

CARLA NOLASCO MONTEIRO BREVIGLIERI

**Avaliação de protocolo quimioterápico para tratamento de leucemia
promielocítica aguda na infância e adolescência**

São Paulo

2022

CARLA NOLASCO MONTEIRO BREVIGLIERI

**Avaliação de protocolo quimioterápico para tratamento de leucemia
promielocítica aguda na infância e adolescência**

Dissertação apresentada à Faculdade
de Medicina da Universidade de São
Paulo para obtenção do título de Mestre
em Ciências

Programa de Pediatria

Orientadora: Profa. Dra. Lilian Maria
Cristófani

São Paulo

2022

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)

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

©reprodução autorizada pelo autor

Breviglieri, Carla Nolasco Monteiro
Avaliação de protocolo quimioterápico para
tratamento de leucemia promielocítica aguda na
infância e adolescência / Carla Nolasco Monteiro
Breviglieri. -- São Paulo, 2022.
Dissertação(mestrado)--Faculdade de Medicina da
Universidade de São Paulo.
Programa de Pediatria.
Orientadora: Lilian Maria Cristófani.

Descritores: 1.Leucemia promielocítica aguda
2.Ácido all-trans-retinóico 3.Antraciclina
4.Mortalidade precoce 5.Coagulação intravascular
disseminada 6.Criança

USP/FM/DBD-045/22

Responsável: Erinalva da Conceição Batista, CRB-8 6755

DEDICATÓRIA

Esta dissertação é dedicada:

Aos meus amados pais, Arthur e Angela, que sempre se dedicaram e cuidaram com amor da minha formação pessoal e profissional em todos os momentos do meu caminhar.

Aos meus irmãos, Juliana e Arthur, sem os quais meus dias perderiam todo o sentido.

Aos meus mais sagrados presentes de vida, Abbud, Luiza e Beatriz, por serem meu ponto de apoio, conforto e alegria sempre.

À Deus por viver em meu coração.

AGRADECIMENTOS

À minha orientadora, Dra. Lilian Maria Cristófani, pela confiança, paciência, disponibilidade e oportunidade de me ensinar Oncologia Pediátrica, sendo exemplo de dedicação e competência durante todos esses anos. Minha eterna gratidão.

Ao Professor Dr. Vicente Odone Filho, sempre tão presente e preocupado com a formação de todos que trabalham com ele. Muito obrigada pelo acolhimento na sua grande casa, ITACI, lugar de multiplicação de amor e cuidado.

À maior incentivadora do meu crescimento, exemplo de humanidade, dedicação, profissionalismo e amor ao próximo, Adriana Seber. Obrigada por acreditar em mim e não me deixar desistir. Que orgulho imenso ter você comigo. Não há palavras que descrevam a minha gratidão.

À dois grandes presentes que ganhei na vida, Roseane Gouveia e Valéria Ginani. Muito obrigada por estarem sempre ao meu lado, me apoiando e me ajudando em todos os passos.

À Teti Almeida, sempre encantadoramente incrível pela sua praticidade, inteligência e sabedoria. Um dos meus primeiros grandes exemplos.

À minha irmã de alma, Nathália da Silva Halley Neves, minha maior companheira de vida, desde o primeiro dia de residência de Pediatria. Sempre presente nos pequenos e grandes momentos. Muito obrigada por pensar exatamente ao contrário de mim, ser meu apoio e minha fortaleza.

Ao Professor Paulo T. Maluf Jr., modelo de sucesso acadêmico e profissional, meu respeito e admiração.

Ao Dr. Roberto Augusto Plaza Teixeira, por deixar nossos dias mais leves e cheios de incentivos e aprendizado.

À minha amiga Julia Beatrice, minha parceira de pós-graduação, sempre tão pronta a me ajudar e torcer pelas minhas vitórias.

Aos meus amigos assistentes de tantos anos do SOH-ICr-HCFMUSP, Juliana Foloni, Alessandra Azambuja, Cláudio Borba, Gabriele Zamperlini, Alessandra Gomes, Camila França, Carolina Vince, Arianne Casarim, Melina Brumatti, Priscila Lubraico, Julia L. Garcia, Ana Beatriz Mafra, Karen Minami, Giorgione Leite, Silvana Forsait, Thomas Barbuto, Juliana Barreto, Raquel Aldrighi, Álvaro Pimenta e Maria Fernanda Fonseca, profissionais de imensa capacidade e que tenho o prazer de conviver.

Aos residentes de todos os anos, que muitos viraram amigos, obrigada por trazerem alegria e aprendizado.

Agradeço à toda equipe do ITACI que transforma este lugar em ambiente acolhedor, respeitoso e inesquecível.

Aos meus queridos amigos de trabalho e de vida, Márcia Pupim, Carla Zanchetta, Paola Soriano, Luciana Domingues, Gustavo Zamperlini, Maria Gabriela Matos, Juliana Francielle, Claudinéia, Caroline Bau, Paulo Kingler, Nilza, Heloá e Keila. Dividir meus dias com vocês é sempre uma honra.

Aos membros da banca examinadora da qualificação, Dra. Edna Maria de Albuquerque Diniz, Dr. Eduardo Juan Troster e Teti Almeida, pelas críticas construtivas que tanto contribuíram.

A todas as nossas pequenas crianças e grandes famílias, que mesmo em momento de dor, engrandecem nossos dias com alegria, força e coragem. Vocês são o motivo de tudo.

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

Referências: adaptado de *International Committee of Medical Journals Editors* (Vancouver).

Universidade de São Paulo. Faculdade de Medicina. Divisão de Biblioteca e Documentação. *Guia de apresentação de dissertações, teses e monografias*. Elaborado por Anneliese Carneiro da Cunha, Maria Julia de A. L. Freddi, Maria F. Crestana, Marinalva de Souza Aragão, Suely Campos Cardoso, Valéria Vilhena. 3a ed. São Paulo: Divisão de Biblioteca e Documentação; 2011.

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

SUMÁRIO

Lista de Abreviaturas e Siglas

Lista de Figuras

Lista de Tabelas

Resumo

Abstract

1. INTRODUÇÃO.....	1
1.1. Efeitos Colaterais ATRA.....	7
1.2. Linhas Gerais de Tratamento.....	10
1.3. Controvérsias de Tratamento.....	12
1.4. Critérios de Resposta e Acompanhamento Durante o Tratamento.....	16
1.5. Resultados do Tratamento – Mortalidade Precoce e Recaída.....	17
1.6. Tratamento Atual.....	18
2. JUSTIFICATIVA.....	20
3. OBJETIVOS.....	22
4. MÉTODOS.....	24
4.1. Critérios de Inclusão.....	25
4.2. Critérios de Exclusão.....	25
4.3. Delineamento do Estudo.....	25
4.4. Delineamento do Tratamento.....	26
4.5. Análise Estatística.....	32
5. RESULTADOS.....	33
5.1. Características dos Pacientes e da Doença.....	34
5.2. Resultados do Tratamento e Taxas de Resposta.....	38
5.3. Mortalidade Precoce.....	41
5.4. Síndrome de Diferenciação e Pseudotumor Cerebral.....	42
5.5. Outras Toxicidades Relacionadas ao Tratamento.....	44
5.6. Curvas de Sobrevida.....	45
6. DISCUSSÃO.....	51
7. CONCLUSÕES.....	59
8. REFERÊNCIAS.....	61

LISTAS DE ABREVIATURAS E SIGLAS

- LMA = Leucemia Mieloide Aguda
- LPA = Leucemia Promielocítica Aguda
- PETHEMA = Programa de Estudo de Terapia das Hemopatias Malignas
- ATRA = Ácido All-Trans-Retinóico
- ATO = Trióxido de Arsênico
- ARA-C = Citarabina
- SD = Síndrome de Diferenciação
- PTC = Pseudotumor Cerebral
- SNC = Sistema Nervoso Central
- AIDA = Protocolo que associa Idarrubicina e ácido all-trans-retinóico
- GIMEMA = Grupo Italiano de Doenças Hematológicas Malignas do Adulto
- AIOP = Associação Italiana de Hematologia e Oncologia Pediátrica
- SOH-ICr-HC- FMUSP = Serviço de Onco-Hematologia pediátrica do Instituto da Criança do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da USP
- CIVD = Coagulação Intravascular Disseminada
- PML-RARA = Fusão do gene do receptor alfa do ácido retinóico com o gene da leucemia promielocítica

LISTA DE FIGURAS

Figura 1-	Evolução do tratamento da LPA.....	12
Figura 2-	Protocolo de tratamento AIDA modificado – ITACI.....	27
Figura 3-	Diagrama Consorte.....	39
Figura 4-	Resposta ao tratamento.....	41
Figura 5a-	Curva de sobrevida livre de eventos em 5 anos em toda coorte.....	46
Figura 5b-	Curva de sobrevida livre de eventos em 5 anos, conforme grupo de risco	47
Figura 6a-	Sobrevida global em 5 anos de toda a população estudada.....	49
Figura 6b-	Sobrevida global em 5 anos de toda a população estudada, conforme presença de CIVD ao diagnóstico.....	50

LISTA DE TABELAS

Tabela 1- Estratificação de risco.....	5
Tabela 2- Critérios diagnósticos para PTC.....	10
Tabela 3- Critérios diagnósticos para CIVD.....	31
Tabela 4- Caracterização demográfica da população estudada.....	36
Tabela 5- Caracterização clínica da população estudada.....	37
Tabela 6- Caracterização dos casos de síndrome de diferenciação.	43
Tabela 7- Toxicidade relacionada ao tratamento.....	45
Tabela 8- Sobrevida livre de eventos em 5 anos conforme subgrupo.....	48

RESUMO

Breviglieri CNM. *Avaliação de protocolo quimioterápico para tratamento de leucemia promielocítica aguda na infância e adolescência* [dissertação]. São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo; 2022.

Objetivo: Avaliar os resultados de sobrevida global e sobrevida livre de eventos das crianças e adolescentes tratados por protocolo de tratamento da leucemia promielocítica aguda utilizado no Serviço de Onco-hematologia Pediátrica do Instituto da Criança do HCFMUSP/ Instituto de Tratamento do Câncer Infantil. Descrever características clínicas, avaliar resposta ao tratamento em cada fase do tratamento, assim como fatores de risco e descrição dos principais eventos adversos e toxicidades. **Métodos:** Trata-se de estudo retrospectivo realizado por análise de prontuários, com avaliação de todos os pacientes tratados de forma uniforme entre 2000-2018. O protocolo utilizado baseia-se na modificação do esquema de tratamento clássico realizado no protocolo AIDA, com redução em 1 ano no tempo de tratamento, redução do número de quimioterápicos utilizados e estratégia para redução da mortalidade precoce postergando o início da antraciclina. **Resultados:** Trinta e dois pacientes foram tratados. Maioria do sexo feminino (56,3%), com mediana de idade de 12 anos, sendo 34.3% pertencentes ao grupo de alto risco. Dois pacientes tinham variante hipogranular, e 3 tinham outra alteração citogenética além da t(15;17). A mediana do início da primeira dose de antraciclina foi de 7 dias. Houve 2 óbitos (6,25%) relacionados à mortalidade precoce associadas à sangramento de SNC. Vinte e nove (29/30) tiveram remissão morfológica após a indução, e todos os pacientes alcançaram remissão molecular após período de consolidação. Cinco crianças (15,6%) preencheram critérios para síndrome de diferenciação, e seis para pseudotumor cerebral (18,75%). Duas crianças recaíram de sua doença e foram resgatadas com trióxido de arsênio e transplante de células tronco hematopoiéticas. O único fator que teve impacto em sobrevida foi a presença de CIVD ao diagnóstico ($p=0.031$).

A sobrevida global foi de 88,4%, e a sobrevida livre de eventos de 89,3% em 5 anos. **Conclusões:** Os resultados de sobrevida foram comparáveis aos encontrados em grandes ensaios clínicos multicêntricos prospectivos e com menor mortalidade precoce quando comparados aos resultados encontrados em outros centros brasileiros. Não houve doença refratária ao tratamento. O único fator associado à piora de sobrevida foi a presença de CIVD. As toxicidades encontradas ocorreram dentro do previsto em literatura.

Descritores: Leucemia promielocítica aguda; Ácido all-trans-retinóico; Antraciclinas; Mortalidade precoce; Coagulação intravascular disseminada; Criança.

ABSTRACT

Breviglieri CNM. *Evaluation of a chemotherapy protocol for the treatment of acute promyelocytic leukemia in children and adolescents* [dissertation]. São Paulo: “Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo”; 2022.

Objective: To evaluate the results of overall survival and event-free survival of children and adolescents treated according to an institutional protocol for acute promyelocytic leukemia, including clinical features, treatment hematologic and molecular response, as well as risk factors, and description of major adverse events and toxicities. **Methods:** Between 2000 and 2018 patients were enrolled and retrospectively analyzed by medical records. The protocol used is based on a modified AIDA protocol, with a 1-year reduction in treatment duration, reduction in the number of drugs, and a strategy to reduce early mortality by delaying the beginning of anthracyclines. **Results:** Thirty-two patients were treated: 56.3% were female, median age was 12 years, and 34.3% belonged to the high-risk group. Two patients had hypogranular variant, and 3 had another cytogenetic alteration in addition to the t(15;17). The median start of the first anthracycline dose was 7 days. There were 2 deaths (6.25%) related to early mortality due to CNS bleeding. Twenty-nine (29/30) achieved morphological remission after induction, and all patients achieved molecular remission after consolidation phase. Five children (15.6%) presented differentiation syndrome, and six pseudotumor cerebri (18.75%). Two children relapsed and were rescued by arsenic trioxide and hematopoietic stem cell transplantation. The only factor that had an impact on survival was the presence of disseminated intravascular coagulation (DIC) at diagnosis ($p=0.031$). Five-year overall survival (OS) was 88.4%, and 5-year event-free survival was 89.3%. **Conclusions:** OS of the study population was comparable to large prospective multicenter clinical trial results and the early mortality rate was lower than in other Brazilian centers. There was no refractory disease. The only factor associated with worse survival was the presence of DIC at diagnosis. Toxicity was similar to literature reports.

Descriptors: Leukemia, promyelocytic, acute; All-trans-retinoic acid; Anthracyclines; Early mortality; Disseminated intravascular coagulation; Child.

1.INTRODUÇÃO

A leucemia aguda é a neoplasia maligna mais comum da infância, e corresponde a 25-35% de todos os cânceres infantis. Seu primeiro relato data de 1811, quando Peter Cullen descreve caso de esplenite aguda associada a “sangue leitoso”, o que posteriormente, em 1847, foi denominado por Rudolf Virchow como “leucemia” (Kampen et al., 2012).

Apenas em 1976 houve início de caracterização das leucemias baseada em sua morfologia e citoquímica, com o surgimento dos primórdios da tão usada e ainda atual classificação do sistema da French-American- British (FAB). Desde então, numerosos avanços na identificação de biomarcadores possibilitaram o estabelecimento de dezenas de subtipos de leucemias, com biologia e comportamento específicos (Segeren et al., 1996).

Tanto translocações cromossômicas quanto mutações gênicas que envolvem a proliferação e diferenciação hematopoiética podem levar a um acúmulo de células indiferenciadas e anormais na medula óssea e no sangue. Isso explica a grande heterogeneidade da doença.

Na faixa etária pediátrica, a leucemia linfóide aguda (LLA) e a leucemia mieloide aguda (LMA) compreendem os dois principais grupos, com a primeira correspondendo a quase 80% dos casos. A LMA, apesar de perfazer apenas 15-20% das leucemias na infância, é responsável por 30% dos óbitos causados por elas.

A leucemia promielocítica aguda (LPA) é um subtipo específico de leucemia mieloide aguda (LMA), com características epidemiológicas, morfológicas, clínicas e moleculares distintas. É uma doença de progressão rápida, marcada por quadro de sangramento grave e predomínio de

promielócitos. Ainda hoje é considerada uma emergência médica, devendo, à menor suspeita diagnóstica, ter seu tratamento prontamente iniciado.

Nos Estados Unidos, a LPA representa 5-10% dos casos de LMA na infância (Gregory et al., 2009), porém publicações brasileiras vêm demonstrando maiores proporções desta doença, chegando aqui a 28% (Rego et al., 2011). Tais dados se repetem em países latino-americanos como México (Ruiz-Arguelles et al., 1997), Venezuela (De Salvo et al., 1989) e Peru (Otero et al., 1996). Esses números refletem a grande diversidade étnica da doença e os possíveis fatores ambientais envolvidos em sua etiopatogenia.

O predomínio de promielócitos anormais, causado pela parada de maturação dos granulócitos nesse estágio, é a principal característica morfológica da doença. Em 1976, o sistema da French-American-British (FAB) categorizou-a como LMA M3, nomenclatura ainda muito citada nos dias atuais. É caracterizada por células com em citoplasma frequentemente ocupado por grânulos grandes que podem se coalescer (bastonetes de Auer). Quatro anos depois, uma variante microgranular foi descrita e reconhecida posteriormente pela FAB como LMA M3 variante (Bennett et al., 1980).

Mais importante que a própria descrição morfológica, é o reconhecimento da alteração citogenética definidora da doença, representada pela translocação recíproca e balanceada envolvendo o gene do receptor α do ácido retinóico (RARA) situado no cromossomo 17. Em 98% dos casos, essa translocação ocorre com o gene da leucemia promielocítica (PML) que se encontra no cromossomo 15 $t(15;17)(q22;q21)$, resultando no gene de fusão PML/RARA. Há, no entanto, 8 outros cromossomos que podem estar envolvidos na translocação, incluindo a fusão com PLZF $t(11;17)(q23;q21)$

[Chen Z, 1993], NPM1 t(5;17)(q32;q21) [Redner RL, 1996], e NuMA t(11;17)(q13;q21) [Wells et al., 1997].

Alguns rearranjos cromossômicos adicionais podem ser vistos em cerca de 30% das LPA, porém avaliação de 2 estudos consecutivos do Programa de Estudo de Terapia das Hemopatias Malignas (PETHEMA) mostrou que estes pacientes apresentam mesmas taxas de resposta e tais alterações adicionais não oferecem maior risco de recaída (Cervera et al., 2010).

O quadro clínico é caracterizado classicamente por distúrbios trombo-hemorrágicos, sendo as complicações hemorrágicas a maior causa de morbimortalidade da doença. O sistema nervoso central, pulmão e trato gastrointestinal são os locais mais comuns e de maior gravidade de acometimento. Os principais fatores de risco para sangramento são a leucometria maior que $10 \times 10^9/L$ e coagulopatia grave com fibrinogênio menor que 100 mg/dL (Kawaan et al, 2019). Pela alta mortalidade precoce da doença, busca-se manter coagulograma normal, fibrinogênio maior que 100 mg/dL, plaquetas maiores que 50.000/mm³ e evitar procedimentos invasivos como instalação de cateter venoso central e punção líquórica, no intuito de evitar complicações hemorrágicas graves. A incidência de eventos trombóticos também está aumentada, podendo chegar a 10%, número superior aos 3,2% encontrados em outros tipos de LMA (de la Serna et al., 2008). Em publicação feita de pacientes desta série, foi encontrada incidência de trombose em 13% dos casos (de Albuquerque Antunes et al., 2020).

Na maioria das vezes, a leucometria inicial da doença é baixa, com a forma hipogranular variante podendo estar mais associada à leucocitose. A leucometria e contagem plaquetária compõem os critérios de estratificação de

risco classicamente utilizada na LPA (Tabela 1), mostrando quais os pacientes apresentam maior risco de recaída.

Tabela 1- Estratificação de risco (Sanz et al, 2000)

Estratificação de risco	Leucócitos ($\times 10^9/L$)	Plaquetas ($\times 10^9/L$)
Baixo risco	≤ 10	> 40
Risco intermediário	≤ 10	≤ 40
Alto risco	> 10	

Mais recentemente, esta classificação foi modificada, já que a sobrevida de pacientes de risco intermediário é muito semelhantes aos de baixo risco, sendo então todos os pacientes com leucometria $\leq 10 \times 10^9/L$, independente da contagem plaquetária, considerados como de baixo risco para recaída (Li et al., 2014).

A expressão imunofenotípica de CD2, CD56 e a mutação do gene FLT3 parecem estar associadas a maior taxa de mortalidade, seja por aumento do risco de sangramento ou a maiores índices de recaída (Nie et al., 2020; Montesinos et al., 2011; Picharks et al., 2019).

Cerca de 20-40% dos pacientes com LPA apresentam mutação do gene FLT3 ao diagnóstico. Diversos estudos mostram a associação do FLT3 com características de mau prognóstico, como leucometria maior ou igual a 10000/mm³, forma hipogranular variante e isoforma curta do PML/RARA. Apesar de haver muitas evidências de que sua presença leva a uma menor sobrevida (Kutny et al., 2012; Picharski et al., 2019; Lucena-Araujo et al., 2014), alguns autores ainda relatam resultados conflitantes, em relação ao impacto prognóstico como fator independente (Schnittger et al., 2011; Noguera et al., 2002). Drogas inibidoras de FLT3 não tiveram seus benefícios

comprovados no tratamento da LPA pediátrica. Atualmente, protocolos que utilizam trióxido de arsênico com ATRA parecem reverter o mau prognóstico da mutação do FLT3, possivelmente excluindo a necessidade do uso de seus inibidores (Levis et al., 2019).

Por muitos anos, a LPA apresentou um prognóstico sombrio com altas taxas de mortalidade precoce em decorrência de sangramentos, o que muitas vezes parecia piorar com o início da quimioterapia (Chen et al., 2012).

Em 1983 surgem os primeiros relatos de que o uso do ácido trans-retinóico (ATRA), um derivado da vitamina A, teria ação na diferenciação e maturação dos promielócitos *in vitro* e *in vivo* (Koeffler et al., 1983; Flynn et al., 1984; Nilsson et al., 1984).

Até cerca de 1992, as LPAs eram tratadas como os demais grupos de LMAs com esquemas quimioterápicos baseados em antraciclinas e citarabina (ARA-C), ainda sem muito sucesso terapêutico. Foi a partir daí, com o conhecimento de sua causa genética e à luz de uma terapia de diferenciação já estabelecida, que houve grande mudança e um marco no tratamento e prognóstico da doença. A LPA passou da leucemia mais letal para a, atualmente, mais curável e de maiores índices de sucesso terapêutico, acima de 80%.

Os retinóides são derivados da vitamina A necessários a múltiplos processos biológicos e exercem papel fundamental na diferenciação da célula mielóide. Sua ação depende dos receptores do ácido retinóico (RARA), que quando dimerizados, formam um complexo que se liga a co-repressores com consequente repressão da transcrição gênica. Em condições normais, a

quantidade fisiológica de ATRA é capaz de se ligar ao RARA e dissociar o complexo repressor, permitindo transcrição e diferenciação celular.

O gene de fusão PML-RARA gera uma oncoproteína com sensibilidade diminuída à ação dos retinóides. Desta forma, as concentrações encontradas no corpo, não são capazes de dissociar o complexo, levando à interrupção da maturação mieloide no estágio de promielócito. As doses farmacológicas do ATRA são capazes de se ligar à PML-RARA e promover a dissociação do complexo, permitindo a progressão da transcrição (Jacomo et al., 2008).

1.1. Efeitos Colaterais ATRA

Síndrome do Ácido Retinóico ou Síndrome de Diferenciação (SD)

O processo de diferenciação celular promovido pelo ATRA na LPA pode ocasionar o surgimento de uma condição conhecida como síndrome do ácido retinóico, ou síndrome de diferenciação, caracterizada por uma resposta inflamatória sistêmica com liberação de citocinas, levando a dano endotelial e hipoperfusão tecidual, levando aos sintomas característicos desta entidade (Stahl M, 2019): febre e insuficiência respiratória.

É a complicação mais comum relacionada ao tratamento, e pode ocorrer em 25-50% dos pacientes com LPA, em geral, entre o 2º e 21º dia de tratamento. É mais vista na primeira e terceira semana do tratamento, sendo mais grave quando ocorre precocemente. A alta leucometria parece estar associada ao seu surgimento. Pessoas com sobrepeso parecem apresentar maior risco de desenvolver a síndrome, apesar de não estar associado à maior mortalidade (Jeddi et al., 2010).

Outro fator que parece influenciar a incidência da síndrome de diferenciação é o momento de início da quimioterapia, com alguns trabalhos mostrando redução de risco quando iniciada precocemente (de Botton, 2003).

Não existem evidências sólidas que confirmem os benefícios do uso profilático de corticóide, uma vez que diferentes formulações e períodos de uso são utilizados. Enquanto alguns protocolos recomendam a profilaxia para todos os pacientes ao diagnóstico, outros só orientam em caso de leucometria $> 5 \times 10^9/L$ (Stahl et al., 2019; Sanz et al., 2010). O aumento de creatinina, por ter sido relacionado com aumento da gravidade nos casos de DS, também pode ser um fator utilizado na decisão quanto à realização da profilaxia (Montesinos, 2009). Apesar da profilaxia ter sido relacionada à redução na incidência das formas graves, não houve redução de sua mortalidade (Sanz et al., 2010).

Os critérios diagnósticos da síndrome do ATRA não são uniformes, e por esse motivo, há grande variedade na descrição de sua incidência. A presença de um ou mais dos seguintes sintomas deve alertar ao diagnóstico presuntivo: dispnéia, febre de origem indeterminada, ganho de peso $>10\%$, hipotensão inexplicada, insuficiência renal aguda, RX de tórax com infiltrado pulmonar ou derrame pericárdico ou pleural (Stahl et al., 2019; Sanz et al., 2009). Quanto maior o número de sintomas apresentados, maior a gravidade e mortalidade. A presença de 4 ou mais sintomas, é classificada como grave, e 2 ou 3 deles como síndrome de diferenciação moderada, pelos critérios de Montesinos (Montesinos et al., 2009).

O diagnóstico precoce pode ser desafiador, já que os sinais e sintomas são inespecíficos e podem estar presentes em outras condições. Desta forma, é prudente diferenciar outras causas, como causas infecciosas /sepsis,

hemorragia pulmonar, insuficiência cardíaca congestiva, tromboembolismo pulmonar. No entanto, não é incomum a presença de síndrome de diferenciação na concomitância de outras complicações, e sendo assim, o tratamento imediato deve ser instituído (Stahl et al., 2019).

O tratamento deve ser iniciado na primeira suspeita com uso de dexametasona. A interrupção do ATRA não é via de regra, necessária, sendo reservada para casos graves e que não apresentem resposta com 24 horas do uso de corticoide (Montesinos et al, 2009).

Pseudotumor Cerebral

Apesar de bem tolerado, o tratamento com ATRA pode estar associado à neurotoxicidade manifestada por cefaléia, e menos comumente, pseudotumor cerebral (PTC).

A presença de cefaléia alerta quanto à necessidade de exclusão de acometimento de sistema nervoso central (SNC) pela doença, sangramento e PTC.

Os critérios diagnósticos para este último foram revisados em 2013 e atualmente compreendem: papiledema, exame neurológico normal (exceto por paralisia de nervos cranianos), imagem neurológica normal (sem hidrocefalia, massas, realce meníngeo ou anormalidades estruturais), exame citológico do líquido sem alterações, e pressão de abertura liquórica aumentada. A cefaléia é um sintoma comum, porém não é um critério diagnóstico.

Apesar dos critérios estabelecidos incluírem a coleta de líquido, sabe-se que dificilmente esse procedimento é realizado, uma vez que pode trazer consequências desastrosas em relação a sangramento em SNC. Desta forma,

na maioria das vezes, a presença de sintomas clínicos relacionados à hipertensão intracraniana (com papiledema ou paralisia do 6º par craniano) associada a exame de imagem normal possibilita um possível diagnóstico. A interrupção temporária do ATRA até a resolução dos sintomas parece ser bem indicada, assim como tratamento sintomático com acetazolamida, e na ausência de resposta, uso de corticóide ou até manitol (Sanz et al., 2009).

Coombs et al em 2016, propuseram critérios diagnósticos para classificar o pseudotumor cerebral na LPA como improvável, possível, provável ou definitivo (Tabela 2) (Coombs et al., 2016).

Tabela 2- Critérios diagnósticos para PTC (adaptado de Coombs CC, 2016)

Critérios diagnósticos	
1.	Papiledema
2.	Exame neurológico normal, exceto por acometimento de nervos cranianos
3.	Exame de imagem normal
4.	Exame citológico normal com pressão de abertura liquórica aumentada
Categoria diagnóstica	Número de critérios presentes
Definitivo	4
Provável	3
Possível	2
Improvável	0-1

1.2. Linhas Gerais de Tratamento

Em 1996, Avvisati G. *et al* apresenta primeira publicação com os resultados de protocolo de tratamento em adultos utilizando idarrubicina em associação com ATRA (AIDA), com taxa de remissão de 90%, evidenciando

pela primeira vez na medicina, que a abordagem terapêutica específica para uma anormalidade molecular poderia mudar drasticamente a história natural de uma doença (Mandelli et al., 1997).

A partir de então, o Grupo Italiano de Doenças Hematológicas Malignas do Adulto (GIMEMA) em conjunto com a Associação Italiana de Hematologia e Oncologia Pediátrica (AIEOP) iniciaram a utilização do protocolo AIDA em grande estudo multicêntrico, atendendo agora também menores de 18 anos, apresentando sobrevida global na população pediátrica de 89% (Testi et al., 2005). Esse resultado consagrou seu uso até os dias atuais.

O tratamento clássico, desde então, consiste em período de indução, realizado com ATRA em associação com antraciclina até remissão morfológica. Esse período é seguido de 2 a 3 ciclos de consolidação também baseado em antraciclina, em combinação ou não a outros tipos de quimioterápicos como a citarabina e etoposide, além de continuidade ou não do ATRA. A partir daí, segue-se período de manutenção por 2 anos, intercalando períodos de ATRA, com 6-mercaptopurina e metotrexate em baixas doses.

A associação do ATRA com trióxido de arsênio (ATO), outro agente de diferenciação, é de uso mais recente e vem sendo amplamente utilizado pelos seus bons resultados. A Figura 1 mostra a evolução do tratamento da LPA.

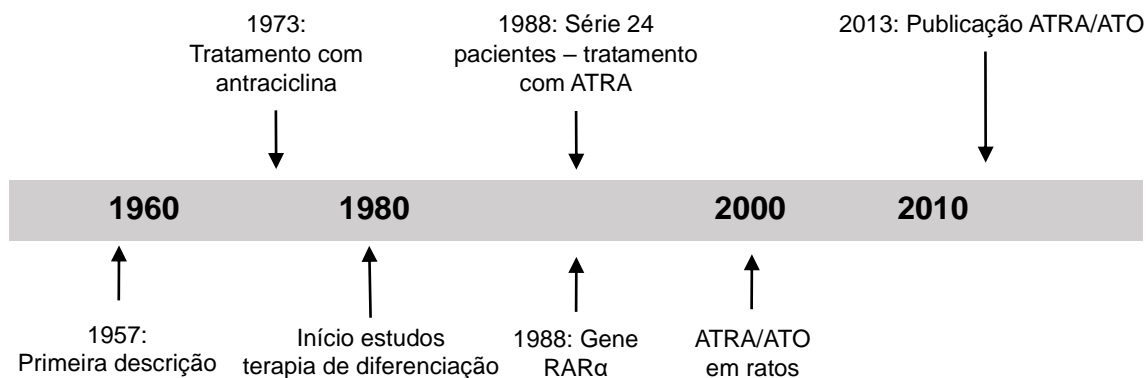


Figura 1- Evolução do tratamento da LPA

1.3. Controvérsias de Tratamento

Apesar da associação do ATRA com antraciclina ser inquestionável, a associação de outros quimioterápicos e períodos de manutenção distintos vem sendo propostos sem resultados claros.

Uso de Citarabina

Taxas comparáveis de resposta vêm sendo descritas quando a citarabina (ARA-C) é ou não utilizada nas fases de indução e consolidação. O único estudo randomizado que analisou o uso da citarabina não conseguiu evidenciar vantagens no uso do ARA-C em termos de taxa de resposta e falhas indutórias. Entretanto, mostrou que a omissão do mesmo na fase indutória e de consolidação, aumentaram os riscos de recaída e levaram a pior sobrevida global (Ades et al., 2006).

Estudo anterior, não randomizado, que comparou dois esquemas protocolares que se diferenciam apenas pelo uso ou não da citarabina na consolidação, mostrou que sua utilização leva à mesma taxa de resposta, porém com aumento de toxicidade, e pequeno aumento do número de mortes

em remissão (Sanz et al., 2000). Os mesmos resultados foram encontrados por Burnett et al. em 2007.

Dois grandes grupos de tratamento utilizaram diferentes estratégias terapêuticas. O Programa de Estudo de Terapia das Hemopatias Malignas (PETHEMA) – LPA99, propôs o uso de ATRA associado a idarrubicina / mitoxantrone, sem o uso da citarabina. Já o grupo de LPA da França-Bélgica-Suíça (APL 2000) associou o ARAC ao ATRA e daunorrubicina em menor dose-equivalência. Quando avaliados os pacientes de baixo risco, o tratamento sem citarabina do PETHEMA mostrou menor risco de recidiva (4,2% x 24,3%), porém com taxas de sobrevida similares. O grupo de alto risco mostrou melhor sobrevida e taxas de remissão quando receberam ARAC (Ades et al., 2008).

As diferenças nos resultados apresentados podem estar relacionadas à variação individual de cada estudo, como o tratamento usado na consolidação (com ou sem ATRA), o número de ciclos previstos nesta fase, assim como o tipo e dose cumulativa de antraciclina utilizado.

Ainda que com resultados discutíveis, há uma tendência na sua utilização nos casos de doença de alto risco, e sua omissão no grupo de baixo risco, reduzindo toxicidade (Ades et al., 2006; Lo-Coco et al., 2004; Li et al., 2014).

Tipo de Antraciclina

Sabe-se que a leucemia promielocítica aguda é especialmente sensível às antraciclina, pela sua baixa expressão da p-glicoproteína da bomba de efluxo da droga (MDR-1) na membrana celular dos blastos (Candoni et al., 2003). No entanto, o tipo de antraciclina a ser utilizado, se daunorrubicina ou

idarrubicina, também ainda é controverso. Apesar de serem drogas extremamente úteis no tratamento da LPA, são drogas cardiotoxícas, que requerem monitorização da função cardíaca durante e após seu emprego.

A idarrubicina quando comparada a daunorrubicina associadas ao ARAC em relação a LMAs, parece oferecer um aumento discreto nas taxas de remissão (Kimby et al., 2001). Nas LPA estudos que usam idarrubicina ou daunorrubicina apresentam resultados semelhantes, no entanto, esquemas indutórios e de consolidação diferentes são utilizados, o que dificulta a interpretação deste dado.

O único estudo que comparou o uso de daunorrubicina e idarrubicina na LPA, foi uma análise de resultados de protocolos que se distinguiam apenas pelo tipo de antraciclina utilizado, mas que no entanto, foram realizados em países desenvolvidos (idarrubicina) e em desenvolvimento (daunorrubicina), o que pode ter interferido nos resultados em relação à sobrevida global pela diferente terapia de suporte oferecida. Ainda assim, os resultados mostram que doença refratária e a taxa de recaída foram similares, o que corrobora efeito antileucêmico semelhante entre as drogas (Sanz et al., 2015).

Não há estudos randomizados prospectivos que comparem o uso de idarrubicina ou daunorrubicina no contexto das LPA na faixa etária pediátrica.

ATRA na Consolidação

Sabe-se que no tratamento com ATRA como forma indutória, são necessários no mínimo 2 cursos consolidatórios com quimioterapia, com objetivo final de negatização do número de cópias do PML-RARA, uma vez que a persistência de doença residual molecular nesta fase está bem relacionada

com recaídas (Lo Coco et al., 1991; Diverio et al., 1998; Cicconi et al., 2018). Em geral, a consolidação padrão é feita com esquemas baseados em terapia com antraciclina.

O efeito de diferenciação do ATRA, levou a hipótese que sua introdução na terapia de consolidação poderia reduzir ainda mais a taxa de recaída por diferenciação contínua das células leucêmicas residuais. Sanz et al. mostrou que em pacientes de risco intermediário e alto, a associação de ATRA reduziu o risco de recaída de 20,1% para 8,7% (p-0.004). No entanto, como este braço também teve um aumento na dose de antraciclina administrada nesta fase, é difícil estabelecer o uso do ATRA como causa de melhoria de forma isolada (Sanz et al., 2004).

Terapia de Manutenção

A terapia de manutenção após alcançada remissão, é motivo de debate. Randomizações feitas entre uso de QT, ATRA, associação dos dois esquemas ou observação foram feitas por mais de um grupo, e trouxeram resultados divergentes.

O grupo italiano (AIDA), em primeira avaliação interina, teve os braços que não utilizavam ATRA suspensos precocemente pelos maus resultados apresentados. No entanto, em 2011 foi publicada avaliação a longo prazo, que surpreendentemente, não beneficiou qualquer grupo do estudo, sem inclusive mostrar desvantagem nos pacientes que seguiram observação clínica (Avvisati et al., 2011).

Diferentes conclusões foram obtidas pelo grupo da França-Bélgica-Suíça (APL) publicadas no ano anterior, que também em acompanhamento a longo

prazo (10 anos), mostrou taxa de recaída de doença significativamente menor no grupo que recebeu manutenção com esquema de quimioterapia a ATRA (Adès et al., 2010).

Apesar das controvérsias, atualmente, a maioria dos protocolos de tratamento da LPA prevê fase de manutenção por 2 anos quando utilizado esquemas com ATRA sem trióxido de arsênico (Sanz et al., 2019).

1.4. Critérios de Resposta e Acompanhamento Durante o Tratamento

Em contraste com a falta de valor clínico da avaliação molecular (PML/RARA) realizada ao final da indução, a análise molecular realizada em aspirado de medula óssea após o término da consolidação é fundamental para determinar o risco de recaída. Considera-se falha de resposta quando neste momento, o PML/RARA persiste positivo, e recaída molecular, quando após negatificação molecular, o PML/RARA volta a positivar em 2 exames consecutivos, com intervalo sugerido de 2 semanas (Sanz et al., 2019).

Uma vez que a recaída molecular, quando tratada precocemente, acarreta melhores resultados, recomenda-se que acompanhamento com a avaliação do PML/RARA, seja feito a cada 3 meses após a consolidação, apenas nos pacientes de alto risco (Grimwade et al., 2009).

Apesar de a avaliação realizada em medula óssea ser mais sensível, e assim, preferencial, o monitoramento feito em sangue periférico é razoável e mais confortável para o paciente. Como possibilita rastreio mais frequente, pode permitir que a sensibilidade para a detecção de recaída torne-se semelhante entre as duas opções (Schuurshis et al., 2018).

1.5. Resultados do Tratamento – Mortalidade Precoce e Recaída

O prognóstico da LPA sem tratamento é extremamente ruim, com sobrevida de menos de um mês. No entanto, com os tratamentos atuais guiados por protocolos prospectivos, as taxas de sobrevida global ficam em torno de 90%.

Apesar dos avanços alcançados nas últimas décadas, a mortalidade precoce continua sendo seu maior problema, e a doença refratária ficando responsável por pequeno número de óbitos.

A mortalidade precoce, em geral, é definida como todo óbito que ocorre nos primeiros 30 dias do diagnóstico, podendo haver variações nesse período na literatura. As principais causas de óbito são os eventos hemorrágicos (especialmente de sistema nervoso central e pulmonar), processo infeccioso e síndrome de diferenciação.

Os grandes ensaios clínicos multicêntricos têm reportado taxa de mortalidade precoce em torno de 3 a 10% nos pacientes tratados com ATRA, antraciclina e/ou ATO. No entanto, esses números parecem estar subestimados quando trazidos à realidade de países subdesenvolvidos ou centros de tratamento de menor experiência. Dados de registros epidemiológicos mostram que a mortalidade precoce pode chegar a 60% dos casos, e que em geral, pelo menos 1 a cada 3 pacientes vão a óbito no primeiro mês de tratamento (Karim et al., 2014; Jacomo et al., 2008; Jillella et al., 2018).

Grandes esforços tem sido feitos na tentativa de reduzir a mortalidade precoce, como representado pelo trabalho do Consórcio Internacional em

Leucemia Promielocítica Aguda (IC-APL) que mostrou melhorias importantes na qualidade de cuidado e resultados obtidos (Rego et al., 2013).

Poucos são os casos de leucemia promielocítica com refratariedade primária ao tratamento, e a recaída da doença ocorre em 5 a 10% dos casos. Caso o tratamento inicial tenha sido com ATRA e quimioterapia, esses pacientes recidivados podem ser resgatados com o uso do ATO. Após uma segunda remissão molecular, devem seguir para o transplante autólogo de medula óssea, única forma de sustentar remissão e cura.

1.6. Tratamento Atual

Outro agente que também vem sendo usado como agente de diferenciação nas LPA, é o trióxido de arsênico (ATO), uma droga há muito tempo utilizada e conhecida pela medicina chinesa. Sabe-se que o ATO oferece vantagens em relação ao ATRA isolado ou em combinação com quimioterapia nos casos de recidiva, uma vez que apresenta menor toxicidade, e pelos relativos altos índices de resistência a uma segunda exposição ao ATRA (Gallagher et al., 2002).

Diversos estudos vêm mostrando bons resultados no uso do ATO isolado ou em associação com o ATRA nas LPAs recém diagnosticadas, com maior benefício sendo apresentado pela última forma, com tempos de remissão mais curtos, assim como menores índices de recaídas e sem aumento de toxicidade (Shen et al., 2004; Ghavamzadeh et al., 2018).

Já há comprovações de que o uso de ATO/ATRA pode reduzir e até abolir o uso de antraciclina e fases prolongadas de manutenção nos grupos de não alto risco, com melhores índices de sobrevida global, sobrevida livre de

eventos, menores taxas de recaída e menor toxicidade (Platzbecker et al., 2017; Burnett et al., 2015).

A validação dos resultados desse tratamento vem sendo feita também na faixa etária pediátrica. O Children's Oncology Group (COG) publicou neste ano, resultados do protocolo AAML 1331 em que pacientes de até 21 anos foram tratados com ATO/ATRA continuamente na indução, e com 4 ciclos consolidatórios intermitentes, sem período de manutenção. Pacientes classificados como de alto risco (leucometria $\geq 10 \times 10^9/L$) receberam 4 doses de idarrubicina durante a indução. O grupo de baixo risco apresentou sobrevida livre de eventos de 98% e sobrevida global de 99%, enquanto o de alto risco, 96.4% e 100% respectivamente. Tais resultados comprovam a não inferioridade em sobrevida desse esquema, além de tratamento de menor duração, com menor exposição a antraciclina, e possíveis menores efeitos colaterais a curto e longo prazo (Kutny et al., 2022).

2.JUSTIFICATIVA

Apesar da excelente chance de cura, a LPA tem alta mortalidade precoce por complicações hemorrágicas, devendo ainda ser motivo de estudo.

O serviço de oncologia pediátrica do Instituto da Criança (ICr) do Departamento de Pediatria da Faculdade de Medicina da USP (FMUSP) , tem tratado de maneira uniforme as crianças com diagnóstico de LPA desde o ano de 2000, com protocolo que utiliza ATRA e quimioterapia, com intuito de reduzir óbitos precoces.

Além disso, prevê redução no tempo de tratamento e não utilização da citarabina, com objetivo de redução à exposição a quimioterapia e consequente toxicidade.

Novos protocolos descrevem tratamento de LPA sem quimioterapia, apenas com terapia de diferenciação. Apesar do uso crescente do ATO, o interesse nos resultados de tratamento com ATRA e quimioterapia é indiscutível, uma vez que por várias razões, incluindo custos, esse ainda é o pilar de tratamento da LPA em parte substancial do mundo. Desta forma, todos os esforços para refinar o tratamento convencional são de interesse ainda atual e desejado.

Assim, este estudo foi desenhado para avaliar retrospectivamente o resultado de nosso protocolo institucional, suas toxicidades e propor futuras estratégias de tratamento.

3.OBJETIVOS

-
- 1) Geral: avaliar os resultados de sobrevida global e sobrevida livre de eventos do protocolo de tratamento da leucemia promielocítica aguda utilizado no Serviço de Onco-hematologia Pediátrica do Instituto da Criança do HCFMUSP (SOH-ICr-HC-FMUSP)/ Instituto de Tratamento do Câncer Infantil no período de 2000-2018;

 - 2) Específicos: 2a. avaliar resposta ao tratamento durante as fases de indução, consolidação e manutenção; 2b. avaliar os fatores prognósticos adversos: plaquetopenia, leucocitose, mutação no gene do FLT3, LPA hipogranular e alterações cromossômicas adicionais; 2c. descrever eventos adversos e toxicidades encontrados durante a utilização do protocolo.

4. MÉTODOS

Trata-se de um estudo observacional retrospectivo por análise de prontuários de uma coorte de pacientes, matriculados no SOH-ICr-HC-FMUSP, no período de 2000 a 2018, com diagnóstico de leucemia promielocítica aguda e tratados por protocolo institucional.

O estudo foi aprovado pela Comissão de Ética para Análise de Projetos de Pesquisa (CAPPesq) com número 2.966.163 em outubro de 2018.

4.1. Critérios de Inclusão

Todos os pacientes com diagnóstico de leucemia promielocítica aguda tratados pelo protocolo do serviço, com idade menor de 18 anos, com confirmação do diagnóstico por metodologia de PCR para PML-RARA, no período entre 2000 a 2018.

4.2. Critérios de Exclusão

Pacientes que tenham realizado quimioterapia ou ATRA anteriormente ao diagnóstico da LPA.

4.3. Delineamento do Estudo

Foram revisados os prontuários físicos e/ou digitalizados de todos os pacientes entre o diagnóstico e a última avaliação. A última atualização dos dados foi realizada em janeiro/2021.

As variáveis epidemiológicas e clínicas obtidas, após revisão de prontuários foram:

- Sexo
- Idade

-
- Etnia
 - Índice de massa corpórea ao diagnóstico
 - Presença de sangramento ao diagnóstico
 - Presença de CIVD ao diagnóstico
 - Presença de trombose ao diagnóstico e durante o tratamento
 - Leucometria e contagem plaquetária ao diagnóstico
 - Classificação de risco
 - Morfologia dos blastos
 - Cariótipo
 - Data de início do ATRA e da antraciclina
 - Leucometria no dia de início da antraciclina
 - Tipo de antraciclina utilizado
 - Resposta ao tratamento em cada fase
 - Toxicidades relacionadas ao tratamento
 - Número de internações em cada fase do tratamento
 - Recaídas
 - Óbito

4.4. Delineamento do Tratamento

A partir do ano de 2000, todas as crianças que tiveram o diagnóstico de LPA por critérios morfológicos e confirmação molecular (presença do PML-RARA), e que não possuíam critérios para exclusão do estudo, foram tratados pelo protocolo AIDA modificado (Figura 2).

INDUÇÃO:	ATRA 25-45 mg/m ² /d (30-90 dias) IDA 12mg/m ² /d x 4 ou DAUNO 50mg/m ² /d x 3
CONSOLIDAÇÃO:	
1º CICLO:	IDA 5mg/m ² /d x 4 ou DAUNO 50mg/m ² /d x 1
2º CICLO:	MTZ 10mg/m ² /d x 5
3º CICLO:	IDA 12mg/m ² /d x 1 ou DAUNO 50mg/m ² /d x 1
MANUTENÇÃO:	
(1 ano)	6MP 90mg/m ² /d + MTX 15mg/m ² /sem IM ATRA 25-45 mg/m ² /d x 15 a cada 3 meses durante a manutenção

Figura 2- Protocolo de tratamento AIDA modificado – ITACI

Já na suspeita diagnóstica, era iniciado o tratamento com ATRA, ainda que sem confirmação molecular. Logo que possível era realizada a avaliação medular com coleta de mielograma, imunofenotipagem, cariótipo e biologia molecular, incluindo PML-RARA. Os resultados do PML-RARA eram obtidos em tempo variável conforme período do estudo.

Todos os casos suspeitos ou confirmados eram internados, e iniciadas medidas de suporte na entrada. Procedimentos invasivos como leucoaférese, passagem de cateter venoso central e coleta de líquido eram evitados até estabilização do quadro trombo-hemorrágico. As plaquetas eram mantidas maiores que $50 \times 10^9/L$, fibrinogênio maior que 100 mg/dl, atividade de protrombina maior que 70% e relação de TTPa normal/controlado normal.

Classificava-se risco pela classificação de Sanz, no entanto, todos os grupos de risco eram tratados da mesma maneira.

Não houve correção de dose de quimioterapia ou ATRA em crianças desnutridas ou sobrepeso.

Não houve sistematização na realização de profilaxia com quimioterapia intratecal durante o tratamento, ficando à critério do médico prescritor nos casos de doença de alto risco.

O protocolo consiste em período de indução, consolidação e manutenção (Figura 1). O período indutório é baseado no uso de antraciclina associada ao ATRA. A recomendação do início do ácido trans-retinóico é feita na primeira suspeita da doença, mesmo ainda sem confirmação molecular, pelo alto risco de morbimortalidade inicial ocasionada pelos fenômenos hemorrágicos inerentes ao quadro.

A indução tem duração variável, dependendo da confirmação morfológica de remissão, variando de 30 ao máximo de 90 dias. A dose utilizada do ATRA varia conforme a idade, sendo de 25mg/m²/dia nas crianças menores de 14 anos, e 45mg/m²/dia nas maiores pelo maior risco de pseudotumor cerebral nas crianças pequenas.

A data de início da antraciclina foi baseada na leucometria e risco de sangramento, com tendência a realização quando leucometria era maior que 20.000/mm³ ou quando ocorria ascensão rápida de leucócitos em decorrência do uso do ATRA, ainda no primeiro mês de tratamento. A partir daí as crianças recebiam 3 doses de daunorrubicina ou 4 doses de idarrubicina, em dias alternados, com dose cumulativa indutória com equivalência final de 144-150mg/m².

O tipo de antraciclina utilizado (daunorrubicina ou idarrubicina) foi baseado na disponibilidade da droga no serviço. Foi utilizada dose-equivalência das 2 drogas com a relação de 3:1 referente a daunorrubicina : idarrubicina, conforme conversão estabelecida pelo Childhood Cancer Survivor Study.

No período indutório não foi realizada profilaxia de síndrome de diferenciação com corticóide, mesmo nos casos de alto risco, sendo adotado tratamento precoce naqueles que desenvolviam qualquer sinal desta complicação.

A consolidação é feita com 3 ciclos de monoterapia com antraciclina, sem a utilização de ATRA ou de intensificação com outros quimioterápicos como citarabina e etoposide. O intervalo previsto entre os ciclos era de 21 dias, e os critérios para seu início eram: ausência de mucosite ou quadro infeccioso, neutrófilos $\geq 750/\text{mm}^3$ e plaquetas $\geq 100.000/\text{mm}^3$ e ausência de cardiotoxicidade importante (fração de ejeção $< 50\%$ em ecodopplercardiograma).

A consolidação I consistia em 4 doses de idarrubicina ($5\text{mg}/\text{m}^2/\text{dose}$) ou 1 dose de daunorrubicina ($50\text{mg}/\text{m}^2/\text{dia}$), totalizando dose equivalência correspondente de $50\text{-}60\text{mg}/\text{m}^2$. Mais uma vez o tipo de antraciclina utilizado variava conforme a disponibilidade no serviço.

A segunda consolidação (consolidação II) foi realizada para todos os pacientes, com mitoxantrone $10\text{mg}/\text{m}^2/\text{dia} \times 5$ dias, totalizando $50\text{mg}/\text{m}^2$. O último ciclo (consolidação III) foi feito com 1 dose de idarrubicina ($12\text{mg}/\text{m}^2$) ou daunorrubicina ($50\text{mg}/\text{m}^2$), novamente com dose correspondente de $36\text{-}50\text{mg}/\text{m}^2$. A dose final de antraciclina durante o tratamento totalizou $440\text{-}450\text{mg}/\text{m}^2$.

A manutenção previa ciclos alternados de metotrexate em doses baixas ($15\text{mg}/\text{m}^2/\text{semanal}$) associado à 6-mercaptopurina ($90\text{mg}/\text{m}^2/\text{dia}$) por 3 meses e ATRA por 15 dias a cada 3 meses. Apesar do esquema quimioterápico

utilizado nesta fase ser semelhante aos demais protocolos internacionais, ele reduz em 1 ano o tempo total desta fase final do tratamento.

A remissão da doença foi considerada como presença de resposta morfológica (< 5% de blastos) associada à resposta molecular, caracterizada por RT-PCR para PML-RARA negativo em exame realizado por avaliação medular. As crianças foram reavaliadas após o período de indução (entre 2 a 3 meses do uso de ATRA), anteriormente ao início da manutenção (ao término da consolidação) e ao final do tratamento.

A positividade do RT-PCR para PML-RARA após a indução, não contraindicava o início da consolidação.

Doença refratária foi considerada a persistência de doença molecular após a consolidação. Neste caso, a criança saíria do protocolo e seria tratada com terapia de resgate com trióxido de arsênico.

Recaída da doença foi considerada doença morfológica (>5% de blastos) em medula óssea, ou presença de blastos em qualquer sítio extramedular, como por exemplo, líquido, após remissão da doença. Recaída molecular foi considerada a positividade do RT-PCR em 2 exames consecutivos, após anterior negativo. O tratamento da doença recaída não foi o objetivo deste protocolo, tendo as crianças seguido outro tratamento.

O diagnóstico de síndrome de diferenciação foi considerado a presença de pelo menos 4 dos critérios abaixo: febre, dispneia, ganho de peso > 10%, derrame pleural ou pericárdico, infiltrado pulmonar, hipotensão, edema MMII. Na primeira suspeita era previsto início de tratamento com dexametasona, e em casos graves, com necessidade de cuidados de terapia intensiva, suspensão do ATRA e reintrodução com escalonamento de dose. O corticóide

era retirado após melhora clínica, com redução gradual, após retomada de dose total do ATRA. Não foi pré-determinada uma duração do tempo de uso.

Pseudotumor cerebral foi diagnosticado conforme critérios modificados de Coombs, sendo considerado o diagnóstico provável, uma vez que em nenhum caso foi realizada punção liquórica no momento. Todas as crianças deveriam ser avaliadas por neurologista. O tratamento poderia ser feito com acetazolamida ou corticóide nos casos refratários, e uma breve interrupção do uso do ATRA poderia ser feita, também com reintrodução gradual.

Diagnóstico de coagulação intravascular disseminada (CIVD) foi feito com base nos critérios da Sociedade Internacional de Trombose e Hemostasia (SITH) modificado, sendo realizado na presença de 5 ou mais pontos a saber (Tabela 3):

Tabela 3- Critérios diagnósticos para CIVD

Crítérios	Pontuação
Plaquetas	
>100.000/mm ³	0
<100.000/mm ³	1
<50.000/mm ³	2
D-dímero	
Normal	0
Aumento < 2x valor de referência	1
Aumento > 2x valor de referência	2
Tempo de protrombina	
<3 segundos	0
>3 e <6 segundos	1
>6 segundos	2
Fibrinogênio	
>100 mg/dl	0
<100 mg/dl	1

A avaliação de cardiotoxicidade tardia foi baseada apenas em sintomatologia clínica e queda de fração de ejeção de pelo menos 10% em exame de ecocardiograma por comparação do exame inicial com outros realizados durante ou após o término do tratamento, ou fração de ejeção < 53%, conforme definido pela Sociedade Cardiovascular Canadense (Virani et al., 2016). Não foram controlados biomarcadores cardíacos, ou avaliação de *strain* miocárdico.

A sobrevida global foi calculada entre o tempo do diagnóstico e morte por todas as causas (incluindo causas externas). A sobrevida livre de eventos, por sua vez, foi entre o tempo do diagnóstico e recaída ou morte relacionada à doença.

4.5. Análise Estatística

Inicialmente foi apresentada uma análise descritiva dos dados, em que para as variáveis qualitativas a distribuição de frequências absoluta (n) e relativa (%) foram fornecidas e as principais medidas-resumo, como as medidas de posição e de dispersão foram reportadas para as variáveis quantitativas.

As curvas de sobrevivência global e livre de doença foram estimadas por meio do estimador de Kaplan-Meier e o teste de log-rank foi aplicado para comparar as curvas de sobrevida entre grupos.

O nível de significância adotado foi de 5%, ou seja, resultados com valores de p menores do que 0,05 foram considerados significativos. A análise dos dados foi realizada por meio do software IBM SPSS versão 23.

5. RESULTADOS

5.1. Características dos Pacientes e da Doença

Foram avaliados 33 prontuários de pacientes portadores de leucemia promielocítica aguda que foram tratados pelo protocolo vigente no SOH-ICr-HC-FMUSP de janeiro de 2000 a janeiro de 2018. Entre 2000 a 2010, 12 crianças foram tratadas, enquanto entre 2011 a 2018 esse número foi de 21. Foi excluído da análise 1 paciente, por ter recebido um primeiro ciclo quimioterápico diferente do proposto por erro no diagnóstico. Foram analisados 32 prontuários.

Das 32 crianças avaliadas, 18 eram do sexo feminino (56,3%). A idade média ao diagnóstico foi de 11,01 anos, variando de 1 a 17 anos com mediana de 12,02 anos. Dezesesseis (50%) dos 32 pacientes eram brancos, e 14 deles tinham sobrepeso (43,75%) conforme classificação da OMS. A caracterização demográfica e clínica da população estudada é mostrada nas Tabelas 4 e 5.

A mediana de leucometria ao diagnóstico foi de $5100/\text{mm}^3$, e a contagem de plaquetas de $25.900/\text{mm}^3$. A maioria das crianças apresentava características de risco intermediário (56,3%), e apenas 3 delas (9,4%) tinham leucometria abaixo de $10.000/\text{mm}^3$ e plaquetas maiores de $40.000/\text{mm}^3$. A leucometria foi maior que $10.000/\text{mm}^3$, classificando como doença de alto risco em 34,4% das vezes (11 crianças).

Vinte e sete crianças (84,4%) apresentavam queixa de sangramento cutâneo e/ou mucoso. Destas crianças, 10 desenvolveram quadro de coagulação intravascular disseminada (CIVD), perfazendo 31,3% do total de crianças analisadas. Dos 32 pacientes, cinco deles não tinham qualquer queixa hemorrágica (15,6%). Em análise parcial de 25 crianças dessa coorte publicada

em 2020, houve uma incidência de 13% de eventos tromboembólicos, sendo no final de todo grupo (32) encontrado 16%.

A avaliação morfológica revelou apenas 2 crianças (6,25%) com a forma variante hipogranular. A forma variante, conforme usualmente descrita, esteve associada a altas leucometrias.

A expressão imunofenotípica do CD56 ao diagnóstico foi avaliada em 23 das 32 crianças da coorte. Das 23 crianças pesquisadas, apenas 1 apresentava esse marcador (4,3% dos estudados) e pertencia ao risco intermediário.

Já a expressão imunofenotípica do CD2 foi analisada em 22 pacientes sendo positiva em 1 paciente.

Em relação à citogenética, em 4 casos não foi possível identificação por ausência de metáfase. Dos 28 analisados, todos apresentavam a translocação $t(15;17)(q24;q21)$, sendo evidenciado alterações adicionais em 3 casos (9,37%) descritos a seguir: $add(9)(p23)$, trissomia do 8 e $+mar(9)$. Nenhum dos 3 casos evoluíram para óbito ou recaída da doença.

Dos casos diagnosticados, em 12 foi realizada a pesquisa da mutação do gene FLT3, e em 25% (3) dos pacientes investigados, a mutação estava presente. Duas das crianças tinham alta leucometria, porém não houve associação com mortalidade precoce.

Tabela 4- Caracterização demográfica da população estudada

Variável	N (%)	Varição	Média	Mediana
Sexo				
Feminino	18 (56,3%)			
Masculino	14 (43,7%)			
Idade				
		1-17	11.01 (3.83)	12.02
≤ 5 anos	4 (12,5%)			
> 5 anos	28 (87,5%)			
Etnia				
Branco	16 (50%)			
Pardo	14 (43,75%)			
Negro	2 (6,25%)			
IMC				
Eutrofia	17 (53,12%)			
Sobrepeso	14 (43,75%)			
Desnutrido	1 (3,13%)			

Tabela 5- Caracterização clínica da população estudada

Variável	N (%)	Varição	Média	Mediana
Leucometria				
		1.002-95.800	13.199	5.100
>10.000	11 (34,3%)			
<10.000	21 (65,7%)			
Contagem de plaquetas				
		1.000-295.000	40.707	25.900
>40.000	5 (16,6%)			
<40.000	27 (84,4%)			
Classificação de risco				
Baixo risco	3 (9,4%)			
Risco intermediário	18 (56,3%)			
Alto risco	11 (34,3%)			
Expressão CD2				
Positivo	1 (3,12%)			
Negativo	21 (65,63%)			
Não disponível	10 (31,25%)			
Expressão de CD56				
Positivo	1 (3,12%)			
Negativo	22 (68,75%)			
Não disponível	9 (28,13%)			
Mutação do FLT3				
Sim	1 (3,12%)			
Não	11 (34,38%)			
Não disponível	20 (62,5%)			
Morfologia				
M3	30 (93,75%)			
M3 variante hipogranular	2 (6,25%)			
Citogenética				
t(15;17) (q24;q21)	25 (78,13%)			
t(15;17) + outra(s)	3 (9,37%)			
Não disponível	4 (12,5%)			

5.2. Resultados do Tratamento e Taxas de Resposta

O início da indução começou com ATRA na suspeita clínica da doença. Até 2010, a média do início do ATRA foi de 6,9 dias (1-14 dias), enquanto a partir daí, a média foi de 1,5 dia (1-3 dias). Nas 30 crianças com dados disponíveis, a média para início da primeira dose de antraciclina foi de 11,8 dias, com mediana de 7 dias (variando de 1 a 90 dias). A leucometria média no início deste quimioterápico foi de 25.417 leucócitos/mm³ (variando de 1.080 a 138.000/mm³). Um paciente faleceu antes de receber a primeira dose de antraciclina. Oito crianças (25,8%) foram induzidas com idarrubicina e 23 (74,2%) com daunorrubicina.

O diagrama consorte é mostrado abaixo (Figura 3):

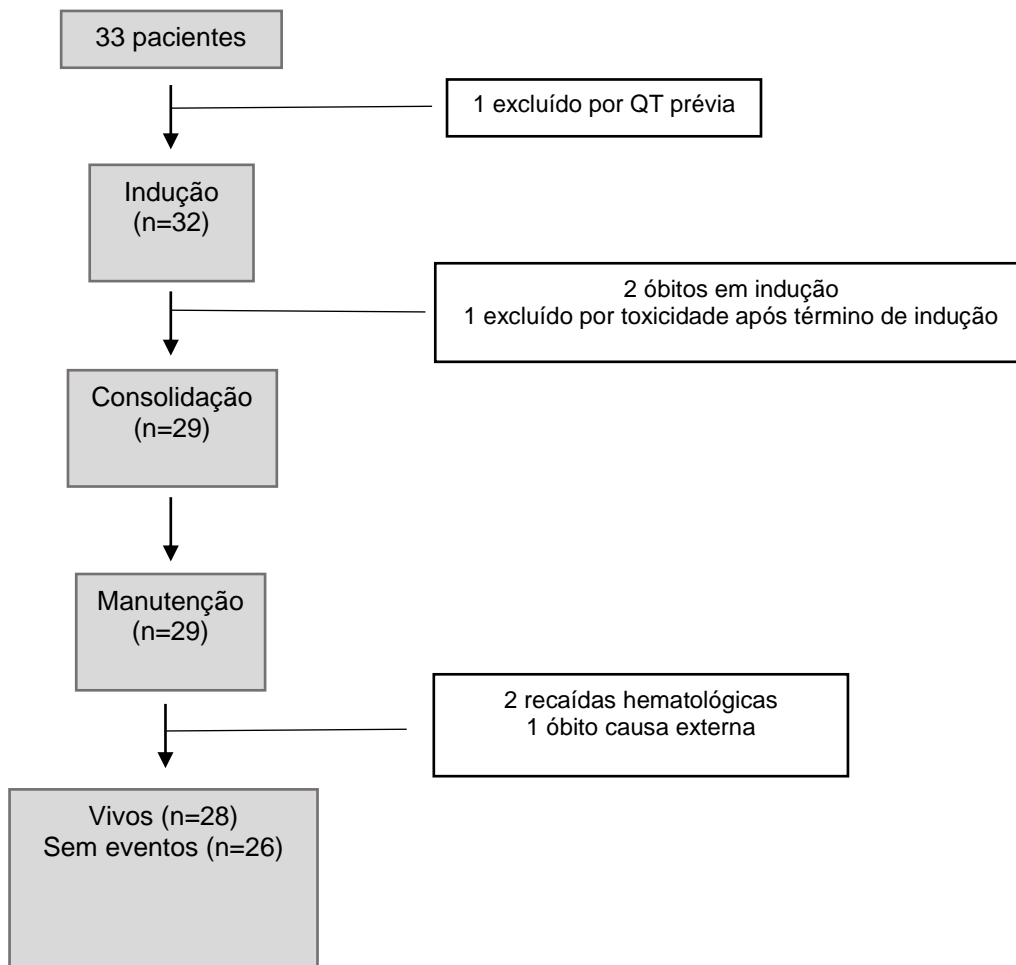


Figura 3- Diagrama Consorte

Ao término da indução, a resposta ao tratamento não pode ser avaliada em 2 crianças por apresentarem mortalidade precoce, com menos de 30 dias do início do tratamento. Das outras 30 crianças, 3 delas, só realizaram avaliação morfológica, sem pesquisa do PML-RARA, estando 29 delas em remissão morfológica (97%). Das demais 27 que foram avaliadas com RT-PCR, nove crianças (33,3%) iniciaram a fase de consolidação com PML-RARA ainda positivo, sendo 8 com <5% de blastos em medula óssea e uma com doença ativa. Das avaliações positivas ao término de indução (9), 1 criança

pertencia ao grupo de baixo risco (1/3 – 33,3%), 6 ao risco intermediário (6/18 – 33,3%), e 2 eram do grupo de alto risco (2/11 – 18,18%).

Apesar de estar em remissão morfológica e molecular, uma criança não prosseguiu para fase de consolidação pois apresentou toxicidade cutânea ao ATRA e passou a receber tratamento alternativo com ATO.

Terminaram a consolidação 29 crianças. Neste momento, 21 realizaram mielograma e pesquisa molecular do RT-PCR para PML-RARA, estando todas em remissão morfológica e molecular. Dentre essas, estão incluídas as nove crianças que terminaram a indução com PML-RARA positivo. Portanto, todas as crianças iniciaram a manutenção sem sinais de doença.

Dois dos 29 pacientes ao término do tratamento, iniciaram quadro de plaquetopenia, e na investigação foi detectado recaída hematológica da doença (6,9%). No primeiro caso, a criança pertencia ao grupo de risco intermediário, não tinha mutação no gene FLT3, e recebeu tratamento com daunorrubicina. Ao final da indução não apresentava remissão molecular que, no entanto, foi alcançada com o término da consolidação. O segundo caso, também do grupo de risco intermediário, não tinha pesquisa de mutação do gene FLT3, e foi tratado com idarrubicina. Teve remissão molecular desde o término da indução. Ambas as crianças foram reinduzidas com trióxido de arsênico e ATRA e consolidadas com transplante de medula óssea, encontrando-se bem e fora de terapia há 6 e 2 anos respectivamente.

Em toda a coorte, não houve doença refratária ao tratamento.

Uma criança faleceu em remissão, fora de tratamento há 12 meses, por acidente automobilístico.

A resposta ao tratamento de toda coorte é mostrada na Figura 4.

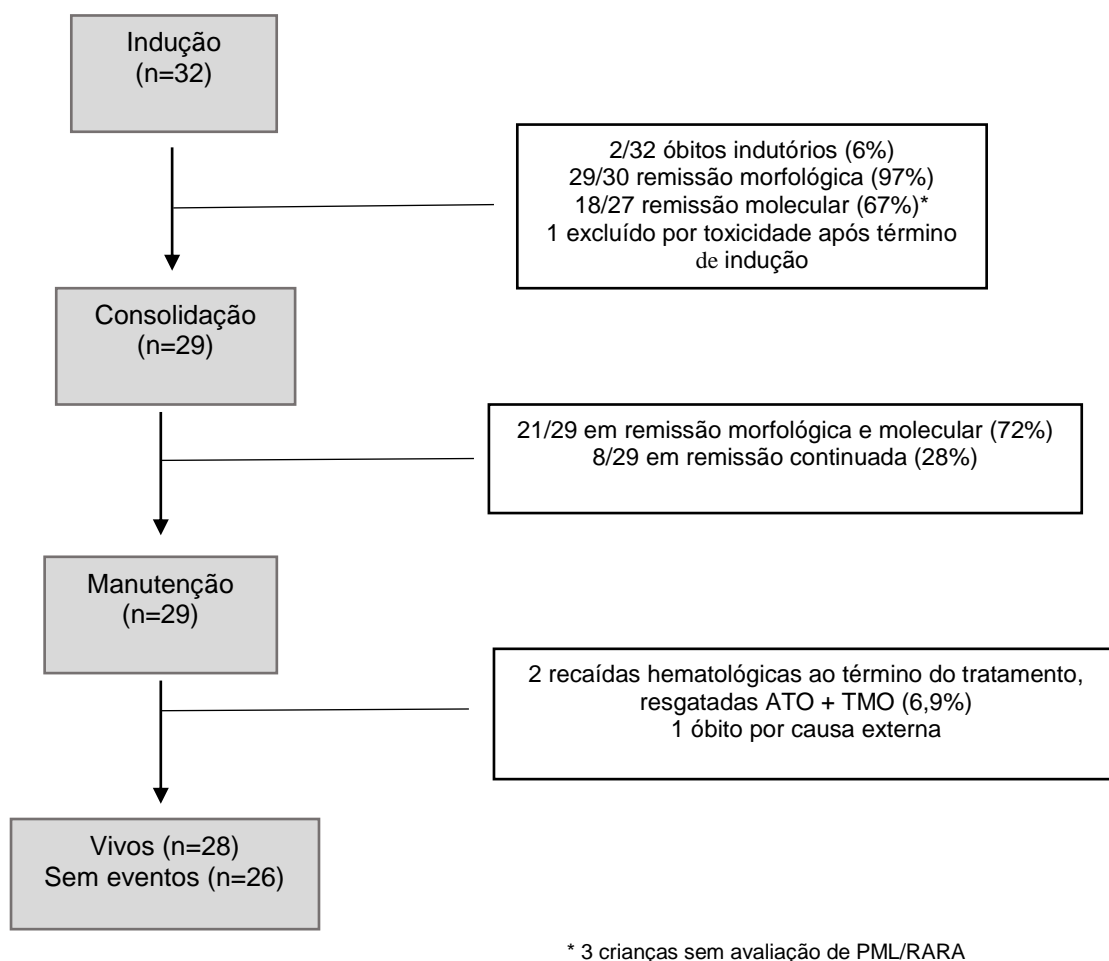


Figura 4- Resposta ao tratamento

5.3. Mortalidade Precoce

Durante a indução, 2 (6,25%) pacientes faleceram no primeiro mês de tratamento por sangramento em sistema nervoso central (SNC), ocorridos na segunda semana do tratamento (tempo médio de 12,5 dias), ambos pertencentes ao grupo de alto risco. O primeiro deles, diagnosticado no ano de 2001, faleceu aos 17 anos, com leucometria inicial $30.300/\text{mm}^3$ e plaquetas de $12.000/\text{mm}^3$, tinha blastos de morfologia típica, sem pesquisa de CD2, CD56 e mutação no gene FLT3. O tratamento com ATRA foi iniciado com 10 dias da

entrada ao hospital, ele evoluiu com quadro franco de CIVD, não sendo iniciado antraciclina por esse motivo, e faleceu por sangramento em SNC com 4 dias após início do tratamento com ATRA. O óbito seguinte aconteceu no ano de 2012, em criança de 9 anos, com leucometria inicial de $11.860/\text{mm}^3$ e plaquetas de $27.000/\text{mm}^3$. Era também de morfologia típica, sem alterações cariotípicas extras além da $t(15;17)$, sem pesquisa de mutação no FLT3, CD2 e CD56 negativos. Iniciou ATRA já no primeiro dia e recebeu antraciclina no 5º dia com 42.000 leucócitos/ mm^3 . Teve diagnóstico de síndrome de diferenciação, sendo interrompido o ATRA e iniciado corticóide, porém criança evoluiu com sangramento de SNC e óbito com 11 dias após entrada no serviço.

5.4. Síndrome de Diferenciação e Pseudotumor Cerebral

Em relação à síndrome de diferenciação, 5 (15,6%) crianças fecharam critérios diagnósticos estabelecidos nesta avaliação. Os principais sintomas encontrados foram ganho de peso (100%), dispneia (100%), febre (80%) e infiltrado pulmonar (80%). A média da leucometria encontrada ao diagnóstico desta condição foi de $26.984/\text{mm}^3$, com mediana de $30.600/\text{mm}^3$ (variação de $6.150 - 57.300$). Quatro das cinco crianças apresentavam leucometria acima de $20.000/\text{mm}^3$ ao diagnóstico. Em todos os casos foi necessária internação em UTI com suporte ventilatório. Três das crianças que apresentaram SD permanecem vivas, uma apresentou boa evolução, porém foi à óbito por acidente automobilístico meses após término de tratamento, e uma criança faleceu por sangramento em SNC durante a SD. As características das crianças estão pormenorizadas na Tabela 6.

Seis crianças (18.75%) preencheram critérios para pseudotumor cerebral, 5 com papiledema e uma com paralisia de nervo craniano. Destas crianças, apenas uma teve também diagnóstico de SD. Em todos os casos o ATRA foi interrompido transitoriamente, e receberam tratamento com acetazolamida, com boa resposta.

Sete (21,85%) outros pacientes apresentaram queixa de cefaléia, sem estabelecer diagnóstico de PTC.

Tabela 6- Caracterização dos casos de síndrome de diferenciação

	Idade	Sexo	Grupo de risco	Diagnóstico da SD (dias)	Leucometria na SD/mm ³	Início da antraciclina (dias)	Leucometria no início da antraciclina	Suporte	Corticóide	Interrupção do ATRA	CIVD	Sangramento SNC	Destecho
1	14	M	AR	3	30600	1	57300	Venturi	S	N	S	S	Vivo
2	5	F	RI	4	25000	9	28500	DVA + O ₂	S	S	S	N	Morte em remissão (causa externa)
3	9	M	AR	5	42000	5	42000	VM	S	S	S	S	Morte indutória (sangramento SNC)
4	16	M	RI	4	6150	7	4300	VNI	S	N	S	N	Vivo
5	15	F	RI	6	31170	6	31170	CNAF	S	S	N	N	Vivo

F- feminino; M - masculino; AR - alto risco; RI - risco intermediário; BR - baixo risco; DVA - droga vasoativa; VM - ventilação mecânica; SNC – sistema nervoso central; VNI - ventilação não invasiva; CNAF - cateter de alto fluxo; S - sim; N – não

5.5. Outras Toxicidades Relacionadas ao Tratamento

Ao longo do tratamento, foram necessárias 92 internações hospitalares, sendo a maior parte delas ocorridas durante a indução quimioterápica, que é obrigatória nesta fase. Foram 54 episódios febris, e a fase de consolidação apresentou maior número de episódios de neutropenias graves (23) e de longa duração (9,6 dias), assim como maior número de mucosite. As toxicidades estão descritas na tabela 7.

Ainda sobre os eventos ocorridos, entre os pacientes sobreviventes, não houve casos de neoplasias secundárias.

A cardiotoxicidade, embora de avaliação limitada, ocorreu em 34,6% (9) dos 26 pacientes avaliados, sendo apenas 2 deles sintomáticos. A mediana de queda de fração de ejeção foi de 5,5%, já a mediana de queda de fração de ejeção nos pacientes que apresentaram cardiotoxicidade sintomática foi de 13,5%. Duas das nove crianças (22%) que apresentaram cardiotoxicidade a apresentaram no primeiro ano do tratamento, sendo a maioria (7/9 – 78%) diagnosticadas mais tardiamente.

As duas crianças sintomáticas apresentaram melhora clínica com o tratamento medicamentoso.

Tabela 7- Toxicidade relacionada ao tratamento

	Indução (n 32)	Consolidação (n 30)	Manutenção (n 30)
Número de internações	48	23	21
Episódios febris	18	23	13
Episódios de neutropenia	18	23	8
Duração da neutropenia	8,8 dias	9,6 dias	8,5 dias
Mucosite	4	7	1
Hepatotoxicidade	0	0	10

5.6. Curvas de Sobrevida

O tempo de acompanhamento médio foi de 92,2 meses, e mediana de 90 meses (variação entre 8 e 192 meses), o que nos permite considerar os resultados como consolidados, uma vez que o período médio de recidiva desta neoplasia é de 24 meses. Ocorreram 3 óbitos nesse período. Dois consequentes a sangramento de SNC nas primeiras semanas de tratamento, e um por acidente automobilístico em criança em remissão e já fora de tratamento. A sobrevida livre de eventos (SLE) para todo o grupo foi de 89,3% (Figura 5a) em 5 anos, tendo o grupo de baixo risco melhor SLE quando comparado aos grupos de risco intermediário e alto risco (Figura 5b), porém sem significado estatístico (p: 0,729).

Não houve diferença de SLE quando comparados grupos conforme parâmetros de idade, sexo, morfologia, IMC, alterações citogenéticas adicionais a t(15;17), presença de mutação no FLT3, tipo de antraciclina utilizada e persistência de doença morfológica ou molecular ao final da indução (Tabela 8).

A sobrevida global (SG) em 5 anos foi de 88,4% em toda a coorte (figura 6a), sendo a presença de CIVD ao diagnóstico, o único fator que impactou a sobrevida. As crianças que apresentavam CIVD ao diagnóstico apresentaram uma SG de 64%, enquanto nenhuma criança sem esta condição apresentou mortalidade por qualquer causa (p 0.031) (Figura 6b).

a)

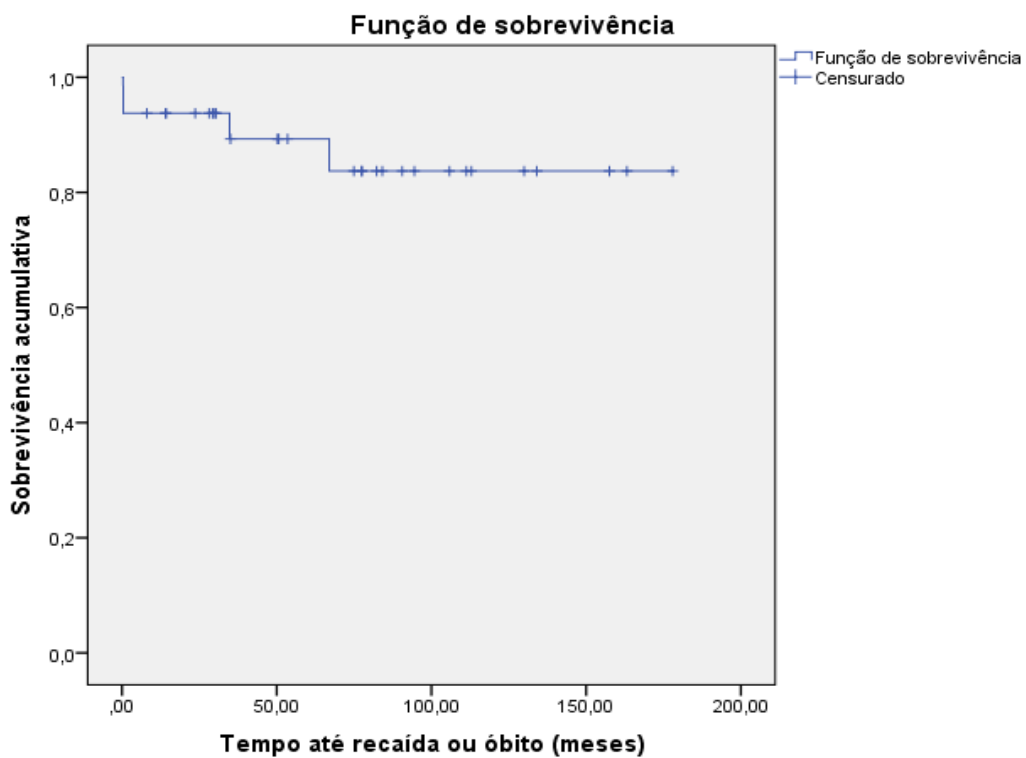


Figura 5a- Curva de sobrevida livre de eventos em 5 anos em toda coorte

b)

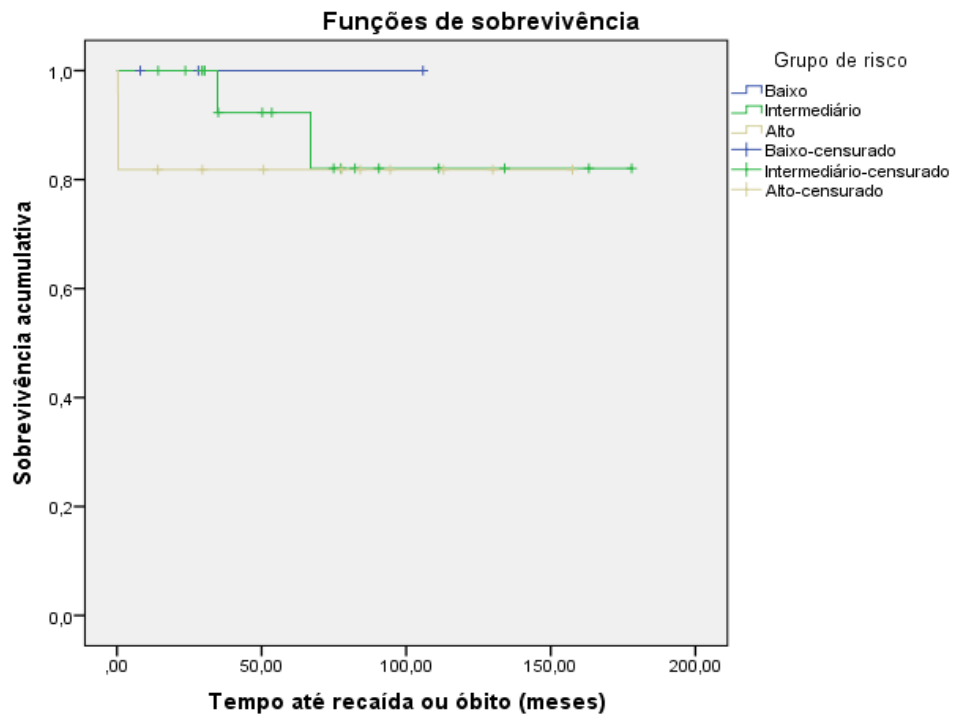


Figura 5b- Curva de sobrevivência livre de eventos em 5 anos, conforme grupo de risco

Tabela 8- Sobrevida livre de eventos em 5 anos conforme subgrupo

Subgrupo	Casos (n)	Eventos	SLE 5 (%) anos(%)	Valor p
Idade				0.47
≤ 5 anos	4	0	100	
> 5 anos	28	4	81	
Sexo				0.18
Feminino	18	1	94	
Masculino	14	3	78	
IMC				0.15
Sobrepeso	13	3	95	
Não sobrepeso	19	1	75	
Morfologia				0.64
M3	30	4	86	
M3v	2	0	100	
Grupo de risco				0.66
Baixo risco	3	0	1	
Risco intermediário	18	2	88	
Alto risco	11	2	82	
Citogenética				0.53
t(15;17)	25	3	87	
t(15;17) + outra	3	0	100	
FLT3				0.59
Ausente	9	1	86	
Presente	3	0	100	
Tipo de antraciclina				0.78
Daunorrubicina	23	2	91	
Idarrubicina	8	1	86	
PML-RARA após indução				0.58
Presente	9	1	91	
Ausente	18	1	75	

a)

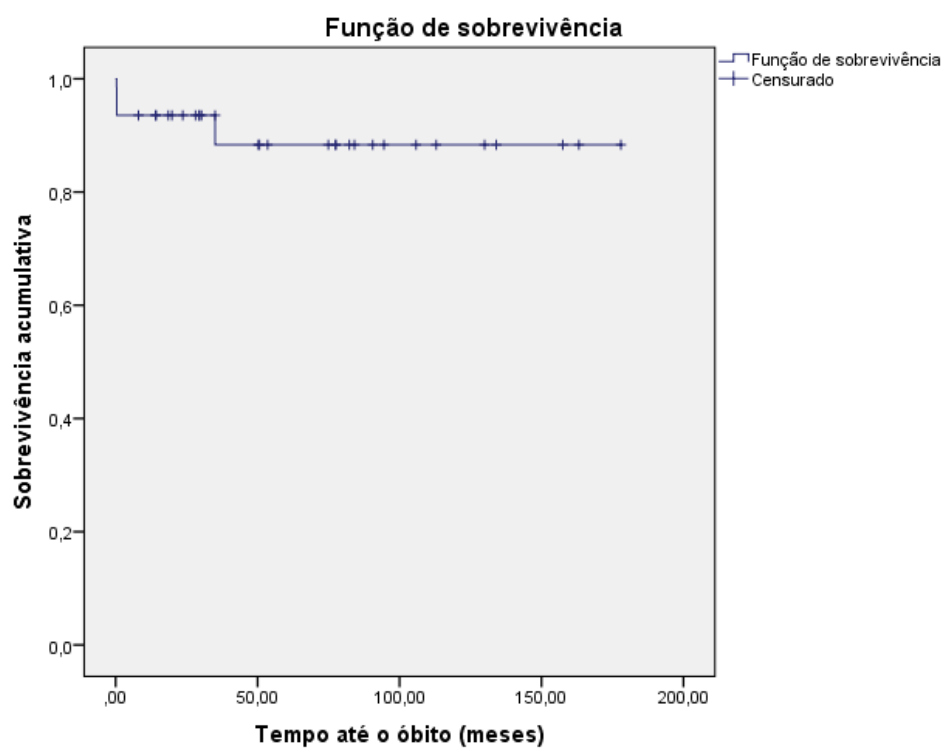


Figura 6a- Sobrevida global em 5 anos de toda a população estudada

b)

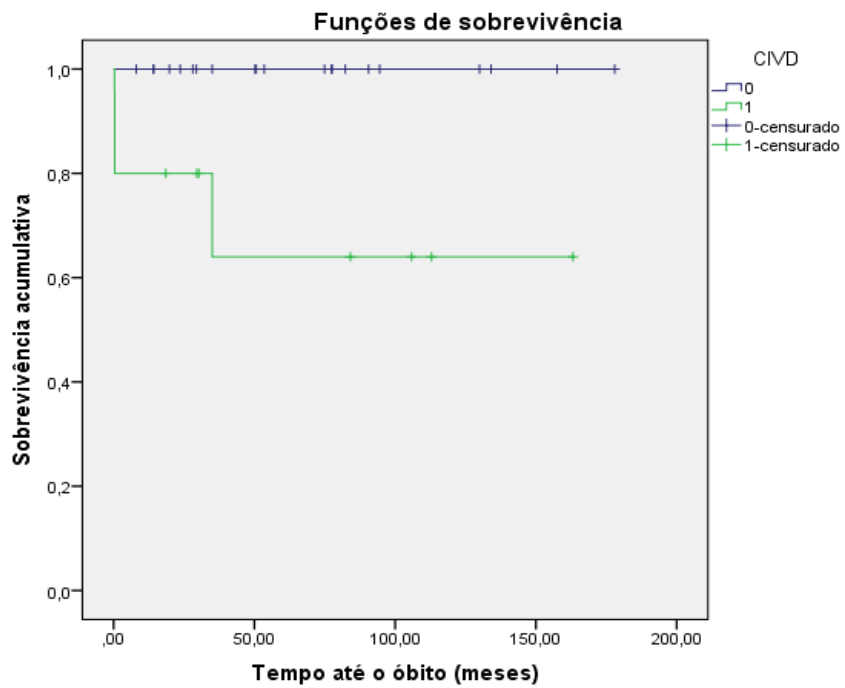


Figura 6b- Sobrevida global em 5 anos de toda a população estudada, conforme presença de CIVD ao diagnóstico

6. DISCUSSÃO

A leucemia promielocítica aguda atualmente representa o tipo de leucemia aguda mais curável na faixa etária pediátrica, com índices de até 90%. Ao longo das últimas 3 décadas diversos avanços foram feitos em relação ao seu tratamento, que acarretaram em melhoras importantes em relação às suas taxas de remissão e sobrevida. O tratamento da LPA com terapia de diferenciação baseado apenas no uso do ATRA + ATO em primeira linha, tem mostrado excelente tolerabilidade e resultados, podendo inclusive alguns grupos, serem tratados sem a utilização de quimioterapia (Powell et al., 2010; Lo-Coco et al., 2013; Kutny et al., 2014), e, conseqüentemente, evitando sua toxicidade.

O tratamento da LPA baseado em ATRA e antraciclina, ainda requer altas doses cumulativas finais desta última, o que pode levar a cardiotoxicidade importante e diminuição da qualidade de vida dos pacientes sobreviventes. No entanto, o ATO tem alto custo e ainda não é disponível universalmente, especialmente em países subdesenvolvidos como o Brasil, e apesar de vários esforços estarem sendo feitos, seu uso até o momento não é uma realidade em todo país.

Da mesma forma, como há uma maior incidência de LPA em países latino-americanos, que em sua maioria, são países em desenvolvimento, a melhoria no tratamento acessível para todos passa a ser primordial. A indisponibilidade da idarrubicina, com utilização da daunorrubicina em seu lugar, é um dos fatores que mostram de forma simples, a dificuldade de acesso de medicações que requerem maior recurso financeiro.

Bons resultados em relação à sobrevida seguem sendo descritos com protocolos baseados em antraciclina e ATRA, no entanto, tempo de tratamento

prolongado e outros tipos de quimioterapia que podem associar toxicidade continuam sendo utilizados. Além disso, estratégias para redução de mortalidade precoce, especialmente relacionadas a sangramentos, podem aumentar a sobrevida global dos pacientes tratados e devem ser implementadas.

Este estudo retrospectivo, que analisa os resultados deste esquema anteriormente consagrado, traz algumas modificações baseadas em resultados e questões ainda não assertivamente elucidadas, como um tempo menor de manutenção e a não utilização da citarabina. A administração mais tardia da antraciclina no período de indução, pode também contribuir com melhores desfechos.

O objetivo principal do trabalho era consolidar os resultados obtidos durante os 18 anos de utilização deste protocolo em nossa instituição, comparando-os com os apresentados na literatura. Tanto a taxa de sobrevida livre de eventos (89,3%), quanto a sobrevida global (88,4%) de nossa coorte mostram resultados equiparáveis aos grandes estudos internacionais, e especialmente bons quando comparados à realidade encontrada fora de grandes ensaios clínicos prospectivos.

Em nossa série, a LPA representou 27,5% dos casos de LMA de nosso serviço, valor mais alto do que os apresentados por estudos norte-americanos e europeus e compatíveis com outros relatos já descritos na América latina e América central (Rego et al., 2011). Houve predomínio do sexo feminino, e idade mediana de 12 anos, achados também descritos por outros grupos (de Botton et al., 2004; Kim et al., 2010; Jeddi et al., 2011). A baixa incidência (9,37%) de translocações adicionais à t(15;17), assim como de morfologia

hipogranular (6,25%) devem ser explicadas pelo baixo número de crianças apresentadas na coorte.

A mediana da leucometria encontrada foi de 5.100/mm³, e a de contagem plaquetária de 25.900/mm³, justificando um predomínio do grupo de risco intermediário, apesar de número ainda alto de crianças diagnosticadas no grupo de alto risco (34,3%), valores condizentes com a realidade internacional.

A maioria das séries pediátricas apresentam taxas de resposta maiores que 90% quando utilizado esquemas de ATRA com antraciclina, mostrando que a doença resistente ao tratamento é muito rara. Em nosso estudo, todas as crianças reavaliadas após a fase de consolidação alcançaram remissão molecular da doença, momento este já sabidamente importante no prognóstico da LPA (Kutny et al., 2018).

A grande causa de mortalidade na LPA continua sendo a mortalidade precoce, em decorrência de quadros de sangramento/coagulopatia, síndrome de diferenciação e infecção. Diversos grupos pediátricos relatam taxas que variam de 3,2 – 13%. Estes números independem do tipo de tratamento proposto, sendo também mostrados no tratamento com trióxido de arsênico (Kutny et al., 2017). No entanto, no Brasil e em países subdesenvolvidos, taxas de mortalidade precoce tão altas quanto 32% têm sido descritas (Jácomo et al., 2007). Levantamento feito em população pediátrica de Recife, mostrou mortalidade precoce de 22% (Lins et al., 2017), enquanto em Campinas, taxa de 13% foi encontrada (de Azevedo et al., 2020).

A taxa encontrada nesta série de casos foi de 6,25%, sendo equiparável aos grandes estudos multicêntricos. Os 2 óbitos encontrados foram secundários à coagulopatia e sangramento de SNC, apesar de 1 deles também

ter apresentado diagnóstico de síndrome de diferenciação. Ambos ocorreram a mais de 10 anos, demonstrando a melhora no manejo e no suporte destes pacientes ao longo dos anos. Na nossa série, o único fator analisado que teve impacto em sobrevida foi a presença de CIVD ($p = 0.031$).

A maioria dos protocolos internacionais consagrados, introduz a antraciclina já nos primeiros dias do tratamento, especialmente naqueles que apresentam contagem de leucócitos maior que $10.000/\text{mm}^3$ ao diagnóstico, pelo risco de síndrome de diferenciação. No entanto, considerando que a mortalidade associada à coagulopatia é a grande responsável pelo número de óbitos nos casos de LPA e que a realização desta quimioterapia na presença de muitos promielócitos leucêmicos pode aumentar o risco de sangramento, nosso protocolo prevê um atraso no início da mesma. Acreditamos que os promielócitos já diferenciados pelo maior tempo do uso do ATRA possam diminuir esse risco, e desta forma tivemos uma mediana de início do quimioterápico com 7 dias. Essa conduta pode explicar a menor taxa de mortalidade precoce encontrada em nosso serviço quando comparada a outros resultados de serviços brasileiros (Silva et al., 2019; Jácomo et al., 2007; de Azevedo et al., 2020).

A síndrome de diferenciação é considerada uma das causas de mortalidade precoce na LPA. Os critérios diagnósticos para essa condição não são uniformes, o que faz com que a incidência de seu diagnóstico varie entre os principais estudos, sendo encontradas taxas entre 4,7% e 26,7% (Takahashi et al., 2016; Bally et al., 2012). Em nossas crianças tratadas por este protocolo, cinco crianças (15,6%) evoluíram com síndrome de diferenciação. Todos os casos aconteceram na primeira semana de tratamento, e apesar da ocorrência

ter sido maior nos pertencentes ao grupo de risco intermediário (3), no momento do diagnóstico, apenas 1 deles apresentava leucometria menor de 10.000/mm³, corroborando com o fato de maior risco estar associado a alta leucometria, ainda que ocasionada pelo tratamento.

Outra complicação decorrente do uso do ATRA é o pseudotumor cerebral (PTC). A coleta líquórica faz parte dos critérios diagnósticos clássicos, no entanto, a coagulopatia presente na LPA dificulta sua realização, sendo na maioria das vezes omitido, e seu diagnóstico dado como provável e não definitivo. Nesta coorte, um número alto de PTC foi diagnosticado, com 18,75% das crianças apresentando esta condição. Número semelhante foi descrito por de Botton em 2004, com 16% de incidência. Das 6 crianças que tiveram PTC, 5 utilizavam dose de ATRA de 45mg/m²/dia. A frequência de PTC é sabidamente maior em crianças que em adultos, e estudos clínicos atuais têm mostrado que doses mais baixas de ATRA (25mg/m²/dose) tem diminuído sua incidência para menos de 6%, sem reduzir a resposta ao tratamento (Kutny et al., 2017; Kutny et al., 2018). Doses menores aplicadas a todos os menores de 18 anos devem reduzir nossa incidência.

Apesar de a maioria das crianças apresentar algum episódio febril durante as fases iniciais de tratamento (indução e consolidação), não houve episódios infecciosos graves com necessidade de cuidados em unidade de terapia intensiva. Uma criança teve seu tratamento modificado ao final da indução, por episódios recorrentes de lesões em pele com o ATRA, sendo tratado com trióxido de arsênico.

Nove crianças apresentaram queda de fração de ejeção > 10% ao longo do acompanhamento, no entanto, apenas duas delas apresentaram sintomas.

Atualmente o Children's Oncology Group (COG) faz conversão de dose de daunorrubicina para idarrubicina de 1:5, e dessa forma, a dose equivalência de quem recebeu idarrubicina neste protocolo, seria de 600mg/m², e não 440mg/m² como considerado. No entanto, somente 1 das crianças com cardiotoxicidade recebeu idarrubicina.

Nossos índices de sobrevida livre de eventos e sobrevida global em 18 anos de tratamento, foram comparáveis aos grandes resultados internacionais e melhores quando comparados a pequenas amostragens como a nossa, em países subdesenvolvidos e outros resultados brasileiros.

Resultado do protocolo AIDA 0493, protocolo base deste estudo, mostrou sobrevida global de 89%, e sobrevida livre de eventos de 76%. O protocolo AAML 0631 realizado pelo COG, baseado no uso de ATRA e ATO, alcançou SG de 93% e SLE de 91%, sendo este um grande resultados (Testi et al., 2005; Kutny et al., 2014)

Dados da realidade brasileira mostram resultados inferiores, ainda que publicados por grandes centros de tratamento, mostrando a grande lacuna existente entre os 2 mundos. Foi reportada sobrevida livre de eventos de 64% em Recife em população pediátrica e de 50% em estudo que englobou 12 instituições brasileiras (Lins et al, 2017; Jácomo et al., 2007).

Resultados semelhantes aos encontrados pelo protocolo AIDA e mesmo com aqueles baseados em ATRA e ATO, nos fazem acreditar que não houve inferioridade com a redução do tempo de manutenção em 1 ano e a não utilização da citarabina.

A nossa sobrevida global foi inferior à sobrevida livre de eventos, uma vez que na primeira foi incluída paciente que apresentou óbito em remissão por causa externa, em remissão.

O estudo apresenta algumas limitações por tratar-se de estudo retrospectivo e limitado a centro único, com tamanho amostral pequeno, limitando interferências estatísticas.

Apesar disso, mostra bons resultados. Tendo em vista os benefícios do uso do trióxido de arsênico descritos na literatura e já citados nesta discussão, faz-se necessário que se busque alternativas sócio-econômicas que possibilitem seu uso, ao invés de estímulo de esquemas de tratamento como o nosso. No entanto, nosso protocolo mostrou-se factível e reproduzível em realidades como a nossa e enquanto o uso do ATO não está disponível universalmente em nosso país.

7. CONCLUSÕES

- 1) Os índices de sobrevida livre de eventos e sobrevida global foram de 89% e 88% respectivamente, sem a utilização de citarabina e com tempo de tratamento menor em 1 ano, valores compatíveis com resultados obtidos por outros grupos;
- 2) Todos os pacientes estavam em remissão molecular após a fase de consolidação, apesar de nem todos terem negativado o PML-RARA após a indução. Como o número de recaídas foi pequeno em nossa coorte, não é possível determinar o efeito da positividade molecular após a indução, visto que uma criança terminou sem remissão molecular e outra com. Apesar disso, é consagrado que com uso do ATRA, o grande ponto de importância clínica é o status pré manutenção;
- 3) A resposta molecular indutória foi de 67% e após a consolidação foi de 100%. Após a manutenção ocorreram 2 recaídas;
- 4) O único fator que influenciou a taxa de sobrevida de forma estatisticamente significativa, foi a presença de CIVD ao diagnóstico, o que reforça seu papel na mortalidade precoce desta doença e alertando que talvez o atraso no início da antraciclina possa influenciar positivamente neste desfecho;
- 5) Não houve toxicidade importante com o esquema utilizado, estando os resultados de complicações relacionadas ao tratamento dentro do esperado.

8. REFERÊNCIAS

Ades L, Chevret S, Raffoux E, et al. Is Cytarabine useful in the treatment of acute promyelocytic leukemia? Results of a randomized trial from the European Acute Promyelocytic Leukemia Group. *J Clin Oncol*. 2006; 24:5703-5710.

Adès L, Sanz MA, Chevret S, Montesinos P, Chevallier P, Raffoux E, et al. Treatment of newly diagnosed acute promyelocytic leukemia (APL): a comparison of French-Belgian-Swiss and PETHEMA results. *Blood*. 2008 Feb 1;111(3):1078-84.

Adès L, Guerci A, Raffoux E, Sanz M, Chevallier P, Lapan S, et al; European APL Group. Very long-term outcome of acute promyelocytic leukemia after treatment with all-trans retinoic acid and chemotherapy: the European APL Group experience. *Blood*. 2010 Mar 4;115(9):1690-6

Avvisati G, Lo-Coco F, Paoloni F P, et al. AIDA 0493 protocol for newly diagnosed acute promyelocytic leukemia: very long-term results and role of maintenance. *Blood*. 2011;117(18):4716-25

Bally C, Fadlallah J, Leverger G, Bertrand Y, Fenaux P, Adès L, et al. Outcome of acute promyelocytic leukemia (APL) in children and adolescents: an analysis in two consecutive trials of the European APL Group. *J Clin Oncol*. 2012 May 10;30(14):1641-6

Bennett JM, Catovsky D, Daniel MT, et al. A variant form of hypergranular promyelocytic leukemia (M3). *Ann Intern Med*. 1980;44:169–70

Burnett A K, Hills R K, Grimwade D, Goldstone A H, Hunter A, Wheatley K, et al. Idarubicin and ATRA is as effective as MRC chemotherapy in patients with acute promyelocytic leukaemia with lower toxicity and resource usage: preliminary results of the MRC AML 15 trial. *Blood*. 2007 110:559.

Burnett A K, Russel N H, Hills R K et al. Arsenic trioxide and all-trans retinoic acid treatment for acute promyelocytic leukaemia in all risk groups (AML17): results of a randomised, controlled, phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2015;16(13):1295-305

Candoni A, Damiani D, Michelutti A, Masolini P, Michieli M, Michelutti T, et al. Clinical characteristics, prognostic factors and multidrug-resistance related

protein expression in 36 adult patients with acute promyelocytic leukemia. *Eur J Haematol.* 2003;71(1):1.

Cervera J, Montesinos P, Hernández-Rivas JM, Calasanz MJ, Aventín A, Ferro MT, et al. Additional chromosome abnormalities in patients with acute promyelocytic leukemia treated with all-trans retinoic acid and chemotherapy. *Haematologica.* 2010 Mar;95(3):424-31

Chen Z, Brand NJ, Chen A, Chen SJ, Tong JH, Wang ZY, et al. Fusion between a novel Kruppel-like zinc finger gene and the retinoic acid receptor-alpha locus due to a variant t(11;17) translocation associated with acute promyelocytic leukaemia. *EMBO J.* 1993;12(3):1161-7.

Chen Y, Kantarjian H, Wang Haijin, Cortes J and Ravandi F. Acute promyelocytic leukemia: a population-based study on incidence and survival in the United States, 1975-2008. *Cancer.* 2012 ; 118(23): 5811-5818.

Cicconi L, Fenaux P, Kantarjian H, Tallman M, Sanz MA, Lo-Coco F. Molecular remission as a therapeutic objective in acute promyelocytic leukemia. *Leukemia.* 2018 Aug;32(8):1671-1678.

Coombs CC, DeAngelis LM, Feusner JH, Rowe JM, Tallman MS. Pseudotumor Cerebri in Acute Promyelocytic Leukemia Patients on Intergroup Protocol 0129: Clinical Description and Recommendations for New Diagnostic Criteria. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk.* 2016 Mar;16(3):146-51

de Albuquerque Antunes A, Breviglieri CNM, Celeste DM, Garanito MP, Cristofani LM, Carneiro JDA. Prevalence and outcomes of thrombotic and hemorrhagic complications in pediatric acute promyelocytic leukemia in a tertiary Brazilian center. *Hematol Transfus Cell Ther.* 2021 Jul-Sep;43(3):309-312.

de Azevedo AC, Matsuda E, Cervellini JY, Prandi LR, Omae C, Jotta PY, Pereira RM, Brandalise SR. Early Mortality in Children and Adolescents with Acute Promyelocytic Leukemia: Experience of the Boldrini Children's Center. *J Pediatr Hematol Oncol.* 2020 Oct;42(7):e641-e646

De Botton S, Coiteux V, Chevret S, Sanz M, Degos L, Fenaux P, et al. Outcome of childhood acute promyelocytic leukemia with all-trans-retinoic acid and chemotherapy. *J Clin Oncol*. 2004 Apr 15;22(8):1404-12

De la Serna J, Montesinos P, Vellenga E, et al. Causes and prognostic factors of remission induction failure in patients with acute promyelocytic leukemia treated with all-trans retinoic acid and idarubicin. *Blood* 2008;111(07):3395–3402

De Salvo L, Weir Medina J, Gómez Sánchez O, de Baena ES, de Ramos BU, de León E, et al. Acute promyelocytic leukemia in the west of Venezuela. *Sangre (Barc)*. 1989;34:329-331.

Degos L and Wang Z Y. All trans retinoic acid in acute promyelocytic leukemia. *Oncogene*. 2001;20(49):7140-5.

Diverio D, Rossi V, Avvisati G, et al, Early detection of relapse by prospective reverse transcriptase-polymerase chain reaction analysis of the PML/RAR-alpha fusion gene in patients with acute promyelocytic leukemia enrolled in the GIMEMA-AIEOP multicenter "AIDA" trial. *Blood*. 1998;92:784-789

Fenaux P, Chastang C, Sanz M, et al. A randomized comparison of all transretinoic acid (ATRA) followed by chemotherapy and ATRA plus chemotherapy and the role of maintenance therapy in newly diagnosed acute promyelocytic leukemia. The European APL Group. *Blood*. 1999;94(4):1192-200

Flynn P, Miller W, Weisdorf D, Arthur D, Banning R, Branda R. Retinoic acid treatment of acute promyelocytic leukemia: In vitro and in vivo observations. *Blood* 1984; 62:1211-1217.

Gallagher R E. Retinoic acid resistance in acute promyelocytic leukemia. *Leukemia*. 2002; 16:1940-1958.

Ghavamzadeh A, Jalili M, Rostami S, Yaghmaie M, Aliabadi L S, Alimoghaddam K, et al. Comparison of induction therapy in non-high risk acute promyelocytic leukemia with arsenic trioxide or in combination with ATRA. *Leuk Res*. 2018; 66:85-88.

Gregory J, 2009: Acute Promyelocytic Leukemia in Childhood. *Curr Oncol Rep.* 2009; 11:439– 445.

Grimwade D, Jovanovic JV, Hills RK, et al. Prospective minimal residual disease monitoring to predict relapse of acute promyelocytic leukemia and to direct pre-emptive arsenic trioxide therapy. *J Clin Oncol.* 2009; 27(22):3650-3658.

Jácomo RH, Melo RA, Souto FR, de Mattos ER, Ribeiro R, Rego EM, et al. Clinical features and outcomes of 134 Brazilians with acute promyelocytic leukemia who received ATRA and anthracyclines. *Haematologica.* 2007 Oct;92(10):1431-2

Jeddi R, Ghédira H, Menif S, Ben Neji H, Ben Amor R, Meddeb B, et al. Treatment of acute promyelocytic leukemia with PETHEMA LPA 99 protocol: a Tunisian single center experience. *Hematology.* 2010 Aug;15(4):204-9

Jeddi R, Ghédira H, Ben Amor R, et al. Treatment of Acute Promyelocytic Leukemia with AIDA Based Regimen. Update of a Tunisian Single Center Study. *Mediterr J Hematol Infect Dis.* 2011;3(1):e2011033.

Jillella AP, Kota VK. The global problem of early deaths in acute promyelocytic leukemia: A strategy to decrease induction mortality in the most curable leukemia. *Blood Rev.* 2018 Mar;32(2):89-95.

Kampen K.R. The discovery and early understanding of leukemia. *Leukemia Research.* 2012; 36: 5-13.

Karim F, Shaikh U, Adil SN, Khurshid M. Clinical characteristics, outcome and early induction deaths in patients with acute promyelocytic leukaemia: a five-year experience at a tertiary care centre. *Singapore Med J.* 2014 Aug;55(8):443-7.

Kim MH, Choi CS, Lee JW, et al. Outcome of childhood acute promyelocytic leukemia treated using a modified AIDA protocol. *Korean J Hematol.* 2010;45(4):236-241.

Kimby E, Nygren P and Glimelius B. A systematic overview of chemotherapy effects in acute myeloid leukaemia. *Acta Oncol.* 2001;40(2-3):231-52.

Koeffler H P. Induction of differentiation of human acute myelogenous leukemia cells: therapeutic implications. *Blood*. 1983; 62 (4):709-721.

Kutny MA, Moser BK, Laumann K, Feusner JH, Gamis A, Gregory J, et al. FLT3 mutation status is a predictor of early death in pediatric acute promyelocytic leukemia: a report from the Children's Oncology Group. *Pediatr Blood Cancer*. 2012 Oct;59(4):662-7.

Kutny MA, Alonzo TA, Gerbing RB, Wang Y-C, Fu C, Meshinchi S, et al. Arsenic trioxide is a well tolerated consolidation regimen in children with newly diagnosed acute promyelocytic leukemia; toxicity results of the Children's Oncology Group AAML0631 Trial. *Blood*. 2014;124(21):985.

Kutny MA, Testi AM. Acute promyelocytic leukemia in children. In: Abla A, Lo Coco F, Sanz MA. *Acute promyelocytic leukemia - a clinical guide*. Springer Nature;2018. Cap 14, p.179-196

Kutny MA, Alonzo TA, Gerbing RB, Wang YC, Raimondi SC, Gregory JJ Jr, et al. Arsenic Trioxide Consolidation Allows Anthracycline Dose Reduction for Pediatric Patients With Acute Promyelocytic Leukemia: Report From the Children's Oncology Group Phase III Historically Controlled Trial AAML0631. *J Clin Oncol*. 2017 Sep 10;35(26):3021-3029

Kutny MA, Alonzo TA, Abla O, Rajpurkar M, Gerbing RB, Wang YC, et al. Assessment of Arsenic Trioxide and All-trans Retinoic Acid for the Treatment of Pediatric Acute Promyelocytic Leukemia: A Report From the Children's Oncology Group AAML1331 Trial. *JAMA Oncol*. 2022 Jan 1;8(1):79-87

Levis M. Arsenic and old *FLT3*. *Blood*. 2019 Mar 28;133(13):1392-1393. doi: 10.1182/blood-2019-02-899286. PMID: 30923106.

Li J, Zhu H, Hu J, Mi J, Chen S, Chen Z, Wang Z. Progress in the treatment of acute promyelocytic leukemia: optimization and obstruction. *Int J Hematol*. 2014 Jul;100(1):38-50

Lins MM, Santos MO, de Albuquerque MFPM, de Castro CCL, Mello MJG, de Camargo B. Incidence and survival of childhood leukemia in Recife, Brazil: A population-based analysis. *Pediatr Blood Cancer*. 2017 Aug;64(8)

Lo Coco, Avvisati G, Diverio D, et al. Molecular evaluation of response to all-trans retinoic acid therapy in patients with acute promyelocytic leukemia. *Blood*. 1991;77:1657-1659.

Lo-Coco F, Avvisati G, Vignetti M, et al. Front-line treatment of acute promyelocytic leukemia with AIDA induction followed by risk-adapted consolidation: results of the AIDA-2000 trial of the Italian GIMEMA group. *Blood*. 2004;104:392a

Lo-Coco F, Avvisati G, Vignetti M, Thiede C, Orlando SM, Iacobelli S, et al. Retinoic acid and arsenic trioxide for acute promyelocytic leukemia. *N Engl J Med*. 2013;369(2):111–21. 43.

Lucena-Araujo AR, Kim HT, Jacomo RH, Melo RA, Bittencourt R, Pasquini R, et al. Internal tandem duplication of the FLT3 gene confers poor overall survival in patients with acute promyelocytic leukemia treated with all-trans retinoic acid and anthracycline-based chemotherapy: an International Consortium on Acute Promyelocytic Leukemia study. *Ann Hematol*. 2014 Dec;93(12):2001-10.

Mandelli F, Diverio D, Avvisati G, Luciano A, Barbui T, Lo Coco F, et al. Molecular remission in PML/RARA-positive acute primyelocytic leukemia by combined All-trans retinoic acid and idattubicin (AIDA) therapy. *Blood*. 1997; 90 (3):1014-1021

Montesinos P., Bergua, J.M., Vellenga, E., Rayon, C., Lowenberg, B. & Sanz, M.A, et al. Differentiation syndrome in patients with acute promyelocytic leukemia treated with all-trans retinoic acid and anthracycline chemotherapy: characteristics, outcome, and prognostic factors. *Blood*, 2009, 113, 775– 783.

Montesinos P, Rayón C, Vellenga E, Brunet S, González J, Sanz MA; PETHEMA; HOVON Groups, et al. Clinical significance of CD56 expression in patients with acute promyelocytic leukemia treated with all-trans retinoic acid and anthracycline-based regimens. *Blood*. 2011 Feb 10;117(6):1799-805

Nie L, Ma R, Yuan X, Jiang L, Yang S, Zhu Z, et al. The prognostic value of CD2, CD4, and HLA-DR expression and FLT3-ITD mutation in adult acute promyelocytic leukemia. *Leuk Lymphoma*. 2020 Oct;61(10):2482-2487

- Nilsson B: Probable in vivo induction of differentiation by retinoic acid in promyelocytes in acute promyelocytic leukemia. *Br J Haematol*. 1984; 57:365.
- Noguera NI, Breccia M, Divona M, Diverio D, Costa V, De Santis S, et al. Alterations of the FLT3 gene in acute promyelocytic leukemia: association with diagnostic characteristics and analysis of clinical outcome in patients treated with the Italian AIDA protocol. *Leukemia*. 2002 Nov;16(11):2185-9.
- Otero JC, Santillana S, Fereyros G. High frequency of acute promyelocytic leukemia among Latinos with acute myeloid leukemia. *Blood*. 1996;88:377-377.
- Picharski GL, Andrade DP, Fabro ALMR, Lenzi L, Ribeiro RC, Figueiredo BC, et al. The Impact of *Flt3* Gene Mutations in Acute Promyelocytic Leukemia: A Meta-Analysis. *Cancers (Basel)*. 2019 Sep 5;11(9):1311
- Platzbecker U, Avvisati G, Cicconi L et al. Improved Outcomes with retinoic acid and arsenic trioxide compared with retinoic acid and chemotherapy in non-high-risk acute promyelocytic leukemia: Final Results of the randomized Italian-German APL0406 Trial. *J Clin Oncol*. 2017;35(6):605-612.
- Powell BL, Moser B, Stock W, Gallagher RE, Willman CL, Stone RM, et al. Arsenic trioxide improves event-free and overall survival for adults with acute promyelocytic leukemia: North American Leukemia Intergroup Study C9710. *Blood*. 2010;116(19):3751-7
- Redner RL, Rush EA, Faas S, Rudert WA, Corey SJ. The t(5;17) variant of acute promyelocytic leukemia expresses a nucleophosmin-retinoic acid receptor fusion. *Blood*. 1996;87(3):882-6.
- Rego EM, Jácomo RH. Epidemiology and treatment of acute promyelocytic leukemia in latin america. *Mediterr J Hematol Infect Dis*. 2011;3(1):e2011049
- Rego EM, Kim HT, Ruiz-Argüelles GJ, Undurraga MS, Uriarte Mdel R, Sanz MA, et al. Improving acute promyelocytic leukemia (APL) outcome in developing countries through networking, results of the International Consortium on APL. *Blood*. 2013 Mar 14;121(11):1935-43.
- Ruiz-Argüelles, G.J. (1997) Promyelocytic leukaemia in Mexican mestizos [letter]. *Blood*, 89, 348-349. PMID:8978313

Sanz MA, Lo-Coco F, Martin G, et al. Definition of relapse risk and role of nonanthracycline drugs for consolidation in patients with acute promyelocytic leukemia: a joint study of the PETHEMA and GIMEMA cooperative groups. *Blood*. 2000;96:1247–53.

Sanz MA, Grimwade D, Tallman MS, et al. Management of acute promyelocytic leukemia: recommendations from an expert panel on behalf of the European LeukemiaNet. *Blood*. 2009;113:1875–91. 113.

Sanz MA, Montesinos P, Kim HT, Ruiz-Argüelles GJ, Undurraga MS, Uriarte MR, et al; IC-APL and PETHEMA and HOVON Groups. All-trans retinoic acid with daunorubicin or idarubicin for risk-adapted treatment of acute promyelocytic leukaemia: a matched-pair analysis of the PETHEMA LPA-2005 and IC-APL studies. *Ann Hematol*. 2015 Aug;94(8):1347-56.

Sanz MA, Fenaux P, Tallman MS, Estey EH, Löwenberg B, Lo-Coco F, et al. Management of acute promyelocytic leukemia: updated recommendations from an expert panel of the European LeukemiaNet. *Blood*. 2019 Apr 11;133(15):1630-1643.

Schnittger S, Bacher U, Haferlach C, Kern W, Alpermann T, Haferlach T (2011) Clinical impact of FLT3 mutation load in acute promyelocytic leukemia with t(15;17)/PML-RARA. *Haematologica* 96:1799–1807.

Schuurhuis GJ, Heuser M, Freeman S, Béné MC, Buccisano F, Cloos J, et al. Minimal/measurable residual disease in AML: a consensus document from the European LeukemiaNet MRD Working Party. *Blood*. 2018 Mar 22;131(12):1275-1291.

Segeren C M, Veer M B V. The FAB classification for acute myeloid leukaemia – is it outdated? *Netherlands Journal of Medicine*. 1996; 49: 126-131

Shen ZX, Shi Z Z, Fang J, et al. All-trans retinoic acid/As₂O₃ combination yields a high quality remission and survival in newly diagnosed acute promyelocytic leukemia. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2004; 101:5328-5335.

Silva WFD Jr, Rosa LID, Marquez GL, Rego EM, Rocha V, Velloso EDRP, et al. Real-life Outcomes on Acute Promyelocytic Leukemia in Brazil - Early Deaths Are Still a Problem. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk*. 2019 Feb;19(2):e116-e122

Takahashi H, Watanabe T, Kinoshita A, Yuza Y, Moritake H, Adachi S, et al. High event-free survival rate with minimum-dose-anthracycline treatment in childhood acute promyelocytic leukaemia: a nationwide prospective study by the Japanese Paediatric Leukaemia/Lymphoma Study Group. *Br J Haematol*. 2016 Aug;174(3):437-43.

Testi AM, Biondi A, Lo Coco F, Moleti M L, Giona F, Mandelli F, et al. GIMEMA-AIEOP AIDA protocol for the treatment of newly diagnosed acute primyelocytic leukemia (APL) in children. *Blood*. 2005; 106(2):447-453.

Virani SA, Dent S, Brezden-Masley C, Clarke B, Davis MK, Jassal DS, Johnson C, et al. Canadian Cardiovascular Society Guidelines for Evaluation and Management of Cardiovascular Complications of Cancer Therapy. *Can J Cardiol*. 2016 Jul;32(7):831-41.

Wells RA, Catzavelos C, Kamel-Reid S. Fusion of retinoic acid receptor alpha to NuMA, the nuclear mitotic apparatus protein, by a variant translocation in acute promyelocytic leukaemia. *Nat Genet*. 1997;17(1):109-13.