com as intensificações do tratamento, houve uma atenuação da diferença dos resultados entre os sexos na maioria dos protocolos. Alguns fatores entre os quais: a recidiva testicular, a maior incidência do imunofenotipo T e o índice de DNA desfavorável, foram considerados como responsáveis pelos índices mais baixos de sobrevivência. Entretanto, estes fatores somente não cobrem as diferenças observadas^{355,356}.

Especula-se a possibilidade de outros fatores entre os quais os hormonais e particularidades metabólicas inerentes aos sexos.

Este estudo evidenciou uma superioridade estatisticamente significativa da SLE dos pacientes do sexo feminino. Em relação a SG, não houve diferença estatisticamente significativa mas somente uma tendência a melhores resultados para as meninas.

Sistema Nervoso Central

Na população analisada tivemos o registro de 89 casos de recidiva em SNC, dos quais 41 ocorreram simultaneamente na medula óssea e 48 envolvendo somente SNC. De acordo com o regime terapêutico usado, ocorreram em 5% nos protocolos BFM, 2,5% nos protocolos GBTLI, e 6,9% no UKALL. Considerando as recidivas simultâneas SNC+medula óssea, estes índices foram de 2,84% no BFM, 4,24% no GBTLI e 9,3% no UKALL. Exceto o número elevado de recidivas isoladas e simultâneas (16,2%) do grupo UKALL, os demais resultados podem ser considerados satisfatórios de acordo com os encontrados em vários estudos das últimas décadas^{158,162,357,358}.

Cerca de 33% destes pacientes foram resgatados e permanecem vivos à época destes registros.

Comparação temporal de resultados encontrados no RS e protocolos desenvolvidos em épocas contemporâneas a este estudo

A SLE de $57,27 \pm 1,57\%$ em 5 anos e SG de $63,73 \pm 1,49\%$ em 5 anos, resultante da análise, pode ser considerada inferior aos resultados observados nas décadas de 1980 e de 1990 em outros estudos. Nos protocolos BFM entre os anos 1981 a 1995 foram alocados em quatro estudos 4440 pacientes com LLA. A SLE observada em 5 anos foi de $67,5 \pm 2\%$ no BFM 81, $64,3 \pm 1,9\%$ BFM 83, $72,1 \pm 1,4\%$ no BFM 86 e $78,0 \pm 0,9\%$ no BFM 90 e as SG variaram entre $80,6 \pm 1,6$ no protocolo BFM 81 a $85,5 \pm 0,8$ no BFM 90²⁰⁰. Resultados semelhantes foram alcançados em protocolos dos grupos CCG, DFCI, SJCRH.

6 Conclusões

O perfil da incidência da LLA de origem em precursores de células B evidenciou um pico entre as idades de 2 a 4 anos, correspondendo ao padrão observado em sociedades desenvolvidas.

Os índices de SG e SLE neste estudo foram inferiores aos alcançados em protocolos desenvolvidos em épocas correspondentes nos Estados Unidos e Europa.

A SLE dos pacientes registrados em protocolos prospectivos foi significativamente superior à observada nos casos não protocolados.

Os índices de sobrevida em pacientes com LLA de células T foi significativamente inferior ao observado nos casos com origem em progenitores de células B.

A SG e a SLE dos pacientes portadores de Síndrome de Down foram mais baixas nos casos analisados neste estudo comparado ao que registra a literatura internacional tornando-se importante avaliar os motivos que levaram a estes resultados.

Devido aos baixos índices de sobrevivência em lactentes registrados neste estudo é recomendável a indicação do tratamento segundo regimes já comprovados como de maior eficácia, ou a filiação destes pacientes a protocolos investigacionais.

A SLE e SG dos casos com LLA e cromossomo Ph foram significativamente inferiores aos recentemente divulgados na literatura antes da era dos inibidores da Tirosinquinase.

Devido ao menor índice de SLE e SG dos pacientes provenientes da área rural, devera ser implementada medidas de cuidados suplementares para estes pacientes.

Há necessidade de ampliar a disponibilidade de exames especializados de imunofenotipagem, citogenética convencional e molecular e biologia molecular para as crianças com diagnóstico de LLA em nosso Estado.

Deve ser sugerido um sistema de informações e trabalho compartilhado entre os especialistas das instituições no Estado do RS, com a finalidade de elevar a sobrevida destes pacientes a patamares mais próximos dos alcançados em países desenvolvidos.

7 Epílogo

O progresso alcançado no tratamento da LLA da infância atingiu níveis dificilmente imagináveis a menos de quatro décadas. A perseverança dos investigadores clínicos deu continuidade a um trabalho que, ao longo deste tempo, exigiu imaginação, coragem e uma visão quimérica que se tornou real.

A metodologia gerada nestas experimentações serviu de modelo para o desenvolvimento de tratamentos investigacionais de outras neoplasias que se encontravam em fase pré-curável e não incurável, conforme o conceito elaborado pelo eminente investigador clínico James Holland³⁵⁹.

A maioria das drogas que hoje são essenciais para o tratamento, já estava ao alcance da mão dos investigadores há quase quarenta anos.

É fascinante, hoje saber que potencialmente podemos alcançar limites de cura entre 80 e 90%.

Ao percorrer esta trajetória os pesquisadores clínicos passaram pelas fases do desespero, da esperança e da euforia.

Grande parte deste progresso, porém, foi gerado sobre bases empíricas, e as propostas terapêuticas sempre visaram uma forma ablativa de atingir à célula leucêmica.

Ao despertar de uma nova era em que os fenômenos moleculares da oncogênese começaram a ser esclarecidos, não parece irreal especular-se a possibilidade de no futuro poder-se interferir nos mecanismos de proliferação e

diferenciação celular, e assim, buscar a cura desta doença por métodos mais brandos e não ablativos.

Ter contemplado e participado modestamente desta evolução surpreendente foi o maior motivo da minha dedicação profissional.

Para todas as crianças que tombaram ou foram vitoriosas nesta luta dedico este trabalho.

8 Bibliografia

1. Dameshek W, Gunz F. Definition leukemia New York and London, Grune and Stratton. 1964:12-5.
2. Farber S, Diamond LK. Temporary remissions in acute leukemia in children produced by folic acid antagonist, 4-aminopteroyl-glutamic acid. *N Engl J Med*. 1948 Jun 3;238(23):787-93.
3. Burchenal JH. Formal discussion: long-term survival in Burkitt's tumor and in acute leukemia. *Cancer Res*. 1967 Dec;27(12):2616-8.
4. Burchenal. Proc International Conference on Leukemia-lymphoma, 1968;p.469-74.
5. Frei E, 3rd, Freireich EJ, Gehan E, Pinkel D, Holland JF, Selawry O, Haurani F, et al. Studies of Sequential and Combination Antimetabolite Therapy in Acute Leukemia: 6-Mercaptopurine and Methotrexate. *Blood - Journal of the American Society of Hematology*. 1961;18(4):431-54.
6. Leikin SL, Brubaker C, Hartmann JR, Murphy ML, Wolff JA, Perrin E. Varying prednisone dosage in remission induction of previously untreated childhood leukemia. *Cancer*. 1968 Mar;21(3):346-51.
7. Sutow WW, Haggard ME, Blattner RJ, Porter FS, Bergsagel DE, Griffith KM. Studies of ACTH hydrocortisone, and 6-mercaptopurine in the treatment of children with acute leukemia. *J Pediatr*. 1962 Nov;61:693-701.
8. Wolff JA, Brubaker CA, Murphy ML, Pierce MI, Severo N. Prednisone therapy of acute childhood leukemia: prognosis and duration of response in 330 treated patients. *J Pediatr*. 1967 Apr;70(4):626-31.
9. Farber S, Pinkel D, Sears EM, Toch R. Advances in chemotherapy of cancer in man. *Adv Cancer Res*. 1956;4:1-71.
10. Frei E, 3rd, Karon M, Levin RH, Freireich EJ, Taylor RJ, Hananian J, Selawry O, et al. The effectiveness of combinations of antileukemic agents in inducing and maintaining remission in children with acute leukemia. *Blood*. 1965 Nov;26(5):642-56.
11. Zuelzer WW, Flatz G. Acute childhood leukemia: a ten-year study. *Am J Dis Child*. 1960 Dec;100:886-907.
12. Burchenal JH, Murphy ML. Long-term survivors in acute leukemia. *Cancer Res*. 1965 Oct;25(9):1491-4.
13. Karon M, Freireich EJ, Frei E, 3rd, Taylor R, Wolman IJ, Djerassi I, Lee SL, et al. The role of vincristine in the treatment of childhood acute leukemia. *Clin Pharmacol Ther*. 1966 May-Jun;7(3):332-9.
14. Freireich EJ. The Effect of 6-Mercaptopurine on the duration of Steroid-induced Remission in Acute Leukemia: A Model for Evaluation of other Potentially Useful Therapy. . *Blood*. 1963;21:699-716.
15. Holland JF. Progress in the treatment of acute leukemia, 1966. Perspectives in Leukemia. New York: Grune and Stratton, 1968.
16. Buckley JD, Robison LL, Swotinsky R, Garabrant DH, LeBeau M, Manchester P, Nesbit ME, et al. Occupational exposures of parents of

- children with acute nonlymphocytic leukemia: a report from the Childrens Cancer Study Group. *Cancer Res.* 1989 Jul 15;49(14):4030-7.
17. Ferlay J BF, Pisani P, Parkin DM. . GLOBOCAN 2002 Cancer incidence, mortality and prevalence worldwide. . Lyon: IARC Press; 2004.
 18. Rego EM, Garcia AB, Viana SR, Falcao RP. Characterization of acute lymphoblastic leukemia subtypes in Brazilian patients. *Leuk Res.* 1996 Apr;20(4):349-55.
 19. Linet MS, Devesa SS. Descriptive epidemiology of childhood leukaemia. *Br J Cancer.* 1991 Mar;63(3):424-9.
 20. McNeil DE, Cote TR, Clegg L, Mauer A. SEER update of incidence and trends in pediatric malignancies: acute lymphoblastic leukemia. *Med Pediatr Oncol.* 2002 Dec;39(6):554-7; discussion 2-3.
 21. Greaves M. Molecular genetics, natural history and the demise of childhood leukaemia. *Eur J Cancer.* 1999 Feb;35(2):173-85.
 22. Swensen AR, Ross JA, Severson RK, Pollock BH, Robison LL. The age peak in childhood acute lymphoblastic leukemia: exploring the potential relationship with socioeconomic status. *Cancer.* 1997 May 15;79(10):2045-51.
 23. Bellec S, Baccaini B, Goubin A, Rudant J, Ripert M, Hemon D, Clavel J. Childhood leukaemia and population movements in France, 1990-2003. *Br J Cancer.* 2008 Jan 15;98(1):225-31.
 24. Hrusak O, Trka J, Zuna J, Polouckova A, Kalina T, Stary J. Acute lymphoblastic leukemia incidence during socioeconomic transition: selective increase in children from 1 to 4 years. *Leukemia.* 2002 Apr;16(4):720-5.
 25. Pombo de Oliveira MS, Koifman S, Vasconcelos GM, Emerenciano M, de Oliveira Novaes C. Development and perspective of current Brazilian studies on the epidemiology of childhood leukemia. *Blood Cells Mol Dis.* 2009 Mar-Apr;42(2):121-5.
 26. Smith MA, Simon R, Strickler HD, McQuillan G, Ries LA, Linet MS. Evidence that childhood acute lymphoblastic leukemia is associated with an infectious agent linked to hygiene conditions. *Cancer Causes Control.* 1998 May;9(3):285-98.
 27. Wiemels JL, Cazzaniga G, Daniotti M, Eden OB, Addison GM, Masera G, Saha V, et al. Prenatal origin of acute lymphoblastic leukaemia in children. *Lancet.* 1999 Oct 30;354(9189):1499-503.
 28. Wiemels JL, Ford AM, Van Wering ER, Postma A, Greaves M. Protracted and variable latency of acute lymphoblastic leukemia after TEL-AML1 gene fusion in utero. *Blood.* 1999 Aug 1;94(3):1057-62.
 29. Greaves MF. Aetiology of acute leukaemia. *Lancet.* 1997 Feb 1;349(9048):344-9.
 30. Stegmaier K, Pendse S, Barker GF, Bray-Ward P, Ward DC, Montgomery KT, Krauter KS, et al. Frequent loss of heterozygosity at the TEL gene locus in acute lymphoblastic leukemia of childhood. *Blood.* 1995 Jul 1;86(1):38-44.
 31. Ma X, Urayama K, Chang J, Wiemels JL, Buffler PA. Infection and pediatric acute lymphoblastic leukemia. *Blood Cells Mol Dis.* 2009 Mar-Apr;42(2):117-20.

32. Ford AM, Pombo-de-Oliveira MS, McCarthy KP, MacLean JM, Carrico KC, Vincent RF, Greaves M. Monoclonal origin of concordant T-cell malignancy in identical twins. *Blood*. 1997 Jan 1;89(1):281-5.
33. Greaves M. Childhood leukaemia. *Bmj*. 2002 Feb 2;324(7332):283-7.
34. Biondi A, Valsecchi MG, Seriu T, D'Aniello E, Willemse MJ, Fasching K, Pannunzio A, et al. Molecular detection of minimal residual disease is a strong predictive factor of relapse in childhood B-lineage acute lymphoblastic leukemia with medium risk features. A case control study of the International BFM study group. *Leukemia*. 2000 Nov;14(11):1939-43.
35. Winick NJ, McKenna RW, Shuster JJ, Schneider NR, Borowitz MJ, Bowman WP, Jacaruso D, et al. Secondary acute myeloid leukemia in children with acute lymphoblastic leukemia treated with etoposide. *J Clin Oncol*. 1993 Feb;11(2):209-17.
36. Strick R, Strissel PL, Borgers S, Smith SL, Rowley JD. Dietary bioflavonoids induce cleavage in the MLL gene and may contribute to infant leukemia. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2000 Apr 25;97(9):4790-5.
37. Clementi M, Giavini E, Mantovani A. Avoidance of bioflavonoid supplements during pregnancy. *Lancet*. 2003 Jan 18;361(9353):261-2.
38. Hjalgrim LL, Rostgaard K, Hjalgrim H, Westergaard T, Thomassen H, Forestier E, Gustafsson G, et al. Birth weight and risk for childhood leukemia in Denmark, Sweden, Norway, and Iceland. *J Natl Cancer Inst*. 2004 Oct 20;96(20):1549-56.
39. Ross JA, Potter JD, Reaman GH, Pendergrass TW, Robison LL. Maternal exposure to potential inhibitors of DNA topoisomerase II and infant leukemia (United States): a report from the Children's Cancer Group. *Cancer Causes Control*. 1996 Nov;7(6):581-90.
40. Tower RL, Spector LG. The epidemiology of childhood leukemia with a focus on birth weight and diet. *Crit Rev Clin Lab Sci*. 2007;44(3):203-42.
41. Koifman S, Pombo-de-Oliveira MS. High birth weight as an important risk factor for infant leukemia. *Br J Cancer*. 2008 Feb 12;98(3):664-7.
42. MacMahon B. Is acute lymphoblastic leukemia in children virus-related? *Am J Epidemiol*. 1992 Oct 15;136(8):916-24.
43. Roman E, Simpson J, Ansell P, Lightfoot T, Smith A. Infectious proxies and childhood leukaemia: findings from the United Kingdom Childhood Cancer Study (UKCCS). *Blood Cells Mol Dis*. 2009 Mar-Apr;42(2):126-8.
44. Kinlen LJ. Epidemiological evidence for an infective basis in childhood leukaemia. *Br J Cancer*. 1995 Jan;71(1):1-5.
45. Kinlen LJ. Infection and childhood leukaemia near nuclear sites. *Lancet*. 1997 Jun 7;349(9066):1702.
46. Krajcinovic M, Labuda D, Richer C, Karimi S, Sinnott D. Susceptibility to childhood acute lymphoblastic leukemia: influence of CYP1A1, CYP2D6, GSTM1, and GSTT1 genetic polymorphisms. *Blood*. 1999 Mar 1;93(5):1496-501.
47. Thompson JR, Gerald PF, Willoughby ML, Armstrong BK. Maternal folate supplementation in pregnancy and protection against acute lymphoblastic leukaemia in childhood: a case-control study. *Lancet*. 2001 Dec 8;358(9297):1935-40.

48. Skibola CF, Smith MT, Kane E, Roman E, Rollinson S, Cartwright RA, Morgan G. Polymorphisms in the methylenetetrahydrofolate reductase gene are associated with susceptibility to acute leukemia in adults. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1999 Oct 26;96(22):12810-5.
49. Krajinovic M, Lamothe S, Labuda D, Lemieux-Blanchard E, Theoret Y, Moghrabi A, Sinnett D. Role of MTHFR genetic polymorphisms in the susceptibility to childhood acute lymphoblastic leukemia. *Blood*. 2004 Jan 1;103(1):252-7.
50. Zanrosso CW, Hatagima A, Emerenciano M, Ramos F, Figueiredo A, Felix TM, Segal SL, et al. The role of methylenetetrahydrofolate reductase in acute lymphoblastic leukemia in a Brazilian mixed population. *Leuk Res*. 2006 Apr;30(4):477-81.
51. Franco RF, Simoes BP, Tone LG, Gabellini SM, Zago MA, Falcao RP. The methylenetetrahydrofolate reductase C677T gene polymorphism decreases the risk of childhood acute lymphocytic leukaemia. *Br J Haematol*. 2001 Dec;115(3):616-8.
52. McCoy JP, Jr. Basic principles of flow cytometry. *Hematol Oncol Clin North Am*. 2002 Apr;16(2):229-43.
53. Riley RS, Massey D, Jackson-Cook C, Idowu M, Romagnoli G. Immunophenotypic analysis of acute lymphocytic leukemia. *Hematol Oncol Clin North Am*. 2002 Apr;16(2):245-99, v.
54. Raimondi S. Cytogenetics of Acute Leukemia. *Childhood Leukemia*, 1999:168-96.
55. Young B. Molecular of Cytogenetics Leukemia. In: *Leukemia*. Henderson, ES; Lister, TA; Greaves, MF. 7th ed. Volume W.B.Saunders.: Philadelphia, 2002:69-83.
56. Rubnitz JE, Downing JR, Pui CH, Shurtleff SA, Raimondi SC, Evans WE, Head DR, et al. TEL gene rearrangement in acute lymphoblastic leukemia: a new genetic marker with prognostic significance. *J Clin Oncol*. 1997 Mar;15(3):1150-7.
57. Heerema NA, Sather HN, Ge J, Arthur DC, Hilden JM, Trigg ME, Reaman GH. Cytogenetic studies of infant acute lymphoblastic leukemia: poor prognosis of infants with t(4;11) - a report of the Children's Cancer Group. *Leukemia*. 1999 May;13(5):679-86.
58. Yeoh EJ, Ross ME, Shurtleff SA, Williams WK, Patel D, Mahfouz R, Behm FG, et al. Classification, subtype discovery, and prediction of outcome in pediatric acute lymphoblastic leukemia by gene expression profiling. *Cancer Cell*. 2002 Mar;1(2):133-43.
59. Borella L, Sen L, Casper JT. Acute lymphoblastic leukemia (ALL) antigens detected with antisera to E rosette-forming and non-E rosette-forming ALL blasts. *J Immunol*. 1977 Jan;118(1):309-15.
60. Sen L, Borella L. Clinical importance of lymphoblasts with T markers in childhood acute leukemia. *N Engl J Med*. 1975 Apr 17;292(16):828-32.
61. Dow LW, Borella L, Sen L, Aur RJ, George SL, Mauer AM, Simone JV. Initial prognostic factors and lymphoblast-erythrocyte rosette formation in 109 children with acute lymphoblastic leukemia. *Blood*. 1977 Oct;50(4):671-82.

62. Kadin M, Billing RJ. Immunofluorescent method for positive identification of null-cell type acute lymphocytic leukemias: use of heterologous antiserum. *Blood*. 1977 Nov;50(5):771-82.
63. Flandrin G, Brouet JC, Daniel MT, Preud'homme JL. Acute leukemia with Burkitt's tumor cells: A study of six cases with special reference to lymphocyte surface markers. *Blood*. 1975 Feb;45(2):183-8.
64. Vogler LB, Crist WM, Bockman DE, Pearl ER, Lawton AR, Cooper MD. Pre-B-cell leukemia. A new phenotype of childhood lymphoblastic leukemia. *N Engl J Med*. 1978 Apr 20;298(16):872-8.
65. Koehler M, Behm FG, Shuster J, Crist W, Borowitz M, Look AT, Head D, et al. Transitional pre-B-cell acute lymphoblastic leukemia of childhood is associated with favorable prognostic clinical features and an excellent outcome: a Pediatric Oncology Group study. *Leukemia*. 1993 Dec;7(12):2064-8.
66. McCulloch EA. Lineage infidelity or lineage promiscuity? *Leukemia*. 1987 Mar;1(3):235.
67. Greaves MF, Chan LC, Furley AJ, Watt SM, Molgaard HV. Lineage promiscuity in hemopoietic differentiation and leukemia. *Blood*. 1986 Jan;67(1):1-11.
68. Uckun FM, Gaynon PS, Sensel MG, Nachman J, Trigg ME, Steinherz PG, Hutchinson R, et al. Clinical features and treatment outcome of childhood T-lineage acute lymphoblastic leukemia according to the apparent maturational stage of T-lineage leukemic blasts: a Children's Cancer Group study. *J Clin Oncol*. 1997 Jun;15(6):2214-21.
69. Pui CH, Behm FG, Singh B, Schell MJ, Williams DL, Rivera GK, Kalwinsky DK, et al. Heterogeneity of presenting features and their relation to treatment outcome in 120 children with T-cell acute lymphoblastic leukemia. *Blood*. 1990 Jan 1;75(1):174-9.
70. Pui CH, Behm FG, Singh B, Rivera GK, Schell MJ, Roberts WM, Crist WM, et al. Myeloid-associated antigen expression lacks prognostic value in childhood acute lymphoblastic leukemia treated with intensive multiagent chemotherapy. *Blood*. 1990 Jan 1;75(1):198-202.
71. Uckun FM, Sather HN, Gaynon PS, Arthur DC, Trigg ME, Tubergen DG, Nachman J, et al. Clinical features and treatment outcome of children with myeloid antigen positive acute lymphoblastic leukemia: a report from the Children's Cancer Group. *Blood*. 1997 Jul 1;90(1):28-35.
72. Kurtzberg J, Waldmann TA, Davey MP, Bigner SH, Moore JO, Hershfield MS, Haynes BF. CD7+, CD4-, CD8- acute leukemia: a syndrome of malignant pluripotent lymphohematopoietic cells. *Blood*. 1989 Feb;73(2):381-90.
73. Yumura-Yagi K, Hara J, Kurahashi H, Okamura J, Koizumi S, Toyoda Y, Murayama N, et al. Clinical significance of CD7-positive stem cell leukemia. A distinct subtype of mixed lineage leukemia. *Cancer*. 1991 Nov 15;68(10):2273-80.
74. Katsuno M, Abe Y, Taguchi F, Yufu Y, Sadamura S, Goto T, Takatsuki H, et al. CD7+ stem cell leukemia/lymphoma. Features of a subgroup without circulating blast cells. *Cancer*. 1993 Jul 1;72(1):99-104.

75. Raimondi SC. Current status of cytogenetic research in childhood acute lymphoblastic leukemia. *Blood*. 1993 May 1;81(9):2237-51.
76. Pui CH, Raimondi SC, Dodge RK, Rivera GK, Fuchs LA, Abromowitch M, Look AT, et al. Prognostic importance of structural chromosomal abnormalities in children with hyperdiploid (greater than 50 chromosomes) acute lymphoblastic leukemia. *Blood*. 1989 May 15;73(7):1963-7.
77. Kim AS, Eastmond DA, Preston RJ. Childhood acute lymphocytic leukemia and perspectives on risk assessment of early-life stage exposures. *Mutat Res*. 2006 Nov-Dec;613(2-3):138-60.
78. Brodeur GM, Williams DL, Look AT, Bowman WP, Kalwinsky DK. Near-haploid acute lymphoblastic leukemia: a unique subgroup with a poor prognosis? *Blood*. 1981 Jul;58(1):14-9.
79. Pui CH, Carroll AJ, Raimondi SC, Land VJ, Crist WM, Shuster JJ, Williams DL, et al. Clinical presentation, karyotypic characterization, and treatment outcome of childhood acute lymphoblastic leukemia with a near-haploid or hypodiploid less than 45 line. *Blood*. 1990 Mar 1;75(5):1170-7.
80. Oshimura M, Freeman AI, Sandberg AA. Chromosomes and causation of human cancer and leukemia. XXIII. Near-haploidy in acute leukemia. *Cancer*. 1977 Sep;40(3):1143-8.
81. Oshimura M, Freeman AI, Sandberg AA. Chromosomes and causation of human cancer and leukemia. XXVI. Binding studies in acute lymphoblastic leukemia (ALL). *Cancer*. 1977 Sep;40(3):1161-72.
82. Oshimura M, Sandberg AA. Chromosomes and causation of human cancer and leukemia. XXV. Significance of the Ph1 (including unusual translocations) in various acute leukemias. *Cancer*. 1977 Sep;40(3):1149-60.
83. Pereira WV, Coser VM, Lafayette TCS, Santos R, Rodrigues J, Neumann J, Moreira M. Leucemia Linfocítica Aguda Associada a Cariótipo NEAR-HAPLOID. VII Congresso Brasileiro de Oncologia Pediátrica - Vitória-ES. Anais do VII Congresso Brasileiro de Oncologia Pediátrica, 2000.
84. Hunger SP, Galili N, Carroll AJ, Crist WM, Link MP, Cleary ML. The t(1;19)(q23;p13) results in consistent fusion of E2A and PBX1 coding sequences in acute lymphoblastic leukemias. *Blood*. 1991 Feb 15;77(4):687-93.
85. Pui CH, Raimondi SC, Hancock ML, Rivera GK, Ribeiro RC, Mahmoud HH, Sandlund JT, et al. Immunologic, cytogenetic, and clinical characterization of childhood acute lymphoblastic leukemia with the t(1;19) (q23; p13) or its derivative. *J Clin Oncol*. 1994 Dec;12(12):2601-6.
86. Meeker TC, Hardy D, Willman C, Hogan T, Abrams J. Activation of the interleukin-3 gene by chromosome translocation in acute lymphocytic leukemia with eosinophilia. *Blood*. 1990 Jul 15;76(2):285-9.
87. Heerema NA, Sather HN, Sensel MG, Kraft P, Nachman JB, Steinherz PG, Lange BJ, et al. Frequency and clinical significance of cytogenetic abnormalities in pediatric T-lineage acute lymphoblastic leukemia: a report from the Children's Cancer Group. *J Clin Oncol*. 1998 Apr;16(4):1270-8.
88. Raimondi SC, Behm FG, Roberson PK, Pui CH, Rivera GK, Murphy SB, Williams DL. Cytogenetics of childhood T-cell leukemia. *Blood*. 1988 Nov;72(5):1560-6.

89. Golub TR, Slonim DK, Tamayo P, Huard C, Gaasenbeek M, Mesirov JP, Coller H, et al. Molecular classification of cancer: class discovery and class prediction by gene expression monitoring. *Science*. 1999 Oct 15;286(5439):531-7.
90. Ross ME, Zhou X, Song G, Shurtleff SA, Girtman K, Williams WK, Liu HC, et al. Classification of pediatric acute lymphoblastic leukemia by gene expression profiling. *Blood*. 2003 Oct 15;102(8):2951-9.
91. Flotho C, Coustan-Smith E, Pei D, Cheng C, Song G, Pui CH, Downing JR, et al. A set of genes that regulate cell proliferation predicts treatment outcome in childhood acute lymphoblastic leukemia. *Blood*. 2007 Aug 15;110(4):1271-7.
92. Ferrando AA, Neuberg DS, Staunton J, Loh ML, Huard C, Raimondi SC, Behm FG, et al. Gene expression signatures define novel oncogenic pathways in T cell acute lymphoblastic leukemia. *Cancer Cell*. 2002 Feb;1(1):75-87.
93. Armstrong SA, Staunton JE, Silverman LB, Pieters R, den Boer ML, Minden MD, Sallan SE, et al. MLL translocations specify a distinct gene expression profile that distinguishes a unique leukemia. *Nat Genet*. 2002 Jan;30(1):41-7.
94. Liang R, Cheng G, Wat MS, Ha SY, Chan LC. Childhood acute lymphoblastic leukaemia presenting with relapsing hypoplastic anaemia: progression of the same abnormal clone. *Br J Haematol*. 1993 Feb;83(2):340-2.
95. Breatnach F, Chessells JM, Greaves MF. The aplastic presentation of childhood leukaemia: a feature of common-ALL. *Br J Haematol*. 1981 Nov;49(3):387-93.
96. Matloub YH, Brunning RD, Arthur DC, Ramsay NK. Severe aplastic anemia preceding acute lymphoblastic leukemia. *Cancer*. 1993 Jan 1;71(1):264-8.
97. Moreira M, Lafayette T, Heckler G, Villalba B, Gonçalves A, Cósér V, Pereira D, et al. Aplasia Medular na vigência de sorologia positiva para Parvovirus seguida de Leucemia Linfocítica Aguda. *Anais do VII Congresso Brasileiro de Oncologia Pediátrica*, 2000.
98. Lin HP, Chandran S, Tan MK, Sinniah D. Hypopyon--an early sign of leukaemic relapse. *Med Pediatr Oncol*. 1980;8(1):97-100.
99. Pui CH, Sallan S, Relling MV, Masera G, Evans WE. International Childhood Acute Lymphoblastic Leukemia Workshop: Sausalito, CA, 30 November-1 December 2000. *Leukemia*. 2001 May;15(5):707-15.
100. Mastrangelo R, Poplack D, Bleyer A, Riccardi R, Sather H, D'Angio G. Report and recommendations of the Rome workshop concerning poor-prognosis acute lymphoblastic leukemia in children: biologic bases for staging, stratification, and treatment. *Med Pediatr Oncol*. 1986;14(3):191-4.
101. Smith M, Bleyer A, Crist W, Murphy S, Sallan SE. Uniform criteria for childhood acute lymphoblastic leukemia risk classification. *J Clin Oncol*. 1996 Feb;14(2):680-1.
102. Pollock BH, DeBaun MR, Camitta BM, Shuster JJ, Ravindranath Y, Pullen DJ, Land VJ, et al. Racial differences in the survival of childhood B-precursor acute lymphoblastic leukemia: a Pediatric Oncology Group Study. *J Clin Oncol*. 2000 Feb;18(4):813-23.
103. Pui CH, Boyett JM, Hancock ML, Pratt CB, Meyer WH, Crist WM. Outcome of treatment for childhood cancer in black as compared with white children.

- The St Jude Children's Research Hospital experience, 1962 through 1992. *Jama*. 1995 Feb 22;273(8):633-7.
104. Evans WE, Relling MV, Rodman JH, Crom WR, Boyett JM, Pui CH. Conventional compared with individualized chemotherapy for childhood acute lymphoblastic leukemia. *N Engl J Med*. 1998 Feb 19;338(8):499-505.
 105. Relling MV, Hancock ML, Boyett JM, Pui CH, Evans WE. Prognostic importance of 6-mercaptopurine dose intensity in acute lymphoblastic leukemia. *Blood*. 1999 May 1;93(9):2817-23.
 106. Relling MV, Hancock ML, Rivera GK, Sandlund JT, Ribeiro RC, Krynetski EY, Pui CH, et al. Mercaptopurine therapy intolerance and heterozygosity at the thiopurine S-methyltransferase gene locus. *J Natl Cancer Inst*. 1999 Dec 1;91(23):2001-8.
 107. Relling MV, Pui CH, Sandlund JT, Rivera GK, Hancock ML, Boyett JM, Schuetz EG, et al. Adverse effect of anticonvulsants on efficacy of chemotherapy for acute lymphoblastic leukaemia. *Lancet*. 2000 Jul 22;356(9226):285-90.
 108. Stanulla M, Schrappe M, Brechlin AM, Zimmermann M, Welte K. Polymorphisms within glutathione S-transferase genes (GSTM1, GSTT1, GSTP1) and risk of relapse in childhood B-cell precursor acute lymphoblastic leukemia: a case-control study. *Blood*. 2000 Feb 15;95(4):1222-8.
 109. van Dongen JJ, Breit TM, Adriaansen HJ, Beishuizen A, Hooijkaas H. Detection of minimal residual disease in acute leukemia by immunological marker analysis and polymerase chain reaction. *Leukemia*. 1992;6 Suppl 1:47-59.
 110. Campana D, Neale GA, Coustan-Smith E, Pui CH. Detection of minimal residual disease in acute lymphoblastic leukemia: the St Jude experience. *Leukemia*. 2001 Feb;15(2):278-9.
 111. Coustan-Smith E, Behm FG, Sanchez J, Boyett JM, Hancock ML, Raimondi SC, Rubnitz JE, et al. Immunological detection of minimal residual disease in children with acute lymphoblastic leukaemia. *Lancet*. 1998 Feb 21;351(9102):550-4.
 112. Coustan-Smith E, Sancho J, Hancock ML, Boyett JM, Behm FG, Raimondi SC, Sandlund JT, et al. Clinical importance of minimal residual disease in childhood acute lymphoblastic leukemia. *Blood*. 2000 Oct 15;96(8):2691-6.
 113. Pongers-Willems MJ, Verhagen OJ, Tibbe GJ, Wijkhuijs AJ, de Haas V, Roovers E, van der Schoot CE, et al. Real-time quantitative PCR for the detection of minimal residual disease in acute lymphoblastic leukemia using junctional region specific TaqMan probes. *Leukemia*. 1998 Dec;12(12):2006-14.
 114. Verhagen OJ, Willems MJ, Breunis WB, Wijkhuijs AJ, Jacobs DC, Joosten SA, van Wering ER, et al. Application of germline IGH probes in real-time quantitative PCR for the detection of minimal residual disease in acute lymphoblastic leukemia. *Leukemia*. 2000 Aug;14(8):1426-35.
 115. Neale GA, Coustan-Smith E, Pan Q, Chen X, Gruhn B, Stow P, Behm FG, et al. Tandem application of flow cytometry and polymerase chain reaction for comprehensive detection of minimal residual disease in childhood acute lymphoblastic leukemia. *Leukemia*. 1999 Aug;13(8):1221-6.

116. Scrideli CA, Kashima S, Cipolloti R, Defavery R, Bernardes JE, Tone LG. Minimal residual disease in Brazilian children with acute lymphoid leukemia: comparison of three detection methods by PCR. *Leuk Res.* 2002 May;26(5):431-8.
117. van Dongen JJ, Seriu T, Panzer-Grumayer ER, Biondi A, Pongers-Willems MJ, Corral L, Stolz F, et al. Prognostic value of minimal residual disease in acute lymphoblastic leukaemia in childhood. *Lancet.* 1998 Nov 28;352(9142):1731-8.
118. O'Reilly J, Meyer B, Baker D, Herrmann R, Cannell P, Davies J. Correlation of bone marrow minimal residual disease and apparent isolated extramedullary relapse in childhood acute lymphoblastic leukaemia. *Leukemia.* 1995 Apr;9(4):624-7.
119. Camitta BM, Pullen J, Murphy S. Biology and treatment of acute lymphocytic leukemia in children. *Semin Oncol.* 1997 Feb;24(1):83-91.
120. Schorin MA, Blattner S, Gelber RD, Tarbell NJ, Donnelly M, Dalton V, Cohen HJ, et al. Treatment of childhood acute lymphoblastic leukemia: results of Dana-Farber Cancer Institute/Children's Hospital Acute Lymphoblastic Leukemia Consortium Protocol 85-01. *J Clin Oncol.* 1994 Apr;12(4):740-7.
121. LeClerc JM, Billett AL, Gelber RD, Dalton V, Tarbell N, Lipton JM, Barr R, et al. Treatment of childhood acute lymphoblastic leukemia: results of Dana-Farber ALL Consortium Protocol 87-01. *J Clin Oncol.* 2002 Jan 1;20(1):237-46.
122. Ito C, Evans WE, McNinch L, Coustan-Smith E, Mahmoud H, Pui CH, Campana D. Comparative cytotoxicity of dexamethasone and prednisolone in childhood acute lymphoblastic leukemia. *J Clin Oncol.* 1996 Aug;14(8):2370-6.
123. Hurwitz CA, Silverman LB, Schorin MA, Clavell LA, Dalton VK, Glick KM, Gelber RD, et al. Substituting dexamethasone for prednisone complicates remission induction in children with acute lymphoblastic leukemia. *Cancer.* 2000 Apr 15;88(8):1964-9.
124. Seibel NL, Steinherz PG, Sather HN, Nachman JB, Delaat C, Ettinger LJ, Freyer DR, et al. Early postinduction intensification therapy improves survival for children and adolescents with high-risk acute lymphoblastic leukemia: a report from the Children's Oncology Group. *Blood.* 2008 Mar 1;111(5):2548-55.
125. M.L. Tan GK, A.J.P. Veermann, A Van der Does-van den Berg, W.A. Kamps (Academic Hospital Vrije Universiteit, Amsterdam, Dutch Childhood Leukemia Study Group [DCLSG], The Hague, Academic Hospital, Groningen, The Netherlands). Avascular osteonecrosis as side effect of treatment in childhood all may not be dependent upon dexamethasone dose. *J Med Pediatr Oncol.* 1999;33:246.
126. Igarashi S, Manabe A, Ohara A, Kumagai M, Saito T, Okimoto Y, Kamijo T, et al. No advantage of dexamethasone over prednisolone for the outcome of standard- and intermediate-risk childhood acute lymphoblastic leukemia in the Tokyo Children's Cancer Study Group L95-14 protocol. *J Clin Oncol.* 2005 Sep 20;23(27):6489-98.

127. Bostrom BC, Sensel MR, Sather HN, Gaynon PS, La MK, Johnston K, Erdmann GR, et al. Dexamethasone versus prednisone and daily oral versus weekly intravenous mercaptopurine for patients with standard-risk acute lymphoblastic leukemia: a report from the Children's Cancer Group. *Blood*. 2003 May 15;101(10):3809-17.
128. Cheung NK, Chau IY, Coccia PF. Antibody response to Escherichia coli L-asparaginase. Prognostic significance and clinical utility of antibody measurement. *Am J Pediatr Hematol Oncol*. 1986 Summer;8(2):99-104.
129. Boos J. et al. Monitoring of Asparaginase Activity and Asparagine Levels in Children on Different Asparaginase Preparations In: Cancer EJo (ed). Screening for neuroblastoma: 20 years and still no answer. Volume 32: Elsevier, 1996:1544-50(7).
130. Silverman LB, Gelber RD, Dalton VK, Asselin BL, Barr RD, Clavell LA, Hurwitz CA, et al. Improved outcome for children with acute lymphoblastic leukemia: results of Dana-Farber Consortium Protocol 91-01. *Blood*. 2001 Mar 1;97(5):1211-8.
131. Duval M, Suci S, Ferster A, Rialland X, Nelken B, Lutz P, Benoit Y, et al. Comparison of Escherichia coli-asparaginase with Erwinia-asparaginase in the treatment of childhood lymphoid malignancies: results of a randomized European Organisation for Research and Treatment of Cancer-Children's Leukemia Group phase 3 trial. *Blood*. 2002 Apr 15;99(8):2734-9.
132. Santoro N, Giordano P, Del Vecchio GC, Guido G, Rizzari C, Varotto S, Masera G, et al. Ischemic stroke in children treated for acute lymphoblastic leukemia: a retrospective study. *J Pediatr Hematol Oncol*. 2005 Mar;27(3):153-7.
133. Carneiro JDA. Complicações trombóticas da leucemia linfoblástica aguda em crianças e adolescentes: efeitos da doença e do tratamento sobre o sistema hemostático [Pediatria]. São Paulo: Universidade de São Paulo, 2004. 148 p.
134. Sallan SE, Hitchcock-Bryan S, Gelber R, Cassady JR, Frei E, 3rd, Nathan DG. Influence of intensive asparaginase in the treatment of childhood non-T-cell acute lymphoblastic leukemia. *Cancer Res*. 1983 Nov;43(11):5601-7.
135. Clavell LA, Gelber RD, Cohen HJ, Hitchcock-Bryan S, Cassady JR, Tarbell NJ, Blattner SR, et al. Four-agent induction and intensive asparaginase therapy for treatment of childhood acute lymphoblastic leukemia. *N Engl J Med*. 1986 Sep 11;315(11):657-63.
136. Kieslich M, Porto L, Lanfermann H, Jacobi G, Schwabe D, Bohles H. Cerebrovascular complications of L-asparaginase in the therapy of acute lymphoblastic leukemia. *J Pediatr Hematol Oncol*. 2003 Jun;25(6):484-7.
137. Pui CH, Jackson CW, Chesney C, Lyles SA, Bowman WP, Abromowitch M, Simone JV. Sequential changes in platelet function and coagulation in leukemic children treated with L-asparaginase, prednisone, and vincristine. *J Clin Oncol*. 1983 Jun;1(6):380-5.
138. Mitchell L, Hoogendoorn H, Giles AR, Vegh P, Andrew M. Increased endogenous thrombin generation in children with acute lymphoblastic leukemia: risk of thrombotic complications in L'Asparaginase-induced antithrombin III deficiency. *Blood*. 1994 Jan 15;83(2):386-91.
139. Chessells JM, Eden OB, Bailey CC, Lilleyman JS, Richards SM. Acute lymphoblastic leukaemia in infancy: experience in MRC UKALL trials.

- Report from the Medical Research Council Working Party on Childhood Leukaemia. *Leukemia*. 1994 Aug;8(8):1275-9.
140. Gustafsson G, Schmiegelow K, Forestier E, Clausen N, Glomstein A, Jonmundsson G, Mellander L, et al. Improving outcome through two decades in childhood ALL in the Nordic countries: the impact of high-dose methotrexate in the reduction of CNS irradiation. *Nordic Society of Pediatric Haematology and Oncology (NOPHO). Leukemia*. 2000 Dec;14(12):2267-75.
 141. Reiter A, Schrappe M, Ludwig WD, Hiddemann W, Sauter S, Henze G, Zimmermann M, et al. Chemotherapy in 998 unselected childhood acute lymphoblastic leukemia patients. Results and conclusions of the multicenter trial ALL-BFM 86. *Blood*. 1994 Nov 1;84(9):3122-33.
 142. Nachman J, Sather HN, Gaynon PS, Lukens JN, Wolff L, Trigg ME. Augmented Berlin-Frankfurt-Munster therapy abrogates the adverse prognostic significance of slow early response to induction chemotherapy for children and adolescents with acute lymphoblastic leukemia and unfavorable presenting features: a report from the Children's Cancer Group. *J Clin Oncol*. 1997 Jun;15(6):2222-30.
 143. Nachman JB, Sather HN, Sensel MG, Trigg ME, Cherlow JM, Lukens JN, Wolff L, et al. Augmented post-induction therapy for children with high-risk acute lymphoblastic leukemia and a slow response to initial therapy. *N Engl J Med*. 1998 Jun 4;338(23):1663-71.
 144. Dahl GV, Rivera GK, Look AT, Hustu HO, Kalwinsky DK, Abromowitch M, Mirro J, et al. Teniposide plus cytarabine improves outcome in childhood acute lymphoblastic leukemia presenting with a leukocyte count greater than or equal to $100 \times 10^9/L$. *J Clin Oncol*. 1987 Jul;5(7):1015-21.
 145. Lange BJ, Bostrom BC, Cherlow JM, Sensel MG, La MK, Rackoff W, Heerema NA, et al. Double-delayed intensification improves event-free survival for children with intermediate-risk acute lymphoblastic leukemia: a report from the Children's Cancer Group. *Blood*. 2002 Feb 1;99(3):825-33.
 146. Chessells JM, Bailey C, Richards SM. Intensification of treatment and survival in all children with lymphoblastic leukaemia: results of UK Medical Research Council trial UKALL X. Medical Research Council Working Party on Childhood Leukaemia. *Lancet*. 1995 Jan 21;345(8943):143-8.
 147. Bleyer WA, Sather HN, Nickerson HJ, Coccia PF, Finklestein JZ, Miller DR, Littman PS, et al. Monthly pulses of vincristine and prednisone prevent bone marrow and testicular relapse in low-risk childhood acute lymphoblastic leukemia: a report of the CCG-161 study by the Children's Cancer Study Group. *J Clin Oncol*. 1991 Jun;9(6):1012-21.
 148. Toyoda Y, Manabe A, Tsuchida M, Hanada R, Ikuta K, Okimoto Y, Ohara A, et al. Six months of maintenance chemotherapy after intensified treatment for acute lymphoblastic leukemia of childhood. *J Clin Oncol*. 2000 Apr;18(7):1508-16.
 149. Aur RJA PD. Total therapy of acute lymphocytic leukemia. In: (ed). AI (ed). *Progress in Clinical Cancer*. Volume V. New York: Grune and Stratton, Inc. , 1973.

150. Lin TL, Vala MS, Barber JP, Karp JE, Smith BD, Matsui W, Jones RJ. Induction of acute lymphocytic leukemia differentiation by maintenance therapy. *Leukemia*. 2007 Sep;21(9):1915-20.
151. Nygaard U, Toft N, Schmiegelow K. Methylated metabolites of 6-mercaptopurine are associated with hepatotoxicity. *Clin Pharmacol Ther*. 2004 Apr;75(4):274-81.
152. Simone J. Acute lymphocytic leukemia in childhood. *Semin Hematol*. 1974 Jan;11(1):25-39.
153. Freeman AI, Wang JJ, Sinks LF. High-dose methotrexate in acute lymphocytic leukemia. *Cancer Treat Rep*. 1977 Jul;61(4):727-31.
154. Hagedorn N, Acquaviva C, Fronkova E, von Stackelberg A, Barth A, zur Stadt U, Schrauder A, et al. Submicroscopic bone marrow involvement in isolated extramedullary relapses in childhood acute lymphoblastic leukemia: a more precise definition of "isolated" and its possible clinical implications, a collaborative study of the Resistant Disease Committee of the International BFM study group. *Blood*. 2007 Dec 1;110(12):4022-9.
155. Cario G, Izraeli S, Teichert A, Rhein P, Skokowa J, Moricke A, Zimmermann M, et al. High interleukin-15 expression characterizes childhood acute lymphoblastic leukemia with involvement of the CNS. *J Clin Oncol*. 2007 Oct 20;25(30):4813-20.
156. Sullivan MP, Chen T, Dyment PG, Hvizdala E, Steuber CP. Equivalence of intrathecal chemotherapy and radiotherapy as central nervous system prophylaxis in children with acute lymphatic leukemia: a pediatric oncology group study. *Blood*. 1982 Oct;60(4):948-58.
157. Clarke M, Gaynon P, Hann I, Harrison G, Masera G, Peto R, Richards S. CNS-directed therapy for childhood acute lymphoblastic leukemia: Childhood ALL Collaborative Group overview of 43 randomized trials. *J Clin Oncol*. 2003 May 1;21(9):1798-809.
158. Schrappe M, Reiter A, Ludwig WD, Harbott J, Zimmermann M, Hiddemann W, Niemeyer C, et al. Improved outcome in childhood acute lymphoblastic leukemia despite reduced use of anthracyclines and cranial radiotherapy: results of trial ALL-BFM 90. German-Austrian-Swiss ALL-BFM Study Group. *Blood*. 2000 Jun 1;95(11):3310-22.
159. Gilchrist GS, Tubergen DG, Sather HN, Coccia PF, O'Brien RT, Waskerwitz MJ, Hammond GD. Low numbers of CSF blasts at diagnosis do not predict for the development of CNS leukemia in children with intermediate-risk acute lymphoblastic leukemia: a Childrens Cancer Group report. *J Clin Oncol*. 1994 Dec;12(12):2594-600.
160. Pui CH, Sandlund JT, Pei D, Campana D, Rivera GK, Ribeiro RC, Rubnitz JE, et al. Improved outcome for children with acute lymphoblastic leukemia: results of Total Therapy Study XIIB at St Jude Children's Research Hospital. *Blood*. 2004 Nov 1;104(9):2690-6.
161. Sarazin M, Ameri A, Monjour A, Nibio A, Poisson M, Delattre JY. Primary central nervous system lymphoma: treatment with chemotherapy and radiotherapy. *Eur J Cancer*. 1995 Nov;31A(12):2003-7.
162. Pui CH, Mahmoud HH, Rivera GK, Hancock ML, Sandlund JT, Behm FG, Head DR, et al. Early intensification of intrathecal chemotherapy virtually

- eliminates central nervous system relapse in children with acute lymphoblastic leukemia. *Blood*. 1998 Jul 15;92(2):411-5.
163. Conter V, Schrappe M, Arico M, Reiter A, Rizzari C, Dordelmann M, Valsecchi MG, et al. Role of cranial radiotherapy for childhood T-cell acute lymphoblastic leukemia with high WBC count and good response to prednisone. Associazione Italiana Ematologia Oncologia Pediatrica and the Berlin-Frankfurt-Munster groups. *J Clin Oncol*. 1997 Aug;15(8):2786-91.
 164. Pui CH, Robison LL, Look AT. Acute lymphoblastic leukaemia. *Lancet*. 2008 Mar 22;371(9617):1030-43.
 165. Pui CH, Campana D, Pei D, Bowman WP, Sandlund JT, Kaste SC, Ribeiro RC, et al. Treating childhood acute lymphoblastic leukemia without cranial irradiation. *N Engl J Med*. 2009 Jun 25;360(26):2730-41.
 166. Pui CH, Jeha S, Irwin D, Camitta B. Recombinant urate oxidase (rasburicase) in the prevention and treatment of malignancy-associated hyperuricemia in pediatric and adult patients: results of a compassionate-use trial. *Leukemia*. 2001 Oct;15(10):1505-9.
 167. Hughes WT, Armstrong D, Bodey GP, Bow EJ, Brown AE, Calandra T, Feld R, et al. 2002 guidelines for the use of antimicrobial agents in neutropenic patients with cancer. *Clin Infect Dis*. 2002 Mar 15;34(6):730-51.
 168. Elting LS, Bodey GP, Keefe BH. Septicemia and shock syndrome due to viridans streptococci: a case-control study of predisposing factors. *Clin Infect Dis*. 1992 Jun;14(6):1201-7.
 169. Schroeder H, Gustafsson G, Saarinen-Pihkala UM, Glomstein A, Jonmundsson G, Nysom K, Ringden O, et al. Allogeneic bone marrow transplantation in second remission of childhood acute lymphoblastic leukemia: a population-based case control study from the Nordic countries. *Bone Marrow Transplant*. 1999 Mar;23(6):555-60.
 170. Rubinstein E, Cammarata S, Oliphant T, Wunderink R. Linezolid (PNU-100766) versus vancomycin in the treatment of hospitalized patients with nosocomial pneumonia: a randomized, double-blind, multicenter study. *Clin Infect Dis*. 2001 Feb 1;32(3):402-12.
 171. Marr KA. Empirical antifungal therapy--new options, new tradeoffs. *N Engl J Med*. 2002 Jan 24;346(4):278-80.
 172. Mora-Duarte J, Betts R, Rotstein C, Colombo AL, Thompson-Moya L, Smietana J, Lupinacci R, et al. Comparison of caspofungin and amphotericin B for invasive candidiasis. *N Engl J Med*. 2002 Dec 19;347(25):2020-9.
 173. Flannery MT, Simmons DB, Saba H, Altus P, Wallach PM, Adelman HM. Fluconazole in the treatment of hepatosplenic candidiasis. *Arch Intern Med*. 1992 Feb;152(2):406-8.
 174. Miller JH, Greenfield LD, Wald BR. Candidiasis of the liver and spleen in childhood. *Radiology*. 1982 Feb;142(2):375-80.
 175. Herbrecht R, Denning DW, Patterson TF, Bennett JE, Greene RE, Oestmann JW, Kern WV, et al. Voriconazole versus amphotericin B for primary therapy of invasive aspergillosis. *N Engl J Med*. 2002 Aug 8;347(6):408-15.
 176. Castagnola E, Machetti M, Cappelli B, Molinari AC, Morreale G, Doderio P, Toma P, et al. Caspofungin associated with liposomal amphotericin B or voriconazole for treatment of refractory fungal pneumonia in children with

- acute leukaemia or undergoing allogeneic bone marrow transplant. *Clin Microbiol Infect.* 2004 Mar;10(3):255-7.
177. Wertz KK, Pretzlaff RK. Caspofungin in a pediatric patient with persistent candidemia. *Pediatr Crit Care Med.* 2004 Mar;5(2):181-3.
 178. Jeha S, Gaynon PS, Razzouk BI, Franklin J, Kadota R, Shen V, Luchtman-Jones L, et al. Phase II study of clofarabine in pediatric patients with refractory or relapsed acute lymphoblastic leukemia. *J Clin Oncol.* 2006 Apr 20;24(12):1917-23.
 179. Berg SL, Blaney SM, Devidas M, Lampkin TA, Murgu A, Bernstein M, Billett A, et al. Phase II study of nelarabine (compound 506U78) in children and young adults with refractory T-cell malignancies: a report from the Children's Oncology Group. *J Clin Oncol.* 2005 May 20;23(15):3376-82.
 180. Ottmann OG, Wassmann B, Pfeifer H, Giagounidis A, Stelljes M, Duhrsen U, Schmalzing M, et al. Imatinib compared with chemotherapy as front-line treatment of elderly patients with Philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic leukemia (Ph+ALL). *Cancer.* 2007 May 15;109(10):2068-76.
 181. Talpaz M, Shah NP, Kantarjian H, Donato N, Nicoll J, Paquette R, Cortes J, et al. Dasatinib in imatinib-resistant Philadelphia chromosome-positive leukemias. *N Engl J Med.* 2006 Jun 15;354(24):2531-41.
 182. Schultz KR, Bowman WP, Slayton W, Aledo A, Devidas M, Sather H, Borowitz MJ, et al. Improved Early Event Free Survival (EFS) in Children with Philadelphia Chromosome-Positive (Ph+) Acute Lymphoblastic Leukemia (ALL) with Intensive Imatinib in Combination with High Dose Chemotherapy: Children's Oncology Group (COG) Study AALL0031. *ASH Annual Meeting Abstracts.* 2007 November 16, 2007;110(11):4-.
 183. Stam RW, den Boer ML, Schneider P, Nollau P, Horstmann M, Beverloo HB, van der Voort E, et al. Targeting FLT3 in primary MLL-gene-rearranged infant acute lymphoblastic leukemia. *Blood.* 2005 Oct 1;106(7):2484-90.
 184. Aboukameel A, Goustin A-S, Mohammad R, Zuany-Amorim C, Bissery M-C, Al-Katib AM. Superior Anti-Tumor Activity of the CD19-Directed Immunotoxin, SAR3419 to Rituximab in Non-Hodgkin's Xenograft Animal Models: Preclinical Evaluation. *ASH Annual Meeting Abstracts.* 2007 November 16, 2007;110(11):2339-.
 185. Zhukovsky E, Bennett M, Chu S, Karki S, Horton H, Richards J, Pong E, et al. XmabTM Fc-engineered anti-cd19 monoclonal antibodies with in vitro and in vivo efficacy against lymphoma and leukemia. *AACR Meeting Abstracts.* 2008 April 12, 2008;2008(1_Annual_Meeting):4903-.
 186. Lock R, Carol H, Houghton PJ, Morton CL, Kolb EA, Gorlick R, Reynolds CP, et al. Initial testing (stage 1) of the BH3 mimetic ABT-263 by the pediatric preclinical testing program. *Pediatr Blood Cancer.* 2008 Jun;50(6):1181-9.
 187. Houghton P, Morton C, Maris J, Courtright J, Carol H, Lock R, Friedman H, et al. Pediatric preclinical testing program (PPTP) evaluation of the Aurora A kinase inhibitor MLN8237. *AACR Meeting Abstracts.* 2008 April 12, 2008;2008(1_Annual_Meeting):2997-.
 188. Simone JV. Factors that influence haematological remission duration in acute lymphocytic leukaemia. *Br J Haematol.* 1976 Apr;32(4):465-72.

189. Aur RJ, Simone JV, Verzosa MS, Hustu HO, Barker LF, Pinkel DP, Rivera G, et al. Childhood acute lymphocytic leukemia: study VIII. *Cancer*. 1978 Nov;42(5):2123-34.
190. Pui CH, Aur RJ, Bowman WP, Dahl GV, Dodge RK, George SL, Ochs J, et al. Failure of late intensification therapy to improve a poor result in childhood lymphoblastic leukemia. *Cancer Res*. 1984 Aug;44(8):3593-8.
191. Abromowitch M, Ochs J, Pui CH, Kalwinsky D, Rivera GK, Fairclough D, Look AT, et al. High-dose methotrexate improves clinical outcome in children with acute lymphoblastic leukemia: St. Jude Total Therapy Study X. *Med Pediatr Oncol*. 1988;16(5):297-303.
192. Pui CH, Simone JV, Hancock ML, Evans WE, Williams DL, Bowman WP, Dahl GV, et al. Impact of three methods of treatment intensification on acute lymphoblastic leukemia in children: long-term results of St Jude total therapy study X. *Leukemia*. 1992 Feb;6(2):150-7.
193. Rivera GK, Raimondi SC, Hancock ML, Behm FG, Pui CH, Abromowitch M, Mirro J, Jr., et al. Improved outcome in childhood acute lymphoblastic leukaemia with reinforced early treatment and rotational combination chemotherapy. *Lancet*. 1991 Jan 12;337(8733):61-6.
194. Rivera GK, Pinkel D, Simone JV, Hancock ML, Crist WM. Treatment of acute lymphoblastic leukemia. 30 years' experience at St. Jude Children's Research Hospital. *N Engl J Med*. 1993 Oct 28;329(18):1289-95.
195. Pui CH, Evans WE. Treatment of acute lymphoblastic leukemia. *N Engl J Med*. 2006 Jan 12;354(2):166-78.
196. Riehm H, Gadner H, Henze G, Kornhuber B, Langermann H, Müller-Wihrich S, Schellong G. Acute Lymphoblastic Leukemia: Treatment Results in Three BFM Studies (1970-1981). *Leucemie e Linfomi Diagnosi e Terapia*. 1985:239-47.
197. Burger B, Zimmermann M, Mann G, Kuhl J, Loning L, Riehm H, Reiter A, et al. Diagnostic cerebrospinal fluid examination in children with acute lymphoblastic leukemia: significance of low leukocyte counts with blasts or traumatic lumbar puncture. *J Clin Oncol*. 2003 Jan 15;21(2):184-8.
198. Moricke A, Reiter A, Zimmermann M, Gadner H, Stanulla M, Dordelmann M, Loning L, et al. Risk-adjusted therapy of acute lymphoblastic leukemia can decrease treatment burden and improve survival: treatment results of 2169 unselected pediatric and adolescent patients enrolled in the trial ALL-BFM 95. *Blood*. 2008 May 1;111(9):4477-89.
199. Conter V, Valsecchi MG, Silvestri D, Campbell M, Dibar E, Magyarosy E, Gadner H, et al. Pulses of vincristine and dexamethasone in addition to intensive chemotherapy for children with intermediate-risk acute lymphoblastic leukaemia: a multicentre randomised trial. *Lancet*. 2007 Jan 13;369(9556):123-31.
200. Schrappe M, Reiter A, Zimmermann M, Harbott J, Ludwig WD, Henze G, Gadner H, et al. Long-term results of four consecutive trials in childhood ALL performed by the ALL-BFM study group from 1981 to 1995. Berlin-Frankfurt-Munster. *Leukemia*. 2000 Dec;14(12):2205-22.
201. Steinherz PG, Gaynon P, Miller DR, Reaman G, Bleyer A, Finklestein J, Evans RG, et al. Improved disease-free survival of children with acute lymphoblastic leukemia at high risk for early relapse with the New York

- regimen--a new intensive therapy protocol: a report from the Childrens Cancer Study Group. *J Clin Oncol*. 1986 May;4(5):744-52.
202. Tubergen DG, Gilchrist GS, O'Brien RT, Coccia PF, Sather HN, Waskerwitz MJ, Hammond GD. Improved outcome with delayed intensification for children with acute lymphoblastic leukemia and intermediate presenting features: a Childrens Cancer Group phase III trial. *J Clin Oncol*. 1993 Mar;11(3):527-37.
 203. Harris MB, Shuster JJ, Pullen DJ, Borowitz MJ, Carroll AJ, Behm FG, Land VJ. Consolidation therapy with antimetabolite-based therapy in standard-risk acute lymphocytic leukemia of childhood: a Pediatric Oncology Group Study. *J Clin Oncol*. 1998 Aug;16(8):2840-7.
 204. Bostrom B GP, Sather H, Gold S, Hutchinson R, Provisor A, Trigg M. Dexamethasone (DEX) decreases central nervous system (CNS) relapse and improves event-free survival (EFS) in lower risk acute lymphoblastic leukemia (ALL). *Proc Am Soc Clin Oncol*. 1998;17: 527a.
 205. Gaynon PS, Trigg ME, Heerema NA, Sensel MG, Sather HN, Hammond GD, Bleyer WA. Children's Cancer Group trials in childhood acute lymphoblastic leukemia: 1983-1995. *Leukemia*. 2000 Dec;14(12):2223-33.
 206. Niemeyer CM, Gelber RD, Tarbell NJ, Donnelly M, Clavell LA, Blattner SR, Donahue K, et al. Low-dose versus high-dose methotrexate during remission induction in childhood acute lymphoblastic leukemia (Protocol 81-01 update). *Blood*. 1991 Nov 15;78(10):2514-9.
 207. Moghrabi A, Levy DE, Asselin B, Barr R, Clavell L, Hurwitz C, Samson Y, et al. Results of the Dana-Farber Cancer Institute ALL Consortium Protocol 95-01 for children with acute lymphoblastic leukemia. *Blood*. 2007 Feb 1;109(3):896-904.
 208. Brandalise S, Odone V, Pereira W, Andrea M, Zanichelli M, Aranega V. Treatment results of three consecutive Brazilian cooperative childhood ALL protocols: GBTLI-80, GBTLI-82 and -85. ALL Brazilian Group. *Leukemia*. 1993 Aug;7 Suppl 2:S142-5.
 209. Brandalise SV, M.; Pereira, W.; Loggetto, S.; Zouain, G.; Lee, M.; Colli, G.; Fernandes, M.; Tone, L.; Azevedo, A.; Oliveira, H.; Vianna, S.; Vieira, L.; Souza, E.; Werneck, F.; Lopes, L.; Mendonça, N.; Carvalho, N.; Cusati, M.; Pontes, E.; Araujo, R.; Bandeira, F.; Mastellaro, M. anda Pimentel, N. Chemoterapy in 853 unselected childhood all patients. results of the brasilian multicenter trial GBTLI ALL-93. SIOP XXXVI Congress meeting - Abstracts - Oslo, 2004.
 210. Reaman GH, Sposto R, Sensel MG, Lange BJ, Feusner JH, Heerema NA, Leonard M, et al. Treatment outcome and prognostic factors for infants with acute lymphoblastic leukemia treated on two consecutive trials of the Children's Cancer Group. *J Clin Oncol*. 1999 Feb;17(2):445-55.
 211. Pieters R, den Boer ML, Durian M, Janka G, Schmiegelow K, Kaspers GJ, van Wering ER, et al. Relation between age, immunophenotype and in vitro drug resistance in 395 children with acute lymphoblastic leukemia--implications for treatment of infants. *Leukemia*. 1998 Sep;12(9):1344-8.
 212. Chessells JM, Harrison CJ, Watson SL, Vora AJ, Richards SM. Treatment of infants with lymphoblastic leukaemia: results of the UK Infant Protocols 1987-1999. *Br J Haematol*. 2002 May;117(2):306-14.

213. Kosaka Y, Koh K, Kinukawa N, Wakazono Y, Isoyama K, Oda T, Hayashi Y, et al. Infant acute lymphoblastic leukemia with MLL gene rearrangements: outcome following intensive chemotherapy and hematopoietic stem cell transplantation. *Blood*. 2004 Dec 1;104(12):3527-34.
214. Hilden JM, Dinndorf PA, Meerbaum SO, Sather H, Villaluna D, Heerema NA, McGlennen R, et al. Analysis of prognostic factors of acute lymphoblastic leukemia in infants: report on CCG 1953 from the Children's Oncology Group. *Blood*. 2006 Jul 15;108(2):441-51.
215. Boissel N, Auclerc MF, Lheritier V, Perel Y, Thomas X, Leblanc T, Rousselot P, et al. Should adolescents with acute lymphoblastic leukemia be treated as old children or young adults? Comparison of the French FRALLE-93 and LALA-94 trials. *J Clin Oncol*. 2003 Mar 1;21(5):774-80.
216. Schiffer CA. Differences in outcome in adolescents with acute lymphoblastic leukemia: a consequence of better regimens? Better doctors? Both? *J Clin Oncol*. 2003 Mar 1;21(5):760-1.
217. de Bont JM, Holt B, Dekker AW, van der Does-van den Berg A, Sonneveld P, Pieters R. Significant difference in outcome for adolescents with acute lymphoblastic leukemia treated on pediatric vs adult protocols in the Netherlands. *Leukemia*. 2004 Dec;18(12):2032-5.
218. Hallbook H, Gustafsson G, Smedmyr B, Soderhall S, Heyman M. Treatment outcome in young adults and children >10 years of age with acute lymphoblastic leukemia in Sweden: a comparison between a pediatric protocol and an adult protocol. *Cancer*. 2006 Oct 1;107(7):1551-61.
219. Ribera JM, Oriol A, Sanz MA, Tormo M, Fernandez-Abellan P, del Potro E, Abella E, et al. Comparison of the results of the treatment of adolescents and young adults with standard-risk acute lymphoblastic leukemia with the Programa Espanol de Tratamiento en Hematologia pediatric-based protocol ALL-96. *J Clin Oncol*. 2008 Apr 10;26(11):1843-9.
220. Stock W, La M, Sanford B, Bloomfield CD, Vardiman JW, Gaynon P, Larson RA, et al. What determines the outcomes for adolescents and young adults with acute lymphoblastic leukemia treated on cooperative group protocols? A comparison of Children's Cancer Group and Cancer and Leukemia Group B studies. *Blood*. 2008 Sep 1;112(5):1646-54.
221. Anderson JR, Jenkin RD, Wilson JF, Kjeldsberg CR, Sposto R, Chilcote RR, Coccia PF, et al. Long-term follow-up of patients treated with COMP or LSA2L2 therapy for childhood non-Hodgkin's lymphoma: a report of CCG-551 from the Children's Cancer Group. *J Clin Oncol*. 1993 Jun;11(6):1024-32.
222. Patte C, Philip T, Rodary C, Bernard A, Zucker JM, Bernard JL, Robert A, et al. Improved survival rate in children with stage III and IV B cell non-Hodgkin's lymphoma and leukemia using multi-agent chemotherapy: results of a study of 114 children from the French Pediatric Oncology Society. *J Clin Oncol*. 1986 Aug;4(8):1219-26.
223. Patte C, Philip T, Rodary C, Zucker JM, Behrendt H, Gentet JC, Lamagnere JP, et al. High survival rate in advanced-stage B-cell lymphomas and leukemias without CNS involvement with a short intensive polychemotherapy: results from the French Pediatric Oncology Society of a randomized trial of 216 children. *J Clin Oncol*. 1991 Jan;9(1):123-32.

224. Patte C, Auperin A, Michon J, Behrendt H, Leverger G, Frappaz D, Lutz P, et al. The Societe Francaise d'Oncologie Pediatrique LMB89 protocol: highly effective multiagent chemotherapy tailored to the tumor burden and initial response in 561 unselected children with B-cell lymphomas and L3 leukemia. *Blood*. 2001 Jun 1;97(11):3370-9.
225. Reiter A, Schrappe M, Ludwig WD, Lampert F, Harbott J, Henze G, Niemeyer CM, et al. Favorable outcome of B-cell acute lymphoblastic leukemia in childhood: a report of three consecutive studies of the BFM group. *Blood*. 1992 Nov 15;80(10):2471-8.
226. Reiter A, Schrappe M, Tiemann M, Ludwig WD, Yakisan E, Zimmermann M, Mann G, et al. Improved treatment results in childhood B-cell neoplasms with tailored intensification of therapy: A report of the Berlin-Frankfurt-Munster Group Trial NHL-BFM 90. *Blood*. 1999 Nov 15;94(10):3294-306.
227. Woessmann W, Seidemann K, Mann G, Zimmermann M, Burkhardt B, Oschlies I, Ludwig WD, et al. The impact of the methotrexate administration schedule and dose in the treatment of children and adolescents with B-cell neoplasms: a report of the BFM Group Study NHL-BFM95. *Blood*. 2005 Feb 1;105(3):948-58.
228. Schwenn MR, Blattner SR, Lynch E, Weinstein HJ. HiC-COM: a 2-month intensive chemotherapy regimen for children with stage III and IV Burkitt's lymphoma and B-cell acute lymphoblastic leukemia. *J Clin Oncol*. 1991 Jan;9(1):133-8.
229. Murphy SB, Bowman WP, Abromowitch M, Mirro J, Ochs J, Rivera G, Pui CH, et al. Results of treatment of advanced-stage Burkitt's lymphoma and B cell (SIg+) acute lymphoblastic leukemia with high-dose fractionated cyclophosphamide and coordinated high-dose methotrexate and cytarabine. *J Clin Oncol*. 1986 Dec;4(12):1732-9.
230. Bowman WP, Shuster JJ, Cook B, Griffin T, Behm F, Pullen J, Link M, et al. Improved survival for children with B-cell acute lymphoblastic leukemia and stage IV small noncleaved-cell lymphoma: a pediatric oncology group study. *J Clin Oncol*. 1996 Apr;14(4):1252-61.
231. Arico M, Valsecchi MG, Camitta B, Schrappe M, Chessells J, Baruchel A, Gaynon P, et al. Outcome of treatment in children with Philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic leukemia. *N Engl J Med*. 2000 Apr 6;342(14):998-1006.
232. Schrappe M, Arico M, Harbott J, Biondi A, Zimmermann M, Conter V, Reiter A, et al. Philadelphia chromosome-positive (Ph+) childhood acute lymphoblastic leukemia: good initial steroid response allows early prediction of a favorable treatment outcome. *Blood*. 1998 Oct 15;92(8):2730-41.
233. Ribeiro RC, Broniscer A, Rivera GK, Hancock ML, Raimondi SC, Sandlund JT, Crist W, et al. Philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic leukemia in children: durable responses to chemotherapy associated with low initial white blood cell counts. *Leukemia*. 1997 Sep;11(9):1493-6.
234. Beyersmann B, Agthe AG, Adams HP, Seeger K, Linderkamp C, Goetze G, Ludwig WD, et al. Clinical features and outcome of children with first marrow relapse of acute lymphoblastic leukemia expressing BCR-ABL fusion transcripts. BFM Relapse Study Group. *Blood*. 1996 Feb 15;87(4):1532-8.

235. Beyermann B, Adams HP, Henze G. Philadelphia chromosome in relapsed childhood acute lymphoblastic leukemia: a matched-pair analysis. Berlin-Frankfurt-Munster Study Group. *J Clin Oncol*. 1997 Jun;15(6):2231-7.
236. Hofmann WK, Jones LC, Lemp NA, de Vos S, Gschaidmeier H, Hoelzer D, Ottmann OG, et al. Ph(+) acute lymphoblastic leukemia resistant to the tyrosine kinase inhibitor STI571 has a unique BCR-ABL gene mutation. *Blood*. 2002 Mar 1;99(5):1860-2.
237. Fuster JL, Bermudez M, Galera A, Llinares ME, Calle D, Ortuno FJ. Imatinib mesylate in combination with chemotherapy in four children with de novo and advanced stage Philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic leukemia. *Haematologica*. 2007 Dec;92(12):1723-4.
238. de Labarthe A, Rousselot P, Huguët-Rigal F, Delabesse E, Witz F, Maury S, Rea D, et al. Imatinib combined with induction or consolidation chemotherapy in patients with de novo Philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic leukemia: results of the GRAAPH-2003 study. *Blood*. 2007 Feb 15;109(4):1408-13.
239. Ritchey AK, Pollock BH, Lauer SJ, Andejeski Y, Barredo J, Buchanan GR. Improved survival of children with isolated CNS relapse of acute lymphoblastic leukemia: a pediatric oncology group study. *J Clin Oncol*. 1999 Dec;17(12):3745-52.
240. Pui CH, Howard SC. Current management and challenges of malignant disease in the CNS in paediatric leukaemia. *Lancet Oncol*. 2008 Mar;9(3):257-68.
241. Barredo JC, Devidas M, Lauer SJ, Billett A, Marymont M, Pullen J, Camitta B, et al. Isolated CNS relapse of acute lymphoblastic leukemia treated with intensive systemic chemotherapy and delayed CNS radiation: a pediatric oncology group study. *J Clin Oncol*. 2006 Jul 1;24(19):3142-9.
242. Eapen M, Zhang MJ, Devidas M, Raetz E, Barredo JC, Ritchey AK, Godder K, et al. Outcomes after HLA-matched sibling transplantation or chemotherapy in children with acute lymphoblastic leukemia in a second remission after an isolated central nervous system relapse: a collaborative study of the Children's Oncology Group and the Center for International Blood and Marrow Transplant Research. *Leukemia*. 2008 Feb;22(2):281-6.
243. Jabbour E, O'Brien S, Kantarjian H, Garcia-Manero G, Ferrajoli A, Ravandi F, Cabanillas M, et al. Neurologic complications associated with intrathecal liposomal cytarabine given prophylactically in combination with high-dose methotrexate and cytarabine to patients with acute lymphocytic leukemia. *Blood*. 2007 Apr 15;109(8):3214-8.
244. Bomgaars L, Geyer JR, Franklin J, Dahl G, Park J, Winick NJ, Klenke R, et al. Phase I trial of intrathecal liposomal cytarabine in children with neoplastic meningitis. *J Clin Oncol*. 2004 Oct 1;22(19):3916-21.
245. Barredo JC, Yusuf U, Abboud M, Laver J. Successful treatment of relapsed infant acute lymphoblastic leukemia with intensive antimetabolite-based chemotherapy. *Med Pediatr Oncol*. 1997 Oct;29(4):256-9.
246. Ortega JJ, Javier G, Toran N. Testicular infiltrates in children with acute lymphoblastic leukemia: a prospective study. *Med Pediatr Oncol*. 1984;12(6):386-93.

247. Bowman WP, Aur RJ, Hustu HO, Rivera G. Isolated testicular relapse in acute lymphocytic leukemia of childhood: categories and influence on survival. *J Clin Oncol*. 1984 Aug;2(8):924-9.
248. Uderzo C, Grazia Zurlo M, Adamoli L, Zanesco L, Arico M, Calculli G, Comelli A, et al. Treatment of isolated testicular relapse in childhood acute lymphoblastic leukemia: an Italian multicenter study. *Associazione Italiana Ematologia ed Oncologia Pediatrica. J Clin Oncol*. 1990 Apr;8(4):672-7.
249. Finklestein JZ, Miller DR, Feusner J, Stram DO, Baum E, Shina DC, Johnson DG, et al. Treatment of overt isolated testicular relapse in children on therapy for acute lymphoblastic leukemia. A report from the Childrens Cancer Group. *Cancer*. 1994 Jan 1;73(1):219-23.
250. Wofford MM, Smith SD, Shuster JJ, Johnson W, Buchanan GR, Wharam MD, Ritchey AK, et al. Treatment of occult or late overt testicular relapse in children with acute lymphoblastic leukemia: a Pediatric Oncology Group study. *J Clin Oncol*. 1992 Apr;10(4):624-30.
251. Sullivan MP, Perez CA, Herson J, Silva-Sousa M, Land V, Dymont PG, Chan R, et al. Radiotherapy (2500 rad) for testicular leukemia: local control and subsequent clinical events: a Southwest Oncology Group study. *Cancer*. 1980 Aug 1;46(3):508-15.
252. Hijiya N, Liu W, Sandlund JT, Jeha S, Razzouk BI, Ribeiro RC, Rubnitz JE, et al. Overt testicular disease at diagnosis of childhood acute lymphoblastic leukemia: lack of therapeutic role of local irradiation. *Leukemia*. 2005 Aug;19(8):1399-403.
253. van den Berg H, Langeveld NE, Veenhof CH, Behrendt H. Treatment of isolated testicular recurrence of acute lymphoblastic leukemia without radiotherapy. Report from the Dutch Late Effects Study Group. *Cancer*. 1997 Jun 1;79(11):2257-62.
254. Behrendt H, Wenniger-Prick LM. Leukemic iris infiltration as the only site of relapse in a child with acute lymphoblastic leukemia: temporary remission with high-dose chemotherapy. *Med Pediatr Oncol*. 1985;13(6):352-6.
255. Gruenewald RL, Perry MC, Henry PH. Leukemic iritis with hypopyon. *Cancer*. 1979 Oct;44(4):1511-3.
256. Jankovic M, Masera G, Uderzo C, Cattoretti G, Conter V, Ceppellini C, Miglior M, et al. Recurrences of isolated leukemic hypopyon in a child with acute lymphoblastic leukemia. *Cancer*. 1986 Jan 15;57(2):380-4.
257. Smith WS, Burke MJ, Wong KY. Hypopyon in acute lymphoblastic leukemia. *Med Pediatr Oncol*. 1984;12(4):258-9.
258. Schwartz CL, Miller NR, Wharam MD, Leventhal BG. The optic nerve as the site of initial relapse in childhood acute lymphoblastic leukemia. *Cancer*. 1989 Apr 15;63(8):1616-20.
259. Pereira WV. Treatment of Relapsed Acute Lymphocytic Leukemia in Children. Volume 09. Ribeirão Preto; 2002.
260. Pui CH, Gaynon PS, Boyett JM, Chessells JM, Baruchel A, Kamps W, Silverman LB, et al. Outcome of treatment in childhood acute lymphoblastic leukaemia with rearrangements of the 11q23 chromosomal region. *Lancet*. 2002 Jun 1;359(9321):1909-15.
261. Henze G, Fengler R, Hartmann R, Kornhuber B, Janka-Schaub G, Niethammer D, Riehm H. Six-year experience with a comprehensive

- approach to the treatment of recurrent childhood acute lymphoblastic leukemia (ALL-REZ BFM 85). A relapse study of the BFM group. *Blood*. 1991 Sep 1;78(5):1166-72.
262. Buchanan GR, Rivera GK, Pollock BH, Boyett JM, Chauvenet AR, Wagner H, Maybee DA, et al. Alternating drug pairs with or without periodic reinduction in children with acute lymphoblastic leukemia in second bone marrow remission: a Pediatric Oncology Group Study. *Cancer*. 2000 Mar 1;88(5):1166-74.
 263. Rivera GK, Hudson MM, Liu Q, Benaim E, Ribeiro RC, Crist WM, Pui CH. Effectiveness of intensified rotational combination chemotherapy for late hematologic relapse of childhood acute lymphoblastic leukemia. *Blood*. 1996 Aug 1;88(3):831-7.
 264. Johnson FL, Thomas ED, Clark BS, Chard RL, Hartmann JR, Storb R. A comparison of marrow transplantation with chemotherapy for children with acute lymphoblastic leukemia in second or subsequent remission. *N Engl J Med*. 1981 Oct 8;305(15):846-51.
 265. Bunin N, Carston M, Wall D, Adams R, Casper J, Kamani N, King R. Unrelated marrow transplantation for children with acute lymphoblastic leukemia in second remission. *Blood*. 2002 May 1;99(9):3151-7.
 266. Woolfrey AE, Anasetti C, Storer B, Doney K, Milner LA, Sievers EL, Carpenter P, et al. Factors associated with outcome after unrelated marrow transplantation for treatment of acute lymphoblastic leukemia in children. *Blood*. 2002 Mar 15;99(6):2002-8.
 267. Atra A, Millar B, Shepherd V, Shankar A, Wilson K, Treleaven J, Pritchard-Jones K, et al. Donor lymphocyte infusion for childhood acute lymphoblastic leukaemia relapsing after bone marrow transplantation. *Br J Haematol*. 1997 Apr;97(1):165-8.
 268. Borgmann A, Baumgarten E, Schmid H, Dopfer R, Ebell W, Gobel U, Niethammer D, et al. Allogeneic bone marrow transplantation for a subset of children with acute lymphoblastic leukemia in third remission: a conceivable alternative? *Bone Marrow Transplant*. 1997 Dec;20(11):939-44.
 269. Knechtli CJ, Goulden NJ, Hancock JP, Grandage VL, Harris EL, Garland RJ, Jones CG, et al. Minimal residual disease status before allogeneic bone marrow transplantation is an important determinant of successful outcome for children and adolescents with acute lymphoblastic leukemia. *Blood*. 1998 Dec 1;92(11):4072-9.
 270. Eckert C, Biondi A, Seeger K, Cazzaniga G, Hartmann R, Beyersmann B, Pogodda M, et al. Prognostic value of minimal residual disease in relapsed childhood acute lymphoblastic leukaemia. *Lancet*. 2001 Oct 13;358(9289):1239-41.
 271. Bader P, Hancock J, Kreyenberg H, Goulden NJ, Niethammer D, Oakhill A, Steward CG, et al. Minimal residual disease (MRD) status prior to allogeneic stem cell transplantation is a powerful predictor for post-transplant outcome in children with ALL. *Leukemia*. 2002 Sep;16(9):1668-72.
 272. Klingebiel T, Handgretinger R, Lang P, Bader P, Niethammer D. Haploidentical transplantation for acute lymphoblastic leukemia in childhood. *Blood Rev*. 2004 Sep;18(3):181-92.

273. Dopfer R, Henze G, Bender-Gotze C, Ebell W, Ehninger G, Friedrich W, Gadner H, et al. Allogeneic bone marrow transplantation for childhood acute lymphoblastic leukemia in second remission after intensive primary and relapse therapy according to the BFM- and CoALL-protocols: results of the German Cooperative Study. *Blood*. 1991 Nov 15;78(10):2780-4.
274. Uderzo C, Conter V, Dini G, Locatelli F, Miniero R, Tamaro P. Treatment of childhood acute lymphoblastic leukemia after the first relapse: curative strategies. *Haematologica*. 2001 Jan;86(1):1-7.
275. Jankovic M, Brouwers P, Valsecchi MG, Van Veldhuizen A, Huisman J, Kamphuis R, Kingma A, et al. Association of 1800 cGy cranial irradiation with intellectual function in children with acute lymphoblastic leukaemia. ISPACC. International Study Group on Psychosocial Aspects of Childhood Cancer. *Lancet*. 1994 Jul 23;344(8917):224-7.
276. Mulhern RK, Wasserman AL, Fairclough D, Ochs J. Memory function in disease-free survivors of childhood acute lymphocytic leukemia given CNS prophylaxis with or without 1,800 cGy cranial irradiation. *J Clin Oncol*. 1988 Feb;6(2):315-20.
277. Mulhern RK, Fairclough D, Ochs J. A prospective comparison of neuropsychologic performance of children surviving leukemia who received 18-Gy, 24-Gy, or no cranial irradiation. *J Clin Oncol*. 1991 Aug;9(8):1348-56.
278. Ochs J, Mulhern R, Fairclough D, Parvey L, Whitaker J, Ch'ien L, Mauer A, et al. Comparison of neuropsychologic functioning and clinical indicators of neurotoxicity in long-term survivors of childhood leukemia given cranial radiation or parenteral methotrexate: a prospective study. *J Clin Oncol*. 1991 Jan;9(1):145-51.
279. Haupt R, Fears TR, Robison LL, Mills JL, Nicholson HS, Zeltzer LK, Meadows AT, et al. Educational attainment in long-term survivors of childhood acute lymphoblastic leukemia. *Jama*. 1994 Nov 9;272(18):1427-32.
280. Waber DP, Carpentieri SC, Klar N, Silverman LB, Schwenn M, Hurwitz CA, Mullenix PJ, et al. Cognitive sequelae in children treated for acute lymphoblastic leukemia with dexamethasone or prednisone. *J Pediatr Hematol Oncol*. 2000 May-Jun;22(3):206-13.
281. Price RA, Jamieson PA. The central nervous system in childhood leukemia. II. Subacute leukoencephalopathy. *Cancer*. 1975 Feb;35(2):306-18.
282. Gangji D, Reaman GH, Cohen SR, Bleyer WA, Poplack DG. Leukoencephalopathy and elevated levels of myelin basic protein in the cerebrospinal fluid of patients with acute lymphoblastic leukemia. *N Engl J Med*. 1980 Jul 3;303(1):19-21.
283. Laningham FH, Kun LE, Reddick WE, Ogg RJ, Morris EB, Pui CH. Childhood central nervous system leukemia: historical perspectives, current therapy, and acute neurological sequelae. *Neuroradiology*. 2007 Nov;49(11):873-88.
284. Kirk JA, Stevens, M.M., Bergin, M., Menser, M.A., Tink, A. Outcome for Acute Lymphoblastic Leukemia Since 1975: A Comparison of Two Treatment Protocols. *The American Journal of Pediatric Hematology/Oncology*. 1988;10(2):93-8.

285. Robison LL, Nesbit ME, Jr., Sather HN, Meadows AT, Ortega JA, Hammond GD. Height of children successfully treated for acute lymphoblastic leukemia: a report from the Late Effects Study Committee of Childrens Cancer Study Group. *Med Pediatr Oncol.* 1985;13(1):14-21.
286. Schriock EA, Schell MJ, Carter M, Hustu O, Ochs JJ. Abnormal growth patterns and adult short stature in 115 long-term survivors of childhood leukemia. *J Clin Oncol.* 1991 Mar;9(3):400-5.
287. Blatt J, Bercu BB, Gillin JC, Mendelson WB, Poplack DG. Reduced pulsatile growth hormone secretion in children after therapy for acute lymphoblastic leukemia. *J Pediatr.* 1984 Feb;104(2):182-6.
288. Pasqualini T, Escobar ME, Domene H, Muriel FS, Pavlovsky S, Rivarola MA. Evaluation of gonadal function following long-term treatment for acute lymphoblastic leukemia in girls. *Am J Pediatr Hematol Oncol.* 1987 Spring;9(1):15-22.
289. Siris ES, Leventhal BG, Vaitukaitis JL. Effects of childhood leukemia and chemotherapy on puberty and reproductive function in girls. *N Engl J Med.* 1976 May 20;294(21):1143-6.
290. Lentz RD, Bergstein J, Steffes MW, Brown DR, Prem K, Michael AF, Vernier RL. Postpubertal evaluation of gonadal function following cyclophosphamide therapy before and during puberty. *J Pediatr.* 1977 Sep;91(3):385-94.
291. Wallace WH, Shalet SM, Lendon M, Morris-Jones PH. Male fertility in long-term survivors of childhood acute lymphoblastic leukaemia. *Int J Androl.* 1991 Oct;14(5):312-9.
292. Lipshultz SE, Colan SD, Gelber RD, Perez-Atayde AR, Sallan SE, Sanders SP. Late cardiac effects of doxorubicin therapy for acute lymphoblastic leukemia in childhood. *N Engl J Med.* 1991 Mar 21;324(12):808-15.
293. Lipshultz SE, Rifai N, Dalton VM, Levy DE, Silverman LB, Lipsitz SR, Colan SD, et al. The effect of dexrazoxane on myocardial injury in doxorubicin-treated children with acute lymphoblastic leukemia. *N Engl J Med.* 2004 Jul 8;351(2):145-53.
294. Bhatia S, Sather HN, Pabustan OB, Trigg ME, Gaynon PS, Robison LL. Low incidence of second neoplasms among children diagnosed with acute lymphoblastic leukemia after 1983. *Blood.* 2002 Jun 15;99(12):4257-64.
295. Neglia JP, Meadows AT, Robison LL, Kim TH, Newton WA, Ruymann FB, Sather HN, et al. Second neoplasms after acute lymphoblastic leukemia in childhood. *N Engl J Med.* 1991 Nov 7;325(19):1330-6.
296. Pui CH, Ribeiro RC, Hancock ML, Rivera GK, Evans WE, Raimondi SC, Head DR, et al. Acute myeloid leukemia in children treated with epipodophyllotoxins for acute lymphoblastic leukemia. *N Engl J Med.* 1991 Dec 12;325(24):1682-7.
297. Laks D, Longhi F, Wagner MB, Garcia PC. [Survival evaluation of children with acute lymphoblastic leukemia treated with Berlin-Frankfurt-Munich trial]. *J Pediatr (Rio J).* 2003 Mar-Apr;79(2):149-58.
298. Hann I, Vora A, Harrison G, Harrison C, Eden O, Hill F, Gibson B, et al. Determinants of outcome after intensified therapy of childhood lymphoblastic leukaemia: results from Medical Research Council United Kingdom acute

- lymphoblastic leukaemia XI protocol. *Br J Haematol*. 2001 Apr;113(1):103-14.
299. Segi M. Cancer Mortality for Selected Sites in 24 Countries (1950-57): Sendai: Department of Public Health, Tohoku University School of Medicine.; 1960.
 300. IARC CancerBase No. 5 v. <http://www.iarc.fr/IARCPress/pdfs/ci5v8/index.php>.
 301. INCA. Incidência de câncer no Brasil <<http://www.inca.gov.br/estimativa/2008/>>. Accessed 2008 01/11/.
 302. Castillo L, Fluchel M, Dabezies A, Pieri D, Brockhorst N, Barr R. Childhood cancer in Uruguay: 1992-1994. Incidence and mortality. *Med Pediatr Oncol*. 2001 Oct;37(4):400-4.
 303. Kleinbaum DG. Survival Analysis Module Series: University of North Caroline at Chapel Hill; 1989. 270 p.
 304. Simone JV. Childhood leukemia as a model for cancer research: the Richard and Hinda Rosenthal Foundation Award Lecture. *Cancer Res*. 1979 Nov;39(11):4301-7.
 305. Riehm H, Gadner H, Henze G, Kornhuber B, Lampert F, Niethammer D, Reiter A, et al. Results and significance of six randomized trials in four consecutive ALL-BFM studies. *Haematol Blood Transfus*. 1990;33:439-50.
 306. Schaison G, Sommelet D, Bancillon A, Perel Y, Leblanc T, Bergeron C, Lejars O, et al. Treatment of acute lymphoblastic leukemia French protocol Fralle 83-87. *Leukemia*. 1992;6 Suppl 2:148-52.
 307. Chessells JM, Bailey CC, Richards S. MRC UKALL X. The UK protocol for childhood ALL: 1985-1990. The Medical Research Council Working Party on Childhood Leukaemia. *Leukemia*. 1992;6 Suppl 2:157-61.
 308. Brandalise S. Protocolo Brasileiro de LLA Hemo 2008 31º Congresso Brasileiro de Hematologia e Hemoterapia. São Paulo, SP, 2008.
 309. Meadows AT, Kramer S, Hopson R, Lustbader E, Jarrett P, Evans AE. Survival in childhood acute lymphocytic leukemia: effect of protocol and place of treatment. *Cancer Invest*. 1983;1(1):49-55.
 310. Stiller CA, Draper GJ. Treatment centre size, entry to trials, and survival in acute lymphoblastic leukaemia. *Arch Dis Child*. 1989 May;64(5):657-61.
 311. Rajalekshmy KR, Abitha AR, Pramila R, Gnanasagar T, Maitreya V, Shanta V. Immunophenotyping of acute lymphoblastic leukaemia in Madras, India. *Leuk Res*. 1994 Mar;18(3):183-90.
 312. Bajel A, George B, Mathews V, Viswabandya A, Kavitha ML, Srivastava A, Chandy M. Treatment of children with acute lymphoblastic leukemia in India using a BFM protocol. *Pediatr Blood Cancer*. 2008 Nov;51(5):621-5.
 313. Sitaresmi MN, Mostert S, Gundy CM, Sutaryo, Veerman AJ. Health-care providers' compliance with childhood acute lymphoblastic leukemia protocol in Indonesia. *Pediatr Blood Cancer*. 2008 Dec;51(6):732-6.
 314. Howard SC, Pui CH, Ribeiro RC. Components of cure: treatment of acute lymphoblastic leukemia in Indonesia and other low-income countries. *Pediatr Blood Cancer*. 2008 Dec;51(6):719-21.
 315. Howard SC, Pedrosa M, Lins M, Pedrosa A, Pui CH, Ribeiro RC, Pedrosa F. Establishment of a pediatric oncology program and outcomes of childhood

- acute lymphoblastic leukemia in a resource-poor area. *Jama*. 2004 May 26;291(20):2471-5.
316. Pedrosa F, Lins, M. Acute lymphoblastic leukemia: a curable disease. *Rev bras saúde matern infant*. 2002; 2 (1):63-8.
 317. Frankel LS, Ochs J, Shuster JJ, Dubowy R, Bowman WP, Hockenberry-Eaton M, Borowitz M, et al. Therapeutic trial for infant acute lymphoblastic leukemia: the Pediatric Oncology Group experience (POG 8493). *J Pediatr Hematol Oncol*. 1997 Jan-Feb;19(1):35-42.
 318. Pieters R, Schrappe M, De Lorenzo P, Hann I, De Rossi G, Felice M, Hovi L, et al. A treatment protocol for infants younger than 1 year with acute lymphoblastic leukaemia (Interfant-99): an observational study and a multicentre randomised trial. *Lancet*. 2007 Jul 21;370(9583):240-50.
 319. Heerema NA, Sather HN, Sensel MG, Zhang T, Hutchinson RJ, Nachman JB, Lange BJ, et al. Prognostic impact of trisomies of chromosomes 10, 17, and 5 among children with acute lymphoblastic leukemia and high hyperdiploidy (> 50 chromosomes). *J Clin Oncol*. 2000 May;18(9):1876-87.
 320. Hoeltge GA, Dymont PG, Slovak ML. Acute lymphocytic leukemia with microblastosis and near haploidy (26 chromosomes): a case report. *Med Pediatr Oncol*. 1982;10(1):53-9.
 321. Onodera N, McCabe NR, Nachman JB, Johnson FL, Le Beau MM, Rowley JD, Rubin CM. Hyperdiploidy arising from near-haploidy in childhood acute lymphoblastic leukemia. *Genes Chromosomes Cancer*. 1992 Jun;4(4):331-6.
 322. Stark B, Jeison M, Gobuzov R, Krug H, Luria D, El-hasid R, Ben-Harush M, et al. The Detection of the Rare, Poor Prognostic, Near-Haploid Childhood ALL, by FISH. *Proceedings of ASCO 2000*:pp 590a.
 323. Stark B, Jeison M, Gobuzov R, Krug H, Glaser-Gabay L, Luria D, El-Hasid R, et al. Near haploid childhood acute lymphoblastic leukemia masked by hyperdiploid line: detection by fluorescence in situ hybridization. *Cancer Genet Cytogenet*. 2001 Jul 15;128(2):108-13.
 324. Harrison CJ, Moorman AV, Broadfield ZJ, Cheung KL, Harris RL, Reza Jalali G, Robinson HM, et al. Three distinct subgroups of hypodiploidy in acute lymphoblastic leukaemia. *Br J Haematol*. 2004 Jun;125(5):552-9.
 325. Cóser V, Lafayette TC, Moreira M, Villalba B, Costa I, Sagrillo M, Pereira D, et al. Translocação t(1;19) Isolada e Acompanhada de Outras Aberrações em Leucemia Linfocítica Aguda na Infância VII Congresso Brasileiro de Oncologia Pediátrica. *Anais do VII Congresso Brasileiro de Oncologia Pediátrica-Vitória-ES, 2000*.
 326. Nakao M, Yokota S, Horiike S, Taniwaki M, Kashima K, Sonoda Y, Koizumi S, et al. Detection and quantification of TEL/AML1 fusion transcripts by polymerase chain reaction in childhood acute lymphoblastic leukemia. *Leukemia*. 1996 Sep;10(9):1463-70.
 327. Ramakers-van Woerden NL, Pieters R, Loonen AH, Hubeek I, van Drunen E, Beverloo HB, Slater RM, et al. TEL/AML1 gene fusion is related to in vitro drug sensitivity for L-asparaginase in childhood acute lymphoblastic leukemia. *Blood*. 2000 Aug 1;96(3):1094-9.
 328. Maloney K, McGavran L, Murphy J, Odom L, Stork L, Wei Q, Hunger S. TEL-AML1 fusion identifies a subset of children with standard risk acute lymphoblastic leukemia who have an excellent prognosis when treated with

- therapy that includes a single delayed intensification. *Leukemia*. 1999 Nov;13(11):1708-12.
329. Cimino G, Moir DT, Canaani O, Williams K, Crist WM, Katzav S, Cannizzaro L, et al. Cloning of ALL-1, the locus involved in leukemias with the t(4;11)(q21;q23), t(9;11)(p22;q23), and t(11;19)(q23;p13) chromosome translocations. *Cancer Res*. 1991 Dec 15;51(24):6712-4.
 330. Taki T, Ida K, Bessho F, Hanada R, Kikuchi A, Yamamoto K, Sako M, et al. Frequency and clinical significance of the MLL gene rearrangements in infant acute leukemia. *Leukemia*. 1996 Aug;10(8):1303-7.
 331. Chen CS, Sorensen PH, Domer PH, Reaman GH, Korsmeyer SJ, Heerema NA, Hammond GD, et al. Molecular rearrangements on chromosome 11q23 predominate in infant acute lymphoblastic leukemia and are associated with specific biologic variables and poor outcome. *Blood*. 1993 May 1;81(9):2386-93.
 332. Rubnitz JE, Link MP, Shuster JJ, Carroll AJ, Hakami N, Frankel LS, Pullen DJ, et al. Frequency and prognostic significance of HRX rearrangements in infant acute lymphoblastic leukemia: a Pediatric Oncology Group study. *Blood*. 1994 Jul 15;84(2):570-3.
 333. Pui CH, Behm FG, Downing JR, Hancock ML, Shurtleff SA, Ribeiro RC, Head DR, et al. 11q23/MLL rearrangement confers a poor prognosis in infants with acute lymphoblastic leukemia. *J Clin Oncol*. 1994 May;12(5):909-15.
 334. Pui CH, Chessells JM, Camitta B, Baruchel A, Biondi A, Boyett JM, Carroll A, et al. Clinical heterogeneity in childhood acute lymphoblastic leukemia with 11q23 rearrangements. *Leukemia*. 2003 Apr;17(4):700-6.
 335. Bhatia S, Sather HN, Heerema NA, Trigg ME, Gaynon PS, Robison LL. Racial and ethnic differences in survival of children with acute lymphoblastic leukemia. *Blood*. 2002 Sep 15;100(6):1957-64.
 336. Pui CH, Sandlund JT, Pei D, Rivera GK, Howard SC, Ribeiro RC, Rubnitz JE, et al. Results of therapy for acute lymphoblastic leukemia in black and white children. *Jama*. 2003 Oct 15;290(15):2001-7.
 337. Parra FC, Amado RC, Lambertucci JR, Rocha J, Antunes CM, Pena SD. Color and genomic ancestry in Brazilians. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2003 Jan 7;100(1):177-82.
 338. Paes CA, Viana MB, Freire RV, Martins-Filho OA, Taboada DC, Rocha VG. Direct association of socio-economic status with T-cell acute lymphoblastic leukaemia in children. *Leuk Res*. 2003 Sep;27(9):789-94.
 339. Pui CH, Evans WE. Acute lymphoblastic leukemia. *N Engl J Med*. 1998 Aug 27;339(9):605-15.
 340. van Grotel M, van den Heuvel-Eibrink MM, van Wering ER, van Noesel MM, Kamps WA, Veerman AJ, Pieters R, et al. CD34 expression is associated with poor survival in pediatric T-cell acute lymphoblastic leukemia. *Pediatr Blood Cancer*. 2008 Dec;51(6):737-40.
 341. Cox CV, Martin HM, Kearns PR, Virgo P, Evely RS, Blair A. Characterization of a progenitor cell population in childhood T-cell acute lymphoblastic leukemia. *Blood*. 2007 Jan 15;109(2):674-82.
 342. Seibel NL, Asselin BL, Nachman JB, Steinherz P, Camitta B, Devidas M, Sather HN. Treatment of High Risk T-Cell Acute Lymphoblastic Leukemia

- (T-ALL): Comparison of Recent Experience of the Children's Cancer Group (CCG) and Pediatric Oncology Group (POG). *ASH Annual Meeting Abstracts*. 2004 November 16, 2004;104(11):681-.
343. Dordelmann M, Schrappe M, Reiter A, Zimmermann M, Graf N, Schott G, Lampert F, et al. Down's syndrome in childhood acute lymphoblastic leukemia: clinical characteristics and treatment outcome in four consecutive BFM trials. Berlin-Frankfurt-Munster Group. *Leukemia*. 1998 May;12(5):645-51.
 344. Forestier E, Izraeli S, Beverloo B, Haas O, Pession A, Michalova K, Stark B, et al. Cytogenetic features of acute lymphoblastic and myeloid leukemias in pediatric patients with Down syndrome: an iBFM-SG study. *Blood*. 2008 Feb 1;111(3):1575-83.
 345. Arico M, Ziino O, Valsecchi MG, Cazzaniga G, Baronci C, Messina C, Pession A, et al. Acute lymphoblastic leukemia and Down syndrome: presenting features and treatment outcome in the experience of the Italian Association of Pediatric Hematology and Oncology (AIEOP). *Cancer*. 2008 Aug 1;113(3):515-21.
 346. Ravindranath Y. Down syndrome and leukemia: new insights into the epidemiology, pathogenesis, and treatment. *Pediatr Blood Cancer*. 2005 Jan;44(1):1-7.
 347. Bassal M, La MK, Whitlock JA, Sather HN, Heerema NA, Gaynon PS, Stork LC. Lymphoblast biology and outcome among children with Down syndrome and ALL treated on CCG-1952. *Pediatr Blood Cancer*. 2005 Jan;44(1):21-8.
 348. Ross JA, Spector LG, Robison LL, Olshan AF. Epidemiology of leukemia in children with Down syndrome. *Pediatr Blood Cancer*. 2005 Jan;44(1):8-12.
 349. Simone JV, Verzosa MS, Rudy JA. Initial features and prognosis in 363 children with acute lymphocytic leukemia. *Cancer*. 1975 Dec;36(6):2099-108.
 350. Miller DR, Leikin S, Albo V, Vitale L, Sather H, Coccia P, Nesbit M, et al. Use of prognostic factors in improving the design and efficiency of clinical trials in childhood leukemia: Children's Cancer Study Group Report. *Cancer Treat Rep*. 1980 Feb-Mar;64(2-3):381-92.
 351. Baccarani M, Corbelli G, Amadori S, Drenthe-Schonk A, Willemze R, Meloni G, Cardozo PL, et al. Adolescent and adult acute lymphoblastic leukemia: prognostic features and outcome of therapy. A study of 293 patients. *Blood*. 1982 Sep;60(3):677-84.
 352. Sather H, Coccia P, Nesbit M, Level C, Hammond D. Disappearance of the predictive value of prognostic variables in childhood acute lymphoblastic leukemia: a report from Children's Cancer Study Group. *Cancer*. 1981 Jul 15;48(2):370-6.
 353. Harousseau JL, Tobelem G, Schaison G, Chastang C, Auclerc MF, Weil M, Jacquillat C, et al. High risk acute lymphocytic leukemia: a study of 141 cases with initial white blood cell counts over 100,000/cu mm. *Cancer*. 1980 Nov 1;46(9):1996-2003.
 354. Harrison CJ. Cytogenetics of paediatric and adolescent acute lymphoblastic leukaemia. *Br J Haematol*. 2009 Jan;144(2):147-56.
 355. Shuster JJ, Wacker P, Pullen J, Humbert J, Land VJ, Mahoney DH, Jr., Lauer S, et al. Prognostic significance of sex in childhood B-precursor acute

- lymphoblastic leukemia: a Pediatric Oncology Group Study. *J Clin Oncol*. 1998 Aug;16(8):2854-63.
356. Pui CH, Boyett JM, Relling MV, Harrison PL, Rivera GK, Behm FG, Sandlund JT, et al. Sex differences in prognosis for children with acute lymphoblastic leukemia. *J Clin Oncol*. 1999 Mar;17(3):818-24.
357. Nachman J, Sather HN, Cherlow JM, Sensel MG, Gaynon PS, Lukens JN, Wolff L, et al. Response of children with high-risk acute lymphoblastic leukemia treated with and without cranial irradiation: a report from the Children's Cancer Group. *J Clin Oncol*. 1998 Mar;16(3):920-30.
358. Pui CH, Campana D. New definition of remission in childhood acute lymphoblastic leukemia. *Leukemia*. 2000 May;14(5):783-5.
359. Holland JF. Karnofsky Memorial Lecture. Breaking the cure barrier. *J Clin Oncol*. 1983 Feb;1(2):75-90.

9 Anexos

Instituição:

Prontuário:

Médico:

Nome do paciente:		Data do nascimento:
Naturalidade: Procedência		Zona(rural/urbana)
Data do diagnóstico:		Data início tratamento:
Sexo Masculino	Raça Branca	Peso ao diagnóstico: Kg
Feminino	Não Branca	Estatura ao diagnóstico: cm
Envolvimento Extra Medular	SNC Mediastino	Outros
	Testículo Nenhum	Especificar:
Doença genética associada	Sim	Não

Qual ?

Exposição materna à radiações	Sim	Não	Não sabe
Sangue periférico ao diagnóstico		Liquor inicial	
Data		Data	
Leucócitos	$\times 10^3/\text{mm}^3$	Leucócitos	$/\text{mm}^3$
Blastos	%	Blastos	%
Neutrófilos	$\times 10^3/\text{mm}^3$	Hemácias	$/\text{mm}^3$
Hb	g/dl	Proteínas	mg %
Plaquetas	$\times 10^3/\text{mm}^3$		

Medula óssea	
Classificação FAB	L1 L2 L3 Porcentagem de blastos
Citoquímicas	Realizada Não realizada
	PAS Peroxidase SUDAN
Positivo	% % %
Negativo	% % %
Não realizado	

Citogenética	Realizada	Não realizada
Cariótipo		

Imunofenótipo	Realizado	Não realizado
Precursor B	Células B maduras	Células T Células Mielóides
CD19	CD19	CD2 CD11
CD20	CD20	CD5 CD13
CD22	CD21	CD7 CD15
CD24	Ig sup	CD1 CD33
CD10		CD4 CD34
Ig citpl.		CD8 CD65
Ig sup		CD3
Outros (Citar)		

Positivo – P ; Negativo – N; Não realizado – NR

Tratamento	
Protocolo (paciente protocolado)	Sim Não
Título do Protocolo	
Tratamento “as per protocolo”	Sim Não
Título do Protocolo de base	

Tratamento de acordo com regime institucional	Sim	Não
Indução – Quimioterápicos. Dose/m ² . Regime terapêutico.		
Consolidação/Intensificação – Quimioterápicos. Dose/m ² . Regime terapêutico		
Reindução – Quimioterápicos. Dose/m ² . Regime terapêutico		
Manutenção – Quimioterápicos. Dose/m ² . Regime terapêutico		
Pulsos – Sim Não Regime terapêutico.		
Tratamento de Doença sub-clínica em SNC		
Quimioterapia IT – Sim Não Regime terapêutico.		
Quimioterapia IT + Radioterapia – Sim Não Regime/Dose.		
Outros		
Data do fim do tratamento:		
Remissão após a primeira indução	Sim	Não
Falha de indução	Sim	Não
Regime de resgate – Quimioterápicos. Dose/m ² . Regime terapêutico.		
Transplante de medula óssea: qualquer fase do tratamento		
Sim Não		
Descrever regime e evolução		
1ª Recidiva	Sim	Não
Fase do tratamento:		Data da 1ª recidiva:
Local	Medula óssea	SNC
Testículo	MO + SNC	
Outros – Especificar		
Remissão	Sim	Não
Data da remissão:		
2ª Recidiva	Sim	Não
Data da 2ª recidiva:		
Local	Medula óssea	SNC
Testículo	MO + SNC	
Outros – Especificar		
Remissão	Sim	Não
Data da remissão:		
3ª Recidiva	Sim	Não
Data da 3ª recidiva:		
Local	Medula óssea	SNC
Testículo	MO + SNC	
Outros – Especificar		
Remissão	Sim	Não
Data da 3ª remissão:		
Situação atual		
Data do fim do tratamento		
Vivo fora de tratamento (último seguimento)		
Abandono		
Óbito - Causa		
Fase do óbito	Indução antes da remissão	Após remissão
Após recidiva		
* Especificações para o tratamento de pacientes após a recidiva, ver questionário anexo.		
Data da coleta dos dados		Coletador

Formulário LLA infância e adolescência no RS
Para pacientes que recidivaram

Nome do Paciente:.....

Nº da recidiva ()

Protocolo ()

As Per Protocolo ()

Regime fora do Protocolo ()

Indução:

.....
.....
.....

Intensificação/Consolidação:

.....
.....
.....

Manutenção:

.....
.....
.....

Pulsos:

.....
.....
.....
.....

Tratamento do SNC:

.....
.....
.....
.....

Irradiação: Doença extramedular:

.....
.....
.....

Transplante:

.....
.....
.....

TERMO DE COMPROMISSO DE CONFIDENCIALIDADE

Eu,....., abaixo assinado, comprometo-me a manter confidencialidade com relação a toda documentação e toda informação obtidas nas atividades e pesquisas a serem desenvolvidas no projeto de pesquisa “**Aspectos epidemiológicos, biotipologia e evolução do tratamento da Leucemia Linfocítica Aguda na Infância e Adolescência no Rio Grande do Sul**”, coordenado pelo Dr. **Waldir Veiga Pereira**, Professor Titular vinculado ao Departamento de Clínica Médica da Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Santa Maria, realizado no âmbito da(o) ou ainda informações de qualquer pessoa física ou jurídica vinculada de alguma forma a este projeto, concordando em:

1. Não divulgar a terceiros a natureza e o conteúdo de qualquer informação que componha ou tenha resultado de atividades técnicas do projeto de pesquisa;
2. Não permitir a terceiros o manuseio de qualquer documentação que componha ou tenha resultado de atividades do projeto de pesquisa;
3. Não explorar, em benefício próprio, informações e documentos adquiridos através da participação em atividades do projeto de pesquisa;
4. Não permitir o uso por outrem de informações e documentos adquiridos através da participação em atividades do projeto de pesquisa.

Declaro ter conhecimento de que as informações e os documentos pertinentes às atividades técnicas do projeto de pesquisa somente podem ser acessados por aqueles que assinaram o Termo de Confidencialidade, excetuando-se os casos em que a quebra de confidencialidade é inerente à atividade ou em que a informação e/ou documentação já for de domínio público.

....., / /

Nome:

CPF:

<p>MINISTÉRIO DA SAÚDE Conselho Nacional de Saúde Comissão Nacional de Ética em Pesquisa (CONEP)</p>	<p>UNIVERSIDADE FEDERAL DE SANTA MARIA Pró-Reitoria de Pós-Graduação e Pesquisa Comitê de Ética em Pesquisa - CEP- UFSM REGISTRO CONEP: 243</p>
--	---

CARTA DE APROVAÇÃO

O Comitê de Ética em Pesquisa – UFSM, reconhecido pela Comissão Nacional de Ética em Pesquisa – (CONEP/MS) analisou o protocolo de pesquisa:

Título: Aspectos epidemiológicos, biotipologia e evolução do tratamento da leucemia linfocítica aguda na infância e adolescência no Rio Grande do Sul.

Número do processo: 23081.006118/2008-50

CAAE (Certificado de Apresentação para Apreciação Ética): 0073.1.243.000-08

Pesquisador Responsável: Waldir Veiga Pereira

Este projeto foi APROVADO em seus aspectos éticos e metodológicos de acordo com as Diretrizes estabelecidas na Resolução 196/96 e complementares do Conselho Nacional de Saúde. Toda e qualquer alteração do Projeto, assim como os eventos adversos graves, deverão ser comunicados imediatamente a este Comitê. O pesquisador deve apresentar ao CEP:

Janeiro/2009

Relatório final

Os membros do CEP-UFSM não participaram do processo de avaliação dos projetos onde constam como pesquisadores.

DATA DA REUNIÃO DE APROVAÇÃO: 10/06/2008

Santa Maria, 12 de Junho de 2008.

Lissandra Dal Lago

Coordenadora do Comitê de Ética em Pesquisa – UFSM
Registro CONEP N. 243.

ANEXO E

GRUPO BRASILEIRO DE TRATAMENTO DAS LEUCEMIAS NA INFÂNCIA LLA-80

Risco Básico

I) Indução

- PREDINISONA oral diariamente (40 mg/m²/dia), 3 doses divididas, do dia 1 ao 28
- VINCRISTINA endovenosa (1,5 mg/m²/dose, máximo de 2 mg), nos dias 1, 8, 15 e 22
- DAUNORRUBICINA endovenosa (25 mg/m²/dose), nos dias 1, 8, 15 e 22
- METHOTREXATE intratecal (12mg/m²/dose, máximo de 12 mg), nos dias 1 e 28

II) Profilaxia de envolvimento do SNC

- a ser iniciada ao término da indução
- Randomização
- grupo A: 1.800 R, cranealmente, em 2 ½ semanas
- grupo B: 2.400 R, cranealmente, em 2 ½ semanas
- todos os pacientes receberão concomitantemente à radiação, 5 doses de METHOTREXATE intratecal (12 mg/m²/dose, máximo de 12 mg); a 1º dose corresponde a do 28º dia da fase de indução; a última deverá ocorrer, idealmente, com o último dia da radioterapia

III) Manutenção

- duração: 120 semanas
- da 1º à 35º semana (inclusive):
 - * 6-MERCAPTOPURINA oral diariamente (50 mg/m²/dia)
 - * METHOTREXATE oral semanal (25 mg/m²/semana) (máximo: 40 mg/m²)
 - * ambos ajustados à máxima tolerância hematológica (leucócitos entre 2.500 e 3.500/mm³)
- com início nas 36º, 48º e 72º semanas, suspender-se-ão transitoriamente 6-MP e MTX sistêmicos, e administrar-se-ão “pulsos” de quimioterapia, da seguinte maneira:
 - * CICLOFOSFAMIDA oral diariamente (150 mg/m²/dia), por 7 dias
 - * ADRIAMICINA endovenosa (35 mg/m²), no 8º dia
 - * repouso subsequente de 7 a 14 dias
- iniciando-se após o 4º cursos de CICLO e ADRIA, administrar-se-a 6-MP e MTX, como acima, até a 120º semana (inclusive)
- doses adicionais de METHOTREXATE intratecal (como mencionado) nas semanas 12, 24, 36, 72, 96, 108 e 120 (concomitante)

Dose total de ANTRACICLINAS: 240 mg/m²

Alto Risco

II) Indução

- CICLOFOSFAMIDA endovenosa (1.200 mg/m²), no dia 1
- PREDINISONA oral diariamente (40 mg/m²/dia), 3 doses divididas, do dia 1 ao 28
- VINCRISTINA endovenosa (1,5 mg/m²/dose, máximo de 2 mg), nos dias 1, 8, 15 e 22
- DAUNORRUBICINA endovenosa (25 mg/m²/dose), nos dias 1, 8, 15 e 22
- METHOTREXATE intratecal (12mg/m²/dose, máximo de 12 mg)
 - * nos dias 1, 15 e 28, caso não haja invasão de SNC ao diagnóstico
 - * semanalmente, até que 2 amostras sucessivas de LCR normais sejam obtidas, caso haja invasão de

SNC ao diagnóstico

III) Manutenção

- duração: 120 semanas (inclusive 120º)
- com início nas 1º, 12º, 24º, 36º, 48º, 60º semanas (sem outra quimioterapia sistêmica):
 - * CICLOFOSFAMIDA oral diariamente (150 mg/m²/dia), por 7 dias
 - * ADRIAMICINA endovenosa (35 mg/m²), no 8º dia
 - * repouso subsequente de 7 a 14 dias exceção feita aos períodos acima, o paciente receberá
 - * 6-MERCAPTOPURINA oral diariamente (50 mg/m²/dia)
 - * METHOTREXATE oral semanal (25 mg/m²/semana) (máximo: 40 mg/m²)
 - * ambos ajustados à máxima tolerância hematológica (leucócitos entre 2.500 e 3.500/mm³)

- METHOTREXATE intratecal (12 mg/m²/dose, máximo de 12 mg)(reduzir proporcionalmente MTX sistêmico, quando houver administração concomitante):

* a cada 6 semanas, caso não haja invasão de SNC ao diagnóstico, até 72º semanas

* a cada 4 semanas, caso não haja invasão de SNC ao diagnóstico, até 72º semanas

II) Profilaxia definitiva do SNC

- com início na 72º semana, caso o paciente esteja em RC (incluindo biopsia testicular negativa)

- duração 2 ½ semanas

- suspensão transitória da quimioterapia sistêmica

- administração concomitante de 5 doses de METHOTREXATE intratecal (como especificado), a 1º dose sendo a pré-programada da 72º semana, e a última coincidindo com o último dia de radioterapia (preferencialmente)

- programas de radioterapia:

* 2.400 R, cranealmente, caso não haja invasão de SNC ao diagnóstico

* 2.400 R, craneo-espinal, caso não haja invasão de SNC ao diagnóstico

- doses adicionais de METHOTREXATE intratecal (como especificado) pós radiação: 84º, 96º, 108º e 120º semanas

ANEXO F

GRUPO BRASILEIRO DE TRATAMENTO DAS LEUCEMIAS NA INFÂNCIA LLA-82 ALTO RISCO

ESQUEMATIZAÇÃO DO PROTOCOLO:

Todos os pacientes farão a indução com 4 drogas mais a terapia intratecal; aqueles que conseguiram medula M1 seguirão na intensificação

Indução: quimioterapia com 4 drogas: Ciclofosfamida (CICLO), Vincristina (VCR), Prednisona (PRED), Daunorrubicina (DAUNO) e terapia intratecal com Methotrexate (MTX), Dexametasona (DXM), mais Arabinosil Citosina (ARA-C) (Solução MADIT).

Intensificação: Após 4 semanas se medula M1 entrar com a combinação de duas drogas L-Asparaginase (L-ASP) e ARA-C. Se medula M2 ou M3 continuar mais duas semanas com VCR, PRED e introduzir L-ASP, VM-26 e ARA-C.

Terapia de Manutenção: Dois pares de drogas quimioterápicas dispostos em maneira seqüencial. Podophylotoxin (VM-26)/ARA-C, CICLO/Doxorubicina (ADRIA), 6-Mercaptopurina (6-MP)/ MTX, mais terapia intratecal com MTX, DXM e ARA-C mensal até a profilaxia definitiva do SNC.

Profilaxia definitiva do SNC: radioterapia craneana em ambos os grupos na 72ª semana da manutenção mais MADIT x 5 doses.

ESQUEMA DE DOSAGENS:

Indução: CICLO 1.200 mg/m² EV no dia 1; VCR 1,5mg/m²/sem EV nos dias 2,8,15 e 22 (máximo 2,0 mg), PRED 60 mg/m²/dia VO dividida em 3 doses diárias por período de 28 dias, DAUNO 50 mg/m²/ sem EV nos dias 10 e 11, Terapia Intratecal com MTX 10 mg/m² (máximo de 15 mg) + ARA-C 50 mg/m² (máximo de 75mg) + DXM 2 mg/m² (máximo de 2mg) – solução MADIT, em volume de 10ml/m², nos dias 1, 15 e 28 da indução.

Intensificação: Se no dia 28 o paciente estiver em remissão clínica completa seguir com L-ASP 10.000 U/m² x 10 dias (dia 28 a 37) e ARA-C 300 mg/m² EV duas vezes por semana num total de 4 doses, nos dias 38, 42, 46 e 50. Mielograma e MADIT no dia 52.

Se medula M3 no dia 52 pacientes serão excluídos do protocolo.

Profilaxia do DSC: Terapia intratecal com MADIT (como acima) a cada 6 semanas a partir da data da remissão clínica completa até a 72ª semana, em duas semanas e meia, com 2.400 rads para crianças acima de 2 anos de idade e 2.000 rads para crianças entre 1 e 2 anos. A radioterapia é realizada em 12 frações, num total de 2 semanas e meia. Concomitantemente MADIT x 5 doses neste período. A primeira dose coincide com aquela da verificação da remissão clínica completa.

Terapia de Manutenção: começa após a fase de consolidação.

Terapia seqüencial:

1. Semana 1 a 13: VM-26 165mg/m²/dose EV em infusão de 30 a 40 minutos; ARA-C 300 mg/m²/dose direto após a administração do VM-26 nos dias 1,6 e 10 de cada curso, com repouso subsequente até o dia. Iniciar os cursos nas semanas 1, 4, 7 e 10.

2. Semanas 13 a 25: CICLO 150mg/m²/dia VO x 7 dias; ADRIA 35 mg/m² EV no 8º dia do ciclo, com repouso subsequente até o 21º dia. Iniciar os cursos nas semanas 13, 16, 19 e 22.

3. Semanas 25 a 37: 6-MP 50 mg/m²/dia VO; MTX 25 mg/m²/sem VO

4. Semanas 37 a 49: repetir cursos do par VM-26/ARA-C iniciados nas semanas 37, 40, 43 e 46 como acima especificado.

5. Semanas 49 a 61: repetir cursos de CICLO/ADRIA nas semanas 49, 52, 55 e 58 como anteriormente especificado.

6. Semanas 61 a 120: 6-MP 50mg/m²/dia VO; MTX 25 mg/m²/sem VO.

Biópsia testicular bilateral: semana 72.

Serão dadas modificações para toxicidade.

Dados sumarizados: Setembro/82.

ALTO RISCO

FASE I – Indução da remissão (4 semanas)

Ciclofosfamida (CICLO) – 1.200mg/m² EV do dia 1, dose única.

Vincristina (VCR) – 1,5 mg/m²/sem EV (máximo de 2,0mg) nos dias 2,8, 15 e 22

Prednisona (PRED) – 60mg/m²/dia VO dividida em 3 doses diárias por período de 28 dias.

Daunorrubicina (DAUNO) – 50 mg/m²/sem EV nos dias 10 e 11

Terapia Intratecal com Methotrexate (MTX) – 10 mg/m² (máximo de 15 mg) + Arabinosil Citosina (ARA-C) – 50 mg/m² (máximo de 75mg) + DXM 2 mg/m² (máximo de 2mg) (solução MADIT) nos dias 1, 15 e 28 da indução.

Fase II- Intensificação

Se no dia 28 o paciente estiver em remissão clínica completa iniciar: L-Asparaginase (L-ASP) 10.000 U/m² x 10 dias (dia 28 a 37)

ARA-C 300 mg/m² EV duas vezes por semana, nos dias 29, 32, 35 e 37.

Se no dia 28 a medula for M2 ou M3:

VCR 1,5mg/m² EV (máximo de 2,0 mg) nos dias 29 e 36.

PRED 60 mg/m²/dia VO por mais 2 semanas (até dia 42)

L-ASP 10.000 U/m²/dia IM x 1^o dias (D28 a D37)

VM-26 165 mg/m²/dia EV duas vezes por semana em infusão de 30-40 minutos nos dias 38, 42, 46 e 50.

ARA-C 300 mg/m² EV duas vezes por semana, administrado logo após o VM-26, nos dias 38, 42, 46 e 50.

Mielograma no dia 52.

Se no dia 52 a medula for M3 o paciente será excluído do protocolo.

Fase III – Profilaxia do SNC

MADIT mensal até a 72^a semana da manutenção.

Radioterapia craneana na 72^a semana, em duas semanas e meia, com:

2400 rads para crianças > 2 anos

2000 rads para crianças entre 1-2 anos.

Durante o período de radioterapia injetar MADIT x 5 doses.

Fase IV – Manutenção da quimioterapia (120 semanas)

1. semanas 1 a 13:

VM-26 165 mg/m²/dose EV em infusão de 30-40 minutos

ARA-C 300 mg/m²/dose direto após administração do VM-26

Administrados nos dias 1, 6 e 10 de cada curso, com repouso subsequente até o 21^o dia. Iniciar os cursos nas semanas 1, 4, 7 e 10

2. Semanas 13 a 25:

CICLO 150 mg/m²/dia VO x 7 dias

Doxorubicina (ADRIA) 35 mg/m² EV no 8^o dia do curso.

Repouso subsequente até o 21^o dia. Iniciar os cursos nas semanas 13, 16, 19 e 22.

3. Semanas 25 a 37:

6-Mercaptopurina (6-MP) 50 mg/m²/dia VO

MTX 25 mg/m²/semana VO

4. Semanas 37 a 49:

Repetir cursos de VM-26/ARA-C iniciados nas semanas 37,40, 43 e 46 como especificado acima.

5. Semanas 49 a 61:

Repetir cursos de CICLO-ADRIA iniciados nas semanas 49, 52, 55 e 58 como anteriormente especificado.

6. Semanas 61 a 120:

6-MP/MTX como anteriormente especificado.

MADIT a cada semana até a 72^a semana da manutenção.

ANEXO G

PROTOCOLO TERAPEUTICO GBTLLA-85

QUIMIOTERAPIA DE INDUÇÃO

O objetivo básico desta etapa consiste em alcançar a remissão clínica completa em 4 semanas. Tempos mais prolongados para a obtenção da medula de remissão afetam significativamente o prognóstico.

Os processos infecciosos detectados ao diagnóstico ou durante a indução da remissão representam as mais frequentes complicações durante esta fase do tratamento. As infecções severas durante a indução da remissão são usualmente de etiologia bacteriana. A incidência desses processos em crianças com esquema convencional de tratamento varia entre 3 a 7 %, tendendo a aumentar esta proporção com o uso de esquemas mais agressivos.

Nesta eventualidade, constitui ponto de fundamental importância a manutenção do tratamento quimioterápico concomitante ao esquema de antibioticoterapia amplo espectro. Não se justificam, nesta situação mudanças ou reduções nas dosagens das drogas quimioterápicas, principalmente no período das 3 primeiras semanas, onde a doença ainda está ativa para condenar as reduções de quimioterapia baseadas nas contagens periféricas dos leucócitos.

PROTOCOLO DE INDUÇÃO RBV

A terapia de indução compõe-se de:

Fase 1:

DEXA: 6 mg/m²/ dia VO dividida em 3 tomadas, durante 29 dias, terminando regressivamente em 2 a 3 dias

VCR: 1,5 mg/m²/sem EV (dose máxima de 2mg) nos dias 1, 8, 15 e 22

DAUNO: 30 mg/m²/sem EV nos dias 1, 8, 15 e 22

MADIT Dose dependente da idade nos dias 1 e 29, associado ao resgate com Leucovorin 12 mg/m² VO ou IM 24h após MADIT. As doses das drogas IT serão ajustadas de acordo com a idade do paciente, exceto

DEXA na dose de 2 mg/m² (dose máxima 2 mg)

Idade	MTX	ARA-C
≥ 1 e < 2 anos	8 mg	30 mg
≥ 2 e < 3 anos	10 mg	50 mg
≥ 3 anos	12 mg	70 mg

No final da fase 1 (dia 29 contado a partir do 1º dia de indução) se o paciente não entrar em RC veja “planos circunstanciais”

Fase 2:

Após a obtenção da medula de remissão seguir com:

L-ASP: 10000 U/m²/ dia IM nos dias 29, 31, 33, 35, 37, 39 e 41

ARA-C 75 mg/m²/ dose SC em dose única nos dias 29, 30, 31, 32, 38, 39, 40, 41

A terapia durante esta fase 2 deverá ser provisoriamente interrompida quando a contagem dos fagócitos (polimorfonucleares + monócitos) for inferior a 500/mm³.

PLANOS CIRCUNSTANCIAIS

1. Pacientes que não atinjam a remissão clínica completa no 29º dia de indução receberão:

DEXA: 6 mg/m²/dia por mais 2 semanas, até dia 43

VCR: 1,5 mg/m²/sem EV (máximo de 2mg) nos dias 29 e 36

L-ASP: 10.000 U /m²/dia IM x 10 dias (D29 a D38)

ARA-C: 300 mg/m²/dose SC nos dias 29 e 32/35 e 38

Mielograma e LCR no dia 43, com injeção de MADIT e resgate com leucovorin. Se a medula estiver em remissão fazer a consolidação com:

VM-26: 165 mg/m²/dose EV duas vezes por semana por 4 doses

ARA-C: 300 mg/m²/dose EV duas doses por semana por 4 doses

Nestes casos, se o paciente entrar em remissão seguirá a manutenção do Alto Risco.

Se o mielograma do dia 43 ainda forem encontrados blastos leucêmicos, o paciente será excluído do protocolo.

2. Leucemia do SNA no 29º dia da indução

Raros pacientes de risco básico verdadeiro poderão apresentar blastos em LCR no 29º dia da indução. Nesta condição o paciente deverá receber MADIT semanal, até que duas amostras sucessivas de LCR normais sejam obtidas.

Estes pacientes que não alcançaram a RC no 29º dia, seguirão a quimioterapia sistêmica preconizada no item 1 dos “planos circunstanciais”. Logo após a fase de consolidação com VM-26/ARA-C, estando a contagem de fagócitos $> 750/\text{mm}^3$, os pacientes iniciarão a radioterapia craneo-espal definitiva com 24 GY e 5 doses de MADIT neste período. O esquema de manutenção a ser seguido será o de Alto Risco.

PROTOCOLO DE INDUÇÃO RB

A terapia de indução compõe-se de:

Fase 1 (comum a todos os pacientes)

PRED: 40 mg/m²/dia VO dividida em 3 tomadas, durante 29 dias

VCR: 1,5 mg/m²/sem EV (dose máxima de 2 mg) nos dias 1,8,15 e 22

DAUNO: 30 mg/m²/sem EV nos dias 1, 8, 15 e 22

MADIT: dose dependente da idade nos dias 1 e 22, associado ao resgate com Leucovorin 12 mg/m² VO ou IM 24h após MADIT. As doses serão ajustadas conforme especificado no item VI 1.1

Imediatamente após a obtenção da medula de remissão no 29º dia, os pacientes serão sorteados em dois grupos. A duração da fase 2 é de duas semanas.

Fase2 – Ramo A

PRED: 40 mg/m²/dia VO dividida em 3 tomadas por mais 2 semanas (até dia 43), terminando regressivamente em 5 a 7 dias

VCR: 1,5 mg/m²/sem EV (dose máxima de 2 mg) por 2 semanas adicionais (nos dias 29 e 36)

L-ASP: 10.000 U/m²/dose IM nos dias 29,31,33,35,37,39,40 e 41

ARA-C: 75 mg/m²/dose SC em dose única nos dias 29, 30, 31, 32/38, 39, 40,41

MADIT: Dose dependente da idade no dia 43, associado ao resgate com Leucovorin 12 m mg/m² em dose única VO ou IM 24h após MADIT

A terapia durante esta fase 2 deverá ser provisoriamente interrompida quando a contagem de fagócitos (polimorfonucleares e monócitos) for $< 500/\text{mm}^3$. Se no dia 29º a medula não estiver em remissão, seguir conforme prescrito no item “planos circunstanciais”.

PLANOS CIRCUNSTANCIAIS

1. Crianças que não atinjam a remissão clínica completa no 29º dia da indução

Pacientes que mostrarem medula com blastos leucêmicos no 29º dia da indução receberão:

PRED: 40 mg/m²/dia por mais 2 semanas até o dia 43

VCR: 1,5 mg/m²/sem EV (máximo de 2 mg) nos dias 29 e 36

L-ASP: 10.000 U/m²/dia IM x 10 dias (D29 a D38)

ARA-C: 300 mg/m²/dose SC nos dias 29 e 32/35 e 38

Mielograma e LCR no dia 43, com injeção de MADIT e resgate com Leucovorin. Se a medula estiver em remissão fazer a consolidação com:

VM-26: 165 mg/m²/dose EV duas vezes por semana por 2 semanas.

ARA-C: 300 mg/m²/dose EV duas vezes por semana por 2 semanas. Nestes casos, o paciente seguirá a manutenção do Alto Risco.

Se o mielograma do dia 43 evidenciar blastos leucêmicos, o paciente será excluído do protocolo.

2. Leucemia do SNC no 29º dia da indução

Raros pacientes com risco básico poderão apresentar blastos em LCR no final da indução. Nesta condição o paciente deverá receber MADIT semanal, até que duas amostras sucessivas de LCR normais sejam obtidas.

Esses pacientes que não alcançaram a RC no 29º dia, seguirão com a quimioterapia sistêmica preconizada no item 1 dos “planos circunstanciais”. Logo após a fase de consolidação com VM-26/ARA-C, estando com a contagem de fagócitos $> 750/\text{mm}^3$, os pacientes iniciarão a radioterapia craneo-espal definitiva com 24 Gy e 5 doses de MADIT neste período. O esquema de manutenção a ser seguido será o de Alto Risco.

PROTOCOLO DE INDUÇÃO AR

A terapia de indução compõe-se de:

Fase 1:

DEXA: 6 mg/m²/dia VO dividida em 3 tomadas, durante 29 dias

VCR: 1,5 mg/m²/sem EV (máximo de 2mg) nos dias 1, 8, 15 e 22

DAUNO: 30 mg/m²/sem EV nos dias 1, 8, 15 e 22

MADIT: dose dependente da idade nos dias 1 e 22, associado ao resgate com Leucovorin 12 mg/m² dose única 24h após MADIT.

L-ASP: 10.000 U /m²/dia IM nos dias 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21 e 22

ARA-C: 75 mg/m²/dose SC dose única nos dias 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21 e 22

Fase 2:

DEXA: 6 mg/m²/dia VO dividida em 3 tomadas por mais duas semanas (até dia 43), terminando regressivamente em 5 a 7 dias

VCR: 1,5 mg/m²/sem EV nos dias 29 e 36

MADIT: dose dependente da idade no dia 43, associado ao resgate com Leucovorin

ARA-C: 1,5 g/m²/dose EV em infusão de 3 horas de duração. Seis horas após a última dose de ARA-C fazer resgate com dose única de L-ASP 6000 U/m² IM. O ARA-C deverá ser diluído em 150 ml de soro fisiológico (sem o diluente do produto), para infusão endovenosa de 3 horas de duração (1g/50ml). Desde que conjuntivite e fotofobia podem estar associadas ao uso de altas doses de ARA-C, gotas de glicocorticóides poderão ser usadas a cada 6-8 horas. Pingar o colírio antes da 1ª dose intermédia de ARA-C será realizada nos dias 36,37 e 38 caso o paciente encontre-se em remissão clínica completa (com fagócitos $\geq 1000/\text{mm}^3$). Se o paciente estiver em remissão medular, mas com os fagócitos abaixo de 1000/mm³, aguardar 2 a 4 dias até obter-se aquele valor.

A punção medular deverá ser realizada no final da 1ª fase de indução. Se os blastos leucêmicos estiverem ausentes, prossegue-se na fase 2, aguardando-se o momento oportuno para o emprego do ARA-C em dose intermédia. Todavia, se os blastos leucêmicos inquestionáveis forem encontrados na MO do dia 29, prossegue-se sem intervalo e sem interrupção a terapia prevista nos “planos circunstanciais”.

PLANOS CIRCUNSTANCIAIS

1. Crianças que não atinjam a remissão clínica completa no 29º dia da indução:

Pacientes que não mostrarem medula em remissão no 29º dia da indução receberão:

VM-26: 165 mg/m²/dose EV duas vezes por semana por 4 doses.

ARA-C: 300 mg/m²/dose EV duas vezes por semana por 4 doses.

Mielograma e LCR no dia 43, com injeção de MADIT e resgate com Leucovorin. Se medula em remissão seguir a consolidação prevista com dose intermédia de ARA-C e resgate com L-ASP. Se mielograma no dia 43 evidenciar blastos leucêmicos, o paciente será excluído do protocolo.

2. Crianças com Leucemia em SNC ao diagnóstico

Os pacientes com leucemia em SNC ao diagnóstico receberão MADIT semanal, até a normalização dos exames realizados em duas punções consecutivas. A seguir receberão MADIT a cada 4 semanas durante duas semanas e meia, em 5 frações/sem na dose diária de 2 Gy. Neste período serão injetadas 4 doses adicionais de MADIT.

	Dosagens	
Idade	Crânio	Canal espinal
≤ 1 ano	20 Gy	15 Gy
≥ 1 -2 anos	24 Gy	20 Gy
≥ 3 anos	30 Gy	24 Gy

PROTOCOLO DE INDUÇÃO LT

O protocolo de indução é o mesmo delineado para o grupo de Alto Risco, excetuando-se:

a dose da VCR será administrada com redução proporcional à idade do paciente, ou seja, ajustes adicionais da VCR deverão ser feitos de acordo com a tolerância do paciente, chegando-se à dose máxima de 1,5 mg/m².

Idade	Dose da VCR a ser administrada
≤6 meses	50%
≥6 m ≤12 m	75%
≥12 m	100%

TERAPIA DE MANUTENÇÃO

A fase de manutenção do presente protocolo pretende explorar as diferenças cinéticas entre as células leucêmicas e as células normais primitivas, variando-se o tempo de administração e os tipos de diferentes combinações de pares de drogas.

TERAPIA DE MANUTENÇÃO (RBV)

A terapia de manutenção da remissão do RBV. Inicia-se logo após o final da fase 2 da indução. Caso sejam obtidos todos os seguintes valores hematológicos:

Idade	Dose da VCR a ser administrada
Leucócitos	≥ 2.500/mm ³
Fagócitos	≥ 750/mm ³
Plaquetas	≥ 100/mm ³

O tratamento básico consiste na associação de:

MTX: 40mg/m²/sem IM (não exceder 40mg/m²)

6-MP: 75 mg/m² VO diariamente (não exceder 100 mg/m²)

A cada 6 semanas, iniciando-se na semana 6 de manutenção, introduzir o pulso constituído de:

VCR: 2,0mg/m²/sem EV no dia 1 (máximo de 2mg)

DEXA: 12 mg/m²/dia VO dividida em 3 doses diárias, durante 7 dias

Por ocasião dos pulsos dever-se-á manter a dose do 6-MP, sendo omitido o MTX sistêmico, em virtude do seu emprego intratecal.

Os ajustes do 6-MP/MTX serão feitos mantendo-se a contagem dos fagócitos (polimorfonucleares + monócitos) entre 750 e 1000/mm³. Nas contagens abaixo de 500/mm³ suspender os dois citostáticos. Nas cifras entre 500 e 750 fagócitos/mm³ reduzir de 50%, respectivamente, ambas as drogas. Os ajustes para contagens > 1000 fagócitos/mm³ serão feitos exclusivamente na 6-MP (não excedendo 100mg/m²/dia).

A quimioterapia durante a manutenção será temporariamente suspensa nas seguintes condições: GB < 1.500/mm³; Fagócitos < .500/mm³; ulceração oral severa (as úlceras pelo MTX em geral são isoladas e profundas); presença de infecção e, qualquer complicação tóxica que piore com a quimioterapia

A profilaxia do SNC durante a manutenção será feita mediante injeções periódicas, a cada 6 semanas, com a tripla quimioterapia intratecal (MTX/ARA-C/DEXA) durante 120 semanas. As doses das drogas IT serão ajustadas de acordo com a idade do paciente, excetuando-se a DEXA na dose de 2mg/m²/dia (dose máxima de 2mg). Durante a manutenção não será necessário o resgate com Leucovorin. Neste grupo não será feita a radioterapia profilática em SNC.

Idade	MTX	ARA-C
≥ 1 e < 2 anos	8 mg	30 mg
≥ 2 e < 3 anos	10 mg	50 mg
≥ 3 anos	12 mg	70 mg

TERAPIA DE MANUTENÇÃO RB

A terapia de manutenção do RB inicia-se logo após o final da fase 2 da indução, caso sejam obtidos todos os seguintes valores hematológicos:

Idade	MTX	ARA-C
-------	-----	-------

Idade	Dose da VCR a ser administrada
Leucócitos	$\geq 2.500/\text{mm}^3$
Fagócitos	$\geq 750/\text{mm}^3$
Plaquetas	$\geq 100/\text{mm}^3$

O tratamento básico consiste da associação de:

MTX: 40mg/m²/sem IM (não exceder 40mg/m²)

6-MP: 75 mg/m² VO (não exceder 100 mg/m²/ dia)

A cada 12 semanas, iniciando-se na 6ª semana, introduzir o pulso:

VM-26: 250 mg/m²/dose EV em infusão de 30-40 min.

ARA-C: 300 mg/m² EV em dose única

Este par será dado nas semanas 6, 18, 30, 42, 54, 66 e 78. Iniciar o pulso com a contagem de fagócitos $> 750 /\text{mm}^3$ e plaquetas $>10.000/ \text{mm}^3$. Em caso contrário, fazer pausa de terapia por 5 a 7 dias.

Intercalando-se a cada 12 semanas, a partir da 12ª semana, introduzir o pulso:

VCR: 2,0mg/m² EV (dose máxima 2mg)

PRED: 80 mg/m²/dia VO diariamente 7 dias

Este par de drogas será dado nas semanas 12, 24, 36, 48, 60, 72, 84, 96, 108 e 120.

Durante a terapia de manutenção as drogas serão ajustadas procurando-se manter a contagem total de fagócitos entre 750 e 1000/mm³. Nas contagens inferiores a 500 fagócitos/mm³ não será administrada nenhuma quimioterapia. Nas contagens entre 500 e 750/mm³ reduzir o 6-MP/MTX de 50%, respectivamente. O ajuste das drogas quando a contagem de fagócitos excederem 1000/mm³ se referirá exclusivamente ao 6-MP (não ultrapassar 100mg/m²/dia). Interrupções temporárias da quimioterapia são as mesmas especificadas no item anterior.

A profilaxia do SNC (para todos os pacientes de RB) inicia-se durante a manutenção logo após a obtenção da medula de remissão.

Após o final da Fase 2 da Indução, estando o paciente em RCC, se a contagem dos fagócitos (polimorfonucleares + monócitos) estiver acima de 500/mm³ iniciar a radioterapia craneana na dose de 18Gy, realizada em 10 frações de 1,8 Gy. Durante o período de radioterapia injetar 4 doses de MADIT, segundo os ajustes de acordo com a idade do paciente. A 6-MP na dose de 75mg/m²/dia VO será iniciada concomitantemente à radioterapia.

As doses das drogas IT serão ajustadas de acordo com a idade do paciente, exceto a DEXA na dose de 2mg/m² (dose máxima de 2,0 mg/m²).

Idade	MTX	ARA-C
≥ 1 e < 2 anos	8 mg	30 mg
≥ 2 e < 3 anos	10 mg	50 mg
≥ 3 anos	12 mg	70 mg

Terapia de Manutenção AR

A terapia de manutenção do grupo AR muda sequencialmente por 120 semanas. Cada novo ciclo inicia-se com a contagem de fagócitos $>750/\text{mm}^3$ e plaquetas $>100.000/\text{mm}^3$. Em caso contrário, fazer pausa da terapia por 5 a 7 dias. Os ciclos são compostos de:

Ciclo 1

6-MP: 75 mg/m² VO diariamente por 4 semanas

MTX: 40 mg/m²/sem IM durante 4 semanas

Ciclo 2

VM-26: 250 mg/m²/sem EV por 4 semanas.

ARA-C: 300 mg/m² EV por 4 semanas

Ciclo 3

VP – 16: 250 mg/m²/sem por 4 semanas

2,0	≤ 1 ano	6 mg	20 mg
	≥ 1 ano ≤ 2 anos	8 mg	30 mg

mg/m²/sem por 4 semanas (dose máxima 2,0 mg)

DEXA: 3,0 mg/m²/dia VO dividida em 3 doses diárias, durante 4 semanas.

A profilaxia do SNC durante a manutenção inicia-se logo após a obtenção da RCC. Após o final da fase 2 da indução, estando o paciente em remissão, se a contagem dos fagócitos estiver acima de 500/mm³ iniciar a radioterapia craneana na dose de 24 Gy, administrados durante 2 semanas e meia, em 5 frações/sem na dose de 1,8 a 2 Gy/sessão. Nesse período serão administradas por via intratecal 4 doses de MADIT. As doses das drogas intratecais serão ajustadas de acordo com a idade do paciente, exceto a DEXA na dose de 2mg/m²/dia (dose máxima de 2 mg/m²). Durante toda a fase de manutenção MADIT será administrado a cada 12 semanas. Naqueles pacientes que apresentaram leucemia em SNC ao diagnóstico a radioterapia será craneo-espinal em dosagem variável com a idade do paciente. Doses adicionais de MADIT (4) também serão realizadas neste período.

	Dosagens “terapêuticas” em SNC	
Idade	Crânio	Canal espinal
≤ 1 ano	20 Gy	15 Gy
≥ 1 -2 anos	24 Gy	20 Gy
≥ 3 anos	30 Gy	24 Gy

Durante a fase de profilaxia do SNC será administrado por via sistêmica a 6-MP na dose de 75 mg/m² diariamente. Ajustes da terapia: 6-MP:

Com contagem de fagócitos $> 750/\text{mm}^3$	100% da dose
Com contagem de fagócitos $> 500/\text{mm}^3 < 750/\text{mm}^3$	50% da dose
Com contagem de fagócitos $< 500/\text{mm}^3$	0% da dose

A quimioterapia durante manutenção será temporariamente suspensa nas seguintes condições: GB $< 1500/\text{mm}^3$, fagócitos $< 500/\text{mm}^3$; ulceração oral severa (as úlceras pelo MTX em geral são isoladas e profundas); presença de infecção e qualquer complicação tóxica que piore com a quimioterapia

Terapia de manutenção LT

A terapia de manutenção do grupo LT segue uma sequência dos ciclos delineados para o grupo de AR, excetuando-se:

- 1) a dose da VCR será administrada com redução proporcional à idade do paciente, ou seja:

Idade	Dose da VCR a ser administrada
≤ 6 meses	50%
≥ 6 m ≤ 12 m	75%
≥ 12 m	100%

Ajustes adicionais da VCR deverão ser feitos de acordo com a tolerância do paciente, chegando-se a dose máxima de 1,5 mg/m².

- 2) Em lactentes abaixo de 1 ano, a dosagem dos quimioterápicos a serem administrados não será baseada da SC e sim, no peso. A dosagem referida em m² deverá ser dividida por 30 para a correspondência em Kg.
- 3) A profilaxia do SNC será feita após a obtenção da RCC, a cada 6 semanas, até a 72^a semana da manutenção, com MADIT. As doses das drogas IT serão ajustadas de acordo com a idade do paciente, exceto a DEXA na dose de 2 mg/m²/dia (dose máxima de 2mg)

A radioterapia craneana profilática em SNC será realizada na 72ª semana da manutenção, com 18 Gy distribuídos em 10 sessões e, cinco doses de MADIT neste período. Durante o período da radioterapia será administrada por via sistêmica o 6-MP, com os ajustes anteriormente especificados.

Nos pacientes que apresentaram leucemia em SNC ao diagnóstico, durante a manutenção o MADIT será injetado a cada 4 semanas até a 72ª semana da manutenção quando será realizada a radioterapia craneo-espinal com 24 Gy mais 5 doses adicionais de MADIT neste período (vide tabela de dosagem da RT).

ANEXO H**PROTOCOLO TERAPEUTICO GBTLI LLA-93****PROTOCOLO DE INDUÇÃO PARA OS GRUPOS RBV/RB****Fase 1:**

DEXA: 6 mg/m²/ dia VO dividida em 2 a 3 tomadas, durante 4 semanas, suspender regressivamente em 2 a 3 dias

VCR: 1,5 mg/m²/ sem EV (dose máxima de 2mg) nos dias 1, 8, 15 e 22

DNR: 25 mg/m² IV (infusão 1 hora) nos dias 1, 8, 15 e 22

MADIT: injeção realizada no início (D1) e no final da fase 1 da indução (D29). As doses do MTX e do ARA-C são ajustadas dependendo da idade. A DEXA é mantida na dose de 2 mg/m² (dose máxima 2 mg)

idade	MTX	ARA-C
< 1 ano	6 mg	20 mg
≥ 1 e < 2 anos	8 mg	30 mg
> 2 e < 3 anos	10 mg	50 mg
> 3 anos	12 mg	70 mg

No final da fase 1 (dia 29 contado a partir do 1º dia de indução) colher M.º e LCR para análise.

Fase 2:

L-ASP : 10.000 U/m²/ dia IV em 1 hora (se plaquetopenia < 50.000 ou IM (plaq > 50.000/mm³), administrada a cada 2 dias a partir do dia 29 (total 8 doses).

ARA-C 75 mg/m²/ dose SC x 4 dias nos dias 29 - 32, 40 - 43

MADIT administrado no dia 43 em doses ajustadas à idade do paciente.

PLANOS CIRCUNSTANCIAIS

1 Pacientes com contagem de leucócitos ou blastos leucêmicos no sangue periférico no 8º dia da indução, com redução inferior a 90% dos valores iniciais.

Aqueles pacientes com redução inferior a 90% dos leucócitos ou blastos no hemograma do D8 comparativamente aos valores iniciais serão mantidos no protocolo de RBV/RB, sendo posteriormente analisados em separado.

2. Pacientes que não atinjam a RCC no 29º dia da indução, prosseguirão na fase 2 da indução, no final da qual será repetido o mielograma. Se for alcançada a remissão, o paciente prossegue no protocolo RBV/RB. Se no D43 ainda persistir medula M2/M3 os pacientes receberão:

VUMON: 165 mg/m² em inf 30 min IV 2 vezes/semana x 6 doses

ARA-C: 300 mg/m²/dose EV 2 vezes/semana (5doses)

Repetir o mielograma logo após uma semana deste reforço da quimioterapia. Se medula estiver M1 prosseguir com as fases de intensificação, re-indução e manutenção do Grupo de Alto Risco.

Se no mielograma realizado na 3ª semana deste reforço de QT ainda forem encontrados blastos leucêmicos, o paciente seguirá protocolo alternativo definido pela instituição.

3. Leucemia do SNC no 29º dia de indução.

Raros pacientes de RBV/RB poderão apresentar blastos com LCR no 29º dia da indução. Nesta condição o paciente deverá receber MADIT semanal, até que sejam obtidas duas amostras sucessivas de LCR normais. Serão classificadas então, como tendo Falha indutória.

Estes pacientes que não alcançarem a RCC no 29º dia seguirão a quimioterapia sistêmica prevista no item 2 “Planos Circunstanciais”. A seguir continuarão os tratamentos de intensificação, re-indução e a manutenção do grupo de Alto Risco. Neles, na semana 15 será feita a radioterapia craneana com dose dependente da idade e, 3 doses de MADIT neste período. Os pacientes com idade inferior a 1 ano prosseguirão com MADIT a cada 4 semanas, até completarem 1 ano quando serão encaminhados para a radioterapia.

Idade	Dose RT
> 1 e < 2 anos	12 Gy
> 2 e < 3 anos	18 Gy
> 3 anos	24 Gy

PROTOCOLO DE INDUÇÃO PARA O GRUPO ar

A terapia de indução compõe-se de:

Fase 1:

DEXA: 6 mg/m²/dia dividida em 2 a 3 tomadas, durante 4 semanas, retirando progressivamente em 2 a 3 dias.

VCR: 1,5 mg/m²/sem EV (máximo de 2mg) nos dias 1,8,15 e 22.

DNR: 25 mg/m²/sem EV em infusão de 1 hora em soro glicosado 5%, nos dias 1,8,15 e 22.

L-ASP: 10000U /m²/dose EV, em infusão de 1 hora (nos pacientes com plaquetas $\leq$ 50.000 mm³) ou IM (nas contagens plaquetárias $>$ 50.000 mm³), administrada diariamente nos dias 15 a 22 (8 doses)

MADIT doses ajustadas de acordo com a idade, injetadas nos dias 1, 15 e 29.

Fase 2

ARA-C: 750mg/m²/dia em infusão EV em 3 horas, administradas de 12/12 h durante 3 dias (total 6 doses), administrados nos dias 36. o ARA-C deverá ser diluído em soro fisiológico (sem o diluente do produto). Desde que conjuntivite e fotofobia podem estar associadas ao uso de altas doses de ARA-C, gotas de glicocorticóides poderão ser usadas a cada 6-8 horas. Pingar o colírio antes da 1ª dose e , 24 horas após o término do ARA-C. Esta terapia com dose alta de ARA-C será realizada nos dias 36, 37 e 38 caso o paciente encontre-se em RCC, com contagem de neutrófilos $\geq$ 1000/mm³ e plaquetas $\geq$ 100.000/mm³. Se o paciente estiver em remissão clínica completa, mas as contagens inferiores as cifras acima mencionadas, aguardar 2 a 4 dias até que sejam obtidos aqueles valores.

L-ASP: 6000 U /m²/dose IM 6 horas após o término da infusão do ARA-C.

MADIT doses ajustadas de acordo com a idade, injetadas no dia 43.

O Mielograma e exame líquórico deverão ser realizados no dia 29. Se a MO estiver M1 prossegue-se na fase2, aguardando-se o momento oportuno para o emprego de ARA-C em altas doses. Todavia, se a MO for M2/M3 prosseguir sem intervalo, a terapia prevista na fase 2. Neste caso, repetir o mielograma no dia 43.

Planos Circunstanciais

1 Criança que não atinjam a remissão clínica completa no 29º dia da indução.

Os pacientes que não mostrarem medula em remissão no 29º dia da indução prosseguirão SEM intervalo com a fase 2 da terapia de indução com altas doses de ARA-C (750mg/m²/dose x 6 doses).

Realizar, então, o Mielograma e LCR com MADIT no dia 43. Se a medula estiver em remissão, prosseguir na intensificação e re-indução previstas, assim como, no tratamento de manutenção para AR. Se, por outro lado, a MO for M2/M3 o paciente será excluído do presente protocolo, seguindo terapia alternativa definida pela instituição.

2 Crianças com Leucemia em SNC ao diagnóstico

Os pacientes com leucemia em SNC ao diagnóstico receberão MADIT semanal, até a normalização dos exames realizados em duas punções consecutivas. A seguir, receberão MADIT a cada dose intermediária do MTX (2m/m²), em infusão contínua, durante toda a terapia de intensificação. Receberão as injeções IT previstas na fase de re-indução e, ao iniciar a fase 2 da re-indução na semana 19 estes pacientes receberão a radioterapia craneana com dose dependente de acordo com a idade da criança, administrados durante 10 a 12 frações. Neste período serão injetadas 3 doses de MADIT.

Na radiação craneana, o campo a ser delimitado inclui desde o teto da órbita, a emergência do nervo facial, inclui a placa pterigóide e, tem como limite inferior a vértebra C2.

A dosagem da radiação craneana, de acordo com a idade do paciente é a seguinte:

idade	Dose RT
> 1 e < 2 anos	15 Gy
> 2 e < 3 anos	18 Gy
> 3 anos	24 Gy

Nas crianças com idade inferior a 1 ano, as injeções de MADIT serão feitas a cada 4 semanas, durante a terapia de manutenção, até o doente ultrapassar a idade de 1 ano.

3. Crianças com Leucemia em SNC no dia 29

Os raros pacientes que apresentarem blastos leucêmicos em LCR no 29º serão considerados como tendo falha indutória. Continuarão, sem descanso, a terapia com ARA-C em altas doses (750mg/m²/dose x 6

doses). Este tratamento, por si só pode ser suficiente para levar a neuroleucemia à remissão. Se LCR no dia 43 for normal, prosseguir na fase de intensificação, onde se prevê o MADIT a cada 2 semanas, junto com as doses intermédias do MTX. Se o LCR no dia 43 ainda tiver

Blastos, as injeções de MADIT deverão ser semanais até a obtenção de 2 exames líquóricos normais.

Prosegue-se, então, com a terapia prevista na intensificação. A radioterapia segue os mesmos parâmetros descritos no item anterior.

Peculiaridades da terapia de indução nos lactentes

1 As crianças com idade abaixo de 1 ano, são especialmente sensíveis à quimioterapia, assim como, é difícil o controle hidro-eletrolítico nas mesmas. Dever-se-á sempre, nestes casos, colocar um cateter totalmente implantável (tipo Porth-cath) ou parcialmente implantável (tipo Broviac ou Hickmann).

2. As dosagens dos quimioterápicos e líquidos, referidos em m^2 , deverão ser divididas por 30, para a devida correspondência em Kg. A dosagem a ser administrada não será baseada em SC, mas sim, no peso. Assim, a dose a ser Administrada = $dose/m^2 \times peso/30$

Nestas crianças com idade inferior a 1 ano, a dose da VCR será administrada com redução proporcional à idade do paciente, ou seja, ajustes adicionais da VCR deverão ser feitos de acordo com a tolerância do paciente, chegando-se à dose máxima de $1,5 \text{ mg}/m^2$ (100%)

Idade	Dose da VCR
< 6 meses	50%
> 6 meses e < 12 meses	75%
> 12 meses	100%

TERAPIA DE INTENSIFICAÇÃO

Na terapia de intensificação, introduz-se pela primeira vez no GBTLI, doses intermédias do MTX ($2g/m$) em infuso contínua por 24 horas. O objetivo desta abordagem deve-se ao conhecimento do efeito sistêmico do MTX, de sua comprovada ação SNC, ultrapassando a barreira hemato-líquórica.

Para início da terapia de intensificação, em todos os grupos de risco, é importante que os parâmetros laboratoriais abaixo especificados, sejam obtidos:

Valores hematológicos	Leucócitos > $2.000/mm^3$
	Neutrófilos > $500/mm^3$
	Plaquetas > $100.000/mm^3$
Valores hepáticos	TGO > 150 U
	TGP > 150 U
	Bilirrubinas normais
Valores renais	Uréia e creatinina normais
	Clearance creatinina > $70ml/min$

TERAPIA DE INTENSIFICAÇÃO DOS GRUPOS RBV/RB E AR

O tratamento previsto nesta fase compõe-se de:

6-MP: $50 \text{ mg}/m^2/dose$ VO em horários distantes das refeições, no sentido de evitar interferências na absorção da droga. O medicamento será dado de maneira ininterrupta durante 6 semanas.

MTX: $2 \text{ g}/m^2/dose$ EV em infusão contínua por 24 horas. Inicialmente injetar $1/10$ da dose total em infusão EV em 30 minutos. Os $9/10$ restantes, injetar EV em $23 \frac{1}{2}$ horas. O MTX será administrado a cada 2 semanas (semanas 7, 9, 11 e 13).

Durante a infusão do MTX são imprescindíveis a hiper hidratação, assim como, a adequada alcalinização urinária. O cálculo dos líquidos será feito em $3000 \text{ ml}/m^2/24$ horas, com soro glicosado 5% soro fisiológico, na proporção 1:1, acrescido do bicarbonato de sódio 40 mEq/l e cloreto de potássio 20 mEq/litro . Cerca de uma a duas horas após o início da infusão do MTX, deverá ser feita a injeção intratecal de MADIT, com as doses ajustadas à idade do paciente.

O resgate com Leucovorin será feito na dose $15 \text{ mg}/m^2/dose$ IM ou VO, em 4 doses de $6/6$ horas, iniciando-se na hora 36 a partir do início da infusão do MTX. Se houver mucosite grave, ou outros sinais de

intoxicação pelo MTX, deverão ser acrescentadas no ciclo subsequente duas doses adicionais do Leucovorin. Nesta eventualidade é necessário, também, o controle do nível sérico do Methotrexate. No caso da Instituição não dispor das condições para a realização deste exame, entrar em contato com a Comissão de Diagnóstico. É importante ressaltar que para o início de cada pulso com MTX em dose intermédia, deverão ser obedecidos os mesmos critérios laboratoriais estabelecidos para o início da terapia de intensificação. MADIT: a cada 2 semanas, uma a duas horas após o início do MTX.

PECULIARIDADES DA TERAPIA NOS LACTENTES

As mesmas observações referentes ao manuseio das drogas durante a indução são aqui também válidas na terapia de intensificação.

TERAPIA DE RE-INDUÇÃO

Terapia de Re-indução para os grupos RBV/RB

A terapia de re-indução inicia-se na semana 15, com as contagens de neutrófilos $> 500/\text{mm}^3$ e plaquetas $> 100.000/\text{mm}^3$, sendo constituída de:

Fase 1:

DEXA : 6 mg/m²/dia VO dividida em 2 a 3 doses diárias, durante 21 dias.

VCR: 1,5 mg/m²/sem EV (dose máxima de 2 mg) administradas nas semanas 15, 16, 17 e 18 (dias 106, 113, 120 e 127)

L-ASP: 10.000 U/m² IM x 4, nos dias 106, 109, 113 e 116.

MADIT: injeção realizada no início e no final desta 1ª fase (dias 106 e 127). As doses do MTX e do ARA-C serão ajustadas de acordo com a idade do paciente. A DEXA será mantida na dose de 2mg/m² (dose máxima 2mg).

Idade	MTX	ARA-C
< 1 ano	6 mg	20 mg
> 1 ano < 2 anos	8 mg	30 mg
> 2 anos < 3 anos	10 mg	50 mg
> 3 anos	12 mg	70 mg

Fase2

6-MP: 50 mg/m²/dia VO durante 14 dias (D134-148). Dar em horário distante das refeições, objetivando-se a não interferência dos alimentos.

ARA-C: 75 mg/m²/dose SC x 4 nos dias 134-137 e 145-148.

MADIT: No dia 148 (final da fase 2 da re-indução)

Terapia de Re-indução para o Grupo AR

A terapia de re-indução para o grupo de alto risco inicia-se na semana 15, com as contagens de neutrófilo $> 500/\text{mm}^3$ e plaquetas $> 100.000/\text{mm}^3$, sendo constituída de:

Fase 1:

DEXA: 6 mg/m²/dia VO dividida em 2 a 3 doses diárias, durante 21 dias.

VCR: 1,5 mg/m²/sem EV (dose máxima de 2 mg) administradas nas semanas 15, 16, 17 e 18 (dias 106, 113, 120 e 127)

L-ASP: 10.000 U/m² IM x 4, nos dias 106, 109, 113 e 116.

MADIT: injeção realizada no início e no final desta 1ª fase (dias 106 e 127). As doses do MTX e do ARA-C serão ajustadas conforme descrita no item anterior.

Fase 2:

6-MP: 50 mg/m²/dia VO durante 14 dias. Dar em horário distante das refeições, objetivando-se a não interferência dos alimentos.

ARA-C: 75 mg/m²/dose SC x 4 nos dias 134-137 e 145-148.

MADIT: Injeção intratecal ajustada de acordo com a idade, nos dias 134, 141 e 148.

Radioterapia: Os pacientes sem leucemia no SNC, ao iniciarem a fase 2 da re-indução (semana 19), receberão a radioterapia craneana com dose dependente de acordo com a idade da criança, administrados durante 10 a 12 frações. Neste período serão injetadas 3 doses de MADIT (dias 134, 141 e 148). Na radiação craneana, o campo a ser delimitado inclui o teto da órbita, a emergência do nervo facial, incluindo a

placa pterigóide e, tem como limite inferior a vértebra C2. A dosagem da radiação craneana, de acordo com a idade do paciente é a seguinte:

Idade	Dose RT
≥ 1 - 2 anos	10 Gy
≥ 2 - 3 anos	12 Gy
≥ 3 anos	18 Gy

Para aqueles doentes com leucemia no SNC, as doses da radioterapia craneana, também ajustadas às idades, são as seguintes:

Idade	Dose RT
≥ 1 - 2 anos	12 Gy
≥ 2 - 3 anos	18 Gy
≥ 3 anos	24 Gy

Nas crianças com idade inferior a 1 ano, as injeções de MADIT serão feitas a cada 4 semanas, durante a terapia de manutenção, até o doente ultrapassar a idade de 1 ano.

QUIMIOTERAPIA DE MANUTENÇÃO

A fase de manutenção do RBV inicia-se na semana 22, a partir do início do tratamento; caso sejam obtidos os seguintes valores hematológicos:

Leucócitos	≥ 2.500/mm ³
Fagócitos (polimorfonucleares + monócitos)	≥ 5000/mm ³
Plaquetas	≥ 100.000/mm ³

O tratamento básico consiste na associação de:

MTX: 40mg/m²/sem IM (não exceder 40mg/m²)

6-MP: 75 mg/m² VO diariamente (não exceder 100 mg/m²)

A cada 6 semanas, iniciando-se na semana 6 de manutenção, introduzir o pulso constituído de:

VCR: 2,0mg/m²/sem EV no dia 1 (máximo de 2mg)

DEXA: 12 mg/m²/dia VO dividida em 3 doses diárias, durante 7 dias

Por ocasião dos pulsos dever-se-á manter a dose do 6-MP, sendo omitido o MTX sistêmico, em virtude do seu emprego intratecal.

Os ajustes do 6-MP/MTX serão feitos mantendo-se a contagem dos fagócitos (polimorfonucleares + monócitos) entre 750 e 1000/mm³. Nas contagens abaixo de 500/mm³ suspender os dois citostáticos. Nas cifras entre 500 e 750 fagócitos/mm³ reduzir de 50%, respectivamente, ambas as drogas. Os ajustes para contagens > 1.000 fagócitos/mm³ serão feitos exclusivamente na 6-MP (não excedendo 100mg/m²/dia).

A quimioterapia durante a manutenção será temporariamente suspensa nas seguintes condições: GB < 1.500/mm³; Fagócitos < 500/mm³; ulceração oral severa (as úlceras pelo MTX em geral são isoladas e profundas); presença de infecção e, qualquer complicação tóxica que piore com a quimioterapia (veja o item sobre “Procedimentos Terapêuticos Adicionais”).

A profilaxia do SNC durante a manutenção será feita mediante injeções periódicas, a cada 6 semanas, com a tripla quimioterapia intratecal (MTX/ARA-C/DEXA) durante 120 semanas. As doses das drogas IT serão ajustadas de acordo com a idade do paciente, excetuando-se a DEXA na dose de 2mg/m²/dia (dose máxima de 2mg). Durante a manutenção não será necessário o resgate com Leucovorin. Neste grupo não será feita a radioterapia profilática em SNC.

Idade	MTX	ARA-C	DEXA (dose máx.=2mg)
<1 ano	5 mg	20 mg	2 mg/m ²
≥1 ano ≤2 anos	8 mg	30 mg	2 mg/m ²
≥1 ano ≤3 anos	10 mg	50 mg	2 mg/m ²
≥3 anos	12 mg	70 mg	2 mg/m ²

A TERAPIA DE MANUTENÇÃO DO GRUPO RB

A terapia de manutenção do RB inicia-se 2 semanas após o término da fase de intensificação, caso sejam obtidos os seguintes valores hematológicos:

Leucócitos	$\geq 2.000/\text{mm}^3$
Fagócitos	$\geq 500/\text{mm}^3$
Plaquetas	$\geq 100.000/\text{mm}^3$

O tratamento básico consiste da associação de:

6-MP: 50 mg/m² VO diariamente (não exceder 100 mg/m²/ dia), tomado longe do horário das refeições, dose máxima de 100mg/m²

MTX: 25mg/m²/sem IM (não exceder 40mg/m²)

A cada 8 semanas, iniciando-se na 29ª semana, introduzir o pulso de:

VCR: 1,5 mg/m² EV no 1º dia do pulso(dose máxima 2mg)

DEXA: 4 mg/m²/dia VO dividido em 2 a 3 tomadas diárias, durante uma semana.

O pulso de VCR/DEXA será administrado nas semanas 29, 37, 45, 53, 61, 69 e 77 do tratamento. Durante este pulso, serão mantidos a 6MP (50mg/m²/dia) e o MTX (25mg/m²/sem). Iniciar o pulso com a contagem dos fagócitos > de 500/mm³ e plaquetas $\geq 100.000/\text{mm}^3$. Caso contrário, suspender toda a quimioterapia e, aguardar por 3-5 dias a ascensão daqueles valores hematimétricos. Fazer, então, o pulso VCR/DEXA, interrompendo-se naquela semana o par 6MP/MTX. Isso somente será feito para os pacientes onde houver a necessidade da suspensão do pulso por leucopenia.

Após o 1º ano da terapia de manutenção os pulsos de VCR/DEXA serão suspensos, mantendo-se somente 6MP e o MTX no restante do tratamento.

Durante toda a terapia de manutenção as drogas serão ajustadas procurando-se manter a contagem de leucócitos entre 2.000 e 3.000/mm³ e a contagem de fagócitos (polimorfonucleares+ monócitos) acima de 500/mm³. Nas contagens de fagócitos abaixo de 500/mm³ suspender temporariamente a quimioterapia. O ajuste das drogas 6MP/MTX, quando a contagem de leucócitos exceder a 3500-4000/mm³ em 2 controles consecutivos (c/ fagócitos > 1000/mm³), será feito gradativamente, até atingir os valores máximos do 6MP (100mg/m²/dia) e do MTX (40mg/m²/sem).

Durante toda a terapia de manutenção o tratamento do SNC será feito com injeções de tripla terapia intratecal (MTX/ARA-C/DEXA), a cada 8 semanas, a partir da semana 29. As doses do MADIT serão ajustadas de acordo com a idade do paciente excetuando-se a DEXA na dose de 2mg/m²/dose (dose máxima de 2mg).

Idade	MTX	ARA-C	DEXA (dose máxima=2mg)
< 1 ano	6 mg	20 mg	2mg/m ²
≥ 1 e < 2 anos	8 mg	30 mg	2mg/m ²
≥ 2 e ≤ 3 anos	10 mg	50 mg	2mg/m ²
≥ 3 anos	12 mg	70 mg	2mg/m ²

A duração total da terapia de manutenção será definida por sorteio, em 1 ano e meio (grupo 1) ou 2 anos (grupo 2). O sorteio será realizado pela Coordenadoria do Protocolo, com informação imediata às Instituições participantes.

TERAPIA DE MANUTENÇÃO DO GRUPO AR

A terapia de manutenção para o grupo AR compreende duas etapas. A primeira etapa (semana 23 a 77) corresponde ao 1º ano do tratamento de manutenção, é composta de 3 pares de drogas utilizada de maneira sequencial, a cada 3 semanas. Os pares são os seguintes:

Bloco A:

ARA-C: 750 mg/m² EV (infusão de 3 horas) a cada 12h x 4 doses.

L-ASP: 6.000 U/m² IM administrado 6 horas após o término da última dose de ARA-C.

O ARA-C deverá ser diluído em soro fisiológico (sem o diluente do produto). Desde que conjuntivite e fotofobia poderão estar associadas ao uso de altas doses de ARA-C, gotas de glicocorticóides poderão ser usadas a cada 6-8 horas. Pingar o colírio antes da 1ª dose e, até 24 horas após a última dose do ARA-C.

O Bloco A será administrado nas semanas 23, 32, 41, 50, 59 e 68 (6 blocos). O início do Bloco A será condicionado ao preenchimento dos seguintes critérios laboratoriais:

Valores hematológicos	Leucócitos $\geq 2.000/\text{mm}^3$
	Neutrófilos $\geq 500/\text{mm}^3$
	Plaquetas $\geq 100.000/\text{mm}^3$
Valores bioquímicos	TGO ≤ 150 U
	TGP ≤ 150 U
	Bilirrubinas normais
	Uréia e creatinina normais

Bloco B:

DEXA: 3 mg/m² VO dividido em 2-3 tomadas, durante 21 dias

VCR: 1,0 mg/m²/dose EV nos dias 1, 8 e 15 (máximo de 2 mg)

L-ASP: 10.000 U/m² IM x 4 doses (dias 1, 4 e 12 (não fazer)

O Bloco B será administrado nas semanas 26, 35, 44, 53, 62 e 71 (6 blocos).

É importante ressaltar que para o início do bloco B, deverão ser obedecidos os mesmos critérios laboratoriais definidos anteriormente para o Bloco A.

Bloco C:

6-MP: 75mg/m²/dia VO durante 21 dias. Ingerir a medicação em horário distante das refeições, objetivando-se a não interferência dos alimentos com a absorção do medicamento.

MTX: 40 mg/m²/sem IM nos dias 1, 8 e 15 do ciclo

O Bloco C será administrado nas semanas 29, 38, 47, 56, 65 e 74 (6 blocos). O início do Bloco C será também condicionado ao preenchimento dos critérios laboratoriais anteriormente definidos para o Bloco A. Eventuais reduções, ou mesmo suspensão, do par 6MP/MTX poderão ser feitas caso a contagem de fagócitos esteja $< 500/\text{mm}^3$ ou plaquetas $< 50.000/\text{mm}^3$.

A segunda etapa da terapia de manutenção que corresponde ao 2º ano, é composta de:

6-MP: 50mg/m²/dia VO até o final do tratamento. Ingerir a medicação em horário distante das refeições, objetivando-se a não interferência dos alimentos com a absorção do medicamento.

MTX: 25 mg/m²/sem IM até o final do tratamento.

Os ajustes do 6MP/MTX serão feitos conforme especificado anteriormente.

Até o final do tratamento, a cada 8 semanas (a partir da semana 77), serão feitos pulsos de :

VCR: 1,5 mg/m² EV no D1 (dose máxima 2,0 mg)

DEXA: 4 mg/m²/dia VO x 7 dias

A duração total da terapia de manutenção será definida por sorteio, em 1 ano e meio (grupo 1) ou 2 anos (grupo 2). O sorteio será realizado pela Coordenadoria do Protocolo, com informação imediata às Instituições participantes.

Peculiaridades da Terapia nos Lactentes

Nos pacientes com idades inferiores a 12 meses, a dosagem dos quimioterápicos a serem administrados não será baseada na SC e sim, no peso. A dosagem referida em m² deverá ser dividida por 30, para obter-se a correspondência em Kg.

É importante ressaltar que a dose da VCR será administrada com redução proporcional à idade do paciente, ou seja,

Idade	Dose VCR
<6 m	50%
≥ 6 m e <12 m	75%
≥ 12 m	100%

Ajustes adicionais de VCR deverão ser feitos de acordo com a tolerância do paciente, chegando-se à dose máxima de 1,5 mg/ m². O tratamento do SNC será feito com injeções periódicas de MADIT (a cada 8 semanas), com doses ajustadas à idade da criança, exceto a DEXA na dose de 2 mg/ m² (dose máx: 2mg).

Idade	MTX	ARA-C
<1 ano	6 mg	20 mg

Em qualquer circunstância a radioterapia será protelada para após 1 ano de idade. Nesta eventualidade, prossegue-se o tratamento com a tripla terapia intratecal até o momento da RT.

Radioterapia adicional (exceto SNC)

Caso haja envolvimento uni ou bilateral dos testículos ao diagnóstico, a radioterapia de ambos os testículos será feita com 20 a 24 GY (de preferência logo após a obtenção da RCC).

No caso de outros envolvimentos extra-medulares não mencionados, comunicar-se com o Coordenador do Protocolo.

ANEXO I

PROTOCOLO TERAPEUTICO GBTLI LLA-99

Terapia de Indução para o Grupo AR

A terapia de indução para o grupo de AR inicia-se, no primeiro dia, com Dexametasona, Vincristina, Daunorrubicina e a tripla terapia intra-tecal (MTX/ARA-C/DEXA). Uma alocação casual definirá se o paciente prosseguirá a indução convencional (**GRUPO A**) ou a indução modificada pelo acréscimo de duas doses de Methotrexate (**GRUPO B**). Configurando-se o paciente como mau respondedor no dia 14 (13^o - 15^o dias) da indução (blastos periféricos e/ou Medula M3), ele será incluído no Grupo AR, no grupo A ou B conforme sorteio.

Terapia de Indução do GRUPO A

A terapia nesta fase, compõe-se de :

Dexametasona (DEXA): 6mg/m²/dia V.O dividida em 2 a 3 tomadas, por 4 semanas.

Vincristina (VCR): 1,5mg/m²/sem. E.V. (dose máxima de 2 mg) nos dias 0, 7, 14 e 21.

Daunorrubicina (DAUNO): 25mg/m²/semana E.V., em infusão de 1 hora, em soro glicosado a 5%, nos dias 0, 7, 14 e 21.

L-Asparaginase (L-ASP): 5.000 UI/m²/dose E.V. em 1 hora (nos pacientes com plaquetas < 50.000/mm³) ou I.M. (nas contagens plaquetárias ≥ 50.000/mm³), administrada três vezes por semana (2^a, 4^a e 6^a feira), nas semanas 1, 2 e 3 do tratamento. A primeira dose de Aspar deverá ser no 3^o ou 4^o dias da terapia de indução. O total de doses das doses de L-ASP será de 9 doses durante a indução. Na eventualidade de reação alérgica, utilizar a Aspar da Erwinia, na mesma dosagem de 5.000 UI /m². A ocorrência de pancreatite implica na suspensão definitiva desta droga. Pelo risco de hiperglicemia e distúrbio da coagulação, fazer os controles respectivos, duas vezes por semana.

MTX/ARA-C/DEXA I.T. (MADIT): Doses ajustadas de acordo com a idade nos dias 0, 14 e 28 . A primeira dose do MADIT foi realizada ao diagnóstico. A dose da DEXA é de 2mg/m² (dose máx. de 2mg).

Idades	< 1 ano	2 anos	3 a 8 anos	> 9 anos
MTX (mg)	8	10	12	15
ARA-C (mg)	16	20	24	30
Vol. final (ml)	5,3	6,7	8	10

A observação rigorosa dos seguintes itens é fundamental:

- Todas as drogas deverão ser diluídas em soluções sem preservativos (solução salina tamponada ou Ringer lactato).
- Todas as drogas deverão ser dissolvidas, no momento do uso e, injetadas lentamente, sem aspiração do LCR.
- Previamente à injeção, deixar fluir o líquido livremente, pouco mais da metade do volume a ser injetado, pela agulha introduzida por punção lombar atraumática.
- De preferência, o paciente deverá estar posicionado em decúbito lateral, no sentido de se reduzir a concentração caudal da droga, que provoca sensações de dor, formigamentos e parestesias nos membros inferiores.
- Imediatamente após a injeção, colocar o paciente em posição de Trendelenburg, em decúbito ventral, no sentido de reduzir a pressão hidrostática lombar, e promover a difusão céfalo-caudal das drogas.

Os doentes com envolvimento inicial em SNC recebem duas injeções adicionais do MADIT (dia 7 e dia 21).

Se a medula M1 no dia 28, aguardar os seguintes valores, antes de prosseguir na quimioterapia:

Leucócitos > 1.000/mm³

Fagócitos > 300/mm³

Plaquetas > 80.000/mm³

Entretanto, se no dia 28 a medula for M2 ou M3, prosseguir, sem descanso, na quimioterapia com: *Ciclofosfamida (CICLO)*: 1g/m^2 E.V. em infusão de 1 hora, administrada no dia 28. Previamente hidratar o paciente com 1litro/m^2 E.V. em 2 a 3 horas, com soro glico-fisiológico. Se diurese adequada (acima de 70% do infundido ou densidade < 1010), administrar a CICLO. Sem diurese adequada, repetir o mesmo volume de hidratação por 2h e, prescrever Furosemide $0,5\text{mg/Kg}$ E.V. 6 h e 12 h após a infusão da CICLO. **Sem** interrupção, deve-se prosseguir na hidratação parenteral num volume de 3 a 4 litros/ m^2 durante 24 horas. Não esquecer da possível ocorrência de oligúria paradoxal, 12h após a CICLO. Assim, deve-se iniciar, sempre que possível, a injeção de CICLO no período da manhã.

Uromitexan (MESNA): Para a prevenção da cistite hemorrágica, a MESNA deve ser administrada na dose de 300mg/m^2 /dose nas horas 0 e 4 após o início da infusão da CICLO.

6-Mercaptopurina (6-MP): 60mg/m^2 V.O. diariamente por 14 dias (dia 28 a 42). Administrar a 6-MP em horário distante das refeições, objetivando-se evitar interferências dos alimentos com absorção da droga.

Citarabina (ARA-C): 75mg/m^2 /dia S. C. em dois blocos durante 4 dias, cada: D30-D33 e D38-D41.

A terapia de indução do Grupo B a terapia compõem-se das mesmas drogas definidas no Grupo A, com as seguintes modificações:

Daunorrubicina (DAUNO): 35mg/m^2 /dose (inf. 1h). Passa a ser administrada nos dias 0, 28 e 42 da indução. A dose total da antraciclina é aproximadamente a mesma que no Grupo A. É omitida a dose do dia 14 no sentido de não potencializar a toxicidade gastrointestinal.

Metotrexato (MTX): 1g/m^2 /dose E. V. em infusão de 6 h, a ser administrada nos dias 7 e 21 da indução. Iniciar com 1/10 da dose do MTX em 30 minutos, seguidos da infusão de 9/10 nas 5 1/2 horas restantes. Recomenda-se iniciar a infusão do MTX ao redor das 14 horas, uma vez que as medidas nas horas 36, 42 e 48 caíam nos horários regulares de serviço no laboratório. Previamente, e durante a infusão do MTX, são IMPRESCINDÍVEIS a hiper-hidratação, assim como, a adequada alcalinização urinária. Antes da infusão do MTX, garantir a diurese e alcalinização satisfatórias. Hidratar o paciente durante 1 a 2h, com soro glicosado a 5 % 1litro/m^2 , acrescido de bicarbonato de sódio 40mEq/l . Se a diurese for satisfatória ($> 70\%$ do volume infundido) e o pH urinário estiver acima de 7,0 iniciar a infusão do MTX. Caso a diurese não seja satisfatória, repetir a hidratação 1litro/m^2 em 2h, e administrar Furosemide $0,5\text{mg/Kg}$ EV. Se o pH urinário estiver abaixo de 7,0 aumentar o bicarbonato de sódio em $12,5\text{mEq/l}$. Posteriormente, não interromper a hidratação/alcalinização durante a infusão do MTX. O cálculo dos líquidos será feito em 3 a 4 litros/ m^2 /24h, com soro glico-fisiológico acrescido do bicarbonato de sódio 40mEq/l e Cloreto de potássio 20mEq/l . A hidratação e a alcalinização deverão ser mantidas por 24 a 36h após o término da infusão do MTX. Na eventualidade de vômitos tardios ($> 24\text{h}$) ou diarreia, esta hidratação deverá ser, obrigatoriamente, por via parenteral. Para maiores detalhes sobre prevenção da toxicidade pelo MTX veja item específico descrito no Anexo II. Os pacientes de baixo risco, com medula M3 no dia 14, receberão ou não (sorteio) somente uma dose do MTX (dia 21).

Leucovorin (LCV): 15mg/m^2 /dose EV ou VO em 4 doses de 6/6h, iniciando-se na hora 36, a partir do início da infusão do MTX. Se houver o aparecimento de mucosite grave ou outros sinais de intoxicação pelo MTX, poderão ser acrescidas no ciclo subsequente, duas doses adicionais do LCV. É importante, entretanto, descartar nestes casos, o uso concomitante de drogas que retardam a excreção do MTX. Consideramos fundamental o controle dos níveis séricos do MTX, para os devidos ajustes com LCV. A primeira dosagem sérica do MTX deverá ser feita na hora 42

Terapia do Bloco A

Para os doentes com medula de remissão (M1) este bloco deve-se iniciar tão rapidamente quanto possível. Sabendo-se que a tendência, após a remissão medular, é a ascensão dos granulócitos e das plaquetas, iniciar o Bloco com os seguintes valores:

Leucócitos $\geq 2000/\text{mm}^3$	Bilirrubina $\leq 2,0 \text{ mg/dl}$
Fagócitos $\geq 500 / \text{mm}^3$	TGO / TGP $\leq 5 \times$ o valor normal para a idade
Plaquetas $\geq 100.000/\text{mm}^3$	Creatinina e clearance de creatinina normais
Ausência de lesões de mucosa (moderada/grave)	

Estas restrições não se aplicam àqueles doentes que ainda apresentam medula M2 ou M3, no dia 42 do tratamento. Eles prosseguem no Bloco A, sem intervalo. Nenhuma redução da dose, ou adiamento da quimioterapia ou interrupção da mesma deverá ser feita, sem comunicação prévia à Coordenadoria do Estudo.

Esta terapia do Bloco A baseia-se na ação sinérgica das seqüências MTX/6-TG e ARA-C / CICLO. A exposição inicial ao MTX, diminui a síntese de novo das purinas e o aumento dos 5 fosforibosil-1-pirofosfato intracelular (PRPP), resultando em aumento da incorporação da 6-TG no interior das células. Doses maiores do 6-MP(6-TG) possivelmente reduzem a variabilidade inter individual nos estudos de farmacocinética. Embora os metabólitos do 6-MP sejam considerados menos tóxicos, quando comparados à 6TGN, é possível que eles possam ser seletivamente tóxicos às células hepáticas, induzindo a hepatotoxicidade.

A atividade da droga Citarabina (ARA-C) é específica para a fase S do ciclo celular, sendo dependente da fosforilação para seu metabólito ativo Ara-CTP no interior da célula. Este metabólito é um inibidor da DNA polimerase e é incorporado no DNA⁴. A base celular, para sua combinação com a Ciclofosfamida (CICLO), se deve ao recrutamento das células tumorais por esta última droga, de um estado não proliferante (G0) para um estado proliferante, após a depleção inicial das células em divisão²⁹. Com isto, se objetiva a não superposição das toxicidades.

Este Bloco A, com uma semana de duração, será composto de:

Metotrexato (MTX): 2 g/m²/dose E.V. em infusão de 6 h, iniciando no 1º dia do bloco. Fazer 1/10 da dose em 30 min, com a administração dos restantes 9/10 em 5 1/2 hora.. Previamente, e durante a infusão do MTX, são IMPRESCINDÍVEIS a hiper-hidratação, assim como, a adequada alcalinização urinária. Antes da infusão do MTX, garantir a diurese e alcalinização satisfatórias. Hidratar o paciente durante 1 a 2h, com soro glicosado a 5 % 1 litro/m², acrescido de bicarbonato de sódio 40mEq/l. Se a diurese for satisfatória (> 70% do volume infundido) e o pH urinário estiver acima de 7,0, iniciar a infusão do MTX. Caso a diurese não seja satisfatória, repetir a hidratação 1 litro/m² em 2h, e administrar Furosemide 0,5mg/Kg EV. Se o pH urinário estiver abaixo de 7,0 aumentar o bicarbonato de sódio em 12,5mEq/l. Posteriormente, não interromper a hidratação/alcalinização durante a infusão do MTX. O cálculo dos líquidos será feito em 3 a 4 litros/m²/24h, com soro glico-fisiológico acrescido do bicarbonato de sódio 40mEq/l e Cloreto de potássio 20mEq/l. A hidratação e a alcalinização deverão ser mantidas por 24 a 36h após o término da infusão do MTX. Na eventualidade de vômitos tardios (>24h) ou diarreia, esta hidratação deverá ser, obrigatoriamente, por via parenteral. Para maiores detalhes sobre prevenção da toxicidade pelo MTX veja item específico descrito no Anexo II. A primeira dosagem sérica do MTX deverá ser feita na hora 42.

Leucovorin (LCV): 15 mg/m²/dose EV ou VO em 4 doses de 6/6h, iniciando-se na hora 36, a partir do início da infusão do MTX. Se houver o aparecimento de mucosite grave ou outros sinais de intoxicação pelo MTX, poderão ser acrescidas no ciclo subsequente, duas doses adicionais do LCV. É importante, entretanto, descartar nestes casos, o uso concomitante de drogas que retardam a excreção do MTX. Nesta eventualidade é necessário, também, o controle do nível sérico do MTX (veja Anexo II). No caso da Instituição não dispor das condições para a realização deste exame, entrar em contato com os Laboratórios de Referência. É importante ressaltar que para o início de cada pulso com MTX em dose intermédia, deverão ser obedecidos os mesmos critérios laboratoriais estabelecidos para o início da terapia de intensificação.

6-Tioguanina (6-TG): 100 mg/m²/dia por 4 dias (D2-D5). Administrar 24 horas após o início do MTX. Não administrar próximo das refeições, para não ocorrerem interferências com sua absorção.

Citarabina (ARA-C): 2 g/m²/dose E.V. em infusão de 3 h cada 12h (2 doses) no dia 5 do Bloco A. Diluir em solução salina. Não usar o diluente fornecido pelo produtor pois, este, contém álcool benzílico 0,9%, podendo contribuir para a neurotoxicidade.

Ciclofosfamida (CICLO): 200 mg/m² E.V. em 1 h, dias 6 a 8. Fazer 5 doses com intervalos de 12 h. Iniciar a 1ª dose 24 h após o início do ARA-C. Se diurese adequada (> 70% do volume infundido), iniciar a infusão da CICLO, **concomitante** com a hidratação parenteral com mais 2 a 3 l/m², para correrem em 24 horas. Caso a diurese não seja satisfatória, administrar Furosemida 0,5mg/Kg EV 6 e 12h após a administração da CICLO. Fazer rigoroso balanço hídrico a cada 6h. É importante lembrar da oligúria paradoxal, que ocorre cerca de 12h após a injeção da CICLO. Assim, sempre que possível, iniciar a quimioterapia no começo do período da manhã. Na ocorrência de vômitos tardios (> 24h) com a CICLO, manter a hidratação parenteral por mais 24h. Recomendar o uso de antieméticos V.O. após a alta.

MTX/ARA-C/DEXA/I.T. (MADIT): Doses ajustadas conforme a idade injetar no dia 8 do Bloco A

Idades	< 1 ano	2 anos	3 a 8 anos	> 9 anos
MTX (mg)	8	10	12	15
ARA-C (mg)	16	20	24	30
Vol. final (ml)	5,3	6,7	8	10

Terapia do Bloco B

Para os doentes com medula de remissão (M1), este Bloco B deve-se iniciar com os seguintes valores obtidos :

Leucócitos $\geq 2.000 / \text{mm}^3$	TGO / TGP $\leq 5 \times$ o valor normal para a idade
Fagócitos $\geq 500/\text{mm}^3$	Bilirrubina $\leq 2,0 \text{ mg/dl}$
Plaquetas $\geq 100.000/\text{mm}^3$	Creatinina e clearance de creatinina normais
Ausência de mucosite (moderadamente / severa)	

Estas restrições não se aplicam àqueles doentes que ainda apresentarem medula M2 ou M3 após o Bloco A. Eles prosseguem no Bloco B, sem intervalo.

A concepção deste bloco baseia-se, também, no sinergismo farmacológico dos pares MTX/6-MP e ARA-C/MTX. O par ARA-C 3g / m²/ dia x 2 seguido 24 h após pelo MTX 150mg/m² E.V., em infusão de 4h, tem sido usado em paciente com LLA recidivada⁶⁶. No presente estudo, **reduziremos a dose do ARA-C para 2g/m²/dia x 2**. A dose do MTX será reduzida para 50mg/m² E.V. em infusão 4h, em virtude do uso anterior da dose intermédia (D1 do Bloco B).

A composição do Bloco B é a seguinte:

Metotrexato (MTX): 2 g/m²/dose E.V. em infusão de 6h. Será administrado no dia 1 do Bloco. **Previamente, e durante** a infusão do MTX, são **IMPRESINDÍVEIS** a hiper-hidratação, assim como, a adequada alcalinização urinária. Antes da infusão do MTX, garantir a diurese e alcalinização satisfatórias. Hidratar o paciente durante 1 a 2h, com soro glicosado a 5 % 1 litro/m², acrescido de bicarbonato de sódio 40mEq/l. Se a diurese for satisfatória (> 70% do volume infundido) e o pH urinário estiver acima de 7,0, iniciar a infusão do MTX. Caso a diurese não seja satisfatória, repetir a hidratação 1 litro/m² em 2h, e administrar Furosemida 0,5 mg/Kg EV. Se o pH urinário estiver abaixo de 7,0 aumentar o bicarbonato de sódio em 12,5mEq/l. Posteriormente, **não interromper** a hidratação/alcalinização durante a infusão do MTX. O cálculo dos líquidos será feito em 3 a 4 litros/m²/24h, com soro glico-fisiológico acrescido do bicarbonato de sódio 40 mEq/l e Cloreto de potássio 20mEq/l. A hidratação e a alcalinização deverão ser mantidas por 24 a 36h após o término da infusão do MTX. Na eventualidade de vômitos tardios (>24h) ou diarreia, esta hidratação deverá ser, obrigatoriamente, por via parenteral. Para maiores detalhes sobre prevenção da toxicidade pelo MTX veja item específico descrito no Anexo II.

Leucovorin (LCV): 15mg/m²/dose EV ou VO em 4 doses de 6/6h, iniciando-se na hora 36, a partir do início da infusão do MTX. Se houver o aparecimento de mucosite grave ou outros sinais de intoxicação pelo MTX, poderão ser acrescidas no ciclo subsequente, duas doses adicionais do LCV. É importante, entretanto,

descartar nestes casos, o uso concomitante de drogas que retardam a excreção do MTX. Nesta eventualidade é necessário, também, o controle do nível sérico do MTX (veja Anexo II). No caso da Instituição não dispor das condições para a realização deste exame, entrar em contato com os Laboratórios de Referência. É importante ressaltar que para o início de cada pulso com MTX em dose intermédia, deverão ser obedecidos os mesmos critérios laboratoriais estabelecidos para o início da terapia de intensificação.

6-Mercaptopurina (6-MP): 150 mg/m²/dia V.O x 4 dias (D2 aD5). Dose máxima 175mg.

Citarabina (ARA-C): 1 g/m²/dose E.V. em infusão de 3 h cada 12h nos dias 5 e 6 do Bloco B (4 doses). Diluir em solução salina, no sentido de evitar a neurotoxicidade do diluente.

Metotrexato (MTX): 50mg/m² E.V. em infusão de 4h, no dia 7 do bloco, administrado 24 horas após o término do ARA-C.

MTX/ARA-C/DEXA/I.T. (MADIT): Doses ajustadas de acordo com a idade no dia 8 do Bloco B. A dose da DEXA é de 2mg/m²/dose (dose máx. 2mg).

Idades	< 1 ano	2 anos	3 a 8 anos	> 9 anos
MTX (mg)	8	10	12	15
ARA-C (mg)	16	20	24	30
Vol. final (ml)	5,3	6,7	8	10

No final deste Bloco B, se o paciente ainda tiver medula M2/M3, ele será excluído do presente estudo.

Fase da Intensificação do Grupo de Alto Risco (AR)

Estando o paciente sem infecção, os critérios para o início desta fase são:

Leucócitos $\geq 1.000 / \text{mm}^3$

Fagócitos $\geq 300/\text{mm}^3$

Plaquetas $\geq 50.000/\text{mm}^3$

Esta fase da intensificação, com 8 semanas de duração, é composta de:

Dexametasona (DEXA): 6mg/m²/ dia V.O. dividido em 2 a 3 tomadas diárias x 7 dias, alternando a cada semana, num total de 3 semanas. Essas interrupções visam diminuir os efeitos colaterais deste corticóide. Administrar nas semanas dos dias 1 a 8, 15 a 22 e 29 a 36.

Vincristina (VCR): 1,5mg/m²/dose E.V. nos dias 1, 8, 15, 22 e 29. Dose máx. 2 mg.

Doxorrubicina (ADRIA): 30mg/m²/E.V. em infusão de 1h nos dias 8 e 22

L-Asparaginase (L-ASP): 5.000 U/m² I.M. nos dias 8, 11, 15 e 18. No caso de alergia utilizar a Aspar de Erwinia na mesma dose.

Para o início desta segunda parte da terapia de intensificação, os leucócitos deverão estar acima de 1.500/mm³, fagócitos $\geq 500/\text{mm}^3$ e as plaquetas $\geq 80.000/\text{mm}^3$. O paciente deverá estar sem infecção.

Ciclofosfamida (CICLO): 1.000mg/m²/dose, com infusão endovenosa em 1 hora, no dia 36. Previamente à infusão da CICLO hidratar o paciente com soro glico-fisiológico 1litro/m² em 3 a 4 h. Se a diurese for adequada (acima de 70% do volume infundido), iniciar a infusão da CICLO **concomitantemente** com a hidratação parenteral, com mais 2 a 3 litros/m², para correrem em 24 horas. Caso a diurese não seja satisfatória, administrar Furosemide 0,5 mg/kg EV 6 e 12h após a administração da CICLO. Fazer rigoroso balanço hídrico. É importante lembrar-se da oligúria paradoxal que ocorre cerca de 12h após a injeção da CICLO. Assim, sempre que possível, iniciar a quimioterapia no começo do período da manhã. Na ocorrência de vômitos tardios (> 24 h), manter a hidratação parenteral por mais 24h. Não esquecer da presença de antieméticos para uso domiciliar.

Uromitexan (MESNA): 300mg/m² EV / V.O. nas horas 0 e 4 após início da infusão da CICLO.

Citarabina (ARA-C): 75mg/m²/dose S.C x 4 dias por 3 blocos administrados nos dias 38-41, 45-49 e 52-55.

Para o início dos blocos de ARA-C, os **leucócitos** devem estar acima de 200/mm³ e as plaquetas acima de 30.000/mm³. Se possível, os blocos de ARA-C não deverão ser interrompidos. Se um bloco de ARA-C for postergado, também deverá ser suspensa temporariamente, a administração da 6-TG.

6-Tioguanina (6-TG): 60mg/m²/dia V.O com intervalo de 12 h após o ARA-C. Administrado longe das refeições, por 21 dias (Dia 36 a dia 57)

MTX/ARA-C/DEXA/I.T. (MADIT):

Doses ajustadas de acordo com as idades nos dias 8, 36 e 56.

Idades	< 1 ano	2 anos	3 a 8 anos	> 9 anos
MTX (mg)	8	10	12	15
ARA-C (mg)	16	20	24	30
Vol. final (ml)	5,3	6,7	8	10

Terapia do Bloco C do Grupo de Alto Risco (AR)

O Bloco C se fundamenta nos pares MTX/6-MP e VP 16 /ARA-C. A associação do par VP com ARA-C, assim como, com Ifosfamida (Bloco D), baseia-se nos protocolos terapêuticos para LNH (BFM-90 e BFM-95), para as recidivas de LLA e outros tumores pediátricos (veja item II.2). Para início do Bloco C são previstos os mesmos critérios dos blocos anteriores, ou seja:

Leucócitos $\geq 2.000 / \text{mm}^3$	TGO / TGP ≤ 5 x o valor normal para a idade
Fagócitos $\geq 500/\text{mm}^3$	Bilirrubina $\leq 2,0 \text{ mg/dl}$
Plaquetas $\geq 100.000/\text{mm}^3$	Creatinina e clearance de creatinina normais
Ausência de infecção severa	

Este Bloco C, com uma semana de duração, compõe-se de:

Metotrexato (MTX): 2 g/m²/dose em infusão de 6h. **Previamente, e durante** a infusão do MTX, são **IMPRESINDÍVEIS** a hiper-hidratação, assim como, a adequada alcalinização urinária. Antes da infusão do MTX, garantir a diurese e alcalinização satisfatórias. Hidratar o paciente durante 1 a 2h, com soro glicosado a 5 % 1 litro/m², acrescido de bicarbonato de sódio 40 mEq/l. Se a diurese for satisfatória (> 70% do volume infundido) e o pH urinário estiver acima de 7,0, iniciar a infusão do MTX. Caso a diurese não seja satisfatória, repetir a hidratação 1 litro/m² em 2h, e administrar Furosemide 0,5 mg/Kg EV. Se o pH urinário estiver abaixo de 7,0 aumentar o bicarbonato de sódio em 12,5 mEq/l. Posteriormente, **não interromper** a hidratação/alcalinização durante a infusão do MTX. O cálculo dos líquidos será feito em 3 a 4 litros/m²/24h, com soro glico-fisiológico acrescido do bicarbonato de sódio 40 mEq/l e Cloreto de potássio 20mEq/l. A hidratação e a alcalinização deverão ser mantidas por 24 a 36h após o término da infusão do MTX. Na eventualidade de vômitos tardios (>24h) ou diarreia, esta hidratação deverá ser, obrigatoriamente, por via parenteral. Para maiores detalhes sobre prevenção da toxicidade pelo MTX veja item específico descrito no Anexo II. A primeira dosagem sérica do MTX deverá ser feita na hora 42

Leucovorin (LCV): 15 mg/m²/dose EV ou VO em 4 doses de 6/6h, iniciando-se na hora 36, a partir do início da infusão do MTX. Se houver o aparecimento de mucosite grave ou outros sinais de intoxicação pelo MTX, poderão ser acrescidas no ciclo subsequente, duas doses adicionais do LCV. É importante, entretanto, descartar nestes casos, falhas da hidratação/alcalinização, assim como, o uso concomitante de drogas que retardam a excreção do MTX. Nesta eventualidade é necessário, também, o controle do nível sérico do MTX (veja Anexo II). No caso da Instituição não dispor das condições para a realização deste exame, entrar em contato com os Laboratórios de Referência. É importante ressaltar que para o início de cada pulso com MTX em dose intermédia, deverão ser obedecidos os mesmos critérios laboratoriais estabelecidos para o início da terapia de intensificação.

6-Mercaptopurina (6-MP): 150mg/m²/dia V.O x 4 dias dose máxima 175mg.

Vepesid (VP-16): 150mg/m²/dia E.V. infusão de 1h, nos dias 5, 6 e 7 do bloco. Diluir em soro fisiológico 100ml. A concentração do VP-16 deve ser inferior a 0,5mg/ml Controle de pressão arterial a cada 15 min. e, observação da ocorrência de reações alérgicas.

Citarabina (ARA-C): 2 g/m²/dose E.V. em infusão de 3 h cada 12h (2 doses) no dia 8 do bloco.

Neste Bloco não será realizado o MADIT, objetivando-se evitar ocorrência de possível neurotoxicidade.

Terapia do Bloco D do Grupo de Alto Risco (AR)

A concepção da terapia do Bloco D baseia-se na ação sinérgica do par Ifosfamida (IFO) / Vepesid (VP-16). Veja item II.2. Para início do Bloco D são previstos os mesmos critérios dos blocos anteriores, ou seja:

Leucócitos $\geq 2.000 / \text{mm}^3$ TGO / TGP $\leq 5 \times$ o valor normal para a idade
 Fagócitos $\geq 500/\text{mm}^3$ Bilirrubina $\leq 2,0\text{mg/dl}$
 Plaquetas $\geq 100.000/\text{mm}^3$ Creatinina e clearance de creatinina normais

Ausência de infecção severa

Este Bloco D, com uma semana de duração, compõe-se de:

Ifosfamida (IFO): 1,8g/m²/dia E.V., em infusão de 1 hora, por 5 dias. Previamente à infusão da IFO hidratar o paciente com soro glico-fisiológico 1litro/m² em 3 a 4 h. Se a diurese for adequada (acima de 70% do volume infundido), iniciar a infusão da IFO **concomitantemente** com a hidratação parenteral, com mais 2 a 3 litros/m², para correrem em 24 horas. Caso a diurese não seja satisfatória, administrar Furosemide 0,5 mg/kg EV 6 e 12h após a administração da IFO. Fazer rigoroso balanço hídrico. Assim, sempre que possível, iniciar a quimioterapia no começo do período da manhã.

Uromitexan (MESNA): 400mg/m² / dose EV. 3 x nas horas 0, 4, e 8 após o início da infusão da IFO. *Vepesid (VP-16)*: 150mg/m²/dia E.V. em infusão de 1 hora, administrados logo após a infusão IFO, durante 5 dias.

A concentração do VP-16 em soro fisiológico deve ser inferior a 0,5mg/ml.

MTX/ARA-C/DEXA/I.T. (MADIT):

Doses ajustadas de acordo com as idades administrado no dia 8.

Idades	< 1 ano	2 anos	3 a 8 anos	> 9 anos
MTX (mg)	8	10	12	15
ARA-C (mg)	16	20	24	30
Vol. final (ml)	5,3	6,7	8	10

Fase da Consolidação Tardia

Esta fase inicia-se com a observação dos parâmetros:

leucócitos $\geq 1000/\text{mm}^3$ Bilirrubinas $\leq 2,0\text{mg/dl}$
 fagócitos $\geq 300/\text{mm}^3$ TGO, TGP $\leq 5 \times$ o valor normal
 plaquetas $\geq 80.000/\text{mm}^3$ Creatinina normal

Ausência de infecção

Esta fase de Consolidação tardia é composta de:

Dexametasona (DEXA): 6mg/m² V.O. x 7 dias, nos dias 1 a 8, 15 a 22 e 29 a 36. O fracionamento da DEXA visa diminuir os efeitos colaterais, principalmente a imunossupressão.

Vincristina (VCR) 1,5mg/m² E.V. / sem. (dose máxima 2mg), nos dias 1, 8, 15, 22 e 29.

Doxorrubicina (ADRIA): 30mg/m² E.V. em infusão de 1 hora, nos dias 8 e 22.

L-Asparaginase (L-ASP): 5000U/m² I.M. x 4. Iniciar entre os dias 8 - 10 (evitar finais de semana) e administrar 2x por semana, durante duas semanas. Na eventualidade de reação alérgica utilizar a Aspar da Erwinia, na mesma dosagem de 5000U/m². A ocorrência de pancreatite implica na suspensão definitiva desta droga. Pelo risco de hiperglicemia e distúrbio da coagulação, fazer os controles respectivos, uma vez por semana.

Antes de prosseguir na segunda fase desta consolidação tardia, observar os seguintes parâmetros:

Leucócitos $\geq 2.000/\text{mm}^3$ Bilirrubinas: $\leq 2,0 \text{ mg/dl}$
 Fagócitos $\geq 500/\text{mm}^3$ TGO, TGP: $\leq 5 \times$ o normal
 Plaquetas $\geq 80.000/\text{mm}^3$ Creatinina: normal
 Ausência de infecção

Ciclofosfamida (CICLO): 1.000mg/m² / dose E.V. em infusão de 1h. Será administrada no dia 36 desta fase. Previamente à infusão da CICLO hidratar o paciente com soro glico-fisiológico 1 litro/m² em 3 a 4 horas. Se diurese estiver adequada ($> 70\%$ do volume infundido), iniciar a infusão da CICLO concomitante com a hidratação parenteral com mais 2 a 3 litros/ m² para correrem em 24 horas. Caso a diurese não seja satisfatória, administrar o Furosemide 0,5mg/kg E.V. 6h e 12h após a administração da CICLO. Fazer rigoroso balanço hídrico a cada 8 h. É importante lembrar-se da oligúria paradoxal que ocorre cerca de 12h

após a injeção da CICLO. Assim, sempre que possível, iniciar a quimioterapia no começo do período da manhã. Na ocorrência de vômitos tardios (> 24h), manter a hidratação parenteral por mais 24h. Recomendar o uso de antieméticos por ocasião da alta.

Uromitexan (MESNA) :300mg/m² E.V. nas horas 0 e 4 após o início da infusão da CICLO.

6-Tioguanina (6-TG) :60mg/m²/dia V.O x 21 dias, do dia 36 a 56.

Citarabine (ARA-C):75mg/m²/dose S. C. administrada diariamente, nos dias 36-39, 45-48 e 51-54.

MTX/ARA-C/DEXA I.Tecal (MADIT) doses ajustadas às idades administradas nos dias 8, 36 e 49 desta fase. No grupo submetido à radioterapia craniana fazer mais 3 doses intra-tecais nas semanas 7-8.

Radioterapia Craniana

Os pacientes com neuroleucemia ao diagnóstico receberão a irradiação craneo-espinhal, ao final do 1º ano de tratamento (semana 56), com dose dependente de acordo com a idade da criança, administrada em 10 a 12 frações. Neste período, serão injetadas 3 doses adicionais do MADIT. Na radiação craniana, o campo a ser delimitado inclui o teto da órbita, a emergência do nervo facial, incluindo a placa pterigóide, e tem como limite inferior a vértebra C2.

A dosagem da radiação craniana de acordo com a idade do paciente é a seguinte:

> 3 anos	18 Gy
2 - 3 anos	12 Gy

Os pacientes com idade inferior a 1 ano farão o MADIT mensal, durante a terapia de manutenção, até completarem 2 anos de idade.

Terapia de Manutenção para o Grupo AR

A fase de manutenção visa a erradicação das células leucêmicas residuais. Está alicerçada no par de drogas MTX/6MP. Pulsos de VCR / DEXA, a cada 8 semanas, serão administrados até a semana 78. A duração total da fase de manutenção será de 1 ano e meio.

Para o início do tratamento, observar os seguintes valores hematológicos:

leucócitos $\geq 1.000/\text{mm}^3$

fagócitos $\geq 300/\text{mm}^3$

plaquetas $\geq 50.000/\text{mm}^3$

O tratamento básico da fase de manutenção será constituído da associação 6MP/MTX:

Metotrexato (MTX):25mg/m²/semana I. M. (não exceder 40 mg/m²)

6-Mercaptopurina (6-MP): 50mg/m²/dia V.O. diariamente (não exceder 100 mg/m²/dia). Administrar em horário distante das refeições, no sentido de evitar interferências dos alimentos na absorção da droga.

Os ajustes do MTX/6-MP serão feitos mantendo-se a contagem de GB entre 1.500 - 3.000/mm³, com cifras de fagócitos $\geq 300/\text{mm}^3$. Nas contagens abaixo destes níveis, suspender provisoriamente toda a quimioterapia, até a recuperação dos níveis leucocitários.

Se durante a manutenção, em 2 ou 3 hemogramas sequenciais (semanais ou quinzenais), os leucócitos estiverem acima de 3.500/mm³, aumentar 25% das doses de ambas medicações (6MP/MTX). Não exceder, nestas condições, as doses de 100mg/m²/dia para o 6-MP e a dose de 40mg/m²/semana para o MTX.

Durante a fase da manutenção, a quimioterapia será suspensa se a contagem dos leucócitos estiver abaixo de 1000/mm³ e/ou fagócitos $\leq 200/\text{mm}^3$ e/ou plaquetas $\leq 50.000/\text{mm}^3$ e/ou presença de infecção e/ou outras condições que impeçam a administração da quimioterapia (TGO/TGP > 10 x o valor normal, bilirrubinas > 3 x o valor normal).

A presença de infecção, também indica a suspensão temporária da quimioterapia. Re-introduzi-la após 48 - 72h afebril, desde que os parâmetros do hemograma sejam alcançados.

A cada 8 semanas contadas desde o início da fase de manutenção, introduzir o pulso de:

Vincristina (VCR): 1,5mg/m² E.V. / sem. (dose máxima 2mg), administrada no 1º dia do pulso.

Dexametasona (DEXA): 4mg/m² V.O. em dias alternados x 3 dias na semana.

Durante a manutenção, serão administrados 7 pulsos, sendo o último previsto ao redor da semana 78.

Durante estes pulsos, serão mantidos a 6-MP (50mg/m²/dia) e o MTX (25mg/m²/sem.). Iniciar o pulso sem a presença de infecção e, com as contagens leuco-plaquetárias como previamente definidas, para o início da manutenção.

Após o 1º ano da terapia de manutenção os pulsos de VCR/DEXA serão suspensos, mantendo-se somente o MTX e a 6-MP no restante do tratamento.

Durante toda a terapia de manutenção, o tratamento do SNC será feito com injeções de tripla terapia intratecal (MTX/ARA-C/DEXA) a cada 8 semanas, a partir do início da manutenção. As doses do MADIT serão ajustadas de acordo com a idade do paciente, excetuando-se a DEXA na dose de 2mg/m² (dose máx. 2mg). Veja item VIII.2.2.1.

As dosagens são as seguintes:

Idades	< 1 ano	2 anos	3 a 8 anos	> 9 anos
MTX (mg)	8	10	12	15
ARA-C (mg)	16	20	24	30
Vol. final (ml)	5,3	6,7	8	10

Para os pacientes com envolvimento inicial em SNC ao diagnóstico, após a irradiação craneo-espinhal, não mais será feita a injeção intra tecal.

ANEXO J – Protocolos BFM 90 e BFM 95**Protocolo BFM 90**

Droga	Dose e via de administração	Dia do tratamento
Indução		
Protocolo I		
Fase A		
–prednisona	60 mg/m2 VO	1-28 1-21 (se alto risco)
–vincristina	1,5 mg/m2 (até 2 mg) IV	8, 15, 22, 29
–daunorrubicina	30 mg/m2 IV	8, 15, 22, 29
–L-Aspar	10.000 U/m2 IV	8, 12, 15, 18, 21, 24, 27, 30, 33 8, 12, 15, 18, 21, 24, 27 (se alto risco)
–methotrexate	6-12 mg IT*	1, 15, 29 1, 8, 15, 22, 29 (se SNC+)
Fase B**		
–mercaptopurina	60 mg/m2 VO	36-64
–ciclofosfamida (+ mesna***)	1.000 mg/m2 IV	36, 64
–citarabina	75 mg/m2 IV (em 30 min)	38-41, 45-48, 52-55, 59-62
–methotrexate	6-12 mg IT*	45, 59
Consolidação**		
Protocolo M		
–mercaptopurina	25 mg/m2 VO	1-56
–methotrexate (+ ac. folínico&)	5.000 mg/m2 IV (em 24 h)	8, 22, 36, 50
–methotrexate	6-12 mg IT*	8, 22, 36, 50
Re-indução&&		
Protocolo II		
–dexametasona	10 mg/m2 VO	1-21
–vincristina	1,5 mg/m2 (até 2 mg) IV	8, 15, 22, 29
–doxorubicina	30 mg/m2 IV	8, 15, 22, 29
–L-Aspar	10.000 U/m2 IV	8, 11, 15, 18
–ciclofosfamida (+ mesna***)	1.000 mg/m2 IV	36
–citarabina	75 mg/m2 IV (em 30 min)	38-41, 45-48
–tioguanina	60 mg/m2 VO	36-49
–methotrexate	6-12 mg IT*	38, 45
Consolidação Intensiva&&&		
Bloco HR1		
–dexametasona	20 mg/m2 VO	1-5
–mercaptopurina	100 mg/m2 VO	1-5
–vincristina	1,5 mg/m2 (até 2 mg) IV	1, 5
–methotrexate (+ac. folínico&)	5.000 mg/m2 IV (em 24 h)	1
–citarabina	2.000 mg/m2 IV (12/12 h)	5
–L-Aspar	25.000 U/m2 IM	6
–methotrexate	6-12 mg IT*	1
–citarabina	16-30 mg IT#	1
–prednisolona	4-10 mg IT##	1
Bloco HR2		
–dexametasona	20 mg/m2 VO	1-5
–tioguanina	100 mg/m2 VO	1-5
–vindesina	3 mg/m2 (até 5 mg) IV	1
–methotrexate (+ ac. folínico&)	5.000 mg/m2 IV (em 24 h)	1
–ifosfamida	400 mg/m2 IV (em 1 h)	1-5
–daunorrubicina	50 mg/m2 IV (em 24 h)	5
–L-Aspar	25.000 U/m2 IM	6

–methotrexate	6-12 mg IT*	1
–citarabina	16-30 mg IT#	1
–prednisolona	4-10 mg IT##	1
Bloco HR3		
–dexametasona	20 mg/m2 VO	1-5
–citarabina	2.000 mg/m2 IV (12/12 h)	1, 2
–etoposide	150 mg/m2 IV (em 1 h)	3-5
–L-Aspar	25.000 U/m2 IM	6
–methotrexate	6-12 mg IT*	5
–citarabina	16-30 mg IT#	5
–prednisolona	4-10 mg IT##	5
Manutenção###		
–mercaptopurina	50 mg/m2/dia VO	
–methotrexate	20 mg/m2/semana VO	

VO: via oral, IV: intravenosa, IT: intratecal, IM: intramuscular, SNC: sistema nervoso central.

* Conforme a idade: <1 ano, 6 mg; >1 ano e <2 anos, 8 mg; >2 anos e <3 anos, 10 mg; >3 anos, 12 mg.

** Somente para risco básico e intermediário.

*** A mesna é utilizada após a administração de ciclofosfamida para profilaxia de cistite hemorrágica.

& O ácido folínico é administrado para auxiliar a eliminação de methotrexate .

&& Somente para risco básico.

&&& Somente para alto risco. Cada bloco é repetido 2 vezes na seguinte ordem: HR1, HR2 e HR3.

Conforme a idade: <1 ano, 16 mg; >1 ano e <2 anos, 20 mg; >2 anos e <3 anos, 26 mg; >3 anos, 30 mg.

Conforme a idade: <1 ano, 4 mg; >1 ano e <2 anos, 6 mg; >2 anos e <3 anos, 8 mg; >3 anos, 10 mg.

As doses são ajustadas conforme a contagem sangüínea de leucócitos. Para todos os pacientes, a manutenção dura até completar 24 meses de tratamento (a partir do protocolo I).

Protocolo BFM 95

Droga	Dose e via de administração	Dia do tratamento
Indução		
Protocolo I		
Fase A		
–prednisona	60 mg/m2 VO	1-36 1-30 (se alto risco)
–vincristina	1,5 mg/m2 (até 2 mg) IV	8, 15, 22, 29
–daunorrubicina	30 mg/m2 IV	8, 15, 22, 29 8, 15 (se risco básico)
–L-Aspar	5.000 U/m2 IV	8, 12, 15, 18, 21, 24, 27, 30, 33 8, 12, 15, 18, 21, 24, 27 (se alto risco)
–methotrexate	6-12 mg IT*	1, 12, 33 1, 12, 18, 27, 33 (se SNC+)
Fase B**		
–mercaptopurina	60 mg/m2 VO	36-63
–ciclofosfamida (+ mesna***)	1.000 mg/m2 IV	36, 64
–citarabina	75 mg/m2 IV (em 30 min)	38-41, 45-48, 52-55, 59-62
–methotrexate	6-12 mg IT*	45, 59
Consolidação**		
Protocolo M		
–mercaptopurina	25 mg/m2 VO	1-56
–methotrexate (+ ac. folínico&)	5.000 mg/m2 IV (em 24 h)	8, 22, 36, 50
–methotrexate	6-12 mg IT*	8, 22, 36, 50

Re-indução&& Protocolo II

–dexametasona	10 mg/m2 VO	1-31
–vincristina	1,5 mg/m2 (até 2 mg) IV	8, 15, 22, 29
–doxorubicina	30 mg/m2 IV	8, 15, 22, 29
–L-Aspar	10.000 U/m2 IV	8, 11, 15, 18
–ciclofosfamida (+ mesna***)	1.000 mg/m2 IV	36
–citarabina	75 mg/m2 IV (em 30 min)	38-41, 45-48
–tioguanina	60 mg/m2 VO	36-49
–methotrexate	6-12 mg IT*	38, 45
		1, 18, 38, 45 (se SNC+)

Consolidação Intensiva&& Bloco HR1'

–dexametasona	20 mg/m2 VO	1-5
–vincristina	1,5 mg/m2 (até 2 mg) IV	1, 6
–methotrexate (+ac. folínico&)	5.000 mg/m2 IV (em 24 h)	1
–ciclofosfamida (+ mesna***)	200 mg/m2 IV (12/12 h)	2-4
–citarabina	2.000 mg/m2 IV (12/12 h)	5
–L-Aspar	25.000 U/m2 IM	6
–methotrexate	6-12 mg IT*	1
–citarabina	16-30 mg IT&&&	1
–prednisolona	4-10 mg IT#	1

Bloco HR2

–dexametasona	20 mg/m2 VO	1-5
–vindesina	3 mg/m2 (até 5 mg) IV	1, 6
–daunorrubicina	30 mg/m2 IV	5
–methotrexate (+ ac. folínico&)	5.000 mg/m2 IV (em 24 h)	1
–ifosfamida (+ mesna***)	800 mg/m2 IV (em 12/12 h)	2-4
–L-Aspar	25.000 U/m2 IV	6
–methotrexate	6-12 mg IT*	1 ou 1, 5 (se SNC+)
–citarabina	16-30 mg IT&&&	1 ou 1, 5 (se SNC+)
–prednisolona	4-10 mg IT#	1 ou 1, 5 (se SNC+)

Bloco HR3

–dexametasona	20 mg/m2 VO	1-5
–citarabina	2.000 mg/m2 IV (12/12 h)	1, 2
–etoposide	100 mg/m2 IV (em 1 h)	3, 5
–L-Aspar	25.000 U/m2 IV	6
–methotrexate	6-12 mg IT*	5
–citarabina	16-30 mg IT&&&	5
–prednisolona	4-10 mg IT#	5

Manutenção##

–mercaptopurina	50 mg/m2/dia VO
–methotrexate	20 mg/m2/semana VO

VO: via oral, IV: intravenosa, IT: intratecal, SNC: sistema nervoso central.

* Conforme a idade: <1 ano, 6 mg; >1 ano e <2 anos, 8 mg; >2 anos e <3 anos, 10 mg; >3 anos, 12 mg.

** Somente para risco básico e intermediário.

*** A mesna é utilizada após a administração de ciclofosfamida para profilaxia de cistite hemorrágica.

& O ácido folínico é administrado para auxiliar a eliminação de methotrexate.

&& Somente para alto risco. Cada bloco é repetido uma vez na seguinte ordem: HR1', HR2' e HR3'.

&&& Conforme a idade: <1 ano, 16 mg; >1 ano e <2 anos, 20 mg; >2 anos e <3 anos, 26 mg; >3 anos, 30 mg.

Conforme a idade: <1 ano, 4 mg; >1 ano e <2 anos, 6 mg; >2 anos e <3 anos, 8 mg; >3 anos, 10 mg.

As doses são ajustadas conforme a contagem sangüínea de leucócitos. A manutenção dura até completar 24 meses de tratamento (a partir do protocolo I). Para meninos classificados como risco básico, a duração total do tratamento é de 156 meses.

Table 1: UKALLXI treatment regimen (Hann I)
Determinants Of Outcome After Intensified Therapy Of Childhood Lymphoblastic Leukaemia

Induction	1 st Intensification	CNS-directed treatment	2 nd Intensification	Interim CT	3 rd Intensification	CT
VCR 1.5mg/m ² iv days 1, 7, 14 & 21 Prednisolone 40mg/m ² po days 1-28 L-ASP 6000u/m ² sc/im 3/week x 9 doses IT MTX 12.5mg/m ² days 1 & 8	VCR 1.5 mg/m ² iv day 1 Prednisolone 40mg/m ² po x 7 days, then 7 days taper Etoposide 100mg/m ² iv days 1-5 Cytarabine 100mg/m ² iv 12 hourly days 1-5 Daunorubicin 45mg/m ² days 1 & 2 Thioguanine 80mg/m ² po days 1-5 IT MTX 12.5mg/m ² day 1	Randomisation <u>WCC < 50 x 10⁹/l</u> IT MTX 12.5mg/m ² weekly Weeks 9 – 12 or HD MTX 6 or 8 g/m ² with Folinic acid rescue weeks 9, 11, 13 plus IT MTX weeks 9, 11, 13, 15 <u>WCC ≥ 50 x 10⁹/l</u> HD MTX as above or 24 Gy Cranial Radiotherapy in 15 fractions of 1.6 Gy each weeks 9 – 12 (Except ≤ 2 years age who were allocated HD-MTX)	VCR 1.5mg/m ² iv day 1 Prednisolone 40mg/m ² po x 5 days Etoposide 100mg/m ² iv days 1-5 Cytarabine 100mg/m ² iv 12 hourly days 1-5 Daunorubicin 45mg/m ² days 1 & 2 IT MTX 12.5mg/m ² day 1 Thioguanine 80mg/m ² po days 1-5	Same as Weeks 8 - 19	Dexamethasone 10mg/m ² po daily for 10 days, then 4 day taper VCR 1.5mg/m ² iv days 1, 7 14 & 21 L-ASP 6000 u/m ² sc/im 3/weeks x 9 doses IT MTX 12.5mg/m ² days 1 & 28 Cyclophosphamide 600mg/m ² day 28 & 42 Cytarabine 75mg/m ² days 28-31 35-38, 42-45 & 49-52 Thioguanine 60mg/m ² po days 28-56	Same as Interim CT + 3monthly IT MTX 12.5mg/m ² Except cranial radiotherapy patients who were allocated no IT MTX
					OR	
					CT	
WEEKS 1 - 4	5 + 2 for recovery	8 – 19	20 + 2 for recovery	23 - 34	35 – 42	42 – 100

CNS = Central Nervous System, CT =Continuing Therapy, VCR = Vincristine, L-ASP= Erwinia-Asparaginase, IT MTX = Intrathecal Methotrexate, HD MTX = High dose intravenous Methotrexate, po = oral, iv = intravenous ,sc = sub-cutaneous, im = intramuscular.