



FUNDAÇÃO OSWALDO CRUZ
INSTITUTO GONÇALO MONIZ

Programa de Pós-Graduação em Pesquisa Clínica e Translacional

DISSERTAÇÃO DE MESTRADO PROFISSIONAL

**AVALIAÇÃO DE FATORES PROGNÓSTICOS EM PACIENTES PEDIÁTRICOS
COM LEUCEMIA LINFOBLÁSTICA AGUDA DE CÉLULAS T NO ESTADO DA
BAHIA**

ANA MARIA MARINHO DA SILVA

Salvador - Bahia

2023

**FUNDAÇÃO OSWALDO CRUZ
INSTITUTO GONÇALO MONIZ**

Programa de Pós-Graduação em Pesquisa Clínica e Translacional

**AVALIAÇÃO DE FATORES PROGNÓSTICOS EM PACIENTES PEDIÁTRICOS
COM LEUCEMIA LINFOBLÁSTICA AGUDA DE CÉLULAS T NO ESTADO DA
BAHIA**

ANA MARIA MARINHO DA SILVA

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Pesquisa Clínica e Translacional para a obtenção do grau de Mestra.

Orientadora: Profa. Dra. Eugênia Terra Granado

Coorientador: Prof. Dr. Edvan de Queiroz Crusoe

Salvador - Bahia

2023

Ficha Catalográfica elaborada pela Biblioteca do
Instituto Gonçalo Moniz/ FIOCRUZ – Bahia - Salvador

S586a Silva, Ana Maria Marinho da.

Avaliação de fatores prognósticos em pacientes pediátricos com leucemia linfoblástica aguda de células T no Estado da Bahia / Ana Maria Marinho da Silva. _ Salvador, 2023.

132 f.: il.: 30 cm.

Orientadora: Profa. Dra. Eugênia Terra Granado
Coorientador: Prof. Dr. Edvan de Queiroz Crusoe

Dissertação (Mestrado Profissional em Pesquisa Clínica e Translacional) – Instituto Gonçalo Moniz, Fundação Oswaldo Cruz, Salvador, 2023.

1. Leucemia linfoide aguda de células T. 2. Fatores prognósticos. 3. Sobrevida. 4. Doença Residual Mensurável (DRM). 5. Imunofenotipagem. 6. Marcadores imunofenotípicos. I. Título.

CDU 616-006.6

Este documento não substitui o Diploma e o Histórico Escolar de conclusão do Curso.


**“AVALIAÇÃO DE FATORES PROGNÓSTICOS EM PACIENTES PEDIÁTRICOS COM
LEUCEMIA LINFOBLÁSTICA AGUDA DE CÉLULAS T EM CENTROS DE
REFERÊNCIANO ESTADO DA BAHIA”.**

ANA MARIA MARINHO DA SILVA

FOLHA DE APROVAÇÃO

Salvador, 28 de março de 2023.

COMISSÃO EXAMINADORA

 Documento assinado digitalmente
MARIA DO SOCORRO POMBO DE OLIVEIRA
Data: 14/06/2023 10:05:04-0300
Verifique em <https://validar.itl.gov.br>

Dra. Maria do Socorro Pombo de Oliveira
Pesquisador III
INCA

 Documento assinado digitalmente
KARINE ARAUJO DAMASCENO
Data: 13/04/2023 09:10:59-0300
Verifique em <https://validar.itl.gov.br>

Dra. Karine Araújo Damasceno
Pesquisador em Saúde Pública
IGM/FIOCRUZ

 Documento assinado digitalmente
EUGENIA TERRA GRANADO PINA
Data: 13/04/2023 08:20:10-0300
Verifique em <https://validar.itl.gov.br>

Dra. Eugênia Terra Granado
Tecnologista em Saúde Pública
IGM/FIOCRUZ

FONTES DE FINANCIAMENTO

O presente trabalho foi realizado com o apoio da Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior – Brasil (CAPES).

Universidade Aberta do Sistema Único de Saúde – UNASUS.

AGRADECIMENTOS

Gratidão é uma palavra muito poderosa. A realização deste mestrado não é um feito isolado e não começou no momento da seleção. Ele nasceu no campo das ideias, muito antes de se concretizar e quem estava comigo todo o tempo foi Deus, me escutando em pensamentos, portanto, obrigada meu Deus por essa maravilhosa oportunidade, por não apenas mostrar-me os caminhos, mas por guiar-me nas pequenas veredas.

Não existe meio, nem fim sem começo, então o meu mais profundo agradecimento aos meus avós José Felix e Maria Neuza (*in memoriam*) por todos os incentivos educacionais e por fazerem parte das minhas mais doces memórias infantis. À minha adorada mãe, Marilene Tânia, e ao anjo da minha vida - atualmente um verdadeiro anjo -, meu pai, Oswaldo Marinho (*in memoriam*), que foram e são suportes integrais e contínuos, não apenas para realização deste mestrado, mas para todas as conquistas da minha vida. Esta vitória é inteiramente dedicada a vocês.

Agradeço, do fundo do meu coração, à toda minha família: meus irmãos, Marcos, Luís e Paulo; ao meu esposo, Antônio Rigno; à minha filha, Clarinha, que é minha maior força, meu motor impulsionador para ser sempre a minha melhor versão, meu maior presente, meu amor; à minha cunhada Rosana Sousa, sem ela incentivando e literalmente ajudando com toda parte da ABNT, essa realização seria bem mais difícil e árdua; e a Ducilene, por cuidar com tanto amor do meu maior presente. Dissipar angústias e trazer leveza e harmonia são motivos maravilhosos para agradecer, agradecer e agradecer. Obrigada, família!

À minha orientadora, Eugênia, obrigada por me aceitar nesse desafio, por torná-lo cada vez mais interessante, sempre com leveza e praticidade; à Elda, por tanta ajuda e disposição, sem você não haveria análise estatística; à Edvan, por todo direcionamento.

Às minhas colegas de profissão, Jozina, Dolores, Juliana e Teresa que me ajudaram e receberam com tanto carinho e boa vontade durante a coleta de dados, sem vocês não haveria dados a serem analisados.

À minha querida Eny, colega de profissão, que não apenas me deu a chance de ser oncopediatra na Bahia, mas foi um anjo, me ajudando com as assinaturas dos termos de consentimento e assentimento. Obrigada, amiga querida!

Ao Dr. Geraldo e ao Dr. Herbert por toda a disponibilidade em ajudar com as imunofenotipagens.

Meu muito obrigada a todas as instituições participantes - HMG, HEC, HMN -, especialmente ao HAM, exemplo de filantropia e cuidado com o próximo, buscando sempre o

que há de melhor no SUS, por isso é um grande orgulho fazer parte desta grande instituição. Não poderia esquecer de minhas queridas Rose e Renata, que muito me ajudaram a resgatar os prontuários físicos no HAM e no HMG e todos os funcionários que os disponibilizaram.

À toda equipe do mestrado, com um super obrigada a Rachel, que em momentos bem difíceis no início dessa caminhada, em meio a uma Pandemia aterrorizante, soube transmitir força e confiança para que eu pudesse prosseguir. Agradeço, também, à Profa. Dra. Maria Conceição, que soube entender as dificuldades, acolher as solicitações e transformá-las em resoluções que tornaram possível a finalização deste mestrado.

Meu mais profundo agradecimento e respeito a todos os pacientes, por serem sempre fonte de conhecimento e inspiração para novos avanços e melhoria dos tratamentos.

Não poderia deixar de agradecer ao universo por colocar tantas pessoas especiais no meu caminho durante o mestrado e ter me permitido entrar apaixonada pelo meu tema e sair tendo certeza de meu mais puro amor por ele.

Por fim, repito o ensinamento de Confúcio: *“Escolha um trabalho que você ame e não terá que trabalhar um único dia de sua vida”*.

“Sempre parece impossível até que seja feito.”

(Nelson Mandela).

“Ainda que eu falasse as línguas dos homens e dos anjos, e não tivesse amor, seria como o metal que soa ou como o sino que tine. E ainda que tivesse o dom da profecia e conhecesse todos os mistérios e toda ciência, e ainda tivesse toda a fé, de maneira tal que transportasse os montes, e não tivesse amor nada seria.”

(Coríntios 13).

SILVA, Ana Maria Marinho da. **Avaliação de fatores prognósticos em pacientes pediátricos com Leucemia Linfoblástica Aguda de células T no Estado da Bahia**. 2023. 132 f. il. Dissertação (Mestrado Profissional em Pesquisa Clínica e Translacional) – Instituto Gonçalo Moniz, Fundação Oswaldo Cruz, Salvador, 2023.

RESUMO

Introdução: A Leucemia Linfoblástica Aguda de Células T (LLA-T) corresponde a 15% das LLAs da infância. Em países de alta renda, são observadas taxas de sobrevida livre de eventos (SLE) de 80 a 85%, já em países de média e baixa renda, são observadas taxas menores, com sobrevida global (SG) variando, entre 45 a 70%, o que reforça a necessidade de melhoria no tratamento nestes países. Na última década muito conhecimento vem sendo adquirido sobre alterações oncogênicas e expressão de moléculas identificadas por imunofenotipagem nas LLA-T, como biomarcadores prognósticos, embora ainda não haja consenso. Estudos mais recentes têm avançado na consolidação de alterações oncogênicas como biomarcadores de prognóstico. Já a análise de Doença Residual Mensurável (DRM) por Citometria de Fluxo Multiparamétrica (CFM), realizada durante o tratamento, vem se consolidando como melhor fator prognóstico da atualidade. Aspectos clínicos-laboratoriais, como resposta ao tratamento inicial com prednisona (resposta no D8), e hiperleucometria acima de $200 \times 10^9 /L$, também vem sendo discutidos como marcadores de prognóstico. **Objetivo principal:** Avaliar a correlação dos resultados de DRM e sobrevida de pacientes de 0 a 19 anos com LLA-T tratados em centros de referência oncologia pediátrica na Bahia, com características clínico-demográficas, laboratoriais e imunofenotípicas. **Métodos:** Foram estudados 86 pacientes com o diagnóstico de LLA-T, com idade entre 2 e 19 anos, nos 4 Centros de Referência em tratamento de câncer infantil na Bahia, de 2011 a 2020. Foram utilizados esquemas terapêuticos baseados nos Protocolos Berlin-Frankfurt-Muenster (BFM) 2002 e 2009, Protocolo do Grupo Brasileiro de Tratamento de Leucemias na Infância (GBTLI) 99 e Protocolo Recife para Leucemia Linfoblástica Aguda de células T 2011 (RELLA T 2011). Os dados foram obtidos através de busca em prontuários físicos ou eletrônicos. **Resultados:** No período selecionado não foram observados pacientes menores de dois anos, tendo sido encontrados 37 (51,4%) pacientes entre 2 e 9 anos, 27 (37,5%) pacientes entre 10 e 15 anos e 8 (11%) maiores de 15 anos. Com base nos protocolos de tratamento, 18% dos pacientes foram classificados no risco intermediário e 82% no alto risco. As taxas de SG e sobrevida livre de progressão (SLP) em 5 anos foram de 48% e 43,6%. Idade maior que 15 anos e a presença de adenomegalias se mostraram como variáveis independentes para análises de SG. A avaliação de DRM por CFM foi realizada somente a partir de 2014. Ao todo foram avaliados 52 pacientes: meio da indução (D15-19), final da indução (D29-33) ou consolidação da indução (D64-78), sendo analisados, 35, 44 e 24 pacientes, respectivamente. No entanto, somente 16 pacientes foram avaliados nos 3 momentos, o que dificultou as análises estatísticas. Na avaliação dos óbitos foi observado que 26,7% dos pacientes faleceram em remissão, entre os quais a principal causa de óbito foi infecção (91,7%), já 53,3% faleceram com doença ativa e em 20% não foi possível avaliar o *status* da doença. A ausência de adenomegalias ao diagnóstico foi identificada como fator prognóstico com impacto na melhoria da SLP. Nas correlações de desfechos com os marcadores imunofenotípicos, a positividade de CD11b e HLA-DR foi associada a uma menor taxa de SG, por outro lado, a presença do CD8 foi associada a uma melhor SG. **Conclusões:** As avaliações de sobrevida e causas dos óbitos na população estudada indicam a necessidade de melhorias no tratamento, principalmente na terapia de suporte. Foram identificados achados imunofenotípicos com impacto positivo (CD8) e negativo (CD11b e HLA-DR) na sobrevida

global. Tais achados devem ser investigados em trabalhos prospectivos e multicêntricos, pois trata-se de um exame acessível em nosso meio e com possíveis benefícios para a classificação de risco das LLA-T.

Palavras-chave: Leucemia linfóide aguda de células T. Fatores prognósticos. Sobrevida. Doença Residual Mensurável (DRM). Imunofenotipagem. Marcadores imunofenotípicos.

SILVA, Ana Maria Marinho da. **Evaluation of prognostic factors in pediatric patients with acute lymphoblastic leukemia of t-cells in reference centers in the state of Bahia.** 2023. 132 f. il. Dissertação (Mestrado Profissional em Pesquisa Clínica e Translacional) – Instituto Gonçalo Moniz, Fundação Oswaldo Cruz, Salvador, 2023.

ABSTRACT

Introduction: T-Cell Acute Lymphoblastic Leukemia (T-ALL) accounts for 15% of childhood ALL. In high-income countries, event free survival (EFS) rates of 80-85% are observed, while in middle and low-income countries, lower rates are observed, with overall survival (OS) ranging from 45 to 70%, which reinforces the need for improvement in treatment in these countries. In the last decade, much knowledge has been acquired about oncogenetic alterations and expression of molecules identified by immunophenotyping in T-ALL, but there is currently no consensus on the use of this information as prognostic biomarkers. On the other hand, the analysis of Measurable Residual Disease (MRD) by Multiparametric Flow Cytometry (CFM) has been consolidated as the best prognostic factor nowadays. **Objective:** To evaluate the correlation of MRD results and survival of patients aged 0 to 19 years with T-ALL treated at reference pediatric oncology centers in Bahia, with clinical-demographic, laboratory and immunophenotypic characteristics. **Methods:** We studied 86 patients diagnosed with ALL-T, aged between 2 and 19 years old, at the 4 Reference Centers specialized in the treatment of childhood cancer in Bahia, from 2011 to 2020. Therapeutic regimens were used, based on the Berlin-Frankfurt-Muenster (BFM) 2002 and 2009, on the Protocol of the Brazilian Group for the Treatment of Leukemias in Childhood (GBTLI) 99 and on the Recife Protocol for T-cell Acute Lymphoblastic Leukemia 2011 (RELLA T LLA 2011). Data were obtained by searching physical or electronic medical records. **Results:** In the selected period, no patients younger than two years old were observed, with 37 (51.4%) patients between 2 and 9 years old, 27 (37.5%) patients between 10 and 15 years old, and 8 (11%) over 15 years old. Based on treatment protocols, 18% of patients were classified as intermediate risk and 82% as high risk. The 5-year OS and progression-free survival (PFS) rates were 48% and 43.6%. Age greater than 15 years and the presence of enlarged lymph nodes were independent variables for OS analyses. DRM assessment by CFM was performed only from 2014 onwards, with no linearity. A total of 52 patients were evaluated at the following times: mid-induction (D15-19), end of induction (D29-33) or consolidation of induction (D64-78), with 35, 44 and 24 patients being analyzed, respectively. However, only 16 patients were evaluated in the 3 moments, which made statistical analysis difficult. In the evaluation of the deaths, it was observed that 26.7% of the patients died in remission, among which the main cause of death was infection (91.7%), while 53.3% died with active disease and in 20% it was not possible to assess disease status. The absence of enlarged lymph nodes at diagnosis was identified as a good prognostic factor with an impact on PFS. In the correlations of outcomes with immunophenotypic markers, positivity for CD11b and HLA-DR was associated with a lower rate of OS, on the other hand, the presence of CD8 was associated with a better OS. **Conclusions:** The evaluations of survival and causes of death in the evaluated population indicate the need for improvements in treatment, especially in clinical support of patients treated in Bahia, which suggests a Brazilian need to be investigated. Immunophenotypic findings with positive (CD8) and negative (CD11b and HLADR) impacts on overall survival were identified. Such findings should be investigated in prospective and multicenter studies, as this is an accessible test in our environment, with possible benefits for the risk classification of T-ALL.

Keywords: Acute T-cell Lymphoid Leukemia. Prognostic factors. Survival. Measurable Residual Disease (MRD). Immunophenotyping; Immunophenotypic markers.

LISTA DE FIGURAS

| | | |
|--------------------|---|----|
| Figura 2.2 | Estágios Iniciais da Timopoiese Humana. | 24 |
| Figura 2.3a | Leucemia Linfoblástica Aguda de células precursoras B. | 26 |
| Figura 2.3b | Leucemia Linfoblástica Aguda de células T. | 27 |
| Figura 2.5a | Frequência de alterações genômicas recorrentes na LLA - Frequências em %. | 30 |
| Figura 2.5b | Frequências de ativação de vias de sinalização na LLA-T LLA - Frequências em %. | 32 |
| Figura 2.7 | Resumo em linhas gerais do tratamento de primeira linha de LLA-T | 36 |
| Figura 5.1 | Fluxograma do Estudo. | 50 |
| Figura 5.2a | Curva de Kaplan Meir para SLP (esquerda) e SG (direita) da coorte total de acordo com a faixa etária. | 59 |
| Figura 5.2b | Curva de Kaplan Meir para SLP (esquerda) e SG (direita) da coorte total de acordo com a Leucometria. | 59 |
| Figura 5.2c | Curva de Kaplan Meir para SLP (esquerda) e SG (direita) da coorte total de acordo com a presença de adenomegalias. | 59 |
| Figura 5.3a | Curva de Kaplan Meir para SLP (esquerda) e SG (direita) da coorte total e de acordo com a presença de blastos em Sangue Periférico no D8 do tratamento. | 61 |
| Figura 5.3b | Curva de Kaplan Meir para SLP (esquerda) e SG (direita) da coorte total e de acordo com a avaliação do D 64-78. | 61 |
| Figura 5.3c | Curva de Kaplan Meir para SLP (esquerda) e SG (direita) da coorte total e de acordo com o protocolo de tratamento utilizado. | 63 |
| Figura 5.3d | Curva de Kaplan Meir para SLP (esquerda) e SG (direita) da coorte total e de acordo com o risco de recidiva. SLP | 63 |
| Figura 5.5a | Curva de Kaplan Meir para SG de acordo com o marcador imunofenotípico CD8. | 70 |
| Figura 5.5b | Curva de Kaplan Meir para SG de acordo com o marcador imunofenotípico HLA-DR | 71 |
| Figura 5.5c | Curva de Kaplan Meir para SG de acordo com o marcador imunofenotípico CD1a | 71 |

LISTA DE TABELAS

| | | |
|----------------------|--|----|
| Tabela 2.4.1a | LLA-T (CD3+ citoplasmático ou de membrana) | 28 |
| Tabela 2.4.1b | Classificação Imunológica da LLA-T de acordo com a proposta EGIL | 28 |
| Tabela 2.4.2a | Classificação WHO para tumores hematolinfóides, 5ª edição. Neoplasia de células T precursoras | 29 |
| Tabela 2.5 | Vias alteradas, genes e suas frequências em LLA-T na infância | 32 |
| Tabela 4.3a | Painel de anticorpos monoclonais utilizados na realização de diagnóstico das leucemias agudas | 42 |
| Tabela 4.3b | Painel de anticorpos monoclonais utilizados para avaliação inicial de LLA-T e de DRM em pacientes com LLA-T | 43 |
| Tabela 4.3c | Painel de triagem de anticorpos monoclonais utilizados na realização de diagnóstico inicial das leucemias agudas | 43 |
| Tabela 4.3d | Painel de anticorpos monoclonais utilizados para avaliação inicial de LLA-T e de DRM em pacientes com LLA-T | 44 |
| Tabela 5.1a | Características clínico-demográficas e laboratoriais dos pacientes com LLA-T | 51 |
| Tabela 5.1b | Características clínico-demográficas e laboratoriais avaliadas de acordo com o hospital de tratamento | 53 |
| Tabela 5.2a | Características clínico-demográficas e laboratoriais avaliados quanto à SLP em pacientes LLA-T pediátricos | 55 |
| Tabela 5.2b | Características clínico-demográficas e laboratoriais avaliadas quanto à SG em pacientes LLA-T pediátricos | 57 |
| Tabela 5.2c | Análise Multivariada de SG com inclusão das variáveis idade x sexo x leucometria x adenomegalia | 60 |
| Tabela 5.4 | Avaliação dos óbitos por infecção em paciente com doença em atividade ou em remissão | 64 |
| Tabela 5.5a | Características clínico-demográficas e laboratoriais avaliadas de acordo com a classificação WHO para LLA-T | 66 |
| Tabela 5.5b | Características clínico-demográficas e laboratoriais, avaliadas de acordo com a classificação EGIL para LLA-T | 67 |
| Tabela 5.5c | Avaliação de SG de acordo com marcadores imunofenotípicos | 69 |

LISTA DE ABREVIATURA E SIGLAS

| | |
|-------------------------|---|
| AR | Alto Risco |
| BFM 2002 | Protocolo Berlin - Frankfurt - Muenster do Ano 2002 |
| BFM 2009 CD cCD3 | Protocolo Berlin - Frankfurt - Muenster do Ano 2009 <i>Cluster of differentiation</i> (grupamento de diferenciação) CD3 intracitoplasmático |
| Cel | Células |
| CFM | Citometria de fluxo multiparamétrica |
| D8 | 8º Dia do Tratamento |
| DFCI | Dana-Farber Cancer Institute (Instituto de Câncer Dana-Faber) |
| DN | Duplo negativo |
| DP | Duplo positivo |
| DRM | Doença Residual Mensurável |
| EGIL | <i>European Group for Immunological Characterization of Leukemias</i> (Grupo Europeu de Caracterização Imunológica das Leucemias) |
| ETP | <i>Early thymic precursor</i> (precursor tímico precoce) |
| GBTLI 99 | Protocolo do Grupo Brasileiro De Tratamento de Leucemias da Infância, Ano 1999 |
| HAM | Hospital Aristides Maltez |
| HEC | Hospital Estadual da Criança |
| HLA-DR | <i>Human leucocitary antigen-DR</i> (antígeno leucocitário humano-DR) |
| HMG | Hospital Martagão Gesteira |
| HMN | Hospital Manoel Novaes |
| HOX11:TLX1 | <i>T cell leukemia homebox 1</i> |
| HOX11L2:TLX3 | <i>T cell leukemia homebox 3</i> |
| IC95% | Intervalo de Confiança 95% |
| INCA | Instituto Nacional de Câncer |
| IT | Intra-tecal |
| LDH | Desidrogenase Láctica Sérica |
| LLA | Leucemias Linfoblásticas Agudas |
| LLAcpB | Leucemia Linfoblástica Aguda de Células Precursoras B |
| LLA-T | Leucemia Linfoblástica Aguda de Células T |

| | |
|----------------|---|
| LNH-T | Linfoma Não Hodgkin de células T |
| mCD3 | CD3 de membrana |
| MO | Medula Óssea |
| MTX | Metotrexato |
| n | Números |
| NEG | Negativo |
| NK | <i>natural killer</i> |
| PEG | Peguilada |
| POS | Positivo |
| RI | Risco Intermediário |
| RxT | Radioterapia |
| SEHOP | SEHOP: Sociedad Española de Hematología y Oncología Pediátrica (Sociedade Espanhola de Hematologia e Oncologia Pediatrica) |
| PETHEMA | PETHEMA: Programa para el estudio de la Terapéutica en Hemopatía Maligna (Programa para o estudo de terapêutica em hematopatia maligna) |
| SG | Sobrevida Global |
| SLP | Sobrevida Livre de Progressão |
| SNC | Sistema Nervoso Central |
| SP | Sangue Periférico |
| TAL1 | T-cell acute lymphocytic leukemia-derived sequence-1 |
| SUS | Sistema Único de Saúde |
| TCTH | Transplante de Células Tronco Hematopoiéticas |
| TCR | T-cell receptor (receptor de célula T) |
| TdT | Desoxinucleotidil-transferase terminal |
| TLX3 | T Cell Leucemia Homeobox |
| VCR | Vincristina |
| WHO | <i>World Health Organization</i> (Organização Mundial da Saúde) |

SUMÁRIO

| | |
|---|----|
| 1 INTRODUÇÃO | 18 |
| 2 REVISÃO DE LITERATURA | 22 |
| 2.1 HISTÓRICO | 22 |
| 2.2 ONTOGENIA DE CÉLULAS T | 23 |
| 2.3 EXPRESSÃO DE MARCADORES AVALIADOS ATRAVÉS DE IMUNOFENOTIPAGEM..... | 26 |
| 2.4 CLASSIFICAÇÃO DAS LLA-T | 28 |
| 2.4.1 Classificação EGIL | 28 |
| 2.4.2 Classificação WHO (OMS- Organização Mundial de Saúde)..... | 29 |
| 2.5 Alterações Citogenético-Moleculares..... | 30 |
| 2.6. DOENÇA RESIDUAL MENSURÁVEL (DRM) AVALIADA POR CITOMETRIA DE FLUXO MULTIPARAMÉTRICA (CFM). | 35 |
| 2.7. TRATAMENTO DAS LLA-T | 37 |
| 3. OBJETIVOS | 40 |
| 3.1 OBJETIVO PRINCIPAL..... | 40 |
| 3.2 OBJETIVOS SECUNDÁRIOS | 40 |
| 3.3 HIPÓTESES | 40 |
| 4 METODOLOGIA | 41 |
| 4.1 DESENHO DO ESTUDO | 41 |
| 4.2 PARTICIPANTES DA PESQUISA..... | 41 |
| 4.3 PROTOCOLOS UTILIZADOS NO ESTUDO (DESCRITOS EM MAIORES DETALHES NO APÊNDICE E) | 41 |
| 4.4 DIAGNÓSTICO DE LLA-T | 42 |
| 4.4.1 IMUNOFENOTIPAGEM..... | 42 |
| 4.5 AVALIAÇÃO DOS EXAMES DE IMUNOFENOTIPAGEM | 46 |
| 4.6 COLETA DE DADOS NO PRONTUÁRIO | 47 |
| 4.7 AVALIAÇÃO DE RESPOSTA AO TRATAMENTO QUIMIOTERÁPICO DE INDUÇÃO | 47 |
| 4.8 AVALIAÇÃO DE RESPOSTA À PREDNISONA..... | 47 |
| 4.9 AVALIAÇÃO DE DRM | 47 |
| 4.10 AVALIAÇÃO DE ENVOLVIMENTO DE SISTEMA NERVOSO CENTRAL (SNC) .. | 48 |
| 4.11 AVALIAÇÃO DE ENVOLVIMENTO DE OUTROS ÓRGÃOS | 48 |

| | |
|--|------------|
| 4.12 AVALIAÇÃO DE RESPOSTA..... | 48 |
| 4.13 AVALIAÇÃO DE SOBREVIDA LIVRE DE PROGRESSÃO (SLP)..... | 49 |
| 4.14 SOBREVIDA GLOBAL (SG)..... | 49 |
| 4.15 CRITÉRIOS DE INCLUSÃO | 49 |
| 4.16 CRITÉRIO DE EXCLUSÃO | 49 |
| 4.17 ANÁLISES ESTATÍSTICAS | 49 |
| 4.18 ASPECTOS ÉTICOS | 50 |
| 5 RESULTADOS..... | 51 |
| 5.1 CARACTERÍSTICAS CLÍNICO-DEMOGRÁFICAS DOS PACIENTES INCLUÍDOS NO ESTUDO..... | 51 |
| 5.2 ANÁLISES DE SOBREVIDA PARA CARACTERÍSTICAS CLÍNICO- DEMOGRÁFICAS E LABORATORIAIS, AVALIADAS EM 60 MESES | 58 |
| 5.3 ANÁLISES DE SOBREVIDA EM RELAÇÃO A RESPOSTAS TERAPÊUTICAS | 67 |
| 5.4 AVALIAÇÃO DOS ÓBITOS | 71 |
| 5.5 AVALIAÇÕES QUANTO ÀS CLASSIFICAÇÕES E MARCADORES IMUNOFENOTÍPICOS | 72 |
| 5.5.1 Classificações WHO e EGIL..... | 72 |
| 5.5.2 Marcadores Imunofenotípicos | 77 |
| 6 DISCUSSÃO | 82 |
| 7 CONSIDERAÇÕES FINAIS..... | 90 |
| REFERÊNCIAS | 92 |
| ANEXOS | 97 |
| APÊNDICES | 112 |

1 INTRODUÇÃO

A Leucemia Linfoblástica Aguda (LLA) é o câncer mais comum na infância. Ela é classificada através da imunofenotipagem em LLA de células precursoras B (LLAcpB) ou LLA de Células T (LLA-T) (TEACHEY; PUI, 2019).

A LLA-T representa cerca 15% das Leucemias Linfoblásticas Agudas na infância (PUI, et al., 1990; RAETZ, TEACHEY, 2016; BURNS, et al., 2021). O tratamento de LLA-T na faixa etária pediátrica ainda não conseguiu alcançar as excelentes taxas de sobrevida global (SG) e livre de progressão (SLP) das LLAcpB (SCHRAPPE, et al., 2011; PETIT, et al., 2018), mas vem melhorando progressivamente, alcançando uma sobrevida livre de progressão (SLP) superior a 85% (RAETZ; TEACHEY, 2016; LATO, et al., 2021) e apresentando resultados cada vez mais similares aos das LLAcpB (SCHRAPPE, et al., 2011; BURNS, et al., 2021).

As LLA-T apresentam algumas peculiaridades: infiltram mais órgãos, principalmente, sistema nervoso central e mediastino (KARRMAN; JOHANSSON, 2016) tem menor sensibilidade às drogas quimioterápicas tradicionais e maior chance de desenvolver resistência a medicamentos, quando comparadas a LLAcpB, levando a uma maior chance de recidiva e óbito pela doença (COUSTAN-SMITH, et al., 2009; TEACHEY; PUI, 2019; FANG-FANG; YOU; WEN-JUN, 2021). Esses pacientes, historicamente, apresentavam um prognóstico muito desfavorável quando comparados com a LLAcpB, mas com o aumento da intensidade do tratamento guiado por fatores prognósticos, incorporados aos protocolos de tratamento nas últimas duas décadas, isso tem se modificado, melhorando a SG e SLP (RAETZ; TEACHEY, 2016; PUI, et al., 1990; WEI WEI, et al., 2015) e aproximando os desfechos finais entre LLAcpB e LLA-T. Adicionalmente ao aumento da intensidade dos tratamentos para LLA-T, um maior número de indicações e melhorias nos Transplante de Células Tronco Hematopoiéticas (TCTH), tem proporcionado aos pacientes com recidiva, a possibilidade de serem resgatados e alcançarem uma segunda remissão permanente (BURNS, et al., 2021).

Entretanto, um percentual desses pacientes com LLA-T, a despeito de todos os esforços, não responde adequadamente a terapia de indução ou apresentam recidivas precoces (dentro dos dois primeiros anos do diagnóstico). Para esse grupo de pacientes o prognóstico é muito sombrio, com SG inferior a 25% (TAN; BERTULFO; SANDA, 2017), uma vez que novas opções de tratamento de resgate para pacientes com LLA-T são limitadas (TEACHEY; PUI, 2019).

Diferentemente da LLAcpB, na LLA-T não existem bons fatores prognósticos amplamente aceitos e utilizados na prática assistencial, além de haver controvérsias sobre esse

assunto, sejam relacionados aos fatores clínicos, aos subtipos imunofenotípicos, ou às alterações oncogénicas (NOTCH1, FBXW, PTEN, KRAS, NRAS). Os fatores prognósticos com uma maior aceitação são a resposta precoce a corticoterapia (prednisona) e o status de remissão após indução e consolidação da indução, baseado na Doença Residual Mensurável (DRM) (TEMBHARE, et al., 2020; BURNS, et al., 2021; LATO, et al., 2021). No entanto, os momentos mais adequados para essas avaliações ainda geram algumas divergências e nem sempre a DRM está estritamente e diretamente alinhada com os desfechos finais, pois, pacientes com excelente resposta ao tratamento, por avaliação de DRM pós indução e pós consolidação da indução ainda recidivam. Trabalhos recentes vêm demonstrando preocupação em refinar a classificação de risco dos pacientes com LLA-T (PETIT, et al., 2018; VEGA-GARCÍA, et al., 2021). Também vale ressaltar que as técnicas de citometria de fluxo estão validadas como ferramenta para avaliação da DRM, (WEI WEI, et al., 2015, VEGA-GARCIA, et al., 2021) e que seu custo garante maior acessibilidade aos pacientes tratados para LLA-T em países de baixa e média renda (TEMBHARE et al., 2020).

Dessa forma, é necessário entender que historicamente alguns dados clínicos eram relacionados a um pior prognóstico, aqui exemplificados pela hiperleucocitose (principalmente leucócitos acima de $100-200 \times 10^9/L$), acometimento do SNC e idade maior que 15 anos (PUI, et al., 1990, WEI WEI, et al., 2015). No entanto, nas últimas duas décadas a resposta inicial ao corticoide e a mensuração de doença através da DRM (esse sendo o parâmetro mais importante) tem guiado o aumento da intensidade da quimioterapia (SCHRAPPE, et al., 2011; PETIT, et al., 2018; BURNS, et al., 2021), de forma que os demais fatores prognósticos foram se mostrando controversos (BURNS, et al., 2021). Mais recentemente a hiperleucocitose ($\geq 200 \times 10^9/L$) principalmente quando associada a resposta ao corticoide e/ou a DRM, tem sido novamente considerada como um fator de mau prognóstico (PETIT, et al., 2018; TEMBHARE, et al., 2020; VEJA-GARCÍA, et al., 2021). E alguns estudos como do grupo francês FRALLE e espanhol utilizando o protocolo SEHOP-PETHEMA 2013, sugerem que fatores oncogénicos, se associados a DRM, hiperleucocitose e/ou resposta precoce ao corticoide, podem refinar a classificação da LLA-T com impacto no tratamento clínico assistencial (PETIT, et al., 2018; VEJA-GARCÍA, et al., 2021), Entretanto, mais estudos precisam ser realizados nesse contexto para que os fatores oncogénicos sejam realmente incorporados como biomarcadores de prognóstico.

Em contraste com que ocorreu com as LLAcPb, os fatores citogenético-moleculares não foram definitivamente determinados como biomarcadores prognósticos. Mesmo que as vias leucemogênicas específicas da LLA-T tenham sido bastante estudadas e pormenorizadas na

última década ainda não há um consenso da sua utilização como biomarcadores de prognóstico, para serem adotados de forma consistente para classificação de risco no tratamento na LLA-T, de forma que na população infantil, continua não sendo utilizado como fator prognóstico, na prática clínica assistencial (ARBER, et al., 2016; KARRMAN; JOHANSSON, 2016; TEACHEY; PUI, 2019; BARDELLI, et al., 2021).

A imunofenotipagem ao diagnóstico tem sido utilizada como definidora de linhagem leucêmica desde os anos 80, o que foi fundamental para diferenciar a LLAcPb e a LLA-T, pois morfológicamente elas não são distintas. Nesse período os marcadores imunofenotípicos associados a linhagem mieloide como CD13 e CD33 expressos em pacientes com LLA, foram descritos como definidores de prognóstico adverso, tanto em adultos (SOBOL, et al., 1987) como também na faixa etária pediátrica (WIERSMA, et al., 1991). Porém, estudos posteriores não demonstraram associação entre a presença de marcadores mieloides nas leucemias linfoides, com prognóstico (PUI, et al., 1990 e PUI, et al., 1998).

Em 2009, foi feita a caracterização de um novo subtipo de linhagem T, definido em inglês como Early T-cell precursor (ETP) acute lymphoblastic leukemia (ALL), ou ETP-ALL, definido neste trabalho como leucemia linfoblástica aguda de células T precursoras iniciais ou LLA-ETP. Este subtipo se caracteriza imunofenotipicamente pela expressão de CD3, normalmente citoplasmático (cit), e CD7, na maior parte dos casos, CD1a e CD8 negativos e CD5 negativo ou fraco positivo (< 75% de positividade), além da expressão de marcadores imunofenotípicos mieloides e/ou de imaturidade. Esse padrão imunofenotípico foi inicialmente associado a piores desfechos (COUSTAN-SMITH, et al., 2009), a um número maior de recidivas (INUKAI, et al., 2012), e atualmente está principalmente relacionado a falha indutória (BURNS, et al., 2021). Essa caracterização renovou a discussão de que a positividade de marcadores mieloides em linfoblastos da linhagem T, poderia estar relacionada com prognóstico adverso.

Entendendo que a sobrevida dos pacientes com LLA-T melhorou de forma progressiva, nos países de alta renda, quando passou a ser classificada de acordo com risco de recidiva guiada principalmente pela avaliação de resposta terapêutica ao corticoide, e avaliação de DRM após indução e consolidação da indução e teve, então, sua terapêutica intensificada de acordo com o risco de recidiva, seria importante avaliar as respostas terapêuticas em nosso país, tomando como base centros de atendimento especializados em oncologia pediátrica, credenciados pelo SUS. Entender a realidade destes centros, quanto ao acesso e realização efetiva da imunofenotipagem ao diagnóstico, realização de DRM seja na avaliação precoce (D15), após a indução (D29-33) e pós consolidação da indução (D64-78), exames de cariótipo de medula

óssea e biologia molecular (avaliação oncogenética) e suas correlações com respostas terapêuticas e sobrevida global e livre de progressão. Além disso, avaliar, também, outras causas influenciadoras de desfechos finais, como mortalidade não relacionada a recidiva, poderá aventar novos caminhos para melhorar a sobrevida em pacientes pediátricos atendidos em nosso país.

2 REVISÃO DE LITERATURA

2.1 HISTÓRICO

Historicamente a LLA-T é caracterizada por maior frequência no gênero masculino, com médias de idades mais elevadas, altas leucometria, presença de massa mediastinal e um número maior de envolvimento de Sistema Nervoso Central (SNC) (PUI, et al., 1990).

Até o final dos anos 80, as LLA-T na infância eram consideradas uma Leucemia de péssimo prognóstico. Nos anos 90, estudos clássicos, como do St. Jude Children's Research Hospital, hospital pediátrico de referência mundial, já estudava as LLA-T tentando definir fatores de risco precisos e específicos. Nesse período, já se sabia que se tratava de uma patologia bem distinta da LLAcPb e era considerada por si só, um fator de mau prognóstico e que tinha fatores prognósticos distintos da LLAcPb. Também nesse período, foi observado que cerca de 26% das LLA-T não apresentavam anormalidades cromossômicas detectáveis, o que era muito, quando comparadas com a LLAcPb (PUI, et al., 1990).

O estudo do St. Jude Children's Research Hospital elucidava algumas diferenças na avaliação de fatores de risco entre as LLAcPb e T. Confirmava que a LLA-T apresentava maior número de pacientes com idades mais avançadas (maior ou igual a 15 anos) e direcionava para alguns fatores de risco, como cariótipo anormal da célula leucêmica e a presença do CD3 de membrana, avaliado na célula leucêmica, que eram considerados preditivos de um mau prognóstico. Mas esse estudo mostrava também que se os pacientes com alta leucometria, naquela época tida como fator de mau prognóstico, fossem tratados com leucaférese ou exsanguineotransfusão e quimioterapia de alta intensidade, poderiam ter uma redução da população blástica inicial e dessa maneira, neste estudo a hiperleucometria, não foi associada a um pior prognóstico (PUI, et al., 1990).

No início dos anos 90, os primeiros trabalhos, tidos como exceção, que mostravam sobrevida semelhante entre as LLA-T e LLAcPb foram baseados nos protocolos BFM 86 e o do Instituto do Câncer Dana-Faber 85-01. Naquele momento, tais resultados já foram atribuídos a intensificação da terapêutica com dose altas de ciclofosfamida, dexametasona, asparaginase e antraciclínicos (TEACHEY; PUI, 2019).

Diversos estudos realizados entre os anos 90 e 2000 evidenciaram, através da avaliação de DRM, a resposta ao tratamento como um importante fator prognóstico. Tal informação possibilitou a melhoria na definição de prognóstico, intensificando o tratamento dos pacientes que não respondiam de forma satisfatória ao tratamento quimioterápico inicial. Porém, mais

uma vez, os estudos eram mais escassos em pacientes com LLA-T e não existiam dados tão robustos quanto os da LLAcB, não sendo bem conhecidos os momentos estratégicos para coleta de DRM, com base na eliminação das células leucêmicas (PETIT, et al., 2018).

Em análise dos resultados do protocolo do grupo Europeu, AIEOP-BFM-ALL-2000, a avaliação da DRM do D64-78, para a LLA-T, identificada por PCR, quando negativa (o que ocorreu em cerca de 50% dos casos), indicou um excelente prognóstico com a quimioterapia convencional proposta pelo protocolo BFM. Entretanto, pacientes com alta DRM por PCR ($> 10^{-3}$), tiveram um desfecho desfavorável, independente da alta intensidade do tratamento, incluindo transplante halogênico de células tronco hematopoiéticas (SCHRAPPE, et al., 2011).

A expressão de antígenos mieloides, observados através da imunofenotipagem de leucemias linfoblásticas agudas em geral, foi amplamente discutido nos anos 90/2000, sendo ainda hoje um tema controverso, sob determinados aspectos, como a avaliação de LLA-ETP. Alguns estudos demonstraram valor prognóstico dos marcadores imunofenotípicos de linhagem mieloide (WIERSAMA, et al., 1991), porém outros mostraram não haver significância prognóstica na expressão de tais marcadores (PUI, et al., 1990 e PUI, et al., 1998), em LLA. Já no século XXI a descrição do subtipo LLA-ETP, (COUSTAN-SMITH, et al., 2009) traz novamente à tona a discussão do valor prognóstico dos marcadores mieloides, identificando a falha indutória e a resposta mais lenta ao tratamento, com necessidade de intensificação do tratamento após a indução, sendo essas as maiores preocupações em relação a esse tipo específico de LLAT (RAETZ; TEACHEY, 2016; BURNS, et al., 2021).

2.2 ONTOGENIA DE CÉLULAS T

As células progenitoras dos linfócitos T são originárias da medula óssea (MO). Os progenitores de linfócitos T migram da MO para a região córtico-medular do timo. Essas células passam por processos de maturação e seleção, enquanto migram para a região medular tímica, com posterior exportação de linfócitos T maduros para a periferia do sistema imunológico (linfonodos, baço, tecidos linfoides de mucosa e pele), onde ocorrerão as respostas imunes específicas (BHANDoola, et al., 2007; KUMAR; MANSUR, 2008; CONNORS; FARBER, 2018).

Os linfócitos T em desenvolvimento no timo (timócitos) podem ser identificados e classificados de acordo com o perfil de expressão de moléculas, facilitando assim o entendimento do processo de diferenciação. Dessa forma, células progenitoras tímicas podem ser identificadas pela expressão de CD34, as quais inicialmente tem perfil multilinhagem,

ocorrendo em seguida o comprometimento gradual com a linhagem T. Os primeiros progenitores na trajetória gradual de células T, são CD7-, expressando um perfil semelhante a células tronco com capacidade de diferenciação em células linfoides B, mieloides, células Natural Killer (NK), além de linfócitos T. A análise dessas células (tímicas CD34+) também identificou uma subpopulação com potencial para diferenciação em células da linhagem dendrítica plasmocitoide, sugerindo uma via de diferenciação de dendrítica intratímica. A expressão de CD2 definiu estágios de comprometimento com a linhagem T, sendo que a perda da produção de linhagem B foi precedida da perda de produção da linhagem mielóide. Esses dados iniciais são importantes para entender os eventos da diferenciação que levam a formação de linfócitos T, que irão para a periferia (LE, et al., 2020).

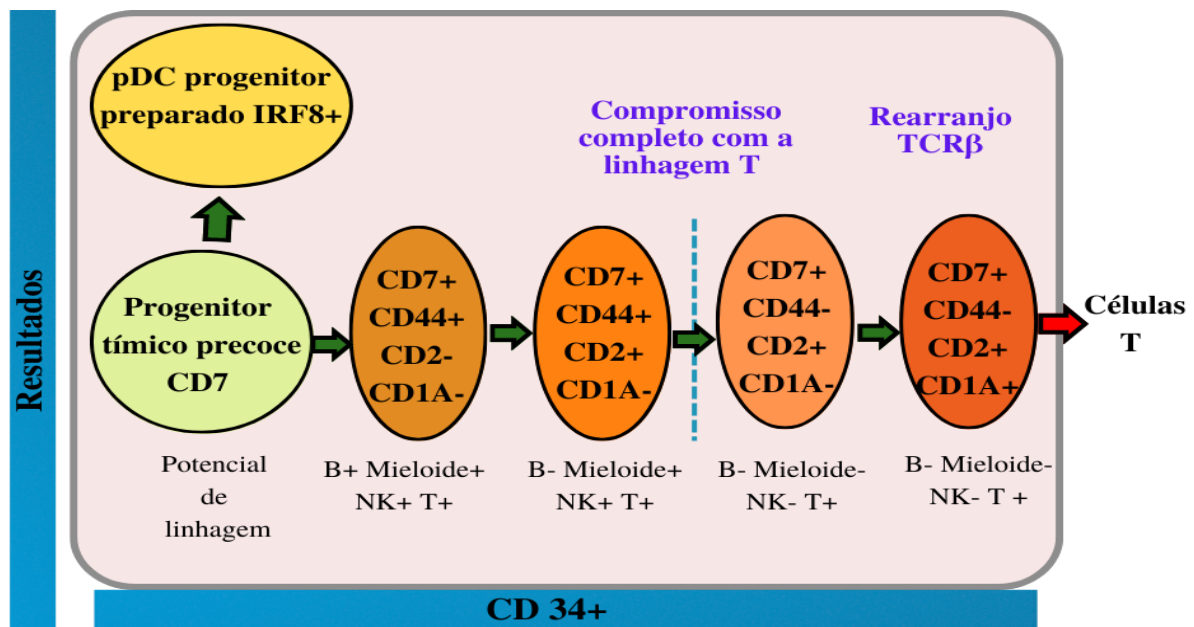


Figura 2.2 - Estágios Iniciais da Timopoiese Humana pCD: Células dendríticas plasmocitoides
Fonte: Adaptação da Autora de LE, *et al.*, (2020).

Os linfócitos T imaturos (Early T cell precursor - ETP), são CD34+, CD7+, CD3 intracitoplasmático + e CD4 e CD8 negativos, denominados duplo-negativos (DN) Nesse estágio, essas células mantêm o potencial multilinhagem, além de potencial para desenvolvimento de linfócitos B e T, tem possibilidade de desenvolvimento em células mieloides e natural killer (NK) (MANSUR, 2008).

Células CD4-CD8- são também denominadas duplo negativas ou DN, englobando os precursores mais imaturos que chegam ao timo, e as células que se diferenciam até o estágio CD4+CD8+, considerados duplos positivos (DP), descrito abaixo. Os precursores linfoides

vindos da MO chegam através da corrente sanguínea, sendo denominados células DN1, elas são encontradas nas proximidades da região córtico-medular do timo. Os precursores linfoides mais imaturos se encontram entre as DN1, incluindo-se as células ETP (NORONHA, 2016, ALLMAN, et al., 2003). As células consideradas verdadeiras ETP, tem alta positividade para c-Kit (CD117), e este se apresenta como importante marcador de progenitores linfóide dentro do subconjunto DN1 (PORRITT, et al., 2004), desta forma a presença do c-Kit no estágio DN1 apresenta um importante potencial de desenvolvimento para linhagem T (ALLMAN, et al., 2003).

O próximo estágio maturativo, as células DN2, já não conseguem se diferenciar em células B, mas mantém o potencial de diferenciação para as células T, células NK e macrófagos, algumas poucas também mantém a diferenciação em mieloide. As células DN2 com altos níveis de expressão de c-KIT (CD117) são denominadas de DN2a, elas seguem sem o comprometimento total com a linhagem T. As células DN2 que diminuem a expressão do CD117, são as DN2b passam a ser completamente comprometidas com a diferenciação T. A positividade do receptor do IL-2 (CD25) e IL-7 (CD127) permite que essas células adquiram identidade de células T (SEO; TANIUCHI, 2016).

No estágio DN3, ocorre a parada da proliferação, e rearranjo ativo nos genes das cadeias β , γ e δ do Receptor de Células T (TCR), dessa forma, esse estágio marca o comprometimento irreversível com a linhagem T (GODFREY, et al., 1994). Nesse ponto ocorre o chamado processo de seleção β , onde os timócitos são testados quanto ao rearranjo produtivo da cadeia β do TCR, através do pareamento com a cadeia pré-T α (que antecede a formação da cadeia α do TCR). Dessa forma, as células DN3 com um rearranjo bem-sucedido da cadeia β do TCR são selecionadas para seguir a diferenciação para o próximo estágio, DN4.

A expressão do receptor pré-TCR na superfície celular, formando um complexo com as moléculas CD3 leva à proliferação celular, à interrupção de rearranjos posteriores da cadeia β e a expressão de CD4 e CD8, se tornando células duplo positivas (CD4⁺CD8⁺ ou DP). As células em DN4 proliferam intensamente, dando origem a altos números de células DP (WACK, et al., 2000). Evoluindo da cadeia pré-T α para cadeia TCR α completamente funcional, teremos o TCR $\alpha\beta$, no DN4. Desta maneira a maioria dos linfócitos T DP produzem TCR $\alpha\beta$.

As células DP, que agora expressam TCR $\alpha\beta$ funcionais em suas membranas, passam pelos eventos de seleção positiva e seleção negativa, gerando células T TCR $\alpha\beta$ ⁺, CD4⁺ ou CD8⁺ simples positivas (SP), as quais alcançam a periferia do sistema imunológico através de vasos sanguíneos localizados na região medular do timo (NORONHA, 2016; SEO; TANIUCHI, 2016; KUMAR; CONNOR; FABER, 2018).

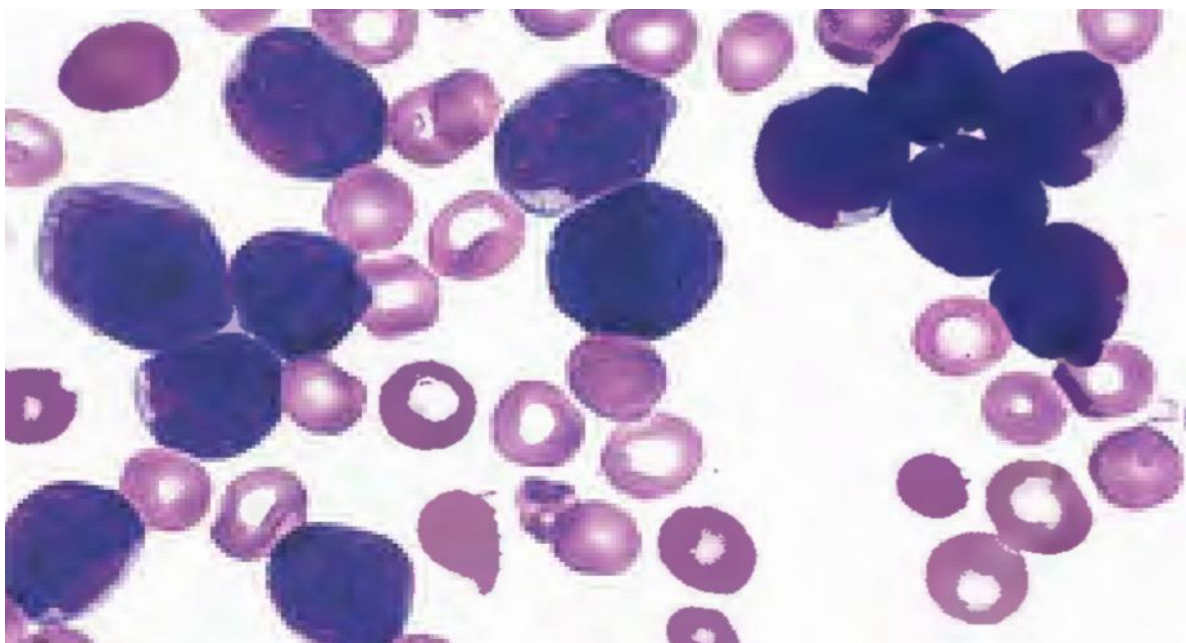
A molécula TCR é um receptor heterodimérico, composto por 2 cadeias peptídicas da superfamília das imunoglobulinas, α e β (95% dos linfócitos T) ou cadeias γ e δ (em torno de 5% dos linfócitos T) (BÉNÉ, 2005). Cada cadeia é composta por uma região constante e uma região variável, as quais possuem segmentos gênicos correspondentes. As cadeias α e δ são compostas pela região constante (C), e pela região variável composta por dois segmentos V e

J, já as cadeias β e γ são formadas pela região constante C e pela região variável composta pelos segmentos V, J e D. Para cadeia α há cerca 70 diferentes regiões V α , 60 J α e um único C α . Para a cadeia β há cerca de 50 V β , com 2 conjuntos compostos por 1 D β , 6-7 J β e 1 C β . A variabilidade das cadeias γ e δ é menor. Dessa forma, explica-se a diversidade de repertório dos linfócitos maduros pela diversidade de recombinações possíveis entre seus segmentos gênicos, além da inclusão e exclusão aleatória de nucleotídeos únicos, levando a uma diversidade potencial de linfócitos T em torno de 10^{16} (MESQUITA JUNIOR, 2010).

Dessa forma, durante a diferenciação intratímica é formado um extenso repertório de linfócitos T com receptores diferentes, que serão essenciais na defesa contra diversos patógenos e controle de células cancerígenas (FOTH, et al., 2021).

2.3 EXPRESSÃO DE MARCADORES AVALIADOS ATRAVÉS DE IMUNOFENOTIPAGEM

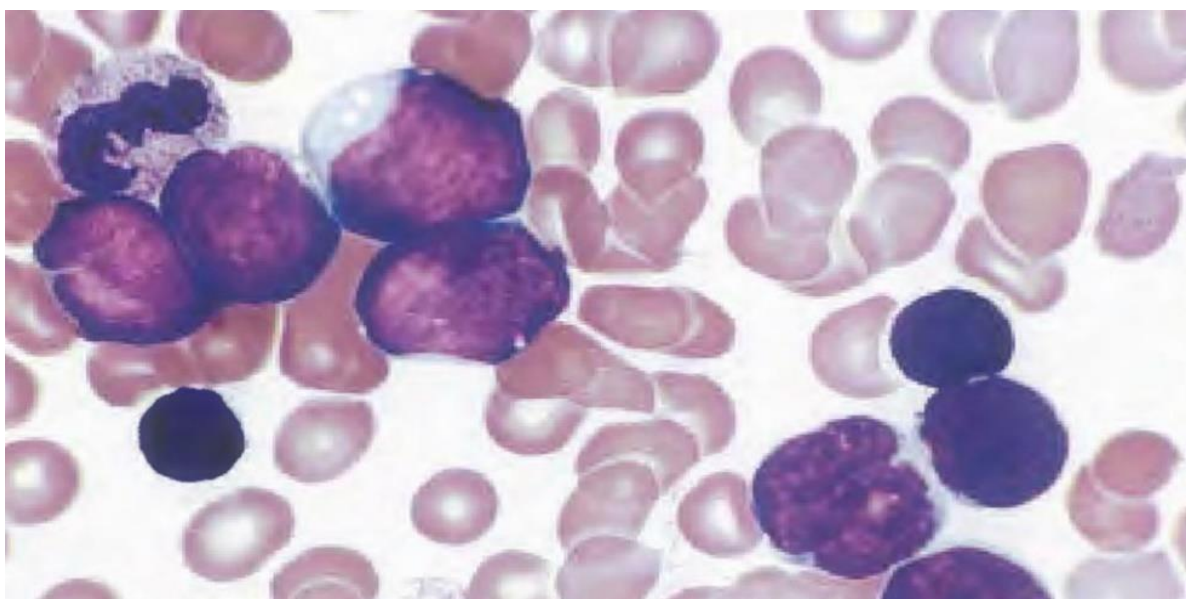
A análise morfológica não é capaz de fazer a diferenciação entre as células da LLAcPb e LLA-T, conforme as figuras 2.3.a e 2.3.b, sendo necessário a avaliação imunofenotípica para esta diferenciação.



*Leucemia Linfoblástica Aguda de células B. Esfregaço de medula óssea mostra inúmeros linfoblastos com alta razão núcleo-citoplasma e variável condensação de cromatina nuclear.

Figura 2.3a - Leucemia Linfoblástica Aguda de células B* -

Fonte: (SWERDLOW, et al., 2017).



*Leucemia Linfoblástica Aguda de células T. Esfregaço de sangue periférico. Os linfoblastos variam do tamanho grande ao pequeno, com alta razão núcleo-citoplasma.

Figura 2.3b - Leucemia Linfoblástica Aguda de células T* -

Fonte: (SWERDLOW, et al., 2017).

Na avaliação imunofenotípica os linfoblastos T são normalmente TdT (Desoxinucleotidil-transferase terminal) positivos, e têm expressões variadas de CD1a, CD2, CD3, CD4, CD5, CD7 e CD8. Os mais frequentes são o CD7 e o CD3, mas apenas o CD3 é considerado linhagem específico. O CD4 e CD8 podem ser coexpressos nos linfoblastos T. O

CD34, CD1a, e CD99, aliados ao TdT ajudam a inferir sobre o precursor ser genuíno da linhagem T. O CD79a pode ser positivo em cerca de 10% dos casos e os marcadores mieloides como CD33 e CD13 podem estar positivos entre 19-32% e o CD10 também pode estar positivo nas células T leucêmicas, sem que isso exclua o diagnóstico de LLA-T ou defina diagnóstico de leucemia de fenótipo misto (SWERDLOW, et al., 2017).

Existe ainda uma discussão sobre o valor prognóstico dos marcadores mieloides em células T leucêmicas. Importantes grupos como o do St. Jude Children's Research Hospital, nos protocolos total XI e XII, não encontraram associação desses marcadores com pior prognóstico, assim como nas pesquisas do Children Oncology Group (COG), também não foi observada tal associação, seja relacionando com a resposta inicial, seja com os desfechos finais (SG e SLP) (NORONHA, 2016).

O CD56, que é um marcador de células NK, mas pode ser encontrado nos blastos de células T, sem descaracterizá-las, porém, seu valor prognóstico ainda não está claramente definido nas LLA-T. O c-Kit (CD117), pode ser positivo na população blástica de alguns casos de LLA-T, sendo correlacionado com mutações em *FLT3* (SWERDLOW, et al., 2017).

2.4 CLASSIFICAÇÃO DAS LLA-T

2.4.1 Classificação EGIL

A classificação Imunológica proposta pelo Grupo Europeu (classificação EGIL) (BÉNÉ, et al., 1995), é uma das mais utilizadas até o presente momento para LLA-T e define a linhagem T pela expressão do CD3 citoplasmático ou medular, e maturidade relacionando com as expressões do CD7, CD2, CD5, CD1a e CD8, como mostrado nas tabelas 2.4.1a e 2.4.1b. A classificação propõe 4 estágios, baseados na maturidade das células T, indo do TI, mais imaturo ao TIV mais maduro (BÉNÉ, et al., 2005).

O estágio mais indiferenciado é o pró-T (ou TI), com positividade para o cCD3 ou mais raramente o mCD3 e apenas a expressão do CD7, todos os demais marcadores negativos. O pré-T (ou TII), que além do cCD3 e CD7 podem expressar CD2 e/ou CD5 e/ou CD8. O estágio T cortical (ou TIII), que pode apresentar marcações variadas, mas se caracteriza por expressar o CD1a e o T maduro (ou TIV) que expressa o mCD3 e é negativo para o CD1a (BÉNÉ, et al., 2005).

Tabela 2.4.1a - LLA-T (CD3+ citoplasmático ou de membrana) *

| | |
|-----------------------------------|----------------------------|
| LLA-T pró T (TI) | CD7+ |
| LLA-T pré T (TII) | CD2+ e/ou CD5+ e/ou CD8+ |
| LLA-T cortical (TII) | CD1a+ |
| LLA-T madura (TIV) | CD3 de membrana +/-CD1a- |
| α/β + LLA T (grupo a) | Anti-TCR α/β + |
| γ/δ + LLA T (grupo b) | Anti-TCR γ/δ + |

*Maioria dos casos são TdT+, HLA-DR-, CD34-, mas esses marcadores não são considerados para o diagnóstico nem para a classificação da LLA-T.

Fonte: Adaptado de (BÉNÉ MC et al. 1995).

Tabela 2.4.1b - Classificação Imunológica da LLA-T de acordo com a proposta EGIL

| | cCD3 | CD7 | CD2, CD5, CD8 | CD1a | CD3+/CD1a- |
|-------|------|-----|---------------|------|------------|
| T-I | + | + | - | - | - |
| T-II | + | + | + | - | - |
| T-III | + | + | + | + | - |
| T-IV | + | + | + | - | + |

Fonte: Adaptado de (BÉNÉ MC et al. 2005).

2.4.2 Classificação WHO (OMS- Organização Mundial de Saúde)

A Classificação WHO, abrange os aspectos morfológicos, imunofenotípicos e de perfil genético, além dos aspectos clínicos das neoplasias hematológicas (SWERDLOW, et al., 2017). As Leucemias/Linfomas Linfoblásticos de células T, são neoplasias malignas caracterizadas pela clonalidade e imaturidade das células T. Essas células normalmente têm um tamanho pequeno ou médio, escasso citoplasma e cromatina moderadamente condensada. Quando ocorre o acometimento de medula óssea e/ou sangue periférico, com a presença de pelo menos 20% de células blásticas, trata-se de leucemia linfoblástica de células T (LLA-T), se o acometimento for primariamente de timo, linfonodos, ou mesmo sítios extranodais, se caracteriza como Linfoma Linfoblástico de células T (LBL-T), o qual pode inclusive ter acometimento medular, porém menor que 20%. Entre as LLA-T, a classificação WHO define um subtipo específico, a Leucemia linfoblástica aguda de células T precursoras (LLA Early T

ou LLA ETP), que pode ser diagnosticada através da imunofenotipagem (descrita logo abaixo) (SWERDLOW, et al., 2017).

Como a morfologia não faz o diagnóstico de linhagem nas leucemias linfoblásticas a imunofenotipagem/imunohistoquímica fará o diagnóstico da linhagem. As LLA/LBL-T expressam em geral a enzima Desoxinucleotidil-transferase terminal (TdT) e apresentam expressões variadas de CD3, CD7, CD5, CD2, CD1a, CD4 e CD8. Os mais comuns, quase invariavelmente presentes são o CD7 e o CD3 citoplasmático (cCD3), sendo este último, o marcador específico de linhagem.

No subtipo LLA ETP, as células blásticas são bem imaturas, vindas da medula óssea para o timo. Essas células clonais (blastematosas) morfologicamente não são distintas das leucemias linfoblásticas agudas, como demonstrado nas figuras 2.3a e 2.3b. Imunofenotipicamente é uma leucemia caracterizada por marcadores bem precoces, expressão de CD7 e cCD3 e mais raramente CD3 de membrana (mCD3), expressão negativa para CD8 e CD1a, frequentemente também negativa para o CD5, mas pode ser positiva em menos de 75% da população blástica. Por definição, precisa ter um ou mais marcadores mieloides positivos, como CD34, CD117, CD13, CD33, CD11b, CD65, porém o MPO tem que necessariamente ser negativo, pois a positividade do MPO, caracteriza as Leucemias de fenótipo misto (T/Mieloide) (ARBER, et al., 2016; SWERDLOW, et al., 2017).

Tabela 2.4.2a - Classificação WHO para tumores hematolinfóides, 5ª edição. Neoplasia de células T precursoras

| Classificação WHO 5ª edição | Classificação WHO 4ª edição |
|---------------------------------------|---|
| Neoplasia de células T Precursora | |
| Leucemias/Linfomas de células T | Leucemias/Linfomas de células T |
| Leucemia/Linfoma de cel. T precursora | Leucemia de célula T precursora |
| Entidade desconsiderada | Leucemia/Linfoma linfoblástico de cel. NK |

*Abreviações: Cel.: célula; WHO: Organização Mundial de Saúde

Fonte: Adaptado de (ALAGGIO et al., 2022)

2.5 ALTERAÇÕES CITOGENÉTICO-MOLECULARES

Os estudos citogenético-moleculares, principalmente com sequenciamento do genoma de alto rendimento, têm sido cada vez mais complexos e extensos em todas as patologias

oncológicas, incluindo as Leucemias. Nas LLA-T, estes estudos têm avançado bastante, mas a correlação prognóstica não é tão clara como nas LLA-cpB (BURNS, et al., 2021).

A LLA-T é caracterizada por um grande número de alterações genômicas relevantes, com 10 a 20 lesões em cada leucemia (SANTIAGO; TRAN, 2021).

O cariótipo anormal é encontrado em cerca 50-70% das LLA-T e as alterações citogenéticas mais comuns nas LLA-T envolvem anormalidades dos loci alfa e delta do TCR na região cromossômica *14q11.2*, o locus beta no *7p35* e o locus gama no *7p14-15* com pares genéticos variados (SWERDLOW, et al., 2017; AIFANTIS; RAETZ; BUONAMICI, 2008). Os genes mais comumente envolvidos são os fatores de transcrição *TLX1* (também conhecido como *HOX11*), no locus *10q24*, em cerca de 7% das crianças e 30% dos adultos, e o *TLX3* (também conhecido como *HOX11L2*) no locus *5q35*, que se apresentam em cerca de 20% das LLA-T pediátricas e 10-15% dos adultos. Outras translocações envolvidas são: *MYC* no *8q24.1*, *TAL1* no locus *1p32*, *LMO1 (RBTN1)* no *11p13*, *LMO2 (RBTN2)* no locus *11p13* e *LYL1* no locus *19p13* (SWERDLOW, et al., 2017; NORONHA, 2016). Também tem outras anormalidades cromossômicas como *KMT2A-MLLT1*, *NUP 214-ABL1*, *PICALM-MLLT10*, *BCL11-TLX3*, *BCL11B-TLX3* 3 o *STILL-TAL1* (NORONHA, 2016). Algumas dessas são compartilhadas entre LLA-B e LLA-T, incluindo os rearranjos *KMT2A* (10-15% das LLA-T), rearranjos *ABL1*, alterações em genes do ciclo celular (*CDKN2A/B*) e reguladores epigenéticos (*CREBBP*) (SANTIAGO; TRAN, 2021).

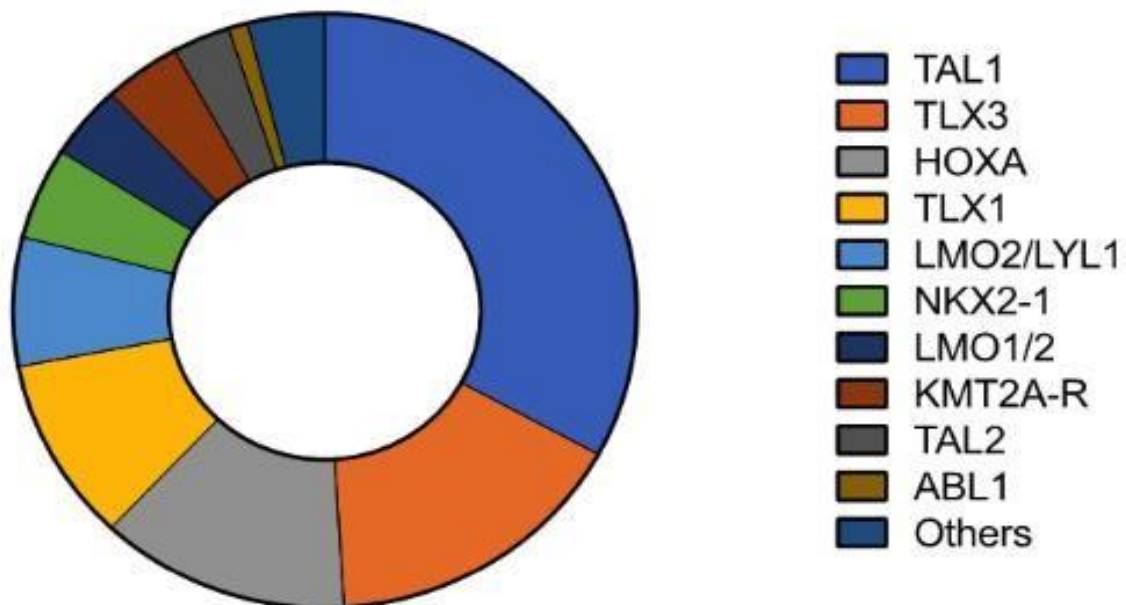


Figura 2.5a - Frequência de alterações genômicas recorrentes na LLA - Frequências em %
Fonte: Adaptado de (SANTIAGO; TRAN, 2021).

Deleções também ocorrem nas LLA-T, sendo a mais importante a del(9p), levando a perda do gene supressor de tumor *CDKN2A* (um inibidor da quinase ciclina dependente CDK4), regulador de ciclo celular (SWERDLOW, et al., 2017, NORONHA, 2016) e vale ressaltar que as deleções no *CDKN2A* e no *CDKN2B*, são altamente prevalentes chegando estar presente em até 70% das LLA-T (SANTIAGO; TRAN, 2021).

A via *NOTCH1* tem se mostrado envolvida na patogênese da LLA-T. Por volta de 50% dos casos têm mutações ativadoras envolvendo domínio PEST, a sequência C-terminal do gene *NOTCH1*, que codifica proteínas críticas para o desenvolvimento inicial das células T (SWERDLOW, et al., 2017; NORONHA, 2016). *NOTCH1* é um receptor transmembrana TM heterodimérico de passagem única que regula genes importantes para a diferenciação celular, proliferação e apoptose (NORONHA, 2016; LARSON GEDMAN et al., 2009). O alvo a jusante ao *NOTCH1* parece ser o *MYC* que contribui para o crescimento da célula neoplásica (SWERDLOW, et al., 2017). Em cerca de 20-30% dos casos, ocorrem mutações em *FBXW7* (NORONHA 2016; SWERDLOW, et al., 2017), que é uma enzima do tipo ubiquinina ligase, que faz parte do complexo proteico SCF (SKP1-Cullin1-F-box) que tem como alvo vários proto-oncogenes, entre eles o *c-MYC*, *c-JUN*, *ciclina E*, além do *NOTCH1* (NORONHA 2016). A degradação das proteínas, produtos do *MYC*, é mediada pelo *FBXW7*, portanto as *LLA-T* com *FBXW7* mutado apresentam altos níveis da proteína *MYC* (SHIRAZ, JEHangIR; AGRAWAL, 2021). Dessa maneira, sendo o *FBXW7* um regulador negativo do *NOTCH1*, mutações em *FBXW7* levariam a um aumento da meia vida das proteínas resultantes da via *NOTCH1*. Já foi demonstrado que mutações no domínio HD do *NOTCH1* (SWERDLOW, et al., 2017) e mutações no *FBXW7* podem acontecer de forma concomitante, na mesma amostra, sugerindo que essas alterações podem ter efeitos sinérgicos na indução da leucemogênese (NORONHA, 2016).

A ativação da via de sinalização foi observada em 65% das crianças e adolescentes com LLA-T, 28% afetando a via PI3K-AKT, 25% a JAK-STAT e 14% a RAS. As mutações da via PI3K-AKT, predominam no subtipo TAL1, já as JAK-STAT e RAS são mais comuns nos grupos TLX1, TLX3 e HOXA (SANTIAGO; TRAN, 2021).

É importante ressaltar que os genes superexpressos nas LLA ETP estão mais associados com doenças clonais mieloides ou de células tronco, como *KIT*, *GATA 2*, *CEBPA*. As mutações apresentadas, também são mais características de leucemias mieloides, como o *FLT3*, *DNMT3A*, *IDH1 e 2*. Já mutações típicas da LLA-T, como *NOTCH1 e CDKN1/2* são encontrados em menor frequência nas LLA-ETP (SWERDLOW, et al., 2017).

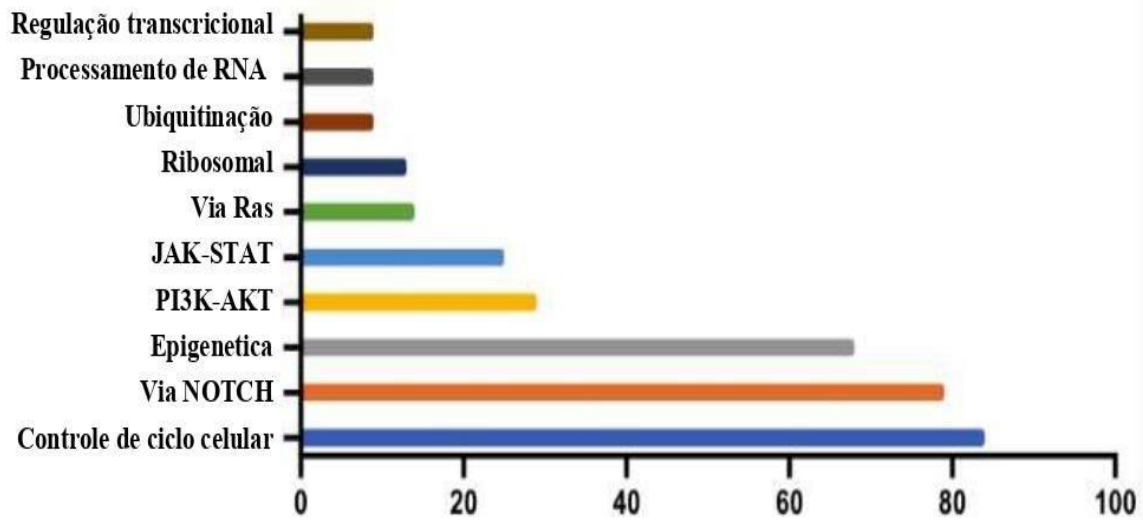


Figura 2.5b - Frequências de ativação de vias de sinalização na LLA-T - Frequência em %
Fonte: Adaptado de SANTIAGO; TRAN, 2021.

Tabela 2.5 - Vias alteradas, genes e suas frequências em LLA-T na infância

| Vias de sinalização | Gene | Frequência(crianças) |
|---------------------------|---|----------------------|
| Via de sinalização NOTCH | <i>NOTCH1</i> <i>FBXW7</i> | 75% ~25% |
| Ciclo celular | <i>CDKN2A/CDKN2B</i> <i>CDKN1B</i> , <i>CCND3</i> , | >70% |
| Gene supressor de tumor | <i>RB1</i> <i>TAL1</i> , <i>TLX1</i> , <i>TLX3</i> , <i>LMO2</i> , <i>LYL1</i> , | |
| Vias de Transcrição | <i>HOXA</i> , <i>NKX2-1</i> , <i>BCL11B</i> and others | >90% |
| Sinalização Intracelular | <i>JAK1</i> , <i>JAK3</i> , <i>STA5B</i> , <i>IL7R</i> , <i>KRAS</i> , <i>NRAS</i> , <i>PTEN</i> , <i>PI3KCA</i> , <i>FLT3</i> , <i>ABL1</i> | >60% |
| Modificações Epigenéticas | <i>DNMT3A</i> , <i>EZH2</i> , <i>TET2</i> , <i>IDH1</i> , <i>IDH2</i> , <i>SUZ12</i> , <i>EP300</i> , <i>MLL2</i> , <i>WHSC1</i> | >35% |
| Função Ribossômica | <i>RPL5</i> , <i>RPL10</i> , <i>RPL22</i> | >10% |
| Transcrição de RNA | mTOR, CNOT3 | ~9% |

Fonte: Adaptado de (SHIRAZ; JEHangIR; AGRAWAL, 2021).

Buscando bases teóricas na população brasileira, encontramos identificadas mutações genéticas, translocações e alterações no número de cópias por meio de sequenciamento de Sanger, RT-PCR, FISH e amplificação de sonda dependente de ligação multiplex (MLPA). As

deleções ou ampliações em pelo menos um gene, foram observadas em 87% dos casos. As alterações genéticas mais frequentes foram *CDKN2A/B del* (71,4%), *NOTCH1mut* (47,6%) e *FBXW7mut* (17%). ETP-ALL teve *FLT3mut* frequente (22,2%) e *SUZ12del* (16,7%) ($p < 0,001$), enquanto *CDKN2A/B del* foram raramente encontrados neste subtipo ($p < 0,001$). A coexistência de dois grupos de LLA-T com *NOTCH1mut/IL7Rmut*, e com *TLX3/SUZ12del/*

NF1del/IL7Rmut, foram caracterizadas estatisticamente significantes ($p < 0,05$), mas apenas *STIL-TAL1* (pOS 47,5%) e *NOTCH1WT/FBXW7WT* (pOS 55,3%) se confirmaram como preditores de resultados ruins de LLA-T (NORONHA, et al., 2019).

Epigeneticamente a LLA-T é caracterizada por mudanças de expressão gênica que causam hipometilação em genes supressores de tumor, modificações de histona e padrões de expressão alterados de RNAs não codificantes, entretanto ainda não há padrões genéticos, nem imunofenotípicos que sejam utilizados na assistência médica, como fatores inequívocos relacionados a prognósticos (KARRMAN; JOHANSSON, 2016). Desta forma, segue-se em busca de biomarcadores prognósticos cada vez mais específicos e consistentes para serem utilizados na prática clínica, com o intuito de personalizar cada vez mais o tratamento indicado a cada paciente.

O Grupo de Estudo de Leucemia Linfoblástica Aguda da França (FRALLE), no estudo FRALLE2000T, propôs uma classificação oncogênica, para refinar a classificação de risco das LLA-T, baseados no Grupo de Pesquisa de Leucemia Linfoblástica Aguda em Adultos (GRALL) e em estudos prévios também na pediatria. Os pacientes com mutações *NOTCH1/FBXW7* e *K-RAS/N-RAS* e *PTEN* não mutados seriam de baixo risco oncogênico para recidiva, enquanto aqueles pacientes com *NOTCH1/FBXW7* não mutados e *K-RAS/N-RAS* e *PTEN* com mutações ou *NOTCH1/FBXW7* e *K-RAS/N-RAS* e *PTEN*, ambos mutados foram classificadas como de alto risco oncogênico para recidiva (PETIT, et al., 2018).

Esse artigo evidenciou significância para os riscos genéticos acima descritos, principalmente quando associados a leucometria maior ou igual a $200 \times 10^9 /L$ e DRM pós indução maior ou igual a 10^{-4} , conseguindo resumir a população estudada em 3 riscos clínicos: Baixo risco que correspondeu a pacientes baixo risco oncogênico de recidiva, associado com contagem de leucócitos menor $200 \times 10^9 /L$ no diagnóstico e DRM pós indução $< 10^{-4}$, levando a ICR (Incidência Cumulativa de Recidiva) e DLP (Doença Livre de Progressão) de 5 anos em 1,7% (IC 95%, 0-5,1) e 98,3% (IC 95%, 95,0-100), respectivamente. O grupo clínico de alto risco combinou pacientes com alto risco oncogênico associado com DRM pós indução $\geq 10^{-4}$, (independentemente da contagem de leucócitos ao diagnóstico) ou pacientes com contagem de leucócitos maior ou igual a $200 \times 10^9 /L$ associado a alto risco oncogênico de recidiva

(independentemente do status DRM), levando a uma ICR e DLP de 5 anos de 37,7% (IC 95%, 25,3-50,1) e 57,3% (IC 95%, 45,9-71,6), respectivamente. O grupo clínico de risco intermediário incluiu todos os outros pacientes, com ICR e DLP de 5 anos de 29,1% (IC 95%, 18,3-39,7) e 70,9% (IC 95%, 61,0-82,5), respectivamente. A classificação dividiu os pacientes em subgrupos aproximadamente iguais (30% de baixo risco, 33% de risco intermediário e 37% de alto risco) (PETIT, et al., 2018).

Na avaliação posterior em protocolos espanhóis, SHOP-2005 e SEHOP-PETHEMA2013, a classificação FRALLE, permitiu identificar diferentes subgrupos com resultados estatisticamente diferentes, inclusive demonstrando no SEHOP-PETHEMA-2013 um subgrupo de muito baixo risco de recidiva, mas os resultados diferiram entre os dois protocolos espanhóis, sugerindo que o impacto oncogénico depende do tratamento (VEGA-GARCÍA, et al., 2021). Já os resultados dos protocolos DFCI ALL 05-001 e 11-001 (Protocolos para LLA do Departamento de Oncologia Pediátrica, do Dana-Farber Cancer Institute (DFCI), DFCI 05-001 e DFCI 11-001, entre os anos 2005-2011 e 2012-2015, respectivamente), demonstram que não houve diferenças estatísticas nos desfechos finais, quando pacientes com LLA-T foram analisados segundo a classificação FRALLE, esse estudo demonstrou como fatores de risco de mau prognóstico, estatisticamente significativo o subtipo imunofenotípico ETP, DRM positiva ($\geq 10^{-4}$) pós indução e mutação da via PI3K, que historicamente está ligada a resistência ao uso da corticoterapia (BURNS, et al., 2021).

Segue-se em busca de biomarcadores prognósticos cada vez mais específicos, para que se possa refinar a classificação de risco das LLA-T, mas até o momento nada superou a classificação de risco por DRM e o impacto prognóstico das alterações genética das LLA-T permanecem controverso. (SANTIAGO; TRAN, 2021).

No Brasil e na Bahia, dados sobre LLA-T, principalmente na população pediátrica, são escassos, este estudo buscou avaliar essa população, suas características clínico-demográficas, laboratoriais e os seus desfechos baseados em respostas terapêuticas e possíveis fatores prognósticos relevantes.

2.6. DOENÇA RESIDUAL MENSURÁVEL (DRM) AVALIADA POR CITOMETRIA DE FLUXO MULTIPARAMÉTRICA (CFM).

DRM é o termo utilizado para designar a população de células leucêmicas sobreviventes ao tratamento utilizado (quimioterapia, imunoterapia e radioterapia), que podem dar origem a recidiva da leucemia (KRUSE, et al., 2020). Atualmente existem algumas formas de avaliação

de DRM, como reação em cadeia da polimerase (PCR), reação em cadeia da polimerase quantitativa em tempo real (RT-qPCR), sequenciamento de próxima geração (NGS) e análise por citometria de fluxo multiparamétrica (CFM) (KRUSE, et al., 2020).

Em países de baixa e média renda, a utilização de PCR, RT-qPCR e NGS, se deparam com altos custos (KRUSE, et al., 2020; TEMBHARE, et al., 2020), além de necessidade de capacitação de mão de obra para realização desses exames, muitas vezes com metodologia demorada e trabalhosa e necessidade de padronização extensa (TEM TEMBHARE, et al., 2020). A avaliação de DRM por RT-qPCR para clonalidade de imunoglobulinas e receptores de células T (TCR) é considerada o padrão ouro (VEJA-GARCIA, et al, 2021), mas seu custo inviabiliza sua utilização como rotina na prática assistencial, nos países de baixa e média renda (TEMBHARE, et al., 2020). Por outro lado, a realização da DRM por CFM, tem um custo mais acessível (TEMBHARE, et al., 2020) e está disponível em nosso país para a população atendida pelo SUS, em praticamente todo o território brasileiro.

A CFM, utilizando marcação de antígenos de superfície ou intracelulares, consegue diferenciar linfócitos normais de células leucêmicas, seja em medula óssea ou em sangue periférico, realizando desta maneira a detecção de DRM por fenótipo. Para realizar a DRM por CFM, a detecção de células leucêmicas começa com a análise ao diagnóstico, de painéis de marcadores utilizados para a definição dos subtipos leucêmicos (imunofenótipo original). Essas células leucêmicas pré-tratamento exibem diferentes combinações de marcadores celulares, que servem para diferenciá-las de células normais. Identificando essa população, ela será procurada na medula óssea, nos momentos pré-estabelecidos de avaliação durante o tratamento, avaliando dessa maneira a carga tumoral remanescente, caracterizando a avaliação de DRM por CFM (KRUSE, et al.,2020).

Melhorias dos citômetros de fluxo, e esforços para a padronização de protocolos para avaliação de DRM, permitiram a detecção de células leucêmicas em níveis de 10^{-4} e alta concordância com análises de DRM por RT-PCR (KRUSE, et al.,2020).

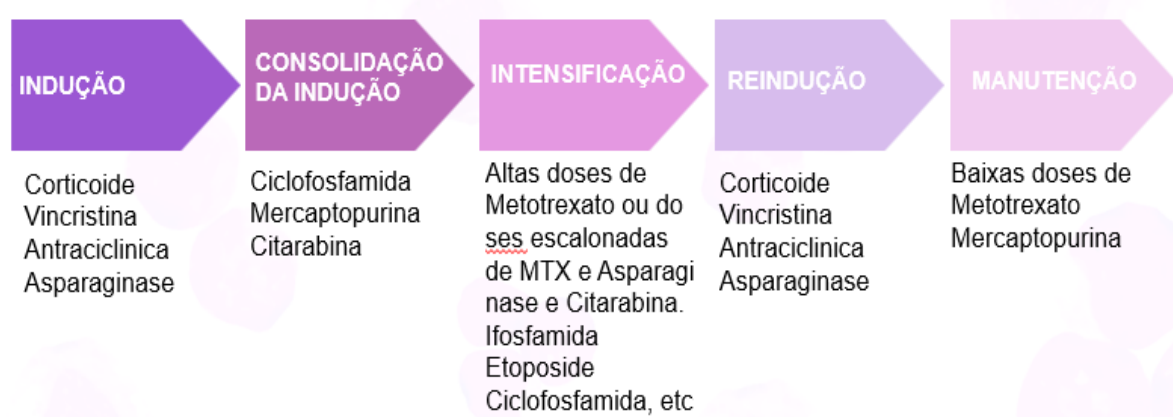
A avaliação de DRM por CFM com base no imunofenótipo associado à leucemia, também pode e é utilizada para estratificação de risco e fornece identificação confiável, tanto para pacientes com LLA-T quanto para LLA-cpB (TEMBHARE, et al., 2020; VEJA-GARCIA, et al, 2021). Ainda a seu favor, a avaliação de DRM por CFM, tem um tempo de resposta muito baixo, tornando-o adequado para decisões terapêuticas rápidas, podendo ser facilmente adaptável na prática clínica-assistencial de rotina para o monitoramento da LLA-T (TEMBHARE, et al., 2020). Em estudo realizado recentemente na Dinamarca, a avaliação de DRM por CFM, em pacientes que não conseguiram marcador de PCR adequado (cerca de 10%),

mostrou que esse método fornece previsão de risco confiável para LLA-T (MODVIG, et al., 2020).

2.7. TRATAMENTO DAS LLA-T

Na última década ficou bem definido o conceito de que a LLA-T surge do acúmulo de lesões genéticas durante o desenvolvimento das células T no timo, resultando na interrupção da diferenciação, e proliferação aberrante de progenitores imaturos (CORDO, et al.; 2020). No entanto, os melhores resultados na SG e SLP, foram alcançados baseando-se o tratamento na estratificação de risco, utilizando-se principalmente DRM pós indução (DRM D33) e pós consolidação da indução (DRM D78) (PETIT, et al., 2018; CORDO, et al., 2020; BURNS, et al., 2021).

O regime terapêutico de primeira linha utiliza quimioterapia convencional, e tem sua intensidade baseada no risco de recidiva. Este é definido através da resposta inicial ao uso de corticoide, através da contagem do número de linfoblastos no sangue periférico (SP) no 8º dia da indução, e pela avaliação de DRM no D33 e D78. Esse regime terapêutico consiste principalmente em esteróides (dexametasona e/ou prednisona), agentes desestabilizadores de microtúbulos (vincristina), agentes alquilantes (ciclofosfamida e ou ifosfamida), antraciclinas (doxorubicina e/ou daunorrubicina), antimetabólitos (metotrexato), análogos de nucleosídeos (6-mercaptopurina, tioguanina e citarabina), enzimas hidrolisantes (L-asparaginase) (CORDO et al.; 2020). As doses desses quimioterápicos são escalonadas de acordo com o racional de cada protocolo, sempre baseado no risco de recidiva, definido através da resposta ao tratamento.



*Abreviação: MTX=metotrexato.

Figura: 2.7 - Resumo em linhas gerais do tratamento de primeira linha da LLA-T

Fonte: Elaborado pela autora

A incorporação de agentes de terapia alvo, ainda não é uma realidade no tratamento clínico dos pacientes com LLA-T (CORDO, et al., 2020; TEACHEY; O'CONNOR, 2020), mas a intensificação de protocolos direcionados para o tratamento de LLA-T resultou em importantes melhorias nas sobrevidas desses pacientes. Na LLA-T, já está definido que não é possível retirar o antracíclico da indução, pois vários estudos como UKALL 2003, CCG 1952 e CCG 1991, mostraram resultados piores quando pacientes eram tratados na indução com esquema de 3 drogas (vincristina, corticoide e asparaginase), sem os antraciclínicos, portanto, na LLA-T a indução clássica com 4 drogas é mantida, mesmo para pacientes classificados como risco padrão (TEACHEY; O'CONNOR, 2020; LATO. et al.,2021).

Os regimes intensivos de consolidação da indução, utilizando ciclofosfamida e asparaginase, mostraram-se superiores em pacientes com LLA-T, isso foi demonstrado historicamente pelo BFM 86 e DFCI (Instituto de Câncer Dana-Faber) 85-01 e confirmado por vários estudos posteriores, estando consolidado no tratamento da LLA-T (TEACHEY; O'CONNOR, 2020).

A estratificação de risco por DRM avaliadas principalmente no D33 e D78, são muito importantes para estratificar o risco em padrão, risco intermediário e alto risco (RAETZ; TEACHEY, 2016; TEACHEY; O'CONNOR, 2020; LATO, et al., 2021). Essa estratificação é muito importante para o êxito do tratamento, pois direciona a intensidade do tratamento instituído.

A utilização da dexametasona na indução reduz a incidência de recidiva, entretanto, tem como desvantagem uma maior taxa de toxicidade infecciosa, sendo a infecção fúngica invasiva, uma das mais prevalentes, além de maior frequência de outras intercorrências como necrose avascular da cabeça do fêmur (TEACHEY; O'CONNOR, 2020; LATO, et al.,2021). Essa constatação deve ser avaliada com muito cuidado pelos países de baixa e média renda, onde o cuidado de suporte ainda se encontra em aprimoramento (JAIME-PÉREZ, SANTOS, GÓMEZ-ALMAGUER; 2020).

Alguns grupos cooperativos como o Holandês, o do Reino Unido e o de Israel suspenderam a terapia de SNC com radioterapia intracraniana, sem prejuízo nos resultados do tratamento da LLA-T. Outros grupos, como o COG, limitaram seu uso apenas ao acometimento inequívoco do SNC ao diagnóstico. Isso só foi possível devido ao uso intensificado da asparaginase, a utilização da dexametasona, além de adicionar mais doses da quimioterapia intratecal e altas doses sistêmicas do metotrexato. O impacto neurocognitivo é muito alto após a utilização de radioterapia intracraniana e tende a piorar com o tempo, desta forma, o uso desta, vem sendo cada vez mais restrito (TEACHEY; O'CONNOR, 2020).

A nelarabina é um pró-fármaco do análogo desoxiguanosina ara-G não disponível no Brasil e de alto custo. Os regimes baseados em nelarabina internacionalmente, são o padrão para as recidivas (LATO, et al.; 2021). Nos EUA, muitos centros incluem o uso da nelarabina na primeira linha de tratamento, por se tratar de um medicamento ativo, seguro, que reduz significativamente recidivas, principalmente as de SNC, apenas alguns centros norte-americanos a reservam para pacientes de maior risco. Na Europa, normalmente a nelarabina é reservada para o uso em pacientes com resposta inicial ruim ($DRM \geq 5\%$) e para aqueles com doença recidivante (TEACHEY; O'CONNOR, 2020).

Neste contexto, é esperado que as terapias alvos como as que inibem a ativação do Notch1 (bortezomibe), inibidores do JAK (roxolitinib) em pacientes com LLA-T ETP, inibidores de BCL (venetoclax) e terapia anti-CD38 (daratumumabe e isatuximabe) (LATO, et al.; 2021), inibidores de PIM1 (AZD-1208), inibidores de PI3K (buparlisibe), inibidores de AKT (MK-2206), inibidores de mTOR (sirolimo, everolimo ou temsirolimo) e inibidores de MEK (selumetinib ou trametinib) (CORDO, et al., 2020), possam demonstrar eficácia para passarem a fazer parte do arsenal terapêutico para LLA-T. Vale ressaltar que o tratamento com células CAR T direcionadas para CD1, CD5, CD7 e CD38 de superfície, também vem sendo investigado em ensaios clínicos (CORDO, et al., 2020, LATO, et al.; 2021).

No momento atual da terapêutica da LLA-T, a união das pesquisas pré-clínicas, e ensaios clínicos na tentativa de comprovar bons resultados dessas terapias promissoras e transformá-las em tratamentos eficazes para os pacientes com LLA-T, é fundamental e amplamente esperado pelas equipes assistenciais que tratam o paciente com LLA-T (CORDO, et al., 2020).

3 OBJETIVOS

3.1 OBJETIVO GERAL

Avaliar a correlação dos resultados de DRM e sobrevida de pacientes de 0 a 19 anos com LLA-T tratados em centros especializados em oncologia pediátrica na Bahia, com características clínico-demográficas, laboratoriais e imunofenotípicas.

3.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

1. Avaliar a SLP e SG de pacientes pediátricos com LLA-T tratados em centros pediátricos da Bahia;
2. Avaliar a associação das classificações imunofenotípicas ao diagnóstico com dados clínico-demográficos, taxas de resposta terapêutica e sobrevida;
3. Avaliar a expressão de marcadores imunofenotípicos, com ênfase para os marcadores de linhagem mieloide e de imaturidade e a correlação com a sobrevida;
4. Avaliar a disponibilidade e utilização de recursos diagnósticos e prognósticos na população pediátrica tratada de LLA-T em Centros especializados na Bahia.

3.3 HIPÓTESES

1. Os pacientes diagnosticados com LLA-T, com 0-19 anos, na Bahia, apresentam alterações imunofenotípicas e citogenéticas-moleculares de acordo com a literatura mundial.
2. Os pacientes que se tornam de alto risco de recidiva pela não resposta a prednisona ou pela DRM, provavelmente não alcançam os níveis de SG e SLP da literatura mundial devido a toxicidade dos tratamentos mais intensos, sendo necessário uma melhoria na terapia de suporte.
3. Na Bahia, os exames de citogenética e biologia molecular, podem não ser uma realidade para todos os pacientes com LLA-T, na faixa etária pediátrica/adolescente.

4 METODOLOGIA

4.1 DESENHO DO ESTUDO

Estudo observacional, analítico e retrospectivo, onde foi avaliada a correlação do imunofenótipo ao diagnóstico, com características clínico-demográficas, laboratoriais, respostas terapêuticas e fatores prognósticos em pacientes pediátricos com LLA-T tratados em centros pediátricos de referência da Bahia.

4.2 PARTICIPANTES DA PESQUISA

Foram avaliados pacientes de 0 até 19 anos de idade, diagnosticados com LLA-T entre janeiro de 2011 e dezembro de 2020 nos hospitais Aristides Maltez e Martagão Gesteira, situados em Salvador, Hospital Estadual da Criança de Feira de Santana e Hospital Manoel Novaes de Itabuna, centros de referência no tratamento de patologias oncológicas infantojuvenis no estado da Bahia. Os pacientes foram tratados com base nos protocolos BFM 2002, BFM 2009, GBTLI 99 e RELLA T 2011.

4.3 PROTOCOLOS UTILIZADOS NO ESTUDO (DESCRITOS EM MAIORES DETALHES NO APÊNDICE E)

Os protocolos utilizam os mesmos medicamentos na quimioterapia de indução, com exceção do RELLA T 2011, que faz 4 dias de dexametasona como pré-fase e o GBTLI e o BFM não usam Dexametasona na indução.

Na indução, além do tratamento intra tecal (IT) com MTX, dexametasona e citarabina, ou somente MTX, todos os protocolos utilizam corticoterapia, vincristina (VCR), asparaginase peguilada (PEG-Asparaginase) e antraciclínicos, a Daunorrubicina (indução com 4 drogas).

Na consolidação da indução são utilizadas ciclofosfamida, citarabina associada a mercaptopurina ou tioguanina.

A fase que se segue, também conhecida como Intensificação, podem estar presentes inúmeros quimioterápicos combinados, de acordo com o risco e com o racional de cada protocolo (descrito no apêndice E), mas altas doses do MTX sistêmico estão presentes nos 3 protocolos de tratamento.

A fase após a intensificação, que pode ser conhecida como reindução ou consolidação tardia, reutiliza a mesma composição de medicamentos da indução (Corticoide, VCR, antraciclínicos, que pode ser a daunorrubicina ou doxorrubicina e asparaginase), seguidos das mesmas medicações da consolidação da indução (ciclofosfamida, citarabina, mercaptopurina ou tioguanina).

A utilização da radioterapia tem indicações em cada protocolo (vide apêndice E) e cada vez mais tem se levado em conta o impacto negativo desta, no desenvolvimento cognitivo das crianças. Dessa maneira, tem se restringido seu uso, sempre que possível.

A manutenção é a fase consolidada em todos os protocolos de tratamento de LLA, que se caracteriza por quimioterapia de baixa intensidade, ainda utilizando tratamento IT, por tempo variado, dependendo do protocolo. Os quimioterápicos mais utilizados nesta fase são o MTX em baixa dosagem e o purinethol, mas podem estar associados momentos de corticoterapia por curtos períodos, VCR e outras quimioterapias como asparaginase (descrição pormenorizada no apêndice E).

4.4 DIAGNÓSTICO DE LLA-T

O diagnóstico de LLA é realizado após avaliação morfológica em esfregaço de amostras de medula óssea (MO) e/ou sangue periférico (SP), sendo observado um percentual maior ou igual a 20% de blastos e o perfil de linhagem linfoblástica T, através de avaliação de imunofenotipagem por citometria de fluxo, de acordo com critérios estabelecidos pela classificação WHO ou EGIL (SWERDLOW, et al., 2017; BÉNÉ, et al., 1995; NORONHA, et al., 2019).

4.4.1 Imunofenotipagem

As imunofenotipagens de todos os pacientes atendidos nos centros especializados do estado da Bahia são feitas no Laboratório de Imunofenotipagem do Hospital Aristides Maltez (HAM) ou no Laboratório de Imunofenotipagem do Instituto de Ciências da Saúde (ICS) do Hospital Universitário Professor Edgar Santos (HUPES) da Universidade Federal da Bahia (UFBA), os quais utilizam os painéis mostrados nas Tabelas 4.3a, 4.3b, 4.3c, 4.3d.

As análises de imunofenotipagens foram feitas em amostras MO ou SP, coletadas em tubo contendo EDTA. As amostras foram avaliadas inicialmente, utilizando-se painéis de triagem para diagnóstico de leucemias agudas, como visualizado nas tabelas 4.3a e 4.3c, no

HAM e HUPES, respectivamente. Painéis de anticorpos para avaliação de LLA-T ao diagnóstico e para DRM de LLA-T foram utilizados também no HAM e HUPES, como mostrado nas tabelas 4.3b e 4.3d, respectivamente.

Amostras de MO (5×10^5 /Leucograma) ou SP (50 μ L), foram marcadas com os anticorpos para moléculas mostradas nas tabelas 4.3a, 4.3b, 4.3c, 4.3d e incubadas por 15 minutos (min) em temperatura ambiente (TA), no escuro. Em seguida, 500 μ L de solução de lise (FACS Lysing Solution®, BD Biosciences, CA, EUA) previamente diluído 1:10 em água destilada, foram adicionados às amostras que foram então incubadas por 15 min em TA, no escuro. As células foram lavadas em solução fisiológica de cloreto de sódio 0,9%, e o sedimento foi suspenso na mesma solução.

Nas marcações intracitoplasmáticas, após transcorrer o período de incubação do anticorpo de superfície, foram utilizados 50 μ L da solução de fixação (kit de fixação e permeabilização - FIX & PERM; Nordic Mubio), acondicionando as amostras em TA, no escuro, por 10 min. As células foram então lavadas em solução fisiológica de cloreto de sódio 0,9%, e após adicionados 50 μ L da solução de permeabilização (kit de fixação e permeabilização - FIX & PERM; Nordic Mubio) ao sedimento, junto com os anticorpos para moléculas intracitoplasmáticas e incubação por 15 min, em TA, no escuro. As células foram então lavadas em solução fisiológica de cloreto de sódio 0,9%, e o sedimento suspenso na mesma solução, seguindo-se aquisição das amostras. Pelo menos 30.000 eventos para diagnóstico e 500.000 eventos para DRM por tubo foram adquiridos em citômetro de fluxo de 4 cores BD FACSCalibur (BD Biosciences, CA, EUA).

As análises de DRM por citometria de fluxo, começaram a partir de 2014, antes disso, apenas a morfologia era utilizada para analisar a remissão medular do paciente.

Tabela 4.3a. - Pannel de anticorpos monoclonais utilizados na realização de diagnóstico das leucemias agudas no Laboratório de Imunofenotipagem do Hospital Aristides Maltez

| PAINEL GERAL | | | | |
|---------------------|-------------|-----------|----------------------|------------|
| Tubo | FITC | PE | Percep -CY5.5 | APC |
| 1 | HLA-DR | CD34 | CD45 | CD117 |
| 2 | CD45 | CD10 | CD20 | CD19 |
| 3 | CD2 | CD13 | CD45 | CD11b |
| 4 | CD7 | CD33 | CD45 | CD123 |
| 5 | CD64 | CD14 | CD45 | CD300e |
| 6 | CD8 | CD4 | CD45 | CD3 |
| 7 | CD36 | CD105 | CD34 | CD45 |
| 8 | CD15 | CD16 | CD45 | CD56 |
| 9 ^a | CD9 | NG-2 | CD45 | CD38 |
| 10 ^a | IgMcit | CD24 | CD45 | CD22 |
| 11 | MPOcit | CD79acit | CD45 | CD3cit |
| 12 | CD2 | CD7 | CD3 ou CD45 | CD1a |
| 13 | CD5 | CD99 | CD45 | CD3 |
| 14 | CD3 | TCRGD | CD45 | TCRAB |
| 15 ^b | Kappa | Lambda | CD20ou CD38 | CD19 |

*a) Tubos utilizados para amostras com morfologia linfoide; b) Tubo utilizado para amostras com morfologia suspeita de linfoma de Burkitt.

**Abreviaturas: cit - marcação intracitoplasmática.

Fonte: (PEDRAL SAMPAIO; HOSPITAL ARISTIDES MALTEZ, 2023).

Tabela 4.3b. - Painel de anticorpos monoclonais utilizados para avaliação inicial de LLA-T e de DRM em pacientes com LLA-T no Laboratório de Imunofenotipagem do Hospital Aristides Maltez

| DRM | LLA T | | | |
|------|-------|--------------------|--------------|--------|
| Tubo | FITC | PE | Percp -CY5.5 | APC |
| 1 | CD8 | CD4 | CD3 | CD45 |
| 2 | CD2 | CD7 | CD3 | CD1a |
| 3 | CD45 | CD7 | CD3 | CD34 |
| 4 | CD5 | CD99*/ CD10* | CD3 | CD45 |
| 5 | CD7 | CD13*/CD33*/CD117* | CD3 | CD45 |
| 6 | TDT | CD7 | CD3m | CD3cit |

*Anticorpo monoclonal selecionado com base no perfil de expressão do diagnóstico inicial.

** Abreviaturas: cit - marcação intracitoplasmática.

Fonte: (PEDRAL SAMPAIO; HOSPITAL ARISTIDES MALTEZ, 2023).

Tabela 4.3c. - Painel de triagem de anticorpos monoclonais utilizados na realização de diagnóstico inicial das leucemias agudas no Laboratório de Imunofenotipagem do ICS/HUPES

| ALOT | |
|-----------|--------|
| FITC | MPO |
| PE | CD79a |
| PERCP 5.5 | CD34 |
| APC | CD7 |
| V500 | CD45 |
| V450 | CD3 cy |
| APCH7 | CD3 m |
| PE-CY7 | CD19 |

Fonte: (HERBERT HENRIQUE SANTOS; HUPES, 2023)

Tabela 4.3d - Painel de anticorpos monoclonais utilizados para avaliação inicial de LLA-T e de DRM em pacientes com LLA-T no Laboratório de Imunofenotipagem do ICS/HUPES

| LLA T | | | |
|-----------|-------|--------|------|
| FITC | CD7 | CD7 | CD7 |
| PE | CD99 | CD8 | CD13 |
| PERCP 5.5 | CD5 | CD3 | CD34 |
| APC | CD1a | CD117 | CD33 |
| V500 | CD45 | CD45 | CD45 |
| V450 | HLADR | CD4 | CD2 |
| APCH7 | CD3 | | CD3 |
| PE-CY7 | CD10 | CD45RA | CD56 |

Fonte: (HERBERT HENRIQUE SANTOS; HUPES, 2023)

4.5 AVALIAÇÃO DOS EXAMES DE IMUNOFENOTIPAGEM

Os laudos dos exames de imunofenotipagem ao diagnóstico, durante avaliação de DRM e presença de recidiva dos pacientes incluídos no estudo foram avaliados individualmente quanto à presença ou ausência da expressão antigênica de cada marcador utilizado na citometria de fluxo, de acordo com as Tabelas 4.3a, 4.3b, 4.3c e 4.3d. Uma amostra foi considerada positiva para um marcador de membrana quando pelo menos 20% dos linfoblastos apresentaram sua expressão, e para marcadores intracitoplasmáticos, quando esse percentual foi de pelo menos 10% dos linfoblastos.

As amostras de diagnóstico foram também avaliadas quanto aos subtipos imunofenotípicos de LLA-T (VAN DONGEN, et al, 2012), descritos abaixo conforme classificação EGIL (BENÉ, et al., 2005; NORONHA, 2016): **Pró-T ou TI**: positivo apenas para CD3 citoplasmático (cit) e CD7, **Pré-T ou TII**: positivo para CD3cit e ou CD3m, CD7, CD2, CD5 ou CD8 e CD1a negativo; **T-cortical ou TIII**: pode ser positivo para CD3cit e ou CD3m, CD7, CD2, CD5 ou CD8 e se caracteriza pelo CD1a positivo; **T-madura ou IV**: tem positividade variada para CD3cit, CD7, CD2, CD5 ou CD8, mas se caracteriza por CD3m positivo e CD1a negativo.

Conforme a classificação WHO, a qual se diferencia a LLA Early-T ou ETP das outras LLA-T, a **EARLY-T**: se caracteriza pela expressão de CD7 e cCD3 ou mCD3 (mais raramente), o CD 2 pode ou não ser positivo e necessariamente expressão negativa para CD8 e CD1a, o CD5, pode ser fracamente positivo (em menos de 75% da população blástica) (COUSTAN-SMITH, et al., 2009, NORONHA, 2016, SWERDLOW, et al., 2017).

4.6 COLETA DE DADOS NO PRONTUÁRIO

Os dados clínico-demográficos e laboratoriais foram coletados através de revisão de prontuários físicos e eletrônicos dos pacientes incluídos no estudo. Foram coletadas informações de exames laboratoriais, resposta a tratamento, acompanhamento de DRM, comprometimento de sistema nervoso central (SNC), alargamento de mediastino, presença de gânglios, baço e fígado, aumentados, recidivas e sobrevida.

4.7 AVALIAÇÃO DE RESPOSTA AO TRATAMENTO QUIMIOTERÁPICO DE INDUÇÃO

A resposta à quimioterapia de indução foi baseada na resposta à prednisona no 8º dia de tratamento e as avaliações de DRM, conforme descrito abaixo.

4.8 AVALIAÇÃO DE RESPOSTA À PREDNISONA

Boa resposta a prednisona foi considerada quando no oitavo dia (D8) do tratamento o paciente apresentou menos de 1000 blastos/mm³ na amostra de SP, avaliada pelo hemograma (IKOMAA, et al., 2015).

4.9 AVALIAÇÃO DE DRM

Os pacientes foram considerados bons respondedores a quimioterapia de indução, pela avaliação de DRM através da citometria de fluxo. Quando foram observados $\leq 10\%$ de blastos na avaliação do D15-19 e $\leq 0,01\%$ de blastos na avaliação do D29-33. Quando estes valores ultrapassaram os valores de referências citados acima, foi realizada uma nova avaliação para checar a evolução desses pacientes, no D64-78. Neste momento o valor que deverá ser encontrado para se considerar uma boa resposta e não indicação de transplante de células troncos hematopoiéticas (TCTH) em primeira remissão é uma DRM com valor $\leq 0,01\%$ de

blastos. (IKOMAA, *et al.*, 2015; PUI; CAMPANA, 2017; TEACHEEY; PUI, 2019; KRUSE, *et al.*, 2020).

4.10 AVALIAÇÃO DE ENVOLVIMENTO DE SISTEMA NERVOSO CENTRAL (SNC)

O comprometimento de SNC foi avaliado pela coleta do líquido cefalorraquidiano (LCR), pela clínica (avaliado principalmente pela paralização do nervo facial) e pelos exames de imagem (Tomografia Computadorizada (TC) de crânio ou Ressonância Nuclear Magnética (RNM) de crânio, também solicitados quando há suspeita clínica de comprometimento de SNC.

O LCR foi avaliado após centrifugação, tanto quanto à contagem geral quanto à contagem de blastos, sendo considerado positivo se a contagem celular no foi maior que $5/\mu\text{L}$ blastos com morfologia inequívoca (WINICK, *et al.*, 2017) Paralisia de nervos cranianos ou comprometimento isolado de retina (SMITH, *et al.*, 1996), mesmo sem LCR positivo e imagens normais, além de massas tumorais no cérebro e/ou meninges comprovadas por imagem (TC de crânio ou RNM de crânio), também foram considerados como SNC positivo, mesmo sem blastos em LCR.

4.11 AVALIAÇÃO DE ENVOLVIMENTO DE OUTROS ÓRGÃOS

Avaliação do mediastino foi realizada por raio X de tórax ou Tomografia de tórax. E o envolvimento de outros sítios, como testículos também teve comprovação por imagem (USG ou TC) e/ou biópsia. Para avaliação de adenomegalia, foi utilizada a descrição do médico assistente, com linfonodos acima de 1-1,5 cm centímetro em todas as cadeias linfonodais (cervicais, supraclaviculares, axilares, inguinais, retro ou pré auriculares e trocleares) e/ou avaliações ultrassonográficas, quando disponíveis.

4.12 AVALIAÇÃO DE RESPOSTA

Remissão, significa sem doença ativa, a qual foi comprovada por imagens quando necessário (para aqueles pacientes com comprometimento extramedular inicial) e medula M1 (menos de 5% de blastos, na análise morfológica) na avaliação após indução. A avaliação de DRM no D29-33, sendo $<0,01$ está relacionado a um baixo risco de recidiva (VORA, *et al.*, 2013). Porém, atualmente sabe-se que a resposta da leucemia T a quimioterapia é mais lenta e a avaliação de DRM no D78 (após consolidação da indução) seria muito importante, pois

crianças com DRM do D78 < que 0,01, independente da avaliação do final da indução, tem baixo risco de recidiva. (PUI; CAMPANA, 2017; TEACHEY; O'CONNOR, 2020).

4.13 AVALIAÇÃO DE SOBREVIDA LIVRE DE PROGRESSÃO (SLP)

Avaliação em meses, do momento do diagnóstico até recidiva, óbito por qualquer causa ou perda de seguimento. Pacientes com perda de seguimento foram censurados na data do último contato.

4.14 SOBREVIDA GLOBAL (SG)

Avaliação em meses, do momento do diagnóstico até o momento do óbito por qualquer causa ou perda de seguimento. Pacientes com perda de seguimento foram censurados na data do último contato.

4.15 CRITÉRIOS DE INCLUSÃO

1. Pacientes com diagnóstico primário confirmado de LLA-T
2. No momento de o diagnóstico ter de 0 a 19 anos de idade.
3. Ter iniciado o tratamento entre janeiro 2011 e dezembro 2020.
4. Ter realizado o tratamento em um dos Centros de Tratamento Especializados em Câncer Infantil na Bahia (CACON ou UNACON), Hospitais: Aristides Maltez, Martagão Gesteira, Estadual da Criança de Feira de Santana, Manoel Novaes de Itabuna.

4.16 CRITÉRIO DE EXCLUSÃO

1. Recidiva de Linfoma Linfoblástico de células T em medula (LLA-T).
2. Diagnóstico secundário de LLA-T (segunda neoplasia).

4.17 ANÁLISES ESTATÍSTICAS

O teste de Qui-Quadrado e Exato de Fisher foram usados para avaliação de variáveis categóricas. Para comparação de variáveis contínuas utilizamos o teste de Mann-Whitney (comparação de dois grupos) ou Kruskal Wallis (mais de 2 grupos).

As avaliações de sobrevida livre de progressão e sobrevida global foram realizadas pelo método de Kaplan-Meier, em meses do diagnóstico até o desfecho (morte, sobrevida ou último seguimento). Foram utilizados os *softwares* SPSS e PRISM (Graphpad, La Jolla, CA, USA). Para todos os testes foi considerado o nível mínimo de significância de 5% ($p < 0,05$)

4.18 ASPECTOS ÉTICOS

Este projeto foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa do Instituto Gonçalo Moniz (CEP IGM-Fiocruz/BA), recebendo o número CAEE 39054320.7.1001.0040. (Anexo 1). Foram obtidas assinaturas de termos de consentimento livre e esclarecido (TCLE) e termos de assentimento livre e esclarecido (TALE) dos responsáveis legais e/ou dos participantes incluídos no estudo durante o tratamento. Para os participantes incluídos após o final do tratamento ou pacientes já falecidos, foi obtida liberação do CEP IGM, de pedido de assinatura de TCLE/TALE (Anexos 2 a 5).

5 RESULTADOS

5.1 CARACTERÍSTICAS CLÍNICO-DEMOGRÁFICAS DOS PACIENTES INCLUÍDOS NO ESTUDO

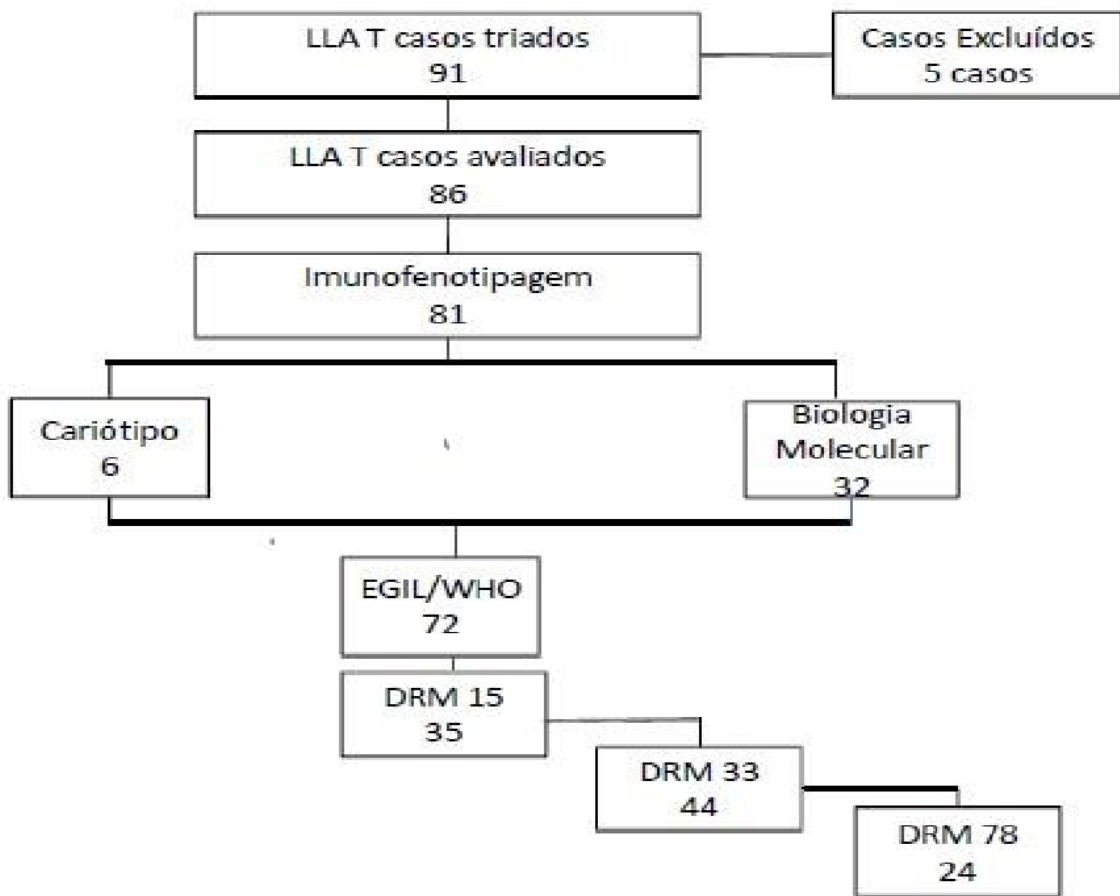
Neste estudo foi feita uma análise retrospectiva dos casos de LLA-T nos quatro centros de referência de oncologia pediátrica na Bahia. Foram incluídos 91 pacientes, dos quais 5 foram excluídos (todos devido a diagnóstico de LNH-T prévio ao diagnóstico de LLA-T). Foram então analisados 86 pacientes com LLA-T, avaliados quanto a características clínico-demográficas, laboratoriais, perfis imunofenotípicos, terapêutica utilizada e resposta a terapêutica.

Os testes de imunofenotipagem, cariótipo e biologia molecular foram realizados em amostras de diagnóstico, tais amostras foram avaliadas quanto às classificações EGIL e WHO. Amostras coletadas para DRM em torno dos dias 15 (D15), 33 (D29-33) e 78 (D64-78) foram avaliadas por citometria de fluxo de acordo com o Desenho de Estudo mostrado na Figura 5.1 e como descrito na Tabela 5.1a.

Em 81 pacientes foram obtidos os resultados das imunofenotipagens ao diagnóstico, destes, 72 apresentavam as marcações necessárias para utilização das classificações EGIL (BÉNÉ et al., 1995) e WHO (SWERDLOW, et al., 2017).

Quanto as avaliações por DRM, tivemos um total de 52 pacientes analisados, porém, nem todos fizeram as 3 avaliações preconizadas. Nas avaliações de meio da indução (D15-19), final da indução (D29-33) e consolidação da indução (D64-78), foram analisadas, 35, 44 e 24 pacientes, respectivamente, como demonstrado Figura 5.1 e Tabela 5.1a. Em uma observação linear dos 35 pacientes avaliados no meio da indução, 28 foram avaliados também no final da indução e apenas 16 foram avaliados, novamente, no final da consolidação da indução.

Em relação ao cariótipo foi constatado que 45 dos 86 casos do estudo, não foram enviadas para análise, em 26 casos os exames foram encaminhados, mas não tiveram metáfase para avaliação. Em 3 foram cariótipos normais 46, XY. Em 1 caso o estudo foi inconclusivo, 2 diploides, em um 46XY t(1;3), t(8;12), del(11) e em 8 casos não conseguimos resgatar informação sobre o cariótipo. Em resumo em apenas 6 dos 86 casos tivemos o estudo do cariótipo e por este motivo, não realizamos análise estatística deste dado.



*Abreviações: DRM - Doença residual mínima; EGIL - Grupo Europeu de Caracterização Imunológica das Leucemias; WHO - Organização Mundial da Saúde.

Figura 5.1 - Fluxograma do Estudo

Fonte: Elaborado pela autora

Os dados descritos a seguir, apresentam-se pormenorizados na Tabela 5.1a. Dos 86 pacientes analisados, 35 (40,7%) foram tratados no HMG, 27 (31,4%) no HAM, 16 (18,6%) no HEC e 8 (9,3%) no HMN. Sessenta e cinco (75,6%) pacientes foram do sexo masculino e 21 (24,4%) do sexo feminino, uma relação de 3,1:1,0. Nesse estudo não foram diagnosticadas crianças com LLA-T menores de 2 anos, sendo a menor idade encontrada 2 anos e 6 dias e a maior 19 anos, 8 meses e 1 dia, com uma mediana de 10 anos de idade. Pacientes com idade de 2 a 9 anos foram 40 (46,5%), de 10 a 15 anos foram 36 (41,8%) e maiores de 15 anos foram 10 (11,6%). A análise de frequência mostrou um alto percentual de leucometrias elevadas. Trinta e um (36,9%) dos pacientes analisados, apresentavam leucometria menor que $50 \times 10^9/L$; 29 (34,5%) maior que 50 e menor $200 \times 10^9/L$ e 24 (28,6%) apresentavam $200 \times 10^9/L$ ou mais.

Foram também avaliadas as taxas de desidrogenase láctica (LDH). As análises mostraram que a maioria dos pacientes do estudo (68 pacientes) apresentavam LDH maior que

3 vezes o valor normal (VN:250UI/L) sendo 39,7% com LDH entre 750 e 3000UI/L e 48,5% maior que 3000, apenas 11,8% tinham LDH menor ou igual a 750UI/L.

Não foi possível recuperar os dados de comprometimento de SNC em 14 pacientes (16,3%). Dos pacientes avaliados, 23,6% tinham SNC comprometidos ao diagnóstico (17 pacientes), os demais, não tinham comprometimento inicial de SNC.

Dos 86 pacientes avaliados quanto ao comprometimento ganglionar (adenomegalias) ao diagnóstico, em 7 pacientes não foi possível recuperar a informação. Desta forma, 69 (87,3%) dos pacientes analisados tinham comprometimento de pelo menos um sítio ganglionar, enquanto 10 (12,7%) não tinham nenhum comprometimento ganglionar.

Mediastino, fígado e baço, estavam comprometidos em mais de 50% dos pacientes avaliados (51,4%; 67,5% e 68,8% respectivamente). Já testículos, dos 65 pacientes do sexo masculino, somente 26 tinham a descrição de avaliação dos testículos e nenhum deles tinha comprometimento testicular.

Os acometimentos clínicos (gânglios, mediastino, fígado, baço e SNC) foram agrupados da seguinte maneira: nenhum sítio ou apenas 1 (0-1), dois sítios (2), três sítios (3), quatro sítios ou mais (4). Resgatamos a informação dos prontuários em 80 pacientes, sendo que apenas 14 (17,5%) tiveram o acometimento de 0 ou 1 sítio extra medular, os demais (66 – 82,5%), tinham acometimento de 2 ou mais sítios extra medulares.

Tabela 5.1a – Características clínico-demográficas e laboratoriais dos pacientes com LLA-T

| CLÍNICAS -DEMOGRÁFICAS | PACIENTES n (%) |
|--|------------------------|
| SEXO | |
| Masculino | 65 (75,6) |
| Feminino | 21 (24,4) |
| IDADE (ANOS) | |
| 0 a 1 | 0 (0) |
| 2 a 9 | 40 (46,5) |
| 10 a 15 | 36 (41,9) |
| Maiores de 15 | 10 (11,6) |
| LEUCOMERIA AO DIAGNÓSTICO (x10⁹/L) | |
| ≤ 50 | 31 (36,9) |
| >50 < 200 | 29 (34,5) |
| ≥200 | 24 (28,6) |

LDH AO DIAGNÓSTICO (UI/L)

| | |
|----------|-----------|
| <750 | 8 (11,8) |
| 750-3000 | 27 (39,7) |
| >3000 | 33 (48,5) |

SNC

| | |
|----------|-----------|
| Positivo | 17 (23,6) |
| Negativo | 55 (74,4) |

ADENOMEGALIA

| | |
|----------|-----------|
| Positivo | 69 (87,3) |
| Negativo | 10 (12,7) |

MEDIASTINO

| | |
|----------|-----------|
| Positivo | 37 (51,4) |
| Negativo | 35 (48,6) |

ESPLENOMEGALIA

| | |
|-----|-----------|
| Sim | 55 (68,8) |
| Não | 25 (31,2) |

HEPATOMEGALIA

| | |
|-----|-----------|
| Sim | 54 (67,5) |
| Não | 26 (32,5) |

COMBINAÇÃO DE**ACOMENTIMENTOS CLINICOS**

| | |
|-----------|-----------|
| 0 ou 1 | 14 (17,5) |
| 2 | 20 (25) |
| 3 | 21 (26,3) |
| 4 ou mais | 25 (31,2) |

USO PRÉVIO DE CORTICOIDE

| | |
|-----|---------|
| Sim | 18 (24) |
| Não | 57 (76) |

BLASTOS NO SP NO D8**DO TRATAMENTO**

| | |
|-----|-----------|
| Sim | 17 (37,8) |
| Não | 28 (62,2) |

DRM D15

| | |
|-------------------------|-----------|
| Pos ($\geq 10\%$) | 15 (42,9) |
| Neg ($< 10\%$) | 20 (57,1) |
| DRM D33 | |
| Pos ($\geq 0,01\%$) | 29 (65,9) |
| Neg ($< 0,01\%$) | 15 (34,1) |
| DRM D78 | |
| Pos ($\geq 0,01\%$) | 11 (45,8) |
| Neg ($< 0,01\%$) | 13 (54,2) |
| TLX3 | |
| Pos | 3 (9,4) |
| Neg | 29 (90,6) |
| STIL-TAL | |
| Pos | 7 (22,6) |
| Neg | 24 (77,4) |
| PROTOCOLOS | |
| Risco Intermediário | 13 (16,7) |
| Alto Risco | 65 (83,3) |
| PROTOCOLOS | |
| GBTLI 99 -AR | 22 (28,2) |
| BRFM 2002 -RI | 8 (10,3) |
| BFM 2002 -AR | 21 (26,9) |
| BFM 2009 – RI | 5 (6,4) |
| BFM 2009 –AR | 22 (28,2) |
| PROTOCOLOS | |
| GBTLI 99 | 22 (28,2) |
| BFM (2002 e 2009) | 56 (71,8) |
| IMUNOFEOTIPAGEM | |
| EARLY T | 5 (6,9) |
| NÃO EARLY T | 67 (93,1) |
| IMUNOFENOTIPAGEM | |
| LLA T I (PRÓ T) | 4 (5,6) |
| LLA T II (PRÉ T) | 15 (20,8) |
| LLA T III (CORTICAL) | 29 (40,3) |

| | |
|-------------------|------------------|
| LLA T IV (MADURA) | 24 (33,3) |
| HOSPITAIS | |
| HMN | 8 (9,3) |
| HEC | 16 (18,6) |
| HMG | 35 (40,7) |
| HAM | 27 (31,4) |
| TOTAL | 86 (100%) |

*Abreviações: LDH: Desidrogenase láctica sérica; SNC: Sistema nervoso central; SP: Sangue periférico; D8: 8º dia do tratamento; DRM: Doença residual mensurável; pos: positivo; neg: negativo; GBTLI 99: Protocolo do Grupo Brasileiro de Tratamento de Leucemias na Infância, ano 1999; BFM de 2009: Protocolo Berlin-Frankfurt-Muenster do ano 2002; BFM de 2009: Protocolo Berlin-Frankfurt- Muenster do 2009; RI: Risco Intermediário; AR: Alto Risco; HMN: Hospital Manoel Novaes; HEC: Hospital Estadual da Criança; HMG: Hospital Martagão Gesteira; HAM: Hospital Aristides Maltez. EGIL: Grupo Europeu de Caracterização Imunologica das Leucemias. WHO: Organização Mundial da Saúde.

Fonte: Elaborado pela autora

Avaliamos a distribuição de algumas variáveis clínico-demográficas e laboratoriais de acordo com os hospitais que os pacientes fizeram o tratamento. Avaliamos a distribuição de sexo, idade, leucometria, envolvimento de SNC, e presença de adenomegalias. Também avaliamos a distribuição de bons e maus respondedores a prednisona no D8 do tratamento, assim como a avaliação de DRM por CFM no meio da indução (D15), final da indução (D33) e final da consolidação (D78). Outra variável avaliada foi o risco do protocolo utilizado (intermediário e alto risco). E apesar dos 2 primeiros hospitais terem um número bem menor de pacientes que os dois últimos, as análises não mostraram diferenças significantes na distribuição dessas variáveis analisadas, como demonstram a Tabela 5.1b

Tabela 5.1b. - Características clínico-demográficas e laboratoriais, avaliadas de acordo com o hospital de tratamento.

| CARACTERÍSTICAS | TOTAL n (%) | H 1 n (%) | H 2 n (%) | H 3 n (%) | H 4 n (%) | P valor |
|------------------------|------------------------|------------------|------------------|------------------|------------------|--------------------|
| SEXO: | | | | | | |
| Masculino | 65 (75,6) | 5 (62,5) | 10 (62,5) | 26 (74,3) | 24 (88,9) | 0,18 |
| Feminino | 21 (24,4) | 3 (37,5) | 6 (37,5) | 9 (25,7) | 3 (11,1) | |
| IDADE | | | | | | |
| 2 a 9 anos | 40 (46,5) | 3 (37,5) | 8 (50) | 18 (51,4) | 11 (40,7) | 0,35 |
| 10 a 15 anos | 36 (41,9) | 2 (25) | 7 (43,8) | 14 (40) | 13 (48,1) | |
| Maiores de 15 anos | 10 (11,6) | 3 (37,5) | 1 (6,2) | 3 (8,6) | 3 (11,1) | |

| | | | | | | |
|----------------------------|-----------------|----------------|------------------|------------------|------------------|------|
| LEUCOMETRIA | | | | | | |
| (x10⁹/L) | | | | | | |
| ≤ 50 | 31 (36,9) | 3 (37,5) | 5 (31,2) | 14 (42,4) | 9 (33,3) | 0,95 |
| >50 a 200 | 29 (34,5) | 2 (25) | 7 (43,8) | 10 (30,3) | 10 (37) | |
| ≥200 | 24 (28,6) | 3 (37,5) | 4 (25) | 9 (27,3) | 8 (29,7) | |
| SNC | | | | | | |
| Positivo | 17 (23,3) | 2 (40) | 1 (6,2) | 6 (22,2) | 10 (40) | 0,15 |
| Negativo | 56 (76,9) | 3 (60) | 15 (93,8) | 21 (77,8) | | |
| ADENOMEGALIA | | | | | | |
| POSITIVA | 69 (87,3) | 6 (75) | 16 (100) | 27 (90) | 20 (80) | 0,20 |
| NEGATIVA | 10 (12,7) | 2 (25) | 0 (0) | 3 (10) | 5 (20) | |
| BLASTOS NO D8 | | | | | | |
| Maus respondedores | 17 (37,8) | 0 (0) | 0 (0) | 10 (45,5) | 7 (33,3) | 0,29 |
| Bons respondedores | 28 (62,0) | 0 (0) | 2 (100) | 12 (54,5) | 14 (66,7) | |
| DRM D15 | | | | | | |
| POS (≥10%) | 15 (42,9) | 0 (0) | 7 (53,8) | 5 (45,5) | 3 (27,3) | 0,41 |
| NEG (<10%) | 20 (57,1) | 0 (0) | 6 (46,2) | 6 (54,6) | 8 (72,7) | |
| DRM 29-33 | | | | | | |
| POS (≥ 0,01%) | 29 (65,9) | 1 (50) | 6 (50) | 12 (85,7) | 10 (62,5) | 0,22 |
| NEG (< 0,01%) | 15 (34,1) | 1 (50) | 6 (50) | 2 (14,3) | 6 (37,5) | |
| DRM D64-78 | | | | | | |
| POS (≥ 0,01%) | 11 (45,8) | 0 (0) | 3 (37,5) | 5 (55,6) | 3 (50) | 0,14 |
| NEG (<0,01%) | 13 (54,2) | 1 (100) | 5 (62,5) | 4 (44,4) | 3 (50) | |
| RISCO | | | | | | |
| Intermediário | 13 (16,7) | 0 (0) | 2 (12,5) | 7 (25) | 4 (15,4) | 0,36 |
| Alto Risco | 65 (83,3) | 8 (100) | 14 (87,5) | 21 (75) | 22 (84,6) | |
| TOTAL | 86 (100) | 8 (9,3) | 16 (18,6) | 35 (40,7) | 27 (31,4) | |

*Abreviações: n: número; SNC: Sistema nervoso central; SP: Sangue periférico; D8: 8º dia do tratamento; DRM: Doença residual mensurável; pos: positivo, neg: negativo; RI: Risco Intermediário; AR: Alto Risco. HMN (H 1): Hospital Manoel Novaes; HEC (H 2): Hospital Estadual da Criança; HMG (H 3): Hospital Martagão Gesteira; HAM (H 4): Hospital Aristides Maltez

Fonte: Elaborado pela autora

5.2 ANÁLISES DE SOBREVIDA PARA CARACTERÍSTICAS CLÍNICO-DEMOGRÁFICAS E LABORATORIAIS, AVALIADAS EM 60 MESES

A taxa de SLP dos pacientes foi 43,6%, e a taxa de SG de 48% em 60 meses. Quando os centros foram avaliados separadamente, não se encontraram diferenças significantes em relação as taxas de SLP ($p = 0,46$) e de SG ($p = 0,26$).

Não foram observadas diferenças significantes na SLP ou SG em relação ao sexo, idade, leucometria e LDH ao diagnóstico, o mesmo ocorreu em relação a acometimentos de SNC, mediastino, baço, fígado, que também foram agrupados em acometimentos clínicos de 0 ou 1, 2, 3 e 4 ou mais sítios, conforme observado nas tabelas 5.2a e 5.2b. Apesar de não identificar alterações com significância estatística, os pacientes com mais de 15 anos tiveram uma taxa de SLP e SG de 25% em 5 anos, enquanto paciente com 2 a 9 anos tiveram uma taxa de SLP de 53,6% e SG de 57,2%, conforme demonstrado na Figura 5.2a, onde a diferença entre essas faixas etárias fica bem clara. Na análise dos pacientes com leucometria inicial maior ou igual $200 \times 10^9/\mu\text{L}$, observamos uma taxa de SLP de 33,1% e SG 38,9%, enquanto nos pacientes com $50 \times 10^9/\mu\text{L}$ ou menos essas taxas foram de 51 e 55,3% respectivamente, conforme demonstrado na Figura 5.2b.

Na análise de SLP, o fato de não ter adenomegalia se mostrou significativamente protetor ($p = 0,04$). Apesar de não ser observada diferença significativa na avaliação de SG ($p = 0,06$) (Figura 5.2c).

Através da colaboração de três, dos quatro hospitais, com o Programa de Hematologia-Oncologia Pediátrico do INCA que lidera o Grupo de Estudo EMI LI (Estudo MultiInstitucional das Leucemias Infantis), foi possível a obtenção de informações nos prontuários de alguns pacientes em relação a presença dos rearranjos envolvendo os genes STIL-TAL1 e TLX3. Foram avaliados 31 pacientes para STIL-TAL, onde 7 foram positivos e 32 para TLX3, dos quais 3 foram positivos. Apesar de não ter havido significância estatística nas análises de sobrevida, os pacientes com TLX3⁺ apresentaram uma estimativa de SG de 25 meses, enquanto os pacientes, TLX3⁻ uma estimativa de 42 meses de SG (Tabela 5.2b).

Tabela 5.2a. - Características clínico-demográficas e laboratoriais avaliados quanto à SLP em pacientes LLA-T pediátricos

| CARACTERÍSTICAS | TOTAL n (%) | PROBABILIDADE de SLP (%) (+/- ep) | ESTIMATIVA DE SLP (meses) (IC95%) | p-valor |
|------------------------------------|-------------|-----------------------------------|-----------------------------------|-------------|
| Sexo | | | | |
| Masculino | 65 (75,6) | 42,3 (0,06) | 38,5 (32,8-44,1) | 0,85 |
| Feminino | 21 (24,4) | 46,2 (0,11) | 35,0 (23,7-46,2) | |
| Idade (anos) | | | | |
| 2 a 9 | 40 (46,5) | 53,6 (0,08) | 41,5 (34,2-48,8) | 0,20 |
| 10 a 15 | 36 (41,9) | 37,6 (0,09) | 35,0 (26,9-43,0) | |
| Maiores de 15 | 10 (11,6) | 25,0 (0,01) | 32,0 (17,0-47,0) | |
| Leucometria (x 10 ⁹ /L) | | | | |
| ≤ 50 | 31 (36,9) | 51,0 (0,10) | 44,0 (36,1-51,8) | 0,31 |
| >50 < 200 | 29 (34,5) | 51,5 (0,09) | 36,0 (26,6-45,42) | |
| ≥200 | 24 (28,6) | 33,1 (0,10) | 33,1 (23,9-42,3) | |
| LDH/Diagnóstico (UI/L) | | | | |
| <750 | 8 (11,8) | 60,0 (0,18) | 45,3 (31,5-59,1) | 0,38 |
| 750-3000 | 27 (39,7) | 44,7 (0,10) | 37,6 (28,8-46,4) | |
| >3000 | 33 (48,5) | 34,5 (0,09) | 32,3 (23,9-40,7) | |
| SNC | | | | |
| Positivo | 17 (23,6) | 32,4 (0,12) | 39,1 (29,0-49,2) | 0,46 |
| Negativo | 55 (74,4) | 50,6 (0,07) | 40,1 (33,9-46,3) | |
| ADENOMEGALIA | | | | |
| Positivo | 69 (87,3) | 39,2 (0,06) | 34,9 (29,1-40,7) | 0,04 |
| Negativo | 10 (12,7) | 75,0 (0,16) | 54,4 (46,0-62,8) | |
| MEDIASTINO | | | | |
| Positivo | 37 (51,4) | 50,5 (0,08) | 38,4 (31,8-46,9) | 0,38 |
| Negativo | 35 (48,6) | 34,4 (0,09) | 36,2 (28,2-44,2) | |
| ESPLENOMEGALIA | | | | |
| Sim | 55 (68,8) | 38,4 (0,07) | 36,1 (29,7-42,4) | 0,37 |
| Não | 25 (31,2) | 53,6 (0,10) | 39,8 (30,2-49,3) | |

HEPATOMEGALIA

| | | | | |
|------------|-----------|-------------|------------------|------|
| Sim | 54 (67,5) | 42,8 (0,07) | 38,0 (31,7-44,4) | 0,80 |
|------------|-----------|-------------|------------------|------|

| | | | | |
|------------|-----------|-------------|------------------|--|
| Não | 26 (32,5) | 44,0 (0,10) | 35,7 (26,1-45,3) | |
|------------|-----------|-------------|------------------|--|

COMBINAÇÃO DE
ACOMETIMENTOS

CLÍNICOS

0,14

| | | | | |
|---------------|-----------|-------------|------------------|--|
| 0 ou 1 | 14 (17,5) | 40,8 (0,14) | 35,4 (22,9-47,9) | |
|---------------|-----------|-------------|------------------|--|

| | | | | |
|----------|---------|-------------|------------------|--|
| 2 | 1. (25) | 54,4 (0,12) | 45,7 (36,7-54,8) | |
|----------|---------|-------------|------------------|--|

| | | | | |
|----------|-----------|-------------|------------------|--|
| 3 | 2. (26,3) | 18,5 (0,11) | 30,2 (19,6-40,8) | |
|----------|-----------|-------------|------------------|--|

| | | | | |
|------------------|-----------|-------------|------------------|--|
| 4 ou mais | 25 (31,2) | 51,7 (0,10) | 38,5 (29,4-47,6) | |
|------------------|-----------|-------------|------------------|--|

USO PRÉVIO DE
CORTICOIDE

| | | | | |
|------------|---------|-------------|------------------|------|
| Sim | 18 (24) | 42,6 (0,13) | 38,2 (28,0-48,5) | 0,98 |
|------------|---------|-------------|------------------|------|

| | | | | |
|------------|---------|-------------|------------------|--|
| Não | 57 (76) | 45,4 (0,07) | 37,8 (31,4-44,3) | |
|------------|---------|-------------|------------------|--|

BLASTOS NO D8

| | | | | |
|---------------------------|-----------|-------------|------------------|------|
| Maus Respondedores | 17 (37,8) | 29,4 (0,11) | 28,9 (17,3-40,5) | 0,06 |
|---------------------------|-----------|-------------|------------------|------|

| | | | | |
|---------------------------|-----------|-------------|------------------|--|
| Bons Respondedores | 28 (62,2) | 56,0 (0,10) | 41,8 (33,4-50,2) | |
|---------------------------|-----------|-------------|------------------|--|

DRM D15

| | | | | |
|-------------------------------------|-----------|-------------|------------------|------|
| Pos ($\geq 10\%$) | 15 (42,9) | 45,6 (0,15) | 41,9 (30,9-50,1) | 0,44 |
|-------------------------------------|-----------|-------------|------------------|------|

| | | | | |
|-------------------------------------|-----------|-------------|------------------|--|
| Neg ($< 10\%$) | 20 (57,1) | 43,6 (0,11) | 33,4 (22,6-44,2) | |
|-------------------------------------|-----------|-------------|------------------|--|

DRM D29-33

| | | | | |
|---------------------------------------|-----------|-------------|------------------|------|
| Pos ($\geq 0,01\%$) | 29 (65,9) | 47,4 (0,09) | 39,3 (31,3-47,4) | 0,75 |
|---------------------------------------|-----------|-------------|------------------|------|

| | | | | |
|---------------------------------------|-----------|-------------|------------------|--|
| Neg ($< 0,01\%$) | 15 (34,1) | 45,7 (0,13) | 37,0 (25,9-48,2) | |
|---------------------------------------|-----------|-------------|------------------|--|

DRM D64-78

| | | | | |
|---------------------------------------|-----------|-------------|----------------|------|
| Pos ($\geq 0,01\%$) | 11 (45,8) | 36,4 (0,14) | 37 (24,7-49,3) | 0,31 |
|---------------------------------------|-----------|-------------|----------------|------|

| | | | | |
|---------------------------------------|-----------|-------------|-----------------|--|
| Neg ($< 0,01\%$) | 13 (54,7) | 69,2 (0,13) | 44,6 (32,057,2) | |
|---------------------------------------|-----------|-------------|-----------------|--|

TLX3

| | | | | |
|------------|---------|-------------|-----------------|------|
| Pos | 3 (9,4) | 33,3 (0,27) | 25,3 (0,0-53,1) | 0,28 |
|------------|---------|-------------|-----------------|------|

| | | | | |
|------------|-----------|-------------|------------------|--|
| Neg | 29 (90,6) | 53,2 (0,09) | 42,4 (33,7-51,1) | |
|------------|-----------|-------------|------------------|--|

STIL-TAL

| | | | | |
|------------|----------|-------------|------------------|------|
| Pos | 7 (22,6) | 38,1 (0,20) | 41,4 (22,5-60,3) | 0,28 |
|------------|----------|-------------|------------------|------|

| | | | | |
|------------|-----------|-------------|------------------|--|
| Neg | 24 (77,4) | 48,8 (0,10) | 37,8 (27,6-48,1) | |
|------------|-----------|-------------|------------------|--|

Protocolos

| | | | | |
|----------------------------|-----------|------------------|------------------|--------------|
| Risco Intermediário | 13 (16,7) | 76,9 (0,12) | 50,5 (40,8-60,0) | 0,04 |
| Alto Risco | 65 (83,3) | 40,6 (0,07) | 37,6 (31,8-43,4) | |
| Protocolos* | | | | |
| GBTLI -AR | 22 (28,2) | 62,2 (0,10) | | 0,005 |
| BRFM 2002 -RI | 8 (10,3) | 100 (sem óbitos) | | |
| BFM 2002 -AR | 21 (26,9) | 27,8 (0,10) | | |
| BFM 2009 – RI | 5 (6,4) | 40 (0,22) | | |
| BFM 2009 –AR | 22 (28,2) | 32 (0,11) | | |
| Protocolos | | | | |
| GBTLI | 22 (28,2) | 62,2 (0,12) | 48,2 (38,8-57,7) | 0,07 |
| BFM | 56 (1,8) | 41,5 (0,07) | 36,6 (30,5-42,7) | |
| WHO | | | | |
| EARLY T | 5 (6,9) | 60,0 (0,22) | 47,0 (31,4-62,6) | 0,63 |
| OUTRAS LLA-T | 67 (93,1) | 46,4 (0,06) | 39,9 (34,3-45,5) | |
| EGIL | | | | |
| LLA T I | 4 (5,6) | 50,0 (0,25) | 43,7 (25,6-61,8) | 0,72 |
| LLA T II | 15 (20,8) | 33,3 (0,14) | 37,8 (25,8-49,8) | |
| LLA T III | 29 (40,3) | 58,2 (0,09) | 41,9 (33,6-50,2) | |
| LLA T IV | 24 (33,3) | 42,5 (0,11) | 49,7 (30,1-49,4) | |
| HOSPITAIS | | | | |
| HMN | 8 (9,3) | 62,5 (0,17) | 53,2 (40,2-66,3) | 0,46 |
| HEC | 16 (18,6) | 51,6 (0,14) | 40,5 (28,9-52,1) | |
| HMG | 35 (40,7) | 44,3 (0,09) | 35,7 (27,1-44,3) | |
| HAM | 27 (31,4) | 35,9 (0,09) | 34,2 (25,9-42,5) | |
| Total | 86 (100%) | 43,6 (0,06) | 37,7 (32,6-42,8) | |

Abreviações: n: número; ep: erro padrão; SLP: Sobrevida Livre de Progressão; IC95%: Intervalo de Confiança 95%; LDH: Desidrogenase láctica sérica; SNC: Sistema nervoso central; SP: Sangue periférico; D8: 8º dia do tratamento; DRM: Doença residual mensurável; pos: positivo; neg: negativo; GBTLI 99: Protocolo do Grupo Brasileiro de Tratamento de Leucemias na Infância, ano 1999; BFM 2009: Protocolo Berlin.- Frankfurt – Muenster do ano 2002; BFM 2009: Protocolo Berlin.- Frankfurt – Muenster do ano 2009; RI: Risco Intermediário; AR: Alto Risco; Leucemia Linfoide aguda tipo IV da classificação EGIL; HMN: Hospital Manoel Novaes; HEC: Hospital Estadual da Criança; HMG: Hospital Martagão Gesteira; HAM: Hospital Aristides Maltez.

*Como em um dos grupos não teve óbitos não foi possível realizar a estimativa de sobrevida livre de progressão.

Fonte: Elaborado pela autora

Tabela 5.2b - Características clínico-demográficas e laboratoriais avaliadas quanto à SG em pacientes LLA-T pediátricos.

| CARACTERÍSTICAS | TOTAL n (%) | PROBABILIDADE DE SG (%) (+/-ep) | ESTIMATIVA DE SG (meses) (IC95%) | p-valor |
|--|--------------------|--|---|----------------|
| Sexo | | | | |
| Masculino | 65 (75,6) | 48,4 (0,06) | 39 (33,4-44,5) | 0,62 |
| Feminino | 21 (24,4) | 46,2 (0,11) | 35 (23,7-46,2) | |
| Idade (anos) | | | | |
| 0 a 1 | 0 (0) | - | - | 0,21 |
| 2 a 9 | 40 (46,5) | 57,2 (0,08) | 41,5 (34,4-48,5) | |
| 10 a 15 | 36 (41,9) | 44,3 (0,09) | 35,8 (27,9-43,8) | |
| Maiores de 15 | 10 (11,6) | 25,0 (0,15) | 32,0 (17,0-47,0) | |
| Leucometria (x10⁹/L) | | | | |
| ≤ 50 | 31 (36,9) | 55,3 (0,09) | 43,9 (36,4-51,5) | 0,43 |
| >50 < 200 | 29 (34,5) | 51,5 (0,09) | 36,0 (26,6-45,4) | |
| ≥200 | 24 (28,6) | 38,9 (0,10) | 34,3 (25,1-43,4) | |
| LDH/Diagnóstico (UI/L) | | | | |
| <750 | 8 (11,8) | 60,0 (0,18) | 45,3 (31,5-59,1) | 0,53 |
| 750-3000 | 27 (39,7) | 44,7 (0,10) | 37,6 (28,8-46,4) | |
| >3000 | 33 (48,5) | 41,2 (0,08) | 33,2 (25,0-41,5) | |
| SNC | | | | |
| Positivo | 17 (23,6) | 42,1 (0,13) | 40,7 (31,0-50,4) | 0,79 |
| Negativo | 55 (74,4) | 53,4 (0,07) | 40,1 (34,0-46,1) | |
| ADENOMEGALIA | | | | |
| Positivo | 69 (87,3) | 44,9 (0,06) | 35,3 (29,6-41,1) | 0,06 |
| Negativo | 10 (12,7) | 75,0 (0,16) | 54,4 (46,0-62,8) | |
| MEDIASTINO | | | | |
| Positivo | 37 (51,4) | 52,9 (0,08) | 39,4 (31,8-46,9) | 0,48 |
| Negativo | 35 (48,6) | 43,0 (0,09) | 36,2 (28,2-44,2) | |
| ESPLENOMEGALIA | | | | |
| Sim | 55 (68,8) | 45,3 (0,07) | 36,6 (30,4-42,9) | 0,55 |
| Não | 25 (31,2) | 53,6 (0,10) | 39,7 (30,2-49,3) | |

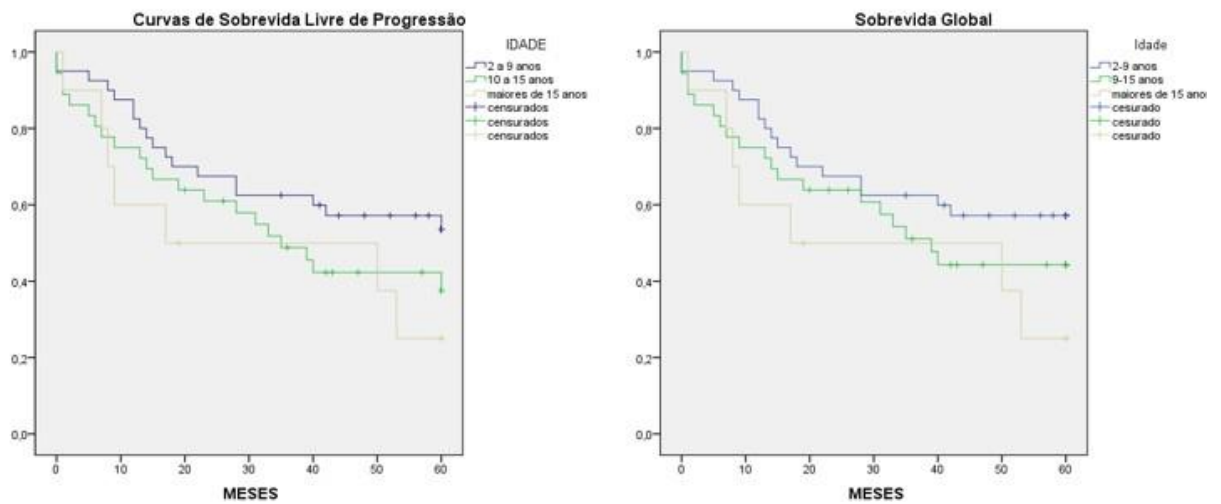
| | | | | |
|--|-----------|-------------|------------------|------|
| HEPATOMEGALIA | | | | |
| Sim | 54 (67,5) | 50,0 (0,07) | 38,6 (32,3-44,9) | 0,57 |
| Não | 26 (32,5) | 44,0 (0,10) | 35,7 (26,1-42,2) | |
| COMBINAÇÃO DE ACOMETIMENTOS CLÍNICOS: | | | | |
| 0 ou 1 | 14 (17,5) | 40,8 (0,14) | 35,4 (22,9-47,9) | 0,30 |
| 2 | 1. (25) | 54,4 (0,10) | 45,7 (36,6-54,8) | |
| 3 | 2. (26,3) | 37,0 (0,11) | 30,2 (19,9-40,4) | |
| 4 ou mais | 25 (31,2) | 55,4 (0,10) | 39,9 (30,7-49,1) | |
| USO PRÉVIO DE CORTICOIDE | | | | |
| Sim | 18 (24) | 46,4 (0,14) | 39,9 (29,5-50,3) | 0,82 |
| Não | 57 (76) | 50,2 (0,07) | 37,8 (31,5-44,1) | |
| BLASTOS NO D8 | | | | |
| Maus | 17 (37,8) | 35,3 (0,12) | 28,8 (17,7-39,9) | 0,16 |
| Respondedores | 28 (62,2) | 56,0 (0,10) | 41,8 (33,4-50,2) | |
| Bons Respondedores | | | | |
| DRM D15 | | | | |
| Pos (≥10%) | 15 (42,9) | 45,6 (0,15) | 41,8 (31,3-47,4) | 0,57 |
| Neg (<10%) | 20 (57,1) | 48,5 (0,11) | 35,1 (24,1-46,2) | |
| DRM D29-33 | | | | |
| Pos (≥ 0,01%) | 29 (65,9) | 47,4 (0,09) | 39,4 (30,8-50,1) | 0,98 |
| Neg (< 0,01%) | 15 (34,1) | 51,4 (0,13) | 39,2 (27,9-50,6) | |
| DRM D64-78 | | | | |
| Pos (≥ 0,01%) | 11 (45,8) | 36,4 (0,14) | 37,0 (24,7-49,3) | 0,31 |
| Neg (< 0,01%) | 13 (54,2) | 69,2 (0,12) | 44,6 (32,0-57,2) | |
| TLX3 | | | | |
| Pos | 3 (9,4) | 33,3 (0,27) | 25,3 (0,0-53,3%) | 0,18 |
| Neg | 29 (90,6) | 62,1 (0,09) | 42,4 (34,0-50,8) | |
| STIL-TAL | | | | |
| Pos | 7 (22,6) | 57,1 (0,19) | 41,4 (25,0-57,8) | 0,74 |
| Neg | 24 (77,4) | 54,2 (0,10) | 37,8 (28,0-47,6) | |

| | | | | |
|----------------------------|-----------|------------------|------------------|--------------|
| Protocolos | | | | |
| Risco Intermediário | 13 (16,7) | 76,9 (0,12) | 50,4 (40,8-60,0) | 0,07 |
| Alto Risco | 65 (83,3) | 46,5 (0,06) | 32,3 (32,3-43,8) | |
| Protocolos* | | | | |
| GBTLI -AR | 22 (28,2) | 74,4 (0,10) | | 0,003 |
| BRFM 2002 -RI | 8 (10,3) | 100 (Sem óbitos) | | |
| BFM 2002 -AR | 21 (26,9) | 33,3 (0,10) | | |
| BFM 2009 – RI | 5 (6,4) | 40,0 (0,22) | | |
| BFM 2009 –AR | 22 (28,2) | 32,0 (0,11) | | |
| Protocolos | | | | |
| GBTLI | 22 (28,2) | 74,4 (0,08) | 51,4 (42,5-60,4) | 0,01 |
| BFM | 56 (1,8) | 44,0 (0,07) | 36,6 (30,5-42,6) | |
| WHO | | | | |
| EARLY T | 5 (6,9) | 60,0 (0,22) | 47,0 (31,4-62,6) | 0,69 |
| OUTRAS LLA-T | 67 (93,1) | 51,6 (0,06) | 40,4 (34,9-45,9) | |
| EGIL | | | | |
| LLA T I | 4 (5,6) | 50,0 (0,25) | 43,7 (26,9-61,8) | 0,90 |
| LLA T II | 15 (20,8) | 44,4 (0,33) | 37,8 (26,5-49,1) | |
| LLA T III | 29 (40,3) | 58,2 (0,09) | 41,9 (33,6-50,2) | |
| LLA T IV | 24 (33,3) | 51,3 (0,11) | 41,3 (32,0-50,4) | |
| HOSPITAIS | | | | |
| HMN | 8 (9,3) | 75,0 (0,15) | 52,2 (42,6-63,9) | 0,26 |
| HEC | 16 (18,6) | 57,3 (0,14) | 42,9 (31,5-54,4) | |
| HMG | 35 (40,7) | 48,0 (0,08) | 35,7 (27,4-44,0) | |
| HAM | 27 (31,4) | 35,9 (0,09) | 52,2 (42,6-63,9) | |
| Total | 86 (100) | 48,0 (0,06) | 34,2 (25,9-42,5) | |

*Abreviações: n: número; ep: erro padrão SG: Sobrevida Global; IC95%: Intervalo de Confiança 95% LDH: Desidrogenase láctica sérica, SNC: Sistema nervoso central; SP: Sangue periférico; D8: 8º dia do tratamento; DRM: Doença residual mensurável; pos: positivo; neg: negativo; GBTLI 99: Protocolo do Grupo Brasileiro de Tratamento de Leucemias na Infância, ano 1999. BFM 2009: Protocolo Berlin. - Frankfurt – Muenster do ano 2002; BFM 2009: Protocolo Berlin. - Frankfurt – Muenster do ano 2009; RI: Risco Intermediário; AR: Alto Risco; Leucemia Linfoide aguda tipo IV da classificação EGIL; HMN: Hospital Manoel Novaes; HEC: Hospital Estadual da Criança; HMG: Hospital Martagão Gesteira; HAM: Hospital Aristides Maltez.

*Como em um dos grupos não teve óbitos não foi possível realizar a estimativa de sobrevida global.

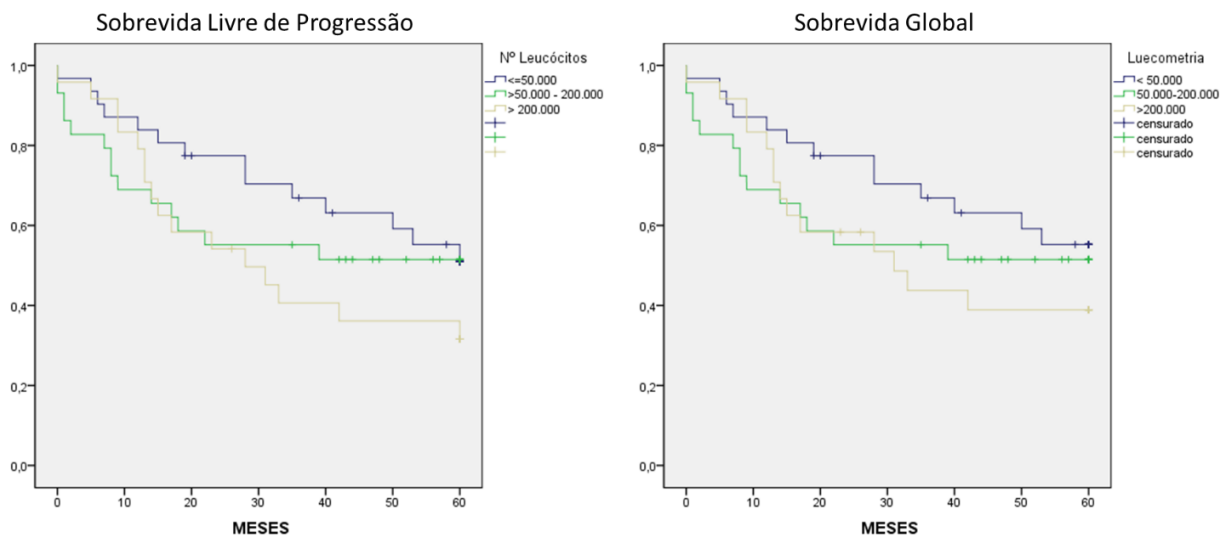
Fonte: Elaborado pela autora



*Abreviações: SLP: Sobrevida Livre de Progressão. SG: Sobrevida Global.

Figura 5.2a - Curva de Kaplan Meir para SLP (esquerda) e SG (direita) da coorte total de acordo com a faixa etária.

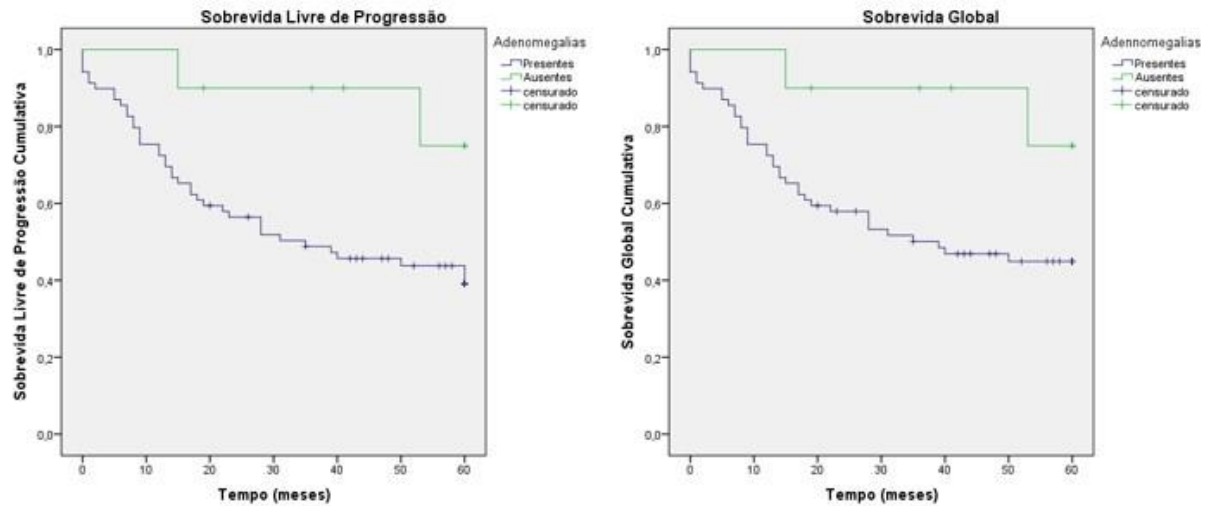
Fonte: Elaborado pela autora



*Abreviações: SLP: Sobrevida Livre de Progressão. SG: Sobrevida Global.

Figura 5.2b - Curva de Kaplan Meir para SLP (esquerda) e SG (direita) da coorte total de acordo com a Leucometria

Fonte: Elaborado pela autora



*Abreviações: SLP: Sobrevida Livre de Progressão. SG: Sobrevida Global.

Figura 5.2c - Curva de Kaplan Meir para SLP (esquerda) e SG (direita) da coorte total de acordo com a presença de adenomegalias.

Fonte: Elaborado pela autora

No modelo de análise multivariada de SG correlacionando idade x sexo x leucometria x adenomegalia, encontramos significância estatística para idade maior que 15 anos ($p=0,003$ HR 5,78, 95%CI 1,79-18,6) e presença de adenomegalias ($p=0,036$ HR 5,19 95%CI 1,11-24,23). Tais resultados mostram que idade e presença de adenomegalias são variáveis independentes para SG em LLA-T, em nossa coorte (Tabela 5.2c).

Tabela 5.2c - Análise Multivariada de Sobrevida Global, com inclusão das variáveis idade x sexo x leucometria x adenomegalia

| Variável | HR ¹ | 95%IC ¹ | p-value |
|--|-----------------|--------------------|--------------|
| IDADE | | | |
| 2-9 anos | - | - | - |
| 10-15 anos | 1,68 | 0,76-3,70 | 0,193 |
| >15 anos | 5,78 | 1,79-18,60 | 0,003 |
| SEXO | | | |
| Feminino | - | - | - |
| Masculino | 0,9 | 0,33-2,47 | 0,845 |
| LEUCOMETRIA (x10⁹/L) | | | |
| ≤50 | - | - | - |
| 50 -200 | 0,69 | 0,28-1,69 | 0,420 |
| >200 | 1,42 | 0,60-3,37 | 0,423 |
| ADENOMEGALIA | | | |
| Sem adenomegalias | - | - | - |
| Com adenomegalias | 5,19 | 1,11-24,23 | 0,036 |

HR = *Hazard Ratio*, IC = Intervalo de confiança

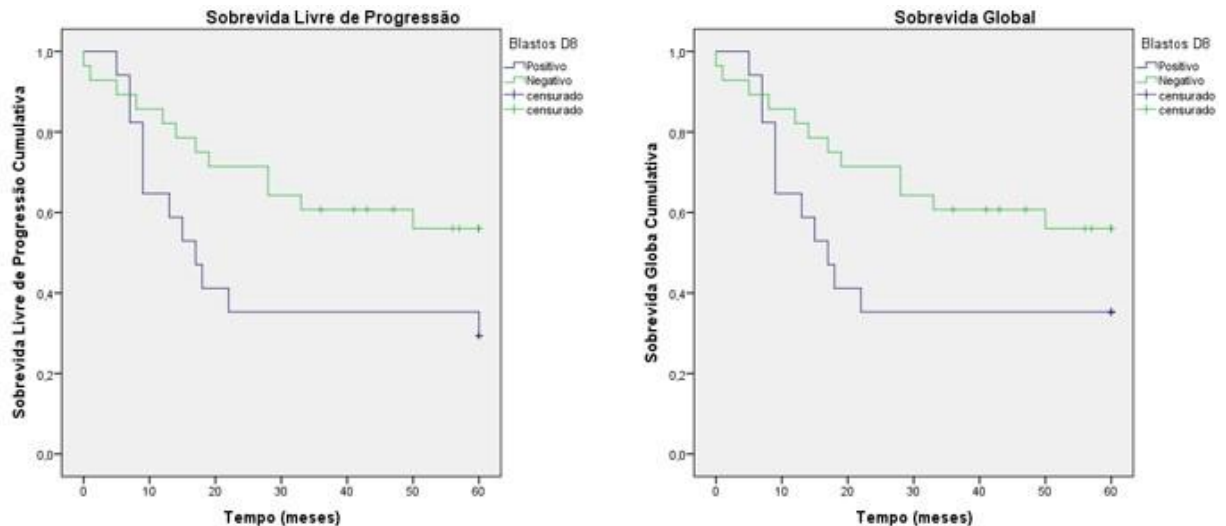
Fonte: Elaborado pela autora

5.3 ANÁLISES DE SOBREVIDA EM RELAÇÃO A RESPOSTAS TERAPÊUTICAS

Foram realizadas análises de sobrevida em relação a fatores prognósticos, associados ao uso de medicações indicadas para o tratamento da LLA-T, avaliação de blastos no 8º dia de tratamento e avaliações de DRM.

Foram avaliados 75 pacientes com relação ao uso de corticoterapia, antes do início do tratamento quimioterápico e não houve diferença significativa entre os grupos, como demonstram as Tabelas 5.2a e 5.2b

A informação da avaliação de número de blastos em sangue periférico no 8º dia do tratamento, foi resgatada em 45 pacientes. Destes, 17 foram maus respondedores. Apesar das curvas de sobrevida apresentarem-se bem distintas (Figura 5.3a) e a estimativa de SG para os maus respondedores ser de 28,8 meses e para os bons respondedores de 41,8 meses, não foi estatisticamente significativa ($p = 0,10$) (Tabelas 5.2a e 5.2b).

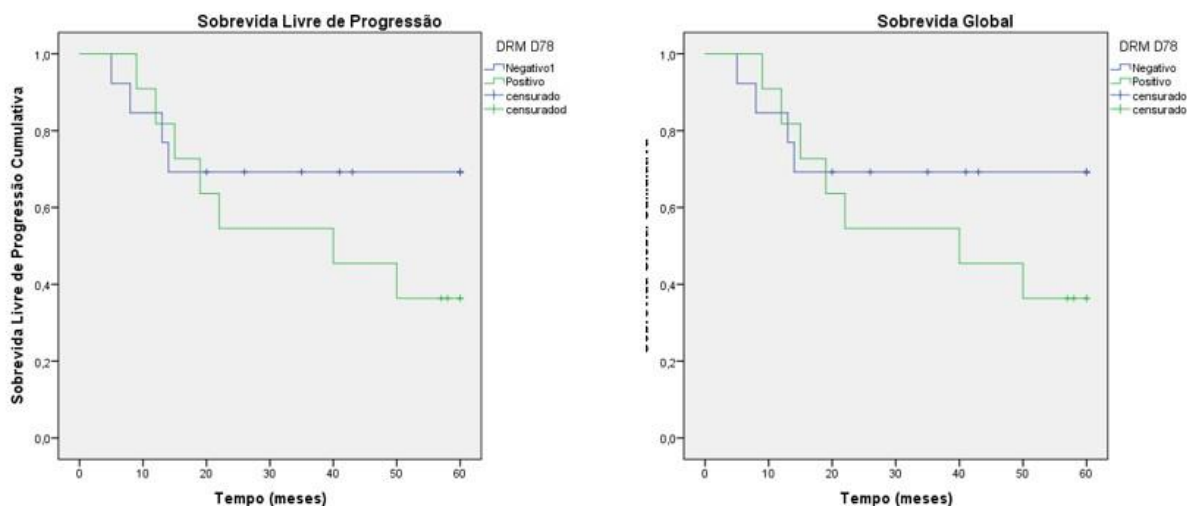


*Abreviações: SLP: Sobrevida Livre de Progressão. SG: Sobrevida Global.

Figura 5.3a - Curva de Kaplan Meir para SLP (esquerda) e SG (direita) da coorte total e de acordo com a presença de blastos em Sangue Periférico no D8 do tratamento.

Fonte: Elaborado pela autora

A avaliação no meio da indução (D15) estava acessível em 35 pacientes, ao final da indução (D29-33) em 44 e ao final da consolidação da indução (D64-78), somente estavam acessíveis em 24 do total de 86 pacientes incluídos no estudo. Entre os pacientes avaliados, 15 (33,3%) tinham DRM positivas no D15, 29 (65,9%) foram positivas no D29-33 e 11 (45,8%) foram DRM positivas no D64-78 (tabelas 5.2a e 5.2b). Destes 11 últimos pacientes, apenas 4 (36,3%) estavam vivos após 5 anos de acompanhamento. Apesar de não terem sido observadas diferenças significantes nesses pontos, as curvas SG e SLP no (D64-78), estão disponíveis na Figura 5.3b onde pode-se verificar as diferenças entre os pacientes com DRM positivas e negativas. Dados disponíveis nas tabelas 5.2a e 5.2b.



*Abreviações: SLP: Sobrevida Livre de Progressão. SG: Sobrevida Global.

Figura 5.3b - Curva de Kaplan Meir para SLP (esquerda) e SG (direita) da coorte total e de acordo com a avaliação do D 64-78.

Fonte: Elaborado pela autora

Os protocolos utilizados para o tratamento dos pacientes com LLA-T nos Centros especializados na Bahia foram baseados no GBTLI 99, BFM 2002 e 2009 e no protocolo RELLA T 2011. Esse último foi utilizado somente em um centro a partir de 2020, apenas com 4 pacientes inscritos, dos quais, apenas um estava vivo na análise final, por este motivo não incluímos este último protocolo nas análises de SG e SLP. Dentro de cada protocolo os pacientes foram subclassificados segundo critérios clínicos e de avaliação de tratamento em RI e AR de recidiva, com maior intensidade de terapia para os classificados como AR.

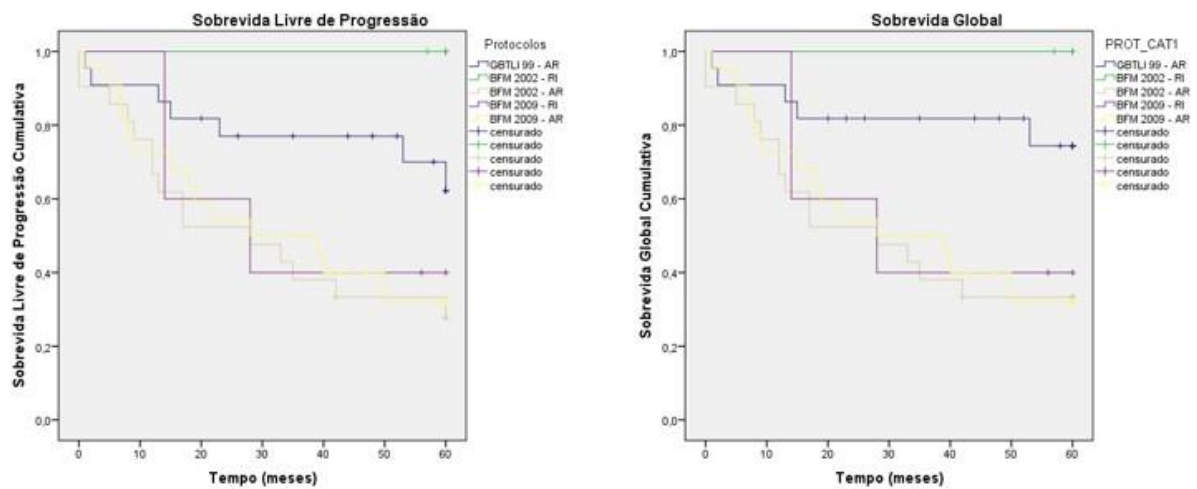
A análise baseada no risco de recidiva mostrou que dos 78 pacientes, a maioria (83,3%) foi classificada como alto risco. Com relação a SG, não foi observada diferença significativa ($p=0,07$), mas, na avaliação de SLP houve diferença ($p=0,04$) com uma taxa de SLP de 76,9% para o RI e de 40,6% para o AR conforme demonstrado na tabela 5.2a e 5.2b e na figura 5.3d.

Na avaliação de risco subdividido dentro de cada protocolo, os resultados foram os seguintes: No GBTLI 99, tinham 2 possibilidades de classificação de risco, baixo risco (BR) e AR, porém todos os pacientes desse estudo foram alocados no AR (22 pacientes). Esses pacientes tiveram taxas de SLP e SG, 62,2% e 74,4% respectivamente.

No BFM 2002, 8 pacientes foram para o RI e 21 para o AR. No BFM 2009 5 pacientes no RI e 22 no AR. A distribuição entre risco no BFM 2002 e 2009 foi bastante semelhante (tabelas 5.2a e 5.2b). Essa análise demonstrou um melhor resultado para pacientes alocados no RI do BFM 2002, pois não ocorreram óbitos na avaliação em 60 meses, seguidos pelo RI do BFM 2009, com uma taxa SLP e SG de 40%. Os resultados dos AR do BFM, seja 2002 ou 2009, foram bastante desanimadores e parecidos, com SLP de 27,8% e SG de 33,3% no BFM

2002 e com taxa SLP e SG de 32% no BFM 2009, mostrando desfechos realmente desfavoráveis e semelhante para os pacientes de alto risco do BFM, seja 2002 ou 2009, sendo evidenciado nas tabelas 5.2a e 5.2b e figura 5.3c.

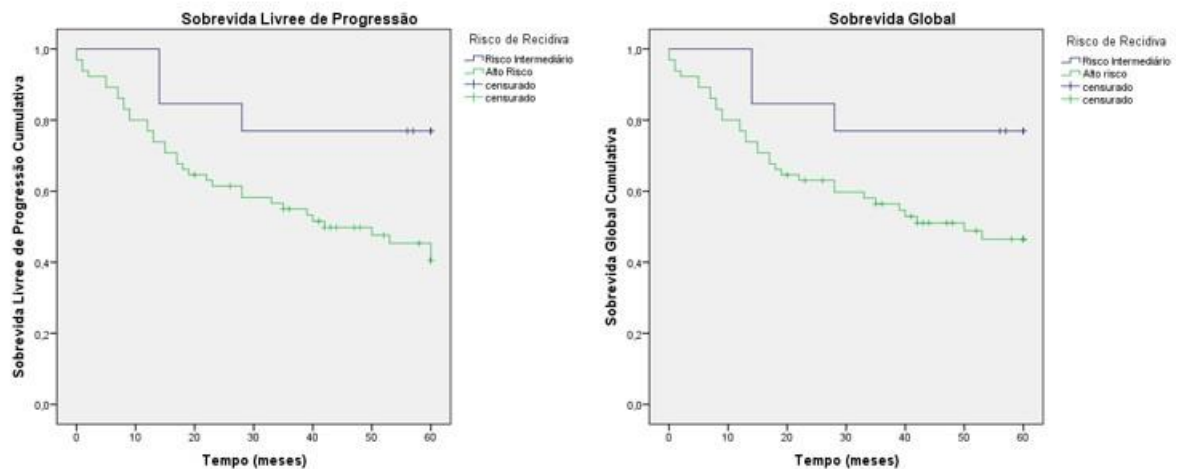
Quando a análise foi feita separada por protocolo, GBTLI 99 e BFM, 2002 ou 2009, observamos que o número de pacientes tratados com BFM foi mais do que o dobro dos tratados com GBTLI 99 (56 e 22 respectivamente). A SG para pacientes tratados com GBTLI 99 foi de 84,2%, enquanto para os tratados com o BFM foi de 44% ($p=0,01$), mas não foi significativo para SLP ($p=0,07$), como demonstrado nas tabelas 5.2a e 5.2b.



*Abreviações: SLP: Sobrevida Livre de Progressão. SG: Sobrevida Global.

Figura 5.3c - Curva de Kaplan Meir para SLP (esquerda) e SG (direita) da coorte total e de acordo com o protocolo de tratamento utilizado.

Fonte: Elaborado pela autora



*Abreviações: SLP: Sobrevida Livre de Progressão. SG: Sobrevida Global.

Figura 5.3d - Curva de Kaplan Meir para SLP (esquerda) e SG (direita) da coorte total e de acordo com o risco de recidiva. SLP.

Fonte: Elaborado pela autora

5.4 AVALIAÇÃO DOS ÓBITOS

Na avaliação de óbitos (Tabela 5.4), conseguimos obter a causa do óbito em 38 casos dos 45 óbitos. Com relação ao status da doença no momento do óbito, conseguimos resgatar essa informação em 36 paciente, dentre eles, 12 estavam em remissão e 24 com doença em atividade. Dos 12 (26,7%) que morreram em remissão, 11 foram por infecções, dentre esses últimos, 10 faleceram por choque séptico, tendo como foco inicial as seguintes causas: diarreia/tiflíte (4); pulmonar (3), sendo 2 pneumonias fúngicas e 1 pneumonia bacteriana; varicela pós TMO (1); sem descrições de focos primários (2). Ainda de causa infecciosa teve 1 caso de insuficiência respiratória secundária ao comprometimento pulmonar da infecção por COVID 19. O último caso de óbito em remissão foi no TMO, mas sem descrição de causa morte.

Foram observados 24 (53,3%) óbitos com pacientes que não estavam em remissão, ou seja, pacientes refratários ao tratamento ou pacientes em recidiva, destes, 5 foram por progressão de doença, mesmo após tentativas de remissão com segunda ou terceira linha de tratamento. Os 19 restantes faleceram durante a utilização de quimioterapia, seja na tentativa de uma primeira remissão, ou na maioria dos casos, em terapia de resgate em busca de uma nova remissão. Todos com a doença de base em atividade. As causas foram as seguintes: 2 por sangramentos (um acidente vascular hemorrágico e outro com sangramento pulmonar maciço), 1 por arritmia grave, durante a indução, secundário ao quadro de lise tumoral (hipocalcemia severa); 1 por PCR após sedação para punção pleural e um devido a VOD (doença venoclusiva) pós quimioterapia de resgate. Os outros 14 por choque séptico, dentre esses, 6 não tinham a descrição do foco primário, 2 tiveram a tiflíte como foco primário, 4 tiveram o foco pulmonar levando ao choque séptico, 1 teve uma fascíte necrotizante de região perianal/perineal como foco primário e o último teve o quadro séptico secundário a uma infecção de corrente sanguínea relacionada ao cateter.

Dos nove casos restantes, em seis casos não foi possível obter a causa do óbito, sendo um destes, óbito no TMO. Nos 3 casos restantes, não foi possível obter informações sobre se o óbito foi em remissão, mas foram óbitos por choque séptico, 1 com foco pulmonar, pneumonia fúngica, 1 por foco intestinal (tiflíte) e 1 por foco periocular (celulite periorbitária). Tivemos 28 mortes de causa infecciosa (62,2%), em sete casos não foi possível saber a causa do óbito. Então se considerarmos apenas as causas de morte elucidadas (38), temos 73,7% das causas de morte conhecidas, infecciosas.

Tabela 5.4 - Avaliação dos óbitos em pacientes com doença em atividade ou em remissão

| | Remissão (%) | Refratário/ Recidiva (%) | Sem descrição de Remissão (%) | Total (%) |
|---------------------------|--------------|-----------------------------|----------------------------------|-----------|
| Óbitos n (%) | 12 (26,7) | 24 (53,3) | 9 (20) | 45 (100) |
| Óbitos por Infecção n (%) | 11 (39,3) | 14 (50) | 3 (10,7) | 28 (100) |

Fonte: Elaborado pela autora

5.5 AVALIAÇÕES QUANTO ÀS CLASSIFICAÇÕES E MARCADORES IMUNOFENOTÍPICOS

5.5.1 Classificações WHO e EGIL

Na avaliação imunofenotípica definida pela classificação WHO (SWERDLOW, et al., 2017), apenas 5 (6,9%), dos 72 pacientes avaliados, foram classificados como LLA ETP, enquanto os outros foram classificados como outras LLA-T, já que a classificação WHO apenas classifica as LLA-ETP de forma separada. Não houve diferenças significantes nas características clínico-demográficas e laboratoriais quando relacionadas a essa classificação (Tabela 5.5a), da mesma forma que não foram observadas diferenças significantes em relação às análises de SLP ($p=0,63$) e SG ($p=0,69$) (tabelas 5,2a e 5.2b, respectivamente). Nesse estudo dos 5 pacientes com LLA-ETP, 4 (80%) tinham menos de 10 anos e apenas 1 entre 10 e 15 anos e não teve nenhum paciente maior que 15 anos. Com relação à leucometria 4 dos 5 pacientes tiveram menos que $50 \times 10^9/L$ e nenhum mais que $200 \times 10^9/L$, porém quando foram avaliados por DRM no D 29-33, os 4 pacientes avaliados tinham doença positiva. Na avaliação seguinte, D64-78, 2 seguiram com DRM positiva e esses dois pacientes foram a óbito após recidiva. Um deles não tem a descrição da causa morte, mas tem descrição de recidiva e o outro faleceu com doença ativa, realizando a 2ª linha de tratamento, por choque séptico de foco abdominal (tiflíte).

Os pacientes também foram definidos de acordo com a classificação EGIL (BÉNÉ, et al., 1995). Como mostrado na Tabela 5.5b, houve diferença significativa com relação a distribuição das idades entre os grupos estudados ($p=0,01$), sendo observado que os grupos I e III tiveram a maioria dos pacientes com idade entre 2-10 anos (100% e 69% respectivamente), enquanto os grupos II e IV a maioria dos pacientes tinham mais de 10 anos (53,3% e 75% respectivamente). Com relação à leucometria não houve diferença significativa ($p=0,07$), mas os grupos mais imaturos, I e II tiveram altos percentuais de leucometria menor que $50 \times 10^9/L$ (100% e 46,7% respectivamente), enquanto os grupos mais maduros III e IV tiveram altas taxas de leucometria acima de $50 \times 10^9/L$, valendo ressaltar que quase 40% desses 2 grupos (39,3%

e 39,1% respectivamente), tiveram mais de $200 \times 10^9/L$, conforme demonstrado na tabela 5.5b. Na análise da classificação EGIL (BENÉ, et al., 1995), também se observa uma lentidão da resposta terapêutica, nos grupos mais imaturos, pois os grupos I e II apresentaram altos percentuais de positividade na avaliação de DRM do D29-33 (100% em ambos), já no grupo III, 53,3% estavam positivas nesta avaliação e o grupo IV teve 66,7% de positividade no D29-33, não havendo diferença significativa ($p=0,12$), como demonstrado na tabela 5.5b. Com relação aos desfechos finais (SLP e SG) não houve diferença significativa entre os grupos (I; II; III e IV) conforme as tabelas 5.2a e 5.2b.

Tabela 5.5a - Características clínico-demográficas e laboratoriais avaliadas de acordo com a classificação WHO para LLA-T

| CARACTERÍSTICAS | TOTAL n (%) | LLA-ETP n (%) | Outros LLA-T n (%) | p valor |
|---|------------------------|--------------------------|-------------------------------|----------------|
| Sexo: | | | | |
| Masculino | 56 (77,8) | 5 (100) | 51 (76,1) | 0,58 |
| Feminino | 16 (22,2) | 0 (0) | 16 (23,9) | |
| Idade (anos) | | | | |
| 0 a 1 | 0 (0) | 0 (0) | 0(0) | 0,39 |
| 2 a 9 | 37 (51,4) | 4 (80) | 33(49,3) | |
| 10 a 15 | 27 (37,5) | 1 (20) | 26 (38,8) | |
| Maiores de 15 | 8 (11,1) | 0 (0) | 8 (11,9) | |
| Leucometria ($\times 10^9/L$) | | | | |
| ≤ 50 | 27 (38,6) | 4 (80) | 23 (35,4) | 0,17 |
| >50 a 200 | 20 (28,6) | 1 (20) | 19 (29,2) | |
| ≥ 200 | 23 (32,9) | 0 (0) | 23 (35,4) | |
| SNC | | | | |
| Positivo | 13 (21) | 1 (20) | 12 (21,1) | 1 |
| Negativo | 49 (79) | 4 (80) | 45 (78,9) | |
| Adenomegalia | | | | |
| Positivo | 55 (84,6) | 3 (75) | 52 (85,2) | 0,5 |
| Negativo | 10 (15,4) | 1 (25) | 9 (14,8) | |
| Mediastino | | | | |
| Positivo | 30 (49,2) | 0 (0) | 30 (51,7) | 0,24 |

| | | | | |
|---------------------------------|-----------|---------|-----------|------|
| Negativo | 31 (50,8) | 3 (100) | 28 (48,3) | |
| Uso prévio de Corticóide | | | | |
| SIM | 16 (25,4) | 1 (20) | 15 (25,9) | 1 |
| NÃO | 47 (74,6) | 4 (80) | 43 (74,1) | |
| BLASTOS NO D8 | | | | |
| MAUS RESPONDEDORES | 13 (35,1) | 0 (0) | 13 (37,1) | 0,53 |
| BONS RESPONDEDORES | 24 (64,9) | 2 (100) | 22 (62,9) | |
| DRM D15 | | | | |
| POS ($\geq 10\%$) | 13 (44,8) | 3 (100) | 10 (38,5) | 0,08 |
| NEG ($< 10\%$) | 16 (55,2) | 0 (0) | 16 (61,5) | |
| DRM D29-33 | | | | |
| POS ($\geq 0,01\%$) | 27 (48,7) | 4 (100) | 23 (65,7) | 0,16 |
| NEG ($< 0,01\%$) | 12 (51,3) | 0 (0) | 12 (34,3) | |
| DRM D64-78 | | | | |
| POS ($\geq 0,01\%$) | 10 (43,5) | 2 (50) | 8 (42,1) | 0,77 |
| NEG ($< 0,01\%$) | 13 (56,5) | 2 (50) | 11 (57,9) | |
| TLX3 | | | | |
| POS | 2 (7,4) | 0 (0) | 2 (8%) | 1 |
| NEG | 25 (92,6) | 2 (100) | 23 (92) | |
| STIL-TAL | | | | |
| POS | 6 (22,2) | 0 (0) | 6 (24) | 1 |
| NEG | 21(77,8) | 2 (100) | 19 (76) | |
| Indicação de TCTH | | | | |
| SIM | 27 (49,1) | 2 (50) | 25 (49) | 1 |
| NÃO | 28 (50,9) | 2 (50) | 26 (51) | |
| Protocolos | | | | |
| Risco Intermediário | 12 (18,2) | 1(25) | 11 (17,7) | 0,56 |
| Alto Risco: | 54 (81,9) | 3 (75) | 51 (82,3) | |
| Protocolos | | | | |
| GBTLI -AR | 19 (28,8) | 1 (25) | 18 (29) | 0,52 |
| BFM 2002 -RI | 8 (12,1) | 1 (25) | 7 (11,3) | |

| | | | | |
|------------------|-----------------|----------------|------------------|------|
| BFM 2002 -AR | 19 (28,8) | 0 (0) | 19 (30,6) | |
| BFM 2009 – RI | 4 (6,1) | 0 (0) | 4 (6,5) | |
| BFM 2009 –AR | 16 (24,2) | 2 (50) | 14 (22,6) | |
| HOSPITAIS | | | | |
| HMN | 7 (9,7) | 0 (0) | 7 (10,4) | 0,86 |
| HEC | 15 (20,8) | 1 (20) | 14 (20,9) | |
| HMG | 29 (40,3) | 2 (40) | 27 (40,3) | |
| HMN | 21 (29,2) | 2 (40) | 19 (28,4) | |
| TOTAL | 72 (100) | 5 (6,9) | 67 (93,1) | |

*Abreviações: n: número; LDH: Desidrogenase láctica sérica, SNC: Sistema nervoso central; SP: Sangue periférico; D8: 8º dia do tratamento; DRM: Doença residual mensurável; pos: positivo, neg: negativo; TCTH: Transplante de Células Tronco Hematopoiéticas; GBTLI 99: Protocolo do Grupo Brasileiro de Tratamento de Leucemias na Infância, ano 1999. BFM: Protocolo Berlin - Frankfurt - Muenster; RI: Risco Intermediário; AR: Alto Risco; HMN: Hospital Manoel Novaes; HEC: Hospital Estadual da Criança; HMG: Hospital Martagão Gesteira; HAM: Hospital Aristides Maltez.

Fonte: Elaborado pela autora

Tabela 5.5b. - Características clínico-demográficas e laboratoriais, avaliadas de acordo com a classificação EGIL para LLA-T

| CARACTERÍSTICAS | TI n (%) | TOTAL n (%) | TII n (%) | TIII n (%) | TIV n (%) | P valor |
|----------------------------|-----------------|--------------------|------------------|-------------------|------------------|----------------|
| SEXO: | | | | | | |
| Masculino | 4 (100) | 56 (77,8) | 12 (80) | 20 (69) | 20 (83,3) | 0,4 |
| Feminino | 0 (0) | 16 (22,2) | 3 (20) | 9 (31) | 4 (16,7) | |
| IDADE | | | | | | |
| 0 a 1 ano | 0 (0) | 0 (0) | 0 (0) | 0(0) | 0 (0) | 0,01 |
| 2 a 9 anos | 4 (100) | 37 (51,4) | 7 (46,7) | 20 (69) | 6 (25) | |
| 10 a 15 anos | 0 (0) | 27 (37,5) | 7 (46,7) | 8 (27,6) | 12 (50) | |
| Maiores de 15 anos | 0 (0) | 8 (11,1) | 1 (6,6) | 1 (3,4) | 6 (25) | |
| LEUCOMETRIA | | | | | | |
| (x10⁹/L) | | | | | | |
| ≤50 | 4 (100) | 27 (38,6) | 7 (46,7) | 6 (21,4) | 10 (43,5) | 0,07 |
| >50 a 200 | 0 (0) | 20 (28,6) | 5 (33,3) | 11 (39,3) | 4 (17,4) | |
| ≥200 | 0 (0) | 23 (32,9) | 3 (20) | 11 (39,3) | 9 (39,1) | |
| SNC | | | | | | |
| Positivo | 1 (25) | 13 (21) | 2 (14,3) | 4 (14,4) | 6 (28,6) | 0,72 |

| | | | | | | |
|---------------------------------|----------|-----------|--------------|--------------|-----------|------|
| Negativo | 3 (75) | 49 (79) | 12 (85,7) | 19 (82,6) | 15 (71,4) | |
| ADENOMEGALIA | | | | | | |
| POSITIVA | 2 (66,7) | 55 (84,6) | 12 (100) | 24 (85,7) | 17 (77,3) | 0,28 |
| NEGATIVA | 1 (33,3) | 10 (15,4) | 0 (0) | 4 (14,3) | 5 (22,7) | |
| MEDIASTINO | | | | | | |
| POSITIVO | 0 (0) | 30 (49,2) | 5 (41,7) | 15 (60) | 10 (45,5) | 0,32 |
| NEGATIVO | 2 (100) | 31 (50,8) | 7 (58,3) | 10 (40) | 12 (54,5) | |
| USO PRÉVIO DE CORTICOIDE | | | | | | |
| SIM | 1 (25) | 16 (25,4) | 2 (18,2) | 5 (18,5) | 8(38,1) | 0,43 |
| NÃO | 3 (75) | 47 (74,6) | 9 (81,6) | 22 (81,5) | 13 (61,9) | |
| BLASTOS NO D8 | | | | | | |
| Maus respondedores | 0 (0) | 13 (35,1) | 4 (40) | 5 (35,7) | 4 (33,3) | 0,88 |
| Bons respondedores | 1 (100) | 24 (64,9) | 6 (60) | 9 (64,3) | 8 (66,7) | |
| DRM D15 | | | | | | |
| POS ($\geq 10\%$) | 3 (100) | 13 (44,8) | 2 (40) | 1 (12,5) | 7 (53,8) | 0,06 |
| NEG ($< 10\%$) | 0 (0) | 16 (55,2) | 3 (60) | 7 (87,5) | 6 (46,2) | |
| DRM D29-33 | | | | | | |
| POS ($\geq 0,01\%$) | 3 (100) | 27 (69,2) | 6 (100) | 8 (53,3) | 10 (66,7) | 0,12 |
| NEG ($< 0,01\%$) | 0 (0) | 12 (30,8) | 0 (0) | 7 (46,7) | 5 (33,3) | |
| DRM D64-78 | | | | | | |
| POS ($\geq 0,01\%$) | 2 (66,7) | 10 (43,5) | 1 (20) | 1 (16,7) | 6 (66,7) | 0,14 |
| NEG ($< 0,01\%$) | 1 (33,3) | 13 (56,5) | 4 (80) | 5 (83,3) | 3 (33,7) | |
| TLX3 | | | | | | |
| POS | 0 (0) | 2 (7,4) | 0 (0) | 1 (8,3) | 1 (11,1) | 0,88 |
| NEG | 1 (100) | 25 (92,6) | 5 (100) | 11 (91,7) | 8 (88,9) | |
| STIL-TAL | | | | | | |
| POS | 0 (0) | 6 (22,2) | 1(20) | 1(8,3) | 4 (44,4) | 0,24 |
| NEG | 1 (100) | 21(77,8) | 4 (80) | 11 (91,7) | 5 (55,6) | |

| INDICAÇÃO DE TCTH | | | | | | |
|--------------------------|----------------|-----------------|------------------|------------------|------------------|------|
| SIM | 2 (66,7) | 27 (49,1) | 6 (60) | 7 (29,2) | 12 (66,7) | 0,08 |
| NÃO | 1 (33,3) | 28 (50,9) | 4 (40) | 17 (70,8) | 6 (33,3) | |
| PROTOSCOLOS: | | | | | | |
| Risco Intermediário: | 1(33,3) | 12 (18,2) | 1 (6,7) | 6 (22,2) | 4 (19) | 0,55 |
| Alto Risco: | 2 (66,7) | 54 (81,9) | 14 (93,3) | 21 (77,8) | 17 (81) | |
| PROTOSCOLOS | | | | | | |
| GBTLI -AR | 1 (33,3) | 19 (28,8) | 2 (20) | 9 (33,4) | 6 (28,6) | 0,57 |
| BRFM 2002 -RI | 1 (33,3) | 8 (12,1) | 0 (0) | 5 (18,5) | 2 (9,5) | |
| BFM 2002 -AR | 0 (0) | 19 (28,8) | 8 (53,3) | 6 (22,2) | 5 (23,8) | |
| BFM 2009 – RI | 0 (0) | 4 (6,1) | 1 (6,7) | 1 (3,7) | 2 (9,5) | |
| BFM 2009 –AR | 1 (33,3) | 16 (24,2) | 2 (20) | 6 (22,2) | 6 (28,6) | |
| HOSPITAIS | | | | | | |
| HMN | 0 (0) | 7 (9,7) | 1 (6,7) | 4 (10,4) | 2 (8,3) | 0,84 |
| HEC | 1 (25) | 15 (20,8) | 3 (20) | 5 (20,9) | 6 (25) | |
| HMG | 2 (50) | 29 (40,3) | 6 (40) | 9 (40,3) | 12 (50) | |
| HAM | 1 (25) | 21 (29,2) | 5 (33,3) | 11 (28,4) | 4 (16,7) | |
| TOTAL | 4 (5,6) | 72 (100) | 15 (20,8) | 29 (40,3) | 24 (33,3) | |

*Abreviações: n: número; LDH: Desidrogenase láctica sérica, SNC: Sistema nervoso central; SP: Sangue periférico; D8: 8º dia do tratamento; DRM: Doença residual mínima; pos: positivo, neg: negativo; TCTH: Transplante de Células Tronco Hematopoiéticas; GBTLI 99: Protocolo do Grupo Brasileiro de Tratamento de Leucemias na Infância, ano 1999. BFM: Protocolo Berlin - Frankfurt - Muenster; RI: Risco Intermediário; AR: Alto Risco; HMN: Hospital Manoel Novaes; HEC: Hospital Estadual da Criança; HMG: Hospital Martagão Gesteira; HAM: Hospital Aristides Maltez.

Fonte: Elaborado pela autora

5.5.2 Marcadores Imunofenotípicos

Com relação a avaliação dos marcadores imunofenotípicos, o marcador de linhagem T, o cCD3 foi positivo em 100% dos pacientes analisados (81), já que é utilizado como definidor de linhagem. Também foi observado 100% de positividade do CD7 (80), 95,3% de positividade do CD5 (64) e 81,5% do CD2 (81). O CD8 foi positivo em 60% dos 80 casos analisados. Com

relação ao CD1a, marcador muito importante para as classificações, foi avaliado em 63 casos, o que dificultou a classificação em alguns casos, tendo sido positivo em 50,8%, como demonstrado na tabela 5.5.b. Os marcadores foram avaliados com relação a SG e os resultados demonstraram o CD8 como fator protetivo, com $p=0,007$. Já o HLA-DR e o CD11b, se apresentaram como fatores de mau prognóstico $p =0,028$ e $p =0,035$ respectivamente (Tabela 5.5c e Figuras 5.5a, 5.5b e 5.5c).

Tabela 5.5c - Avaliação de SG de acordo com marcadores imunofenotípicos

| MARCADORES IMUNOFENOTÍPICOS | TOTAL n. (%) | PROBABILIDADE DE SG (%) | ESTIMATIVA DE SG EM MESES (IC95%) | p-valor (Log Rank) |
|--|-------------------------|------------------------------------|--|-----------------------------------|
| CD 1a | | | | |
| Positivo | 32 (50,8) | 61,0 (+/-0,09) | 44,2 (36,4-51,9) | 0,52 |
| Negativo | 31 (49,2) | 51,7 (+/-0,09) | 41,2 (33,4-49,1) | |
| CD 34 | | | | |
| Positivo | 36 (48) | 50,8 (+/-0,09) | 39,9 (32,4-47,6) | 0,72 |
| Negativo | 39 (52) | 45,9 (+/-0,08) | 38,2 (30,9-45,5) | |
| CD 2 | | | | |
| Positivo | 66 (81,5) | 46,8 (+/-0,06) | 36,1 (30,3-42,0) | 0,18 |
| Negativo | 15 (18,5) | 64,6 (+/-0,13) | 46,7 (35,7-57,8) | |
| CD 7 | | | | |
| Positivo | 80 (100) | 47,9 (+/-0,06) | 38,4(33,3-43,6) | |
| Negativo | 0 | | | |
| CD 5 | | | | |
| Positivo | 61(95,3) | 53,2 (+/-0,07) | 40,6(34,7-46,5) | 0,67 |
| Negativo | 3 (4,7) | 66,7 (+/-0,27) | 46,3(24,5-68,2) | |
| CD 4 | | | | |
| Positivo | 52(64,2) | 52,2 (+/-0,07) | 40,5(34,5-46,8) | 0,21 |
| Negativo | 29(35,8) | 38,1 (+/-0,10) | 33,6(24,8-42,3) | |
| CD 8 | | | | |
| Positivo | 48(60) | 59,7 (+/-0,07) | 42,6(36,1-49,2) | 0,007 |
| Negativo | 32(40) | 25,4 (+/-0,09) | 30,2(22,4-38,0) | |

| | | | | |
|-----------------|-----------|----------------|------------------|--------------|
| CD 3 m | | | | |
| Positivo | 57(71,2) | 49,9 (+/-0,07) | 39,8(33,8-45,8) | 0,38 |
| Negativo | 23(28,8) | 45,5(+/-0,10) | 34,1(23,9-44,4) | |
| | 80 | | | |
| CD 3 cit | | | | |
| Positivo | 81(100) | 48,5(+/-0,06) | 38,7(33,5-43,8) | |
| Negativo | 0 | | | |
| CD 11b | | | | |
| Positivo | 4 (6,4) | 25,0 (+/-0,22) | 14,0 (0,0-29,6) | 0,035 |
| Negativo | 58 (93,6) | 64,4(+/-0,06) | 43,1 (36,8-49,4) | |
| CD 13 | | | | |
| Positivo | 20 (31,2) | 55,9 (+/-0,12) | 41,8(31,2-52,5) | 0,81 |
| Negativo | 44 (68,8) | 53,1 (+/-0,08) | 40,7(33,8-47,5) | |
| CD 15* | | | | |
| Positivo | 1 (2,4) | 100% | | 0,44 |
| Negativo | 41 (97,6) | 55,4(+/-0,08) | | |
| CD 33 | | | | |
| Positivo | 18 (27,7) | 48,9 (+/-0,12) | 35,3(23,2-47,4) | 0,63 |
| Negativo | 47 (72,3) | 50,7 (+/-0,08) | 40,2(33,6-48,7) | |
| CD 117 | | | | |
| Positivo | 11 (16,7) | 45,5 (+/-0,15) | 35,3(20,6-49,9) | 0,39 |
| Negativo | 55 (83,3) | 56,1 (+/-0,07) | 42,7(36,8-48,6) | |
| CD 56 | | | | |
| Positivo | 4 (14,8) | 50,0 (+/-0,25) | 22,0(3,3-40,7) | 0,9 |
| Negativo | 23 (85,2) | 30,0 (+/-0,10) | 31,2(21,6-40,8) | |
| CD 10 | | | | |
| Positivo | 39 (56,5) | 47,6 (+/-0,08) | 39,7(32,7-46,7) | 0,96 |
| Negativo | 30 (43,5) | 51,7 (+/-0,09) | 37,8(28,8-46,9) | |
| HLA-DR | | | | |
| Positivo | 7 (11,5) | 28,6 (+/-0,17) | 21,3(2,9-39,6) | 0,028 |
| Negativo | 54 (88,5) | 55,1 (+/-0,07) | 42,1(36,0-48,1) | |
| CD 99 | | | | |
| Positivo | 12 (85,7) | 26,7 (+/-0,20) | 35,7(23,4-48,0) | 0,95 |

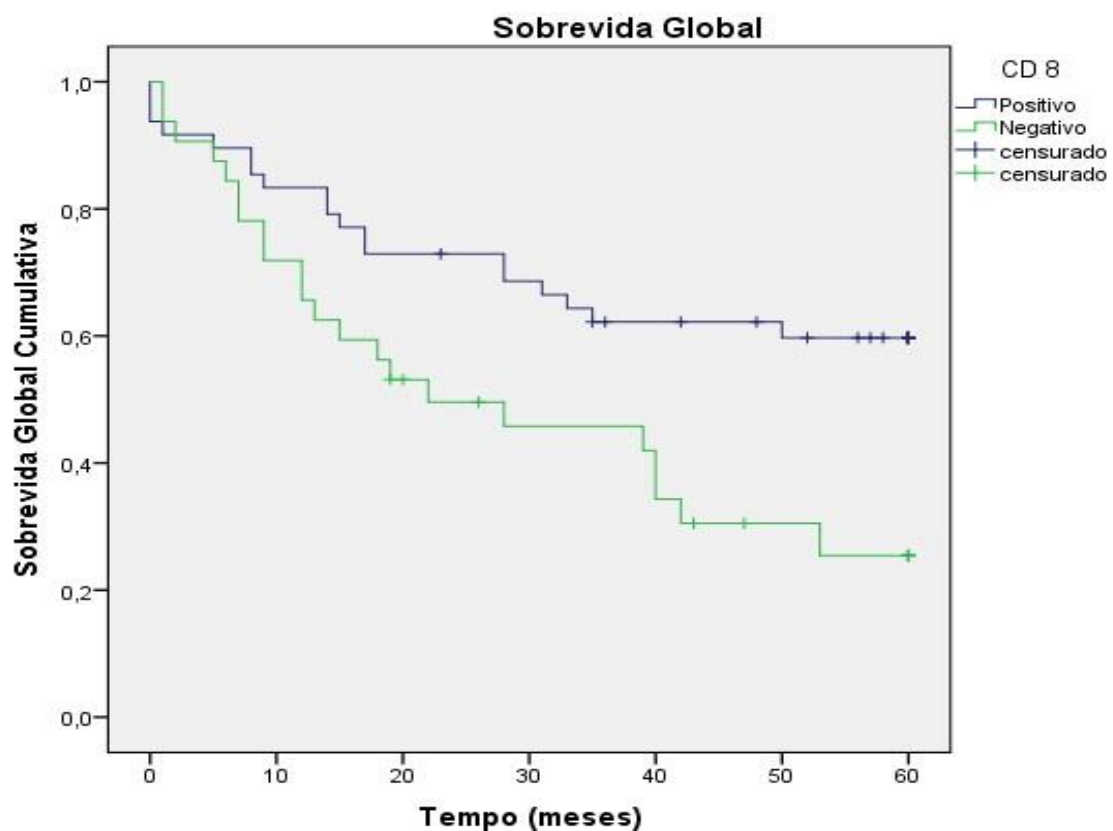
| | | | | |
|---------------|-----------|----------------|------------------|------|
| Negativo | 2 (14,3) | 50,0 (+/-0,35) | 30,5(0,0-71,4) | |
| TDT | | | | |
| Positivo | 16 (72,7) | 50,0 (+/-0,12) | 36,87(25,3-48,4) | 0,86 |
| Negativo | 6 (27,3) | 20,0 (+/-0,20) | 41,50(24,8-58,2) | |
| CD 123 | | | | |
| Positivo | 6 (35,3) | 33,3 (+/-0,21) | 20,5(5,8-35,2) | 0,77 |
| Negativo | 11 (64,7) | 9,1 (+/-0,76) | 22,2(10,2-33,8) | |
| TOTAL | 81 | | | |

*Abreviações: n: número; SG: sobrevida global; ep: erro padrão; LDH: Desidrogenase láctica sérica, SNC: Sistema nervoso central; SP: Sangue periférico; D8: 8º dia do tratamento; DRM: Doença residual mensurável; pos: positivo, neg: negativo; TCTH: Transplante de Células Tronco Hematopoiéticas; GBTLI 99: Protocolo do Grupo Brasileiro de Tratamento de Leucemias na Infância, ano 1999. BFM: Protocolo Berlin – Frankfurt – Muenster; RI:

Risco Intermediário; AR: Alto Risco; Leucemia Linfóide aguda tipo IV da classificação EGI; HAM: Hospital Aristides Maltez, HEC: Hospital Estadual da Criança; HMG: Hospital Martagão Gesteira; HMN: Hospital Manoel Novae.

*Como a avaliação do CD7 e CD3 (cit), foram todos positivos, não tem como comparar grupos e, portanto, não tem *p* valor.

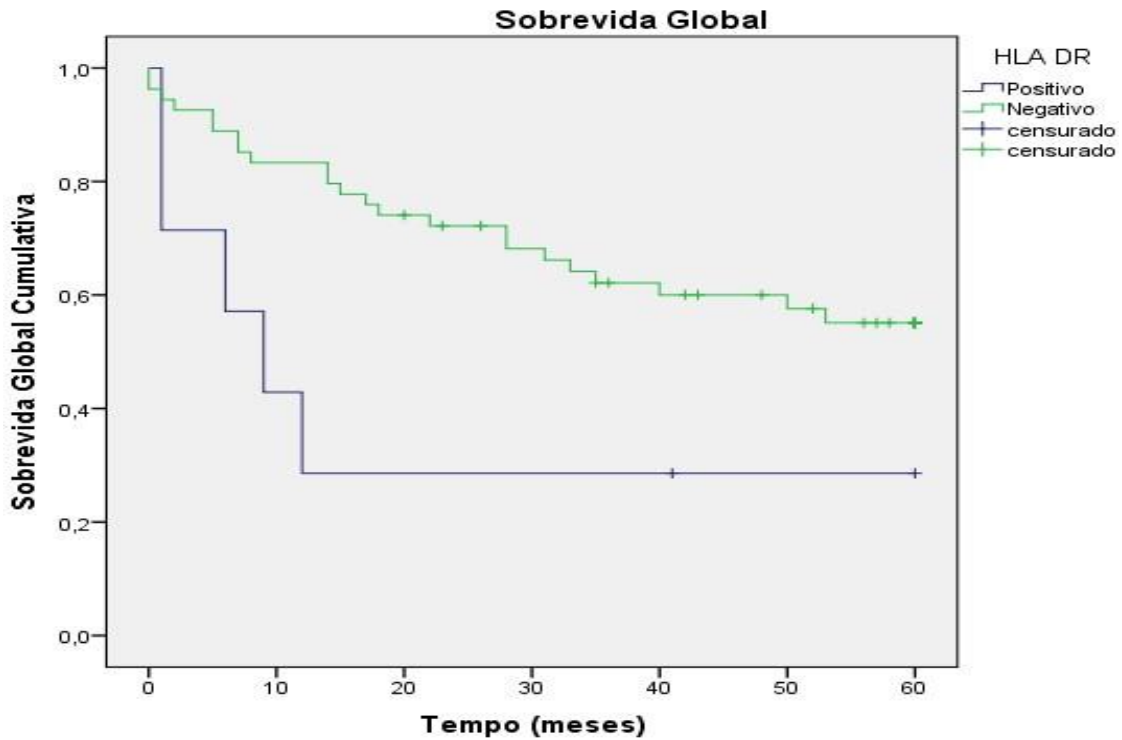
Fonte: Elaborado pela autora



*Abreviações: SLP: Sobrevida Livre de Progressão. SG: Sobrevida Global.

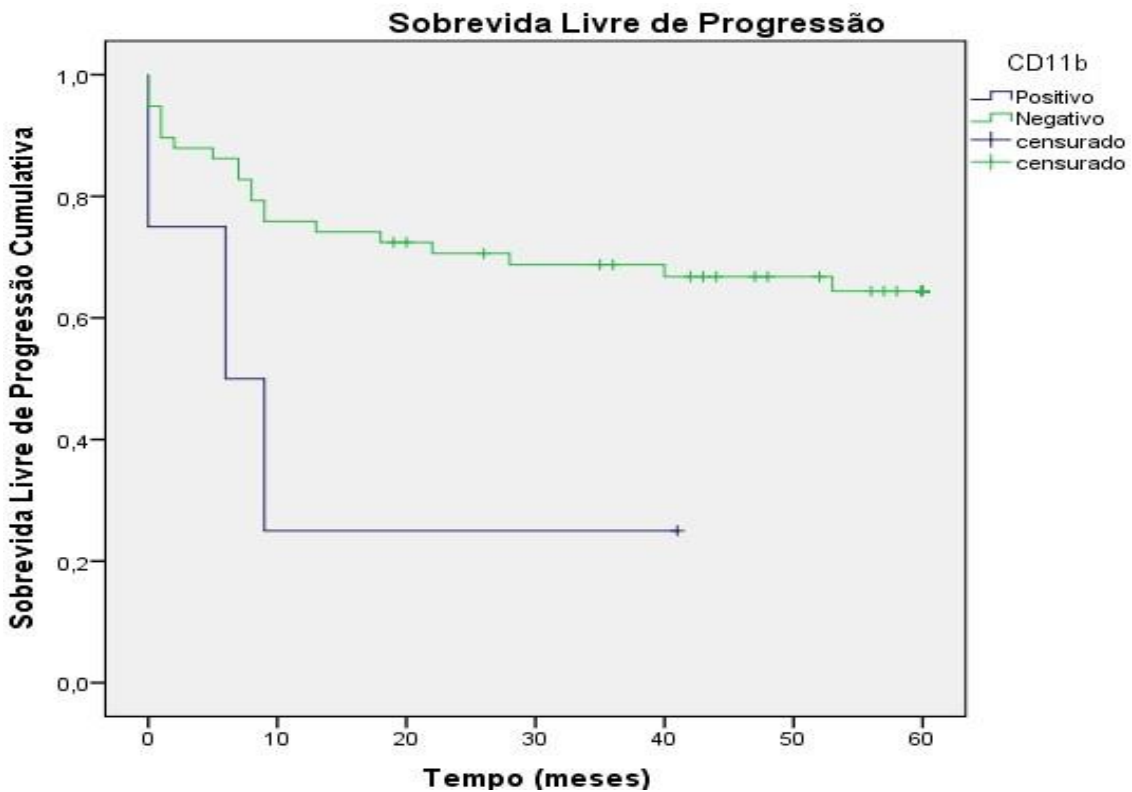
Figura 5.5a - Curva de Kaplan Meir para SG de acordo com o marcador imunofenotípico CD8.

Fonte: Elaborado pela autora



*Abreviações: SLP: Sobrevida Livre de Progressão. SG: Sobrevida Global. Figura 5.5b - Curva de Kaplan Meir para SG de acordo com o marcador imunofenotípico HLA-DR

Fonte: Elaborado pela autora



*Abreviações: SLP: Sobrevida Livre de Progressão. SG: Sobrevida Global. Figura 5.5c – Curva de Kaplan Meir para SG de acordo com o marcador imunofenotípico CD1a.

Fonte: Elaborado pela autora

6 DISCUSSÃO

A taxa de mortalidade do câncer infanto juvenil no Brasil, em 2019, era de 42 por milhão, quase o dobro do que ocorre nos EUA (22 por milhão) e nos últimos 20 anos praticamente não se modificou, pois era de 43 por milhão em 2000 (BRASIL, DESIDERATA, vol 1, nº 1, 2021). Isso reflete a dificuldade do nosso país de conseguir tratar adequadamente e de melhorar a sobrevida das crianças com câncer. O estudo citado mostra também a desigualdade entre estados, pois estados como Bahia, São Paulo, Minas Gerais apresentam taxas de mortalidade abaixo da média, mas alguns como Piauí, Roraima e Goiás estão acima da média.

Isso reflete o tratamento de cada tipo de câncer, mas claro que aqueles que demandam mais especificidade e recursos técnicos mais avançados com tecnologias mais caras, seja no diagnóstico ou no tratamento apresentam ainda maior dificuldade em alcançar melhores taxas de sobrevida. Países de baixa renda ou de renda média, como o Brasil, não conseguem atingir os índices de cura dos países de alta renda (que chegam a 80%). Demonstrando que tal melhoria deve ser uma prioridade mundial no combate a mortalidade infantil, já que em muitos desses países, como no Brasil, a mortalidade por neoplasia maligna se configura como a primeira causa de morte por doença, afinal as mortes por causas infecciosas vêm em constante declínio (GUPTA, et al., 2014; GIBSON, et al., 2018).

O tratamento de doenças como a LLA-T na faixa etária pediátrica, em países considerados de média e baixa renda, seguem como um grande desafio, pois trata-se de uma doença cujo tratamento, na maioria dos casos, é realizado com quimioterapia de alta intensidade (a grande maioria das medicações quimioterápicas, estão disponíveis ao paciente usuário do sistema SUS), como a utilização de metotrexato (MTX) em altas doses, com necessidade de avaliação do nível sérico, pelo risco de importante toxicidade. Devido a intensidade da quimioterapia, estes pacientes ficam expostos a muitas intercorrências graves, principalmente toxicidades a quimioterapias utilizadas, hemorragias de alta monta e intercorrências infecciosas graves (GUPTA, et al., 2014).

Desta forma, em diversos momentos os pacientes podem necessitar de tratamentos suportivos especializados, internações em UTI e medicações de suporte de alto custo, seja no primodiagnóstico ou nos tratamentos de recidiva.

Na análise dessa coorte, demonstramos essas toxicidades quando relatamos as principais causas de mortalidade dos pacientes tratados nos centros pediátricos da Bahia. Desta forma, países emergentes apresentam SLP e SG menores do que países desenvolvidos (DOUAA, et

al., 2017; NORONHA, 2016; MAKKEYAH, et al., 2021, JAIME-PÉREZ, SANTOS, GÓMEZ-ALMAGUER, 2020; GIBSON, et al., 2018).

Em países de alta renda as taxas de SLP e SG na LLA-T, vem aumentando gradativamente, apesar do ritmo menos acelerado que das LLAcP-B. Atualmente alcançaram índices bem próximos de SG da LLAcP-B (90%) (BURNS, et al., 2021), apesar dos índices de resgate após recidiva ainda serem muito baixos (em torno de 25%) nas LLA-T (RAETZ, TEACHEY, 2016; SHIRAZ; JEHANGIR; AGRAWAL, 2021).

Na avaliação das variáveis clínico-demográficas observamos um padrão de distribuição bem parecido com a literatura em geral (TEACHEY; PUI, 2019) e com os dados nacionais (NORONHA, 2016). As análises dessa coorte mostram uma maior frequência no sexo masculino (3,1:1), um número alto de acometimento de mediastino (51,4%) e de SNC (23,6%), assim como alto grau de acometimento de gânglios, fígado e baço. Observamos como na literatura, um acometimento maior de pré-adolescentes e adolescentes do que nos pacientes com LLAcP-B e não tivemos crianças menores de 2 anos (TEACHEY; PUI, 2019). Também observamos altas leucometrias e níveis de LDH aumentados, mais de 3 vezes o valor da normalidade, 48,5% dos pacientes, ao diagnóstico.

Os dados de leucometria e idade, apesar da ausência de significância, chamaram atenção nas avaliações. As curvas de sobrevida foram bem inferiores aos demais grupos em pacientes com leucometria inicial maior que $200 \times 10^9/L$ e idade maior que 15 anos. Alguns artigos rediscutem o valor prognóstico da hiperleucocitose, principalmente a leucometria maior $200 \times 10^9/L$, que associado a outros fatores como avaliação de DRM e alterações citogenéticomoleculares, indicam um pior prognóstico, com benefício do aumento da intensidade da quimioterapia para esses pacientes (HASTINGS, et al., 2015; PETIT, et al., 2018).

Na avaliação da população estudada, observamos que nenhum dos fatores clínico-demográficos avaliados foi estatisticamente significativo, o que está de acordo com boa parte da literatura (RAETZ, TEACHEY, 2016), com exceção da SLP para pacientes que não tinham gânglios palpáveis, o que se mostrou um fator protetor significativo ($p = 0,04$). Em alguns estudos, fatores como leucometria inicial maior que $200 \times 10^9/L$ e acometimento do SNC, mostraram significância estatística, assim como a avaliação de DRM do final da indução (RIVES, et al., 2012). Chamei a atenção para este ponto, porque em nosso meio, dados clínicos e laboratoriais que possam ser utilizados para direcionamento de intensidade de terapia, sem envolver altos custos, devem ser sempre avaliados com bastante cuidado, mesmo não sendo considerado como fatores prognósticos independentes (RAETZ, TEACHEY, 2016), como por

exemplo a alta leucometria ($\geq 200 \times 10^9/L$) ou idades mais avançadas pois, podem ser utilizados, em conjunto com avaliações de resposta ao tratamento, DRM pós indução, por exemplo, como fatores orientadores de intensidade de tratamento (KAWEDIA, et al., 2012; HASTINGS, et al., 2015; TEACHEY; PUI, 2019) e isso pode vir a ajudar a aumentar as taxas de sobrevida da nossa população tratada em centros especializados do SUS.

No intuito de melhorar as taxas de SG e SLP, um grande volume de estudos sobre as alterações moleculares/citogenéticas tem sido realizado em LLA-T. No entanto, ainda não há um consenso sobre o valor prognóstico de alterações genéticas (SHIRAZ; JEHANGIR; AGRAWAL, 2021), de forma que esses dados ainda não são utilizados como fatores prognósticos na prática assistencial em LLA-T pediátrica (TEACHEY; PUI, 2019). Na análise desta coorte, observa-se como são pouco acessíveis os exames de biologia molecular e citogenética. Os exames de biologia molecular avaliados se resumem a análise do SIL-TAL e TLX3 (31 e 32 pacientes, respectivamente), em menos da metade dos pacientes. Esses exames só foram realizados porque estavam associados a projetos de pesquisa, realizados fora da Bahia, no INCA, Rio de Janeiro. No estado da Bahia no âmbito do SUS, não há disponibilidade de realização de exames de PCR, FISH ou NGS voltados para as alterações genéticas associadas a LLA-T. A positividade desses exames foi muito baixa, 3 do TLX3 e 7 do STIL-TAL, inviabilizando a análise estatística.

A avaliação do cariótipo da medula óssea dos pacientes com LLA-T, foi extremamente baixa, somente 6 pacientes tiveram o resultado deste exame. Mais da metade dos pacientes (45) não realizaram o exame, cerca de 1/3 (26) tiveram material encaminhado para realização do exame, mas não houve metáfase para avaliação do cariótipo e em 8 pacientes essa informação não foi resgatada. Esses exames não são custeados pelo SUS o que dificulta ainda mais a realização dos exames e nenhum dos centros realiza o cariótipo de medula óssea internamente. Todos os cariótipos foram enviados para realização fora do centro de referência de tratamento oncológico (alguns para laboratório local externo ao centro de tratamento e outros para avaliação fora do estado, principalmente São Paulo e Minas Gerais) o que pode estar relacionado com a falta de metáfase para conclusão dos exames.

Na avaliação de resposta ao tratamento, na vigência deste (principalmente DRM, do final da indução e consolidação da indução), foi observado que esses dados, apesar de terem o seu valor prognóstico independente bem consolidado na literatura (RAETZ, TEACHEY, 2016; RIVES, et al., 2012), não foram resgatados em um número alto dos pacientes. A avaliação do D8 da indução foi um dado resgatado em apenas 35 pacientes e as DRM, no D15-19 (avaliação precoce), D29-33 (pós indução), D64-78 (pós consolidação da indução), só estavam disponíveis

em 35, 44 e 24 pacientes, respectivamente. Essa avaliação com comprovado valor prognóstico (TEACHEY; PUI, 2019, PUI, et al., 2015; BURNS, et al., 2021, SHIRAZ; JEHANGIR; AGRAWAL, 2021) e atualmente acessível a todos os centros especializados da Bahia, através da citometria de fluxo (MODVIG, et al., 2019, VEJA-GARCIA, et al., 2020, TEMBHARE, et al., 2020), deveria ser realizada e utilizada sistematicamente em todos os pacientes com LLAT em tratamento.

As análises desse trabalho são retrospectivas e as comprovações de valores prognósticos das DRM, assim como os momentos mais adequados de coletas foram sendo construídos ao longo dos anos de análise desta coorte, valendo ressaltar que as avaliações de DRM só passaram a estar disponíveis de forma ampla a partir de 2014 na Bahia, de forma que entre os pacientes diagnosticados a partir desse período (61), 52 (85,2%) fizeram DRM em algum momento e apenas 16 (26,2%) realizaram a avaliação do DRM nos 3 momentos preconizados.

Nossos resultados mostram a importância de reforçar essa informação junto ao corpo clínico, durante a utilização de protocolos de tratamento e instituir como procedimento operacional padrão (POP), nas instituições autorizadas a tratarem crianças com LLA-T, para que as DRM sejam coletadas na data certa, evitando esquecimentos. Estes documentos devem ficar disponíveis para toda a equipe multidisciplinar responsável pelos pacientes, essa informação, referente a cada paciente, também deveria ficar em local padronizado no prontuário para acesso fácil e checagem da assertividade do tratamento relacionado ao risco.

Essas foram importantes reflexões sobre o baixo número de obtenção de informações, de DRM, que são primordiais no aumento de intensidade de tratamento e na indicação de TCTH em primeira remissão (JEHA, et al., 2019, KRUSE, et al., 2020; TEACHEY; O'CONNOR, 2020; SHIRAZ; JEHANGIR; AGRAWAL, 2021). Nas análises do D15 e D29-33 as curvas de sobrevida não mostraram muita variação, mas as curvas de sobrevida do D64-78, mostram que os pacientes com DRM positiva tem SLP e SG visualmente inferiores aos que apresentaram DRM negativa. Possivelmente, devido ao baixo número de pacientes avaliados (24), não foi identificada significância estatística.

A avaliação dos protocolos de tratamento utilizados nessa coorte retrospectiva, mostrou diferenças significantes, quando separados por protocolo e por risco dentro de cada protocolo. O RELLAT 2011 é o protocolo mais recente, utilizado somente a partir de 2020 em um único centro especializado e só foi utilizado em 4 pacientes. No entanto, na avaliação inicial, constatamos que 3 faleceram. Devido o número muito pequeno de pacientes e o período muito curto de avaliação não o incluímos na análise estatística os protocolos BFM 2002 e 2009 são bastante semelhantes, mas a avaliação por DRM, não é um requisito no BFM 2002, esses

protocolos classificam em baixo, intermediário e alto risco de recidiva. O GBTLI 99, classifica apenas para baixo e alto risco de recidiva e todos os pacientes avaliados nessa análise ficaram no AR. Conforme explicitado na metodologia, apesar desses protocolos utilizarem as mesmas drogas, algumas delas são usadas em doses e combinações diferentes compondo intensidades diferentes. Foram observadas taxas de SLP e SG em torno de 30% para os altos riscos do BFM 2002 e 2009. Por outro lado, os pacientes alocados no RI dos protocolos BFM, tiveram resultados bem diferentes. Enquanto o BFM 2002 RI, todos os pacientes estavam vivos em 60 meses a taxa de SLP e SG BFM 2009 foram ambas de 40%. Já o GBTLI 99 apresentou como resultado, SLP 62,6% e SG 74,4%.

Conforme já mencionado, a intensificação do tratamento na LLA-T levou a melhoria das taxas de sobrevida em países de alta renda (JEHA, et al., 2019, TEACHEY; O'CONNOR, 2020; SHIRAZ; JEHANGIR; AGRAWAL, 2021). Porém, com base nos resultados desse estudo, onde observamos uma alta taxa de óbito por infecção (62,2%), seja com o paciente em remissão ou com doença em atividade, conforme tabela 5.4 e em estudos de países de baixa e média renda (DOUAA, et al., 2017; NORONHA 2016; MAKKEYAH, et al., 2021, JAIME-PÉREZ, SANTOS, GÓMEZ-ALMAGUER, 2020, TEMBHARE, et al., 2020) é preciso analisar o aumento de intensidade terapêutica com bastante cautela. Quimioterapias intensivas geram necessidades de maior controle e manejo de toxicidade de medicações como MTX em altas doses (necessita de coleta e avaliações de níveis séricos, em momentos pré-determinados), atualmente todos os centros da Bahia tem acesso ao exame de nível sérico do MTX, o que indica que não seria essa a causa dos óbitos.

A intensificação leva a um maior risco de infecções graves em pacientes imunossuprimidos e neutropênicos, o que requer cuidados específicos de manejo de pacientes graves e acesso a medicações de alto custo, como antibióticos e antifúngicos, cuidados esses que nos países de média e baixa renda nem sempre estão disponíveis (GUPTA, et al., 2014).

Avaliando sob essa, perspectiva, se há intenção de melhorar as taxas de SLP e SG no público estudado, é preciso pensar na melhoria dos cuidados de suporte, com treinamento de equipes para diagnosticar as infecções aos seus primeiros sinais e iniciar tratamento imediatamente, para treinar os pais e esses perceberem a importância de procurarem os hospitais de tratamento com muita brevidade nas intercorrências (além de prover condições para que consigam transporte para as idas aos hospitais), acesso a UTI com equipe treinada para receber pacientes com condições específicas, como toxicidades III e IV a quimioterapias e complicações infecciosas graves. Somando-se a isso não podemos esquecer que os pacientes

atendidos na realidade SUS, principalmente nas regiões norte, nordeste e centro-oeste, estão mais expostos a problemas nutricionais e bucais que os predis põe a intercorrências mais graves.

Entendendo a LLA-T como uma doença sistêmica com necessidade de tratamento intensivo, a recidiva e o resgate pós recidiva são os principais problemas para os países de alta renda. Nas análises desse estudo também percebemos como é grande esse desafio, tivemos um número expressivo de recidivas, 28 pacientes recidivaram (33,7%), número maior do que os de referências em países de alta renda (10-15%) (LATO, et al 2021; VEGA-GARCÍA, et al 2021). Esse número nos faz refletir sobre a adequada estratificação de risco destes pacientes. Dos pacientes recidivados, apenas 11% seguem vivos sem doença ativa no acompanhamento de 5 anos, esse valor também é menor do que mostram os estudos em países desenvolvidos, com resgates pós recidivos em torno de 25% (RAETZ; TEACHEY, 2016).

Nossos dados trazem a necessidade de uma importante reflexão sobre o tratamento das LLA-T no país. A melhoria da sobrevida nas leucemias na infância só foi possível com o engajamento de tratamentos propostos para múltiplos centros, justamente pelo número reduzido de casos e necessidade de padronização de tratamento. A discussão do uso de um protocolo único visando a realidade atual dos centros seria de grande valor. Neste sentido, atualmente já se encontra em andamento um protocolo para tratamento das LLA em todo Brasil, o novo GBTLI. A análise dos dados da Bahia, com certeza podem ajudar a direcionar a classificação de risco e intensidade de tratamento. Pensando na realidade dos pacientes tratados pelo SUS, a imunofenotipagem por citometria de fluxo é acessível à grande maioria deles. O diagnóstico da LLA-T e a realização da DRM por citometria de fluxo, são necessários e assegurados ao paciente tratado pelo SUS.

Já a correlação entre imunofenótipo e prognóstico nas LLA-T, vem sendo analisada desde a década de 80, mas essa correlação não conseguiu se estabelecer, mesmo quando o subtipo em questão é a LLA-ETP, que inicialmente foi relacionado com um pior prognóstico (COUSTAN-SMITH, et al., 2009). A LLA-ETP, se consagrou como um subtipo que responde mais lentamente ao tratamento inicial, quando comparada com as outras LLA-T, com índice aumentado de ausência de remissão ao final da indução, mas, que quando intensificada a terapêutica pós-indução, não apresenta uma SG pior que as outras LLA-T (RAETZ; TEACHEY, 2016. CONTER, et al., 2016; TEACHEY; PUI, 2019).

Em nosso estudo analisamos a correlação da classificação WHO (COUSTAN-SMITH, et al., 2009; SWERDLOW, et al., 2017) com dados clínico-demográficos e laboratoriais, mas não encontramos significância. Tivemos apenas 5 (6,9%) pacientes classificados como LLA-ETP. Destes, 4 foram avaliados ao D29-33 para DRM e todos foram positivos, sendo que 2

seguiram com DRM positiva no D64-78. Os dois que negativaram as DRM seguiram em remissão na análise em 60 meses e os que foram positivos recidivaram e foram a óbito. Demonstrando, conforme a literatura, que esses pacientes com padrão mais lento de regressão da doença, mesmo que com baixa leucometria e com idades mais baixas ao diagnóstico, tendem a migrarem para tratamentos intensivos, por falta de resposta a terapia inicial e se beneficiarem com esta conduta (CONTER, et al., 2016; RAETZ; TEACHEY, 2016; TEACHEY; PUI, 2019).

Na prática assistencial, atender um paciente classificado como LLA-ETP, precisa deixar a equipe que acompanha o paciente com atenção redobrada a coleta de DRM, maior chance de apresentar lentidão para resposta terapêutica inicial, e conseqüentemente, preparar essa equipe para possíveis intensificações de tratamento.

A classificação EGIL (BÉNÉ, et al., 1995) é baseada na maturidade das células T blásticas, avaliadas pela imunofenotipagem. Apesar de bastante utilizada, não apresenta valor prognóstico independente quando avaliada nos protocolos de tratamento atuais (TEACHEY; PUI, 2019).

Na análise dos dados da nossa coorte, o subtipo da classificação EGIL mais frequente foi o III (cortical), seguido de frequência bem semelhante do subtipo IV (maduro), em seguida o II (pré T), tendo apenas 4 pacientes classificados como subtipo I (pró T).

A classificação EGIL foi correlacionada com os dados clínico-demográficos, sendo observado que os perfis diferem significativamente quanto à idade. Os subtipos mais imaturos (I e II) apresentaram a maioria dos pacientes com idades inferiores a 15 anos, sendo que no subtipo I todos os pacientes tinham de 2 a 9 anos. Todos os pacientes avaliados do subtipo I (4) tiveram leucometria inicial menor que $50 \times 10^9/L$. Na análise de DRM do D2933 a maioria absoluta dos pacientes avaliados dos subtipos I e II (100% em ambos) foram positivos. Esses pacientes com perfil de células mais imaturas, embora não apresentem perfis clínicos sugestivos de maior necessidade de quimioterapia (idade mais avançada e altas leucometrias), acabam evoluindo com uma resposta mais lenta a terapêutica inicial e necessidade de intensificação do tratamento.

O subtipo LLA-ETP tem o mesmo padrão de imaturidade, fazendo a correlação com a classificação EGIL, dos 5 pacientes com LLA-ETP do nosso trabalho, 4 eram TI e um era TII, portanto observamos o mesmo perfil clínico e de resposta terapêutica. Já os subtipos considerados mais maduros (tipos III e IV), mostraram a maior percentagem de pacientes com leucometria inicial maior que $200 \times 10^9/L$ (39,3% e 39,1%), respectivamente, mas por outro lado apresentaram uma resposta à terapêutica, melhor, na avaliação de DRM no D29-33. Em relação às taxas de SLP e SG não foram observadas diferenças estatísticas entre os subtipos.

No entanto, é importante ressaltar que apesar de todos os pacientes classificados como tipo I terem o DRM positivo na avaliação de DRM no D29-33, as taxas de SG e SLP foram de 50%, atrás apenas dos pacientes tipo III (cortical). Nessa avaliação, a classificação mais imatura de blastos (I e II), se correlaciona, com uma resposta mais lenta e conseqüentemente a necessidade de intensificação de terapia, sem que isso reflita de forma significativa nos desfechos finais.

Avaliamos a positividade para os anticorpos monoclonais testados no exame inicial do diagnóstico da LLA-T. Além do CD3 citoplasmático que é definidor de linhagem, o CD7 também foi positivo em 100% dos casos analisados. O CD1a é um marcador bem importante, não devendo ser omitido em avaliações de LLA-T (CHOPRA, et al., 2014) tanto para a classificação EGIL quanto para a classificação WHO, mas foi testado em apenas 63 (73,2%) pacientes. Inclusive, a falta de avaliação impediu a classificação de alguns pacientes. Na avaliação de sobrevida tiveram significância o CD8, como fator protetor ($p = 0,003$), o HLADR (imaturidade) e o CD11b (marcador mieloide), como fatores adversos na SG dos pacientes. Outros marcadores de células mieloides como CD13 e CD33 não tiveram significância em relação à sobrevida.

O tratamento das doenças oncológicas pelo SUS, desde 2009 requer que os pacientes estejam devidamente cadastrados em centros especializados para este tratamento (CACON ou UNACON), isso faz com que as equipes se especializem e concentrem exames necessários a diagnóstico, estadiamento, classificação de risco e tenham acesso à medicações quimioterápicas. Todas essas medidas contribuem para dar a celeridade e especificidade necessárias ao tratamento oncológico. Neste estudo, apesar das variações de sobrevida entre os centros, não houve diferença estatística entre eles.

A LLA-T é uma doença que precisa de terapia intensiva para alcançar altas taxas de sobrevida, devido a intensidade da terapia e até o momento não há imunoterápicos ou medicações alvo específicas para LLA-T. As menores taxas de SLP e SG, observadas nos países de média e baixa renda, reforça a necessidade de melhorar o tratamento de suporte nesses países. Já a alta taxa de recidiva de 33,3 %, observada em nosso estudo, requer foco nas análises de resposta terapêutica, com coletas de DRM por CFM, nos momentos adequados. Por fim tentar organizar a utilização de protocolo de tratamento nacional, multicêntrico, em forma de ensaio clínico prospectivo, levando em consideração a realidade local, poderia contribuir para suplantiar os desafios descritos neste trabalho para o tratamento de LLA-T na realidade do SUS, no Brasil.

7 CONSIDERAÇÕES FINAIS

As taxas de resposta ao tratamento inicial, utilizando como base o número de blastos em SP no D8, DRM no D15, DRM pós indução D29-33 e pós consolidação da indução D64-78 não apresentaram diferenças significativas na sobrevida dos pacientes, o que contrasta com as informações da literatura. No entanto, vale ressaltar que as curvas de sobrevida no D8 e na avaliação de DRM D64-78 (figuras 5.3a e 5.3b) foram bem diferentes entre os pacientes com resultados positivos e negativos, o que pode estar relacionado ao número limitado de pacientes analisados. O aumento da utilização destes marcos de resposta terapêutica, principalmente o DRM do final da indução e da consolidação da indução, em estudos prospectivos e controlados, poderão levar a respostas compatíveis com a literatura. O alto índice de recidiva (33,7%) que tivemos nos informa que precisamos melhorar nossa classificação de risco e ampliar a utilização da DRM por CFM ajudaria muito.

A SLP e SG foram menores que nos países de alta renda, mas compatíveis com países de baixa e média renda, conforme esperado. De acordo com as análises de óbitos, observa-se muitos óbitos por infecção, seja em pacientes em remissão ou com doença em atividade. Essa informação é importante para refletir sobre os cuidados de suporte nos centros especializados e sugere melhorias nesse aspecto, sendo preciso treinamento para aumentar a capacidade das equipes em lidar com as toxicidades e intercorrências graves geradas pelo aumento da intensidade da quimioterapia.

A LLA-T é uma patologia heterogênea, vide as classificações imunofenotípicas e os achados oncogênicos dessa leucemia. Ela também se caracteriza por uma agressividade inicial, com envolvimento importante de sítios extramedulares, alta leucometria e altos índices de LDH. A intensificação do tratamento, em pacientes devidamente classificados quanto ao risco de recidiva, também oferece melhoria de SG e SLP em países de alta renda, mas é importante frisar que tal intensificação, incorre na necessidade do cuidado de suporte adequado ao grau de intensificação. Já sabemos que a LLA-T na maior parte das vezes realmente requer essa intensificação, portanto, adequar os Centros ao grau de exigência solicitado pelo tratamento intensivo da LLA-T é fundamental para alcançarmos melhores taxas de sobrevida.

Em contrapartida, encontrar fatores de bom prognóstico que poupe os pacientes, também devidamente classificados, da quimioterapia de alta intensidade, mesmo que em um número pequeno de pacientes, diminuindo o risco de morte por toxicidade e seus efeitos colaterais a curto e longo prazo é muito importante. A ausência de adenomegalias ao diagnóstico apresentou significância na SLP, mesmo que em uma parcela pequena (12,7%) da população

estudada, se mostrando como uma variável independente. Ainda com esta mesma intenção, a identificação do CD8 como fator prognóstico de significância protetora merece ser confirmada em estudos prospectivos, com número maior de pacientes. Conseguir definir uma população de baixo risco, dentre os pacientes de LLA-T é muito importante para diminuir a intensidade terapêutica e consequentemente toxicidades.

Por outro lado, os dados obtidos para CD11b e HLA-DR, poderiam contribuir com a melhor estratificação de pacientes de pior risco prognóstico. Esses resultados também precisam ser confirmados em coortes maiores, principalmente devido ao pequeno número de pacientes positivos para esses marcadores.

A imunofenotipagem é um exame disponível para a população SUS atendida no Brasil, dessa forma, sua utilização com novas informações sobre o risco prognóstico dos pacientes LLA-T poderá oferecer benefícios aos pacientes, com melhorias na estratificação de risco através de uma ferramenta amplamente utilizada e disponível no país.

REFERÊNCIAS

- AIFANTIS I, RAETZ E, BUONAMICI S. Molecular pathogenesis of T-cell leukaemia and lymphoma. **Nat Rev Immunol**. v. 8, n. 5, 2008.
- ALAGGIO, R, et al., The 5th edition of the World Health Organization classification of the hematolymphoid tumours: lymphoid neoplasm. **Leukemia**. 2022; <https://doi.org/10.1038/s41375-022-01320-2>
- ALLMAN D, et al., Thymopoiesis independent of common lymphoid progenitors. **Nat Immunol**, 2003.
- ARBER D A, et al., The 2016 revision to the World Health Organization classification of myeloid neoplasms and acute leukemia. **Blood**. 27(20), 2016.
- BARDELLI, V., et al., T-Cell Acute Lymphoblastic Leukemia: Biomarkers and Their Clinical Usefulness. **Genes**, 12 (8), 2021.
- BÉNÉ MC, et al., Proposals for the immunological classification of acute leukemias. European Group for the Immunological Characterization of Leukemias (EGIL). **Leukemia**. v. 9, n. 1 :1783-6, 1995.
- BÉNÉ, Marie C, Immunophenotyping of acute leukaemias. **Immunology Letters**. v. 98, Issue 1,15; Pages 9-21. Review.
- BHANDOOLA A, et al., Commitment and developmental potential of extrathymic and intrathymic T cell precursors: plenty to choose from. **Immunity**. 26 (6), 2007.
- BURNS, MA; et al., Identification of prognostic factors in childhood T acute lymphoblastic leucemia: Results from DFCI ALL Consortium Protocols 05-001 and 11001. **Pediatric Blood & Cancer**. 68(1), 2021. doi: 10.1002/pbc.28719
- CHOPRA, A., et al., Immunophenotypic analysis of T-acute lymphoblastic leukemia. A CD5-based ETP-ALL perspective of non-ETP T-ALL. **Eur J Haematol**, 92(3), 2014. doi: 10.1111/ejh.12238
- CONTER V, et al., Early T-cell precursor acute lymphoblastic leukaemia in children treated in AIEOP centres with AIEOP-BFM protocols: a retrospective analysis. **Lancet Haematol**, 3 (2), 2016. doi: 10.1016/S2352-3026(15)00254-9.
- CORDO' V, et al., T-cell acute lymphoblastic leukemia: a roadmap to targeted therapies. **Blood Cancer Discov**. 24;2(1), 2020. doi: 10.1158/2643-3230
- COUSTAN-SMITH E, et al., Early T-cell precursor leukaemia: a subtype of very highrisk acute lymphoblastic leukaemia. **Lancet Oncol**. 10 (2), 2009. doi: 10.1016/S1470-2045(08)70314-0
- DOUAA, M S, et al., Outcome and Clinical Significance of Immunophenotypic Markers Expressed in different treatment protocols of T-ALL Pediatric Patients in developing countries. **Clin Lymphoma Myeloma Leukemia**, 17 (7), 2017.

FANG-FANG Z, YOU Y, WEN-JUN L. Progress in research on childhood T-cell acute lymphocytic leukemia, Notch1 signaling pathway, and its inhibitors: A review. **Bosn J Basic Med Sci.** 21(2), 2021. doi: 10.17305/bjbms.2020.4687.

FOTH S, et al. T Cell Repertoire During Ontogeny and Characteristics in Inflammatory Disorders in Adults and Childhood. **Front Immunol.** v. 11, 2021. Doi: 10.3389/fimmu.2020.611573.

GIBSON, T. N., et al., Baseline characteristics and outcomes of children with cancer in the English-speaking Caribbean: A multinational retrospective cohort. **Pediatr Blood Cancer.** 65(12), 2018. doi: 10.1002/pbc.27298.

GODFREY DI, et al., Onset of TCR-beta gene rearrangement and role of TCR-beta expression during CD3-CD4-CD8- thymocyte differentiation. **J Immunol.** 15;152(10), 1994.

GUPTA S, et al., Pediatric oncology as the next global child health priority: the need for national childhood cancer strategies in low- and middle-income countries. **PLoS Med.** 11(6), 2014. doi: 10.1371/journal.pmed.1001656

HASTINGS C, et al. Increased post-induction intensification improves outcome in children and adolescents with a markedly elevated white blood cell count ($\geq 200 \times 10^9 /l$) with T cell acute lymphoblastic leukaemia but not B cell disease: a report from the Children's Oncology Group. **Br J Haematol.** 168 (4), 2015. doi: 10.1111/bjh.13160.

IKOMAA, MRV, et al., First proposed panels on acute leukemia for four-color immunophenotyping by flow cytometry from the Brazilian group of flow cytometryGBCFLUX. **Cytometry B Clin Cytom.** 88 (3), 2015. doi: 10.1002/cyto.b.21175.

INSTITUTO DESIDERATA. **Panorama da oncologia pediátrica.** Rio de Janeiro, 2021. v.1 Disponível em: <<http://desiderata.org.br/production/content/uploads/2021/08/3d12c3585d19f20ae72eddbec38978be.pdf>>. Acesso em: 05 jan 2023.

INUKAI T, et al., Clinical significance of early T-cell precursor acute lymphoblastic leukaemia: results of the Tokyo Children's Cancer Study Group Study L99-15. **Br J Haematol.** 156 (3), 2012.

JAIME-PÉREZ, J. C., SANTOS, J. A. H. GÓMEZ-ALMAGUER, D. Childhood T-cell acute lymphoblastic leukemia in a single Latin American center: impact of improved treatment scheme and support therapy on survival. **Hematology, Transfusion and Cell Therapy,** 42 (4), 2020. doi:10.1016/j.htct.2019.09.005.

JEHA, S. et al., Improved CNS control of childhood acute lymphoblastic leukemia without cranial irradiation: st jude total therapy study 16. **J. Clin. Oncol.** 37 (35), 2019. doi: 10.1200/JCO.19.01692

KARRMAN K, JOHANSSON B. Pediatric T-cell acute lymphoblastic leukemia. **Genes Chromosomes Cancer.** 56 (2). doi: 10.1002/gcc.22416, 2017.

KAWEDIA JD, et al., Dexamethasone exposure and asparaginase antibodies affect relapse risk in acute lymphoblastic leukemia. **Blood**. 19 (7), 2019. doi: 10.1182/blood-2011-09-381731

KRUSE, A, et al., Minimal residual disease detection in acute lymphoblastic leukemia. **Inte. J. Mol. Sci**, 21 (3), 2020. doi: 10.3390/ijms21031054.

KUMAR BV, CONNORS TJ, FARBER DL. Human T Cell Development, Localization, and Function throughout Life. **Immunity**. 48 (2), 2018.

LARSON GEDMAN A, et al., The impact of NOTCH1, FBW7 and PTEN mutations on prognosis and downstream signaling in pediatric t-cell acute lymphoblastic leukemia: a report from the children's oncology group. **Leukemia**. 23 (8), 2009. doi: 10.1038/leu.2009.64.

LATO MW, et al., The new therapeutic strategies in pediatric t-cell acute lymphoblastic leukemia. **Int J Mol Sci**. 22 (9), 2021. doi: 10.3390/ijms22094502.

LE J, et al., Single-Cell RNA-Seq Mapping of Human Thymopoiesis Reveals Lineage Specification Trajectories and a Commitment Spectrum in T Cell Development. **Immunity**. 52(6), 2020. doi: 10.1016/j.immuni.2020.05.010

MAKKEYAH S, et al., Treatment outcomes for childhood acute lymphoblastic leukemia in low-middle income country before minimal residual disease risk stratification. **Cancer Epidemiol**. 75, 2021. doi: 10.1016/j.canep.2021.102040.

MANSUR, M. B. **Mutações do gene NOTCH 1 e outras alterações moleculares relacionadas à etiopatogênese das leucemias linfoblásticas agudas de linhagem T (LLAT)**. 2008. 102f. Dissertação (Mestrado) – Instituto Nacional de Câncer, Rio de Janeiro, 2008.

MESQUITA JÚNIOR D, et al., Sistema Imunitário – Parte II Fundamentos da resposta imunológica mediada por linfócitos T e B. **Revista Brasrasileira Reumatol**, 50 (5), 2020. doi: 10.1590/S0482-50042010000500008 .

MODVIG, S; et al., Minimal residual disease quantification by flow cytometry provides reliable risk stratification in T-cell acute lymphoblastic leukemia. **Leukemia**. 33 (6), 2019. doi: 10.1038/s41375-018-0307-6.

NORONHA, E. P. **Perfil imunofenotípico e molecular das leucemias agudas de células T pediátricas**. 2016. 158f. Dissertação (Doutorado) - Instituto Nacional de Câncer, Rio de Janeiro, 2016. Disponível em < <https://pesquisa.bvsalud.org/portal/resource/pt/biblio943275>>. Acesso em: 19 out 2022.

NORONHA, E. P; et al. The profile of immunophenotype and genotype aberrations in subset of pediatric t cell acute lymphoblastic leukemia. **Frontiers in Oncology**. v. 9, n.316, 2019.

PETIT A, et al., Oncogenetic mutations combined with MRD improve outcome prediction in pediatric T-cell acute lymphoblastic leukemia. French Acute Lymphoblastic Leukemia Study Group (FRALLE). **Blood**. 131(3), 2018. doi: 10.1182/blood-2017-04-778829.

PORRITT HE, et al., Heterogeneity among DN1 prothymocytes reveals multiple progenitors with different capacities to generate T cell and non-T cell lineages. **Immunity**. 20 (6), 2004.

PUI C-H, CAMPANA D. Minimal residual disease in pediatric ALL. **Oncotarget**. 8 (45), 2017.

PUI; C-H, et al., Clinical utility of sequential minimal residual disease measurements in the context of risk-based therapy in childhood acute lymphoblastic leukaemia: a prospective study. **Lancet Oncol**. 16 (4),2015. doi: 10.1016/S14702045(15)70082-3.

PUI; C-H, et al., Heterogeneity of Presenting Features and Their Relation to Treatment Outcome in 120 Children With T-cell Acute Lymphoblastic Leukemia. **Blood**, v. 75, 1990. p 174-179.

PUI C-H., et at., Reappraisal of the clinical and biologic significance of myeloid-associated antigen expression in childhood acute lymphoblastic leukemia. **Journal of Clinical Oncology**, 16 (12), 1998. doi: 10.1200/JCO.1998.16.12.3768.

RAETZ; E A; TEACHEY; D T. T-cell acute lymphoblastic leukemia. Hematology. **Hematology Am Soc Hematol Educ Program**. 2016 (1), 2016.

RIVES S, et al., T-cell pediatric acute lymphoblastic leukemia: analysis of survival and prognostic factors in 4 consecutive protocols of the Spanish cooperative study group SHOP. **Med Clin**. 139(4), 2012. doi: 10.1016/j.medcli.2011.12.019.

SANTIAGO, R; TRAN, T. H. Genomics and precision medicine in pediatric acute lymphoblastic leukemia. **Journal of Translational Genetics and Genomics**. 5 (4), 2021. doi:10.20517/jtgg.2021.16.

SCHRAPPE M, et al., Late MRD response determines relapse risk overall and in subsets of childhood T-cell ALL: results of the AIEOP-BFM-ALL 2000, study. **Blood**. 118(8), 2011. doi: 10.1182/blood-2011-03-338707. Epub 2011 Jun 30.

SEO, W., & TANIUCHI, I. Transcriptional regulation of early T-cell development in the thymus. **European Journal of Immunology**, 46 (3), 2016.

SHIRAZ, P.; JEHANGIR, W.; AGRAWAL, V. T-Cell Acute Lymphoblastic Leukemia Current Concepts in Molecular Biology and Management. **Biomedicines** 9 (11), 2021. doi: 10.3390/biomedicines9111621.

SMITH M, et al., Uniform approach to risk classification and treatment assignment for children with acute lymphoblastic leukemia. **J Clin Oncol**. 14 (1), 2006. doi: 10.1200/JCO.1996.14.1.18.

SOBOL RE, et al., Clinical Importance of Myeloid Antigen Expression in Adult Acute Lymphoblastic Leukemia. **N Engl J Med**. 317, 1987. doi: 10.1056/NEJM198710293171814.

SWERDLOW SH, et al., **WHO Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues (Revised 4th edition)**. IARC: Lyon 2017.

TAN SH, BERTULFO FC, SANDA T. Leukemia-Initiating Cells in T-Cell Acute Lymphoblastic Leukemia. **Front Oncol**. 7, 2017.

TEACHEY DT, PUI CH. Comparative features and outcomes between paediatric T-cell and B-cell acute lymphoblastic leukaemia. **Lancet Oncol.** 20 (3), 2019.

TEACHEY, DT.; O'CONNOR, D. How I treat newly diagnosed T-cell acute lymphoblastic leukemia and T-cell lymphoblastic lymphoma in children. **Blood.** 135 (3),2020. doi: 10.1182/blood.2019001557.

TEMBHARE, PR, et al., Post-induction measurable residual disease using multicolor flow cytometry is strongly predictive of inferior clinical outcome in the real-life management of childhood t-cell acute lymphoblastic leukemia: a study of 256 patients. **Front Oncol.** 10, 577, 2020. doi: 10.3389/fonc.2020.00577.

VAN DONGEN, JJ. et al., EuroFlow antibody panels for standardized n-dimensional flow cytometric immunophenotyping of normal, reactive and malignant leukocytes. EuroFlow Consortium (EU-FP6, LSHB-CT-2006-018708). **Leukemia.** 26 (9), 2012. doi: 10.1038/leu.2012.120.

VEGA-GARCÍA N, et al., Measurable residual disease assessed by flow-cytometry is a stable prognostic factor for pediatric t-cell acute lymphoblastic leukemia in consecutive sehop protocols whereas the impact of oncogenetics depends on treatment. **Front Pediatr.** 5 (8), 2021. doi: 10.3389/fped.2020.614521.

VORA, A, et al., Treatment reduction for children and young adults with low-risk acute lymphoblastic leukaemia defined by minimal residual disease (UKALL 2003): a randomised controlled trial. **Lancet Oncol.** 14 (3), 2013.

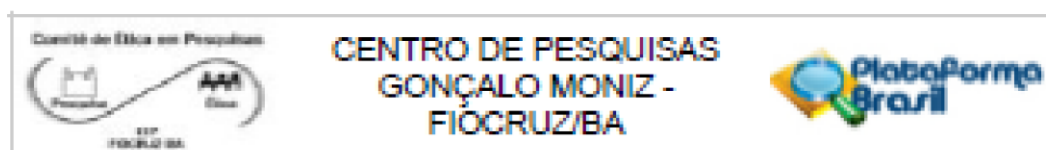
WACK, A; et al., Early onset of CD8 transgene expression inhibits the transition from DN3 to DP thymocytes. **J Immunol.** 165 (3), 2001.

WEI WEI, Xiaojuan. et al., Prediction of outcomes by early treatment responses in childhood T-cell acute lymphoblastic leukemia: a retrospective study in China. **BMC Pediatrics.** 15, 15, 2015. doi: 10.1186/s12887-015-0390-z

WIERSMA, SR; et al., Clinical importance of myeloid-antigen expression in acute lymphoblastic leukemia of childhood. **The New England Journal of Medicine.** 324 (12),1991. doi: 10.1056/nejm199103213241204.

WINICK, N, et al. Impact of initial csf findings on outcome among patients with national cancer institute standard- and high-risk b-cell acute lymphoblastic leukemia: a report from the children's oncology group. **J Clin Oncol.** 5 (22), 2017. doi: 10.1200/JCO.2016.71.4774.

Anexo A - Parecer Consubstanciado



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DA EMENDA

Título da Pesquisa: Estudo das alterações citogenético-moleculares, imunofenotípicas e do microambiente medular nas Leucemias Agudas da Infância na Bahia

Pesquisador: Eugênia Terra Granado Pina

Área Temática:

Versão: 4

CAAE: 39054320.7.1001.0040

Instituição Proponente: Centro de Pesquisas Gonçalo Moniz - CPqGM/ FIOCRUZ/ BA

Patrocinador Principal: Centro de Pesquisas Gonçalo Moniz - CPqGM/ FIOCRUZ/ BA

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 5.307.865

Apresentação do Projeto:

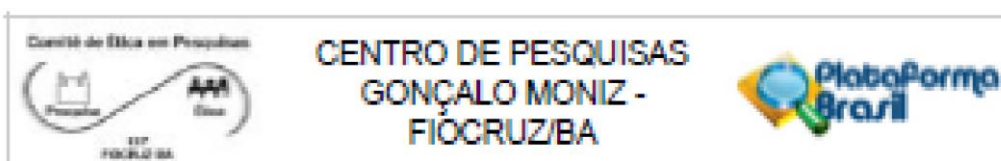
Informações contidas nos campos "Apresentação do Projeto", "Objetivo da Pesquisa" e "Avaliação dos Riscos e Benefícios" foram retiradas do arquivo PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_1896941_E1.pdf.

Emenda submetida em 15/02/2022.

Introdução

Leucemias agudas (LA) são neoplasias primárias de medula óssea, elas podem ser divididas em leucemia linfoblástica aguda (LLA), a qual pode ser originada a partir de precursores de células B (LLA-B) ou de células T (LLA-T)(1) e em leucemia mieloide aguda (LMA), a qual resulta da expansão clonal de blastos mieloides, e pode ser classificada em oito diferentes subtipos (2). A LLA apresenta sobrevida global em 5 anos de 90% em crianças, e apenas 25% em pacientes acima de 50 anos. Além disso, pacientes refratários ao tratamento ou em recaída apresentam resultados ainda muito ruins (3). Na LMA a idade média ao diagnóstico é 65 anos, respondendo a aproximadamente 20% dos casos em crianças, apresentando ainda hoje uma sobrevida de 70% em crianças e 30% em adultos acima de 65 anos (4,5). Esses números alarmantes em LMA, em conjunto com o quadro descrito para LLA deixam claro a importância de se entender a patogênese das diferentes formas de Leucemia Aguda, de modo a possibilitar sua prevenção e/ou desenvolvimento de novas opções de tratamento. De acordo com o preconizado pela Organização

Endereço: Rua Waldemar Falcão, 121 Edifício Garagem (1º Pavimento), sala 2CEP2
 Bairro: Candeal CEP: 40.296-710
 UF: BA Município: SALVADOR
 Telefone: (71)3176-2285 Fax: (71)3176-2285 E-mail: cep.igm@fiocruz.br



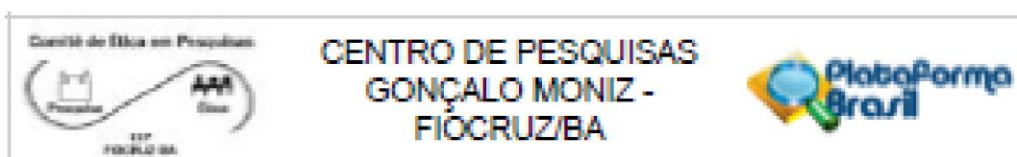
Continuação do Formulário 1.307.005

Mundial de Saúde (OMS), o diagnóstico das LA é baseado em aspectos morfológicos, imunofenotípicos e citogenético-moleculares (1). Para a estratificação de grupos de risco são utilizadas informações como idade ao diagnóstico, leucometria e presença de alterações citogenético-moleculares. Estas últimas permitem a identificação de grupos com prognóstico mais favorável (ex. *ETV6-RUNX1*, *CBFB-MYH11*), ou desfavorável (ex. *BCR-ABL1*, *IAMP21* e rearranjos do gene *KMT2A*). Inúmeros estudos buscam novos marcadores que possam contribuir para uma melhor estratificação de risco terapêutico e aperfeiçoamento do tratamento. A hematopoiese é regulada por interações de adesão entre as células hematopoiéticas e o microambiente medular, assim como fatores de crescimento e citocinas produzidas por diferentes tipos celulares na medula óssea. Os componentes do microambiente medular tumoral participam de forma direta e indireta nos mecanismos de sobrevivência, proliferação e escape da resposta imunológica (6), sendo estabelecidas relações com influência recíproca entre as células tumorais e os componentes do estroma medular (7,8). Dessa forma, muitos fatores são importantes em todo o processo de leucemogênese, neste projeto iremos focar em moléculas e processos que alteram o microambiente medular levando ao escape da resposta imunológica e favorecendo a migração tanto no interior da medula óssea quanto na saída de células leucêmicas para outros órgãos, favorecendo fenótipos mais agressivos e eventos de recaída. Além de entender melhor a doença e buscar melhores formas de classificação de prognóstico e novas alternativas de terapia. (Maiores informações podem ser encontradas no Projeto de Pesquisa em anexo)

Hipótese:

Nas leucemias agudas ocorre um desequilíbrio do microambiente medular, gerado pelas próprias células blásticas, e pela inflamação presente no ambiente tumoral. Tal desequilíbrio leva a um aumento de expressão de moléculas de checkpoint imunológico em células que compõe o microambiente e nas próprias células leucêmicas. Também ocorre um aumento na produção de moléculas de adesão/migração no microambiente tumoral, como moléculas de matriz extracelular, quimiocinas, semaforinas, assim como aumento de moléculas de adesão/migração na superfície de células do estroma, células do sistema imune e blasts leucêmicos. Tais alterações individualmente ou em conjunto favoreceriam a sobrevida, o escape da resposta imune, e a distribuição de células blásticas, em especial células tronco leucêmicas em nichos medulares imunoprivilegiados. Além de favorecer a migração de células leucêmicas mais diferenciadas para órgãos alvo de leucemia extra-medular.

Endereço: Rua Waldemar Falcão, 121 Edifício Garagem (1o Pavimento), sala 202P
 Bairro: Candeal CEP: 40.296-710
 UF: BA Município: SALVADOR
 Telefone: (71)3178-2285 Fax: (71)3178-2285 E-mail: cep.igm@fiocruz.br

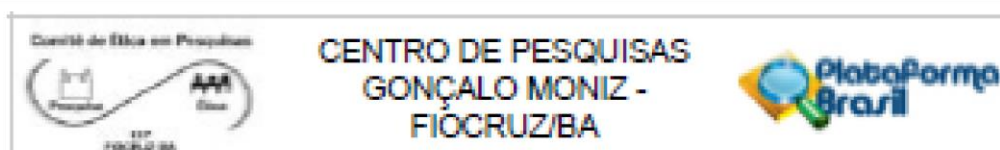


Continuação do Formulário 3.307.005

Metodologia Proposta:

- Pacientes e amostras: amostras prospectivas de medula óssea (MO) e/ou sangue periférico (SP) de pacientes de 0 a 21 anos com leucemia aguda ao diagnóstico, amostras para avaliação de doença residual mínima (DRM), e amostras de recida e remissão. Controles: amostras prospectivas de MO/SP de pacientes que não forem diagnosticados com neoplasias. O transporte do material será realizado por profissional treinado, seguindo as regras de transporte, utilizando caixa de transporte adequada para proteção individual. Todas as informações pessoais serão mantidas em sigilo e utilizadas apenas pelos investigadores envolvidos no estudo.- Considerações Éticas: Este projeto será realizado dentro dos preceitos éticos nacionais, respeitando as resoluções da CONEP e demais legislações vigentes. Amostras de pacientes serão recebidas e avaliadas apenas após aprovação do projeto no CEP.- Processamento e congelamento de células: realizado em fluxo laminar em condições estéreis, seguras para o manipulador e para amostra. O plasma será retirado para congelamento a -80°C e posterior avaliação de citocinas. O restante do material será submetido a gradiente de densidade para isolamento de células mononucleadas, seguindo-se a contagem celular. Será retirada quantidade de células suficiente para realização dos testes de RT-PCR, FISH, ensaios funcionais ou de expressão molecular. O restante do material será congelado em 8FB/DMSO 10%, e armazenado em freezer -80°C. Imunofenotipagem: Células mononucleadas de MO e/ou SP poderão ser utilizadas no mesmo dia da coleta ou após descongelamento, sendo utilizadas apenas amostras que tenham acima de 75% de viabilidade. Serão marcadas 2x10⁶ células por tubo, com anticorpos monoclonais para as moléculas de superfície como: PD-1, TIM3, LAG3, CX40, CD200R, CD3, CD4, CD8, CD45, CCR7, CD57, CD31, CD45R0, CD45RA, CD28, CD27, CD9, CXCR4, VLA-4, VLA-5, PSGL-1, CD43, CD44 e neuropilina-1. Controles negativos: células não marcadas. Serão adquiridos 1.000.000 de eventos no citômetro de fluxo FACS LSRFortessa. - RT-PCR quantitativo (RTqPCR): serão avaliados os rearranjos gênicos recorrentes em pacientes pediátricos com LA, entre os quais KMT2A-r, ETV6-RUNX1, E2A-PBX1, BCR-ABL1, STIL-TAL1, rearranjo no gene TLX3, RUNX1-RUNX1T1, CBFB-MYH11, PML-RARA. - Híbridação Fluorescente in situ (FISH): será realizada com sondas comerciais, como a sonda MLL (KMT2A) breakpoint (Cytocell), que será usada para a determinação de rearranjos envolvendo o gene KMT2A, e a sonda TELJAML1 (ETV6/RUNX1) Translocation, Dual Fusion (Cytocell), que será empregada na avaliação da presença da fusão ETV6-RUNX1. -Ensaio de migração celular: serão utilizadas câmaras de Transwell com poros de 5µm. Como estímulos migratórios serão utilizadas moléculas de ECM ou moléculas solúveis como quimiocinas. Para os ensaios de migração transendotelial células HUVEC serão cultivadas nas

Endereço: Rua Waldemar Falcão, 121 Edifício Garagem (1º Pavimento), sala 202
 Bairro: Candeal CEP: 40.296-710
 UF: BA Município: SALVADOR
 Telefone: (71)3178-2285 Fax: (71)3178-2285 E-mail: cep.lgm@fiocruz.br



Continuação do Protocolo 5.337.865

membranas dos insertos anteriormente aos ensaios. Para avaliar o papel de algumas moléculas, as células poderão ser previamente tratadas com anticorpos neutralizantes ou inibidores moleculares. - Ensaios de proliferação celular: células mononucleadas de MO/SP serão marcadas com CFSE e cultivadas na presença ou ausência de moléculas inibitórias como descrito para o Ensaio de migração celular. Ensaios de citometria de fluxo serão realizados para avaliar proliferação nas populações blásticas expressando ou não os marcadores em estudo. Ensaios de viabilidade celular: células mononucleadas serão incubadas por 48 horas na presença ou ausência de moléculas inibitórias. Após esse período, serão marcadas com anticorpos para moléculas de membrana, com anexina V-FITC e 7AAD. Logo em seguida serão avaliadas por citometria de fluxo. Maiores detalhes e informações complementares podem ser encontrados no Projeto de Pesquisa em anexo.

Critério de Inclusão:

Pacientes de 0 a 21 anos oriundos dos hospitais Martagão Gesteira, Aristides Maltez, Estadual da Criança (Feira de Santana) e Santa Casa de Misericórdia de Itabuna, com entrada nos hospitais no período de janeiro de 2011 a junho de 2026. Serão analisados prontuários e/ou amostras de pacientes diagnosticados com LA, além de amostras de pacientes que não apresentarem neoplasias, as quais serão utilizadas como controles.

Critério de Exclusão:

Não serão avaliados pacientes cujos responsáveis, ou eles próprios, não concordem em assinar os termos de consentimento/assentimento livre e esclarecido. Não serão utilizadas amostras que apresentem viabilidade abaixo de 75%, e/ou com quantidade de material insuficiente para os testes propostos.

Objetivo da Pesquisa:

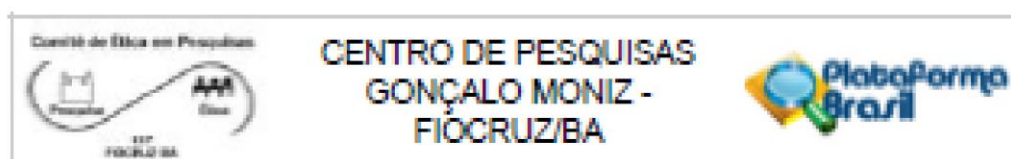
Objetivo Primário:

Avaliar alterações citogenético-moleculares, imunofenotípicas e no microambiente medular tumoral, relacionadas ao diagnóstico e prognóstico de Leucemias Agudas da Infância.

Objetivo Secundário:

1. Avaliar o impacto da expressão de moléculas relacionadas ao controle da resposta imunológica (checkpoints imunológicos) no diagnóstico, na resposta a terapias e no prognóstico de pacientes leucêmicos;

Endereço: Rua Waldemar Falcão, 121 Edifício Garagem (1º Pavimento), sala 202
 Bairro: Candeal CEP: 40.290-710
 UF: BA Município: SALVADOR
 Telefone: (71)3176-2385 Fax: (71)3176-2385 E-mail: cep.igm@fiocruz.br



Continuação do Parecer 5.007/005

2. Avaliar o impacto da expressão em blastos leucêmicos de moléculas relacionadas à adesão e migração celular no diagnóstico, resposta a terapias e prognóstico de pacientes leucêmicos;
3. Estudar o papel funcional de moléculas de migração na patogênese da LA;
4. Avaliar a correlação entre alterações citogenético-moleculares e marcadores imunofenotípicos com fatores de prognóstico e resposta terapêutica.

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Riscos:

A quebra de sigilo, e possíveis perdas de dados, ainda que involuntárias e não intencionais, são um risco desta pesquisa. As amostras serão coletadas nos hospitais colaboradores, enviadas para diagnóstico no Laboratório de Imunofenotipagem do Hospital Aristides Maltez e após conclusão do laudo, o material excedente será encaminhado para o projeto. Em relação à segurança, os dados laboratoriais e amostras coletadas serão armazenados na FIOCRUZ-BA, com acesso restrito apenas aos membros da equipe da pesquisa.

Benefícios:

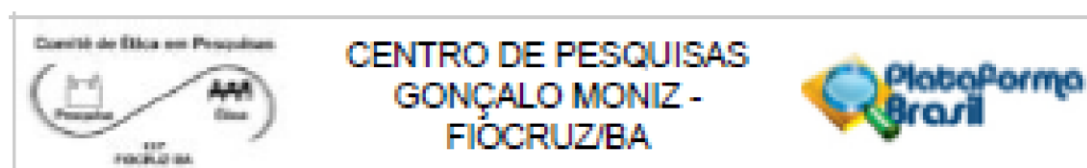
Este estudo não beneficiará diretamente os participantes da pesquisa, mas poderá contribuir com o conhecimento científico sobre importantes moléculas no contexto da leucemia aguda, as quais poderão ser utilizadas com marcadores de prognóstico ou como alvos de novas terapias. Outra importante contribuição é a identificação de perfis específicos da população brasileira, em especial a população baiana, que será investigada neste trabalho.

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

Emenda ao projeto original:

1. alteração de cronograma: período entre janeiro de 2011 e junho de 2026. Os prontuários dos pacientes serão avaliados nas análises retrospectivas;
2. Inclusão de mais 1300 pacientes (retrospectivas- análise de prontuários). "Serão coletadas informações nos prontuários dos pacientes quanto à caracterização imunofenotípica, presença de alterações citogenético -moleculares recorrentes, informações clínico-laboratoriais, demográficas e resposta terapêutica, de acordo com Formulário cadastro Banco de Dados, anexado no site da Plataforma Brasil. Após o parecer favorável do CEP, liberando o início da coleta de dados nas instituições da pesquisa, este parecer será enviado para cada uma das 4 instituições, que irão liberar o acesso aos membros da equipe, e coleta de dados nos prontuários".

Endereço: Rua Waldemar Falcão, 121 Edifício Garagem (1º Pavimento), sala 202
 Bairro: Candeal CEP: 40.296-710
 UF: BA Município: SALVADOR
 Telefone: (71)3176-2385 Fax: (71)3176-2385 E-mail: cep.lgm@fiocruz.br



Continuação do Protocolo: 3.307.005

3. Aplicação do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE)/Termo de Assentimento Livre e Esclarecido (TALE):

"A equipe fará contato com os pacientes em tratamento e seus responsáveis pessoalmente ou por telefone a fim de pedir a assinatura do TALE/TCLE para o consentimento da utilização de amostras, de informações dos pacientes presentes nos prontuários e preenchimento do banco de dados. Todas as informações serão dadas ao paciente e seus responsáveis, em consultório previamente destinado a esta ação, de forma privativa e eles terão o tempo que necessitarem para compreensão e retirada de dúvidas sobre o projeto, antes da assinatura do TALE/TCLE. A assinatura constará nas duas vias dos TCLE/TALE e a rubrica ao final de cada página. Os pacientes que já tiverem concluído o tratamento serão contatados através do número de telefone registrado nos prontuários, sendo realizadas ao menos três tentativas em momentos diferentes. Será solicitado ao CEP a liberação de assinatura de TCLE/TALE nos casos de pacientes fora de tratamento em que a equipe não consiga efetivar o contato. Também iremos solicitar a liberação de assinatura de TCLE/TALE nos casos de pacientes falecidos durante ou após o tratamento, para evitar que as famílias revivam a dor da perda. Em todos esses casos será mantido o sigilo das informações, não havendo benefícios nem malefícios para os pacientes ou seus familiares. Salientamos que será incluído um N elevado de pacientes, com participantes de todo o estado da Bahia, atendidos em 4 instituições diferentes. Além disso, as leucemias agudas são divididas em subtipos (LMA, LLA-B e LLA-T) e estes são ainda subclassificações e avaliados quanto a diferentes características, durante as análises estatísticas. Dessa forma, a perda de muitos pacientes pela inabilidade na obtenção dos termos poderia implicar na inviabilidade do estudo, devido ao N amostral".

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

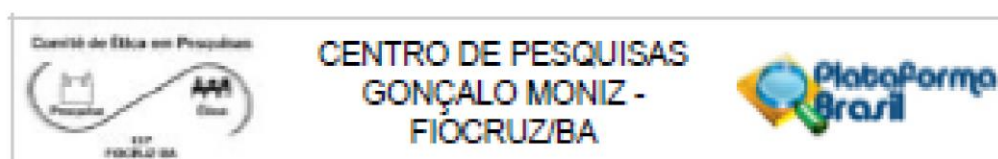
Vide campo "Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações".

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

Emenda aprovada.

Foram apontadas pendências. Entramos em contato por e-mail com a pesquisadora e encaminhamos as pendências que foram respondidas.

Endereço: Rua Waldemar Falcão, 121 Edifício Garagem (1º Pavimento), sala 202
 Bairro: Candeal CEP: 40.296-710
 UF: BA Município: SALVADOR
 Telefone: (71)3178-3285 Fax: (71)3178-3285 E-mail: cep.igm@fiocruz.br



Continuação do Parecer 5.327.865

Apresentar relatório do projeto através de notificação.

Considerações Finais a critério do CEP:

O prazo para a execução desse projeto é 30/06/2026 conforme cronograma especificado nas informações básicas do projeto na plataforma.

Em cumprimento da Res. 466/2012 e Norma Complementar vigente, enviar relatórios parciais a cada seis meses e relatório final em até um mês após o término da vigência do projeto conforme cronograma aprovado neste protocolo.

Relatório parcial: 07/06/2022, 07/12/2022, 07/06/2023, 07/12/2023, 07/06/2024, 07/12/2024, 07/06/2025, 07/12/2025.

Relatório final: 30/07/2026.

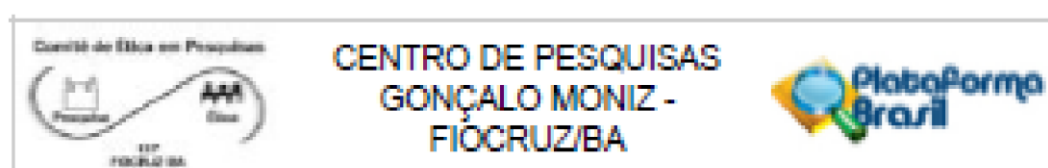
Caso haja inclusão de outra fonte de financiamento após esta aprovação, informar ao CEP como emenda ao protocolo incluindo o Termo de Outorga ou documento equivalente e realizando as alterações pertinentes na Folha de Rosto para indicar modificação do patrocinador principal.

The present study has been approved by the Comitê de Ética em Pesquisa do Centro de Pesquisas Gonçalo Moniz/FIOCRUZ (JORG0002090/OMB No. 0990-0279 valid until 03/29/2021). The protocol and procedures presented in the project are in full accordance with the Brazilian legislation regarding the ethical standards in conducting research involving human beings (Res. CNS 466/2012).

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

| Tipo Documento | Arquivo | Postagem | Autor | Situação |
|---|--|------------------------|----------------------------------|----------|
| Outros | CartaRespostaCEP_EMENDA.pdf | 23/03/2022 14:46:39 | Carlos Gustavo Regis da Silva | Aceito |
| Projeto Detalhado / Brochura Investigador | EmendaProjetoEUGENIA_TERRA_GRA NADO_respostaCEP.pdf | 23/03/2022 14:46:15 | Carlos Gustavo Regis da Silva | Aceito |
| TCE / Termos de Assentimento / | TAmador_dez_anos23_03_2022.pdf | 23/03/2022 14:41:48 | Carlos Gustavo Regis da Silva | Aceito |

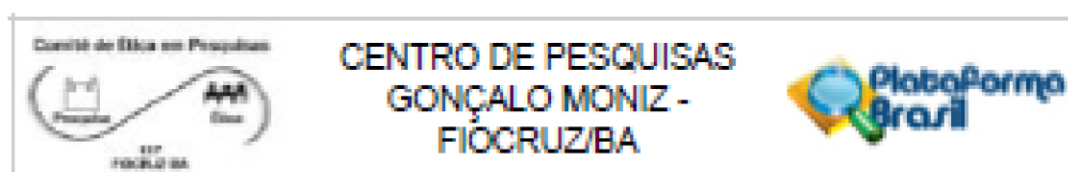
Endereço: Rua Waldemar Falcão, 131 Edifício Genígen (1o Pavimento), sala 2CEP2
 Bairro: Candeal CEP: 40.290-710
 UF: BA Município: SALVADOR
 Telefone: (71)3176-2285 Fax: (71)3176-2285 E-mail: cep.ign@fiocruz.br



Continuação do Parecer 5.227.005

| | | | | |
|---|---|------------------------|-------------------------------|--------|
| Justificativa de Ausência | TAmajor_dez_anos23_03_2022.pdf | 23/03/2022 14:41:48 | Carlos Gustavo Regis da Silva | Aceito |
| TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência | TCLEmaiores_de_idade23_03_2022.pdf | 23/03/2022 14:41:34 | Carlos Gustavo Regis da Silva | Aceito |
| TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência | TCLE_Responsaveislegais_23_03_2022.pdf | 23/03/2022 14:37:05 | Carlos Gustavo Regis da Silva | Aceito |
| TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência | TA_menor_dez_23_03_2022.pdf | 23/03/2022 14:36:44 | Carlos Gustavo Regis da Silva | Aceito |
| Informações Básicas do Projeto | PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_189694_1_E1.pdf | 15/02/2022 15:57:02 | | Aceito |
| Outros | Carta_EMENDA_ProjetoEUGENIA_TERRA_GRANADO.pdf | 15/02/2022 13:59:08 | Eugénia Terra Granado Pina | Aceito |
| Projeto Detalhado / Brochura Investigador | ProjetoEUGENIA_TERRA_GRANADO_EMENDA.pdf | 15/02/2022 11:22:09 | Eugénia Terra Granado Pina | Aceito |
| Outros | 31_05_2021CARTA RESPOSTA AO 8 EGUÍNDO_PARECER_CONSUBSTÂNCIADO.pdf | 31/05/2021 11:03:16 | Eugénia Terra Granado | Aceito |
| TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência | TCLEresponsaveisLegais31_05_2021.pdf | 31/05/2021 11:01:07 | Eugénia Terra Granado | Aceito |
| TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência | TCLEmaioresidade31_05_2021.pdf | 31/05/2021 11:00:18 | Eugénia Terra Granado | Aceito |
| TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência | TA_maior_dez_anos31_05_2021.pdf | 31/05/2021 10:58:56 | Eugénia Terra Granado | Aceito |
| TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência | TA_menor_dez_31_05_2021.pdf | 31/05/2021 10:57:53 | Eugénia Terra Granado | Aceito |
| Outros | CARTA_RESPOSTA_PARECER_CONSUBSTÂNCIADO_CEP.pdf | 08/03/2021 17:27:21 | Eugénia Terra Granado | Aceito |
| Declaração de Pesquisadores | Cartadeanuencia_DraTeresa.pdf | 08/03/2021 17:13:34 | Eugénia Terra Granado | Aceito |
| Declaração de Pesquisadores | CartaAnuencia_DraSocorro.pdf | 08/03/2021 17:08:40 | Eugénia Terra Granado | Aceito |
| Outros | Carta_anuencia_Hosp_Aristides_Malt | 18/02/2021 | Eugénia Terra | Aceito |

Endereço: Rua Waldemar Falcão, 121 Edifício Garagem (1o Pavimento), sala 2CEP2
 Bairro: Candeal CEP: 40.290-710
 UF: BA Município: SALVADOR
 Telefone: (71)3176-2265 Fax: (71)3176-2265 E-mail: cep-igra@fiocruz.br



Continuação do Parecer: 5.107.005

| | | | | |
|---|--|------------------------|--------------------------|--------|
| Outros | ez.jpeg | 16/08/20 | Granado | Aceito |
| Declaração de Pesquisadores | CartaAnuenciaOraAnaMaria.pdf | 16/03/2021 16:07:18 | Eugénia Terra Granado | Aceito |
| Declaração de Pesquisadores | Cartadeanuencia_Juliana.pdf | 07/10/2020 18:45:30 | Eugénia Terra Granado | Aceito |
| Declaração de Pesquisadores | Cartadeanuencia_Geraldo.pdf | 07/10/2020 18:45:16 | Eugénia Terra Granado | Aceito |
| Outros | CartaAnuenciaLabimunoAristidesMatez.pdf | 06/10/2020 11:15:05 | Eugénia Terra Granado | Aceito |
| Outros | CartaAnuenciaMartagaoGesteira.pdf | 06/10/2020 11:13:03 | Eugénia Terra Granado | Aceito |
| Folha de Rosto | FolhaDeRostoPlataformaBrasil.pdf | 25/09/2020 16:21:57 | Eugénia Terra Granado | Aceito |
| Declaração de Pesquisadores | Cartasdeanuencia_Mauricio.pdf | 22/09/2020 21:56:45 | Eugénia Terra Granado | Aceito |
| Declaração de Pesquisadores | Cartadeanuencia_Jaime.pdf | 22/09/2020 21:50:31 | Eugénia Terra Granado | Aceito |
| Declaração de Pesquisadores | Cartadeanuencia_Elda.pdf | 22/09/2020 21:50:11 | Eugénia Terra Granado | Aceito |
| Declaração de Pesquisadores | Cartadeanuencia_Bruno.pdf | 22/09/2020 21:49:43 | Eugénia Terra Granado | Aceito |
| Declaração de Pesquisadores | Cartadeanuencia_Marilda.pdf | 22/09/2020 21:48:10 | Eugénia Terra Granado | Aceito |
| Declaração de Instituição e Infraestrutura | CI_019_2020_PatrocinioEugenia.pdf | 22/09/2020 21:47:04 | Eugénia Terra Granado | Aceito |
| Outros | Formulario_cadastro_BANCO_DE_DADOS.pdf | 18/09/2020 18:41:11 | Eugénia Terra Granado | Aceito |
| Outros | DeclaracaoAnuenciaHEC.pdf | 18/09/2020 17:51:33 | Eugénia Terra Granado | Aceito |
| Declaração de Manuseio Material Biológico / Biorepositório / Biobanco | BiorepositorioMarcadores_em_LA.pdf | 18/09/2020 17:00:44 | Eugénia Terra Granado | Aceito |
| Declaração de concordância | Declaracao_anuencia_SantaCasaltabuna.pdf | 17/09/2020 16:43:03 | Eugénia Terra Granado | Aceito |

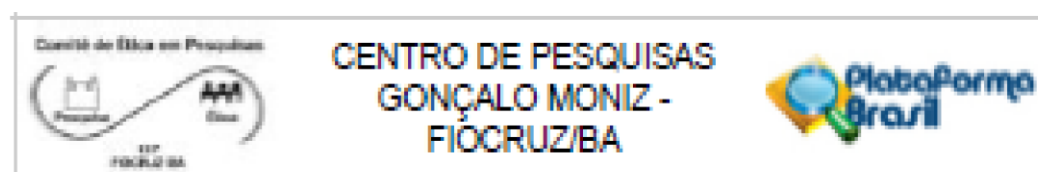
Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

Endereço: Rua Waldemar Falcão, 121 Edifício Genem (1o Pavimento), sala 202
 Bairro: Candeal CEP: 40.296-710
 UF: BA Município: SALVADOR
 Telefone: (71)3176-2385 Fax: (71)3176-2385 E-mail: cep.lgn@fiocruz.br



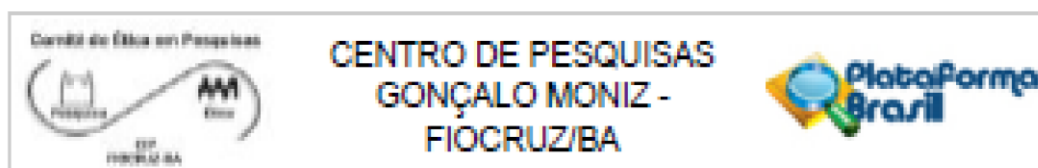
Continuação do Parecer 5.007/85

SALVADOR, 23 de Março de 2022

Assinado por:
Carlos Gustavo Regis da Silva
(Coordenador(a))

Endereço: Rua Waldemar Falcão, 121 Edifício Gargem (1º Pavimento), sala 202P2
Bairro: Candeal CEP: 40.296-710
UF: BA Município: SALVADOR
Telefone: (71)3178-2285 Fax: (71)3178-2285 E-mail: cep.igm@fiocruz.br

Anexo B - Liberação assinatura TCLE TALE CEP 5604811



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: Estudo das alterações citogenético-moleculares, imunofenotípicas e do microambiente medular nas Leucemias Agudas da Infância na Bahia

Pesquisador: Eugênia Terra Granado Pina

Área Temática:

Versão: 4

CAAE: 39054320.7.1001.0040

Instituição Proponente: Centro de Pesquisas Gonçalo Moniz - CPqGM FIOCRUZ/ BA

Patrocinador Principal: Centro de Pesquisas Gonçalo Moniz - CPqGM FIOCRUZ/ BA

DADOS DA NOTIFICAÇÃO

Tipo de Notificação: Outros

Detalhe: Solicitação de liberação de TCLE/TA

Justificativa: Solicitação de liberação de TCLE/TA em primeira fase de análise do projeto, para

Data do Envio: 25/07/2022

Situação da Notificação: Parecer Consubstanciado Emitido

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 5.604.811

Apresentação da Notificação:

Emenda:

"Solicitação de liberação de pedido de termos de consentimento (TCLE e TA)".

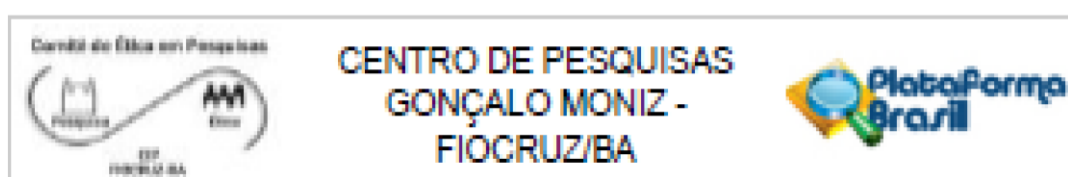
Segundo a pesquisadora "O projeto encontra-se em fase de inclusão de participantes. O estudo foi iniciado com pacientes retrospectivos, diagnosticados com Leucemia Linfoblástica Aguda de Células T (LLA-T), no período entre janeiro de 2011 e dezembro de 2020, oriundos dos hospitais Martagão Gesteira e Aristides Maletz localizados em Salvador,

do Hospital Estadual da Criança, localizado em Feira de Santana e da Santa Casa de

Misericórdia, de Itabuna. Serão realizadas consultas aos prontuários, sendo obtidas

informações sobre testes imunofenotípicos, citogenético-moleculares e respostas

Endereço: Rua Waldemar Falcão, 121 na área de Escleróticos do 3º Pavimento do Edifício Gergem, sala CEP
 Bairro: Candeal CEP: 40.266-710
 UF: BA Município: SALVADOR
 Telefone: (71)3176-2285 Fax: (71)3176-2285 E-mail: cep.igm@fiocruz.br



Continuação do Parecer: 5.604.811

terapêuticas. Foram incluídos nesta fase do estudo, 87 pacientes LLA-T dentre os quais 43 foram a óbito e 44 estão vivos e em remissão. Todos os 44 pacientes em remissão estão fora de tratamento. Dentre esses últimos, foi possível a coleta de assinatura dos TCLE/TA de 9 pacientes após contato telefônico. Para os outros 35 pacientes foram realizados contatos telefônicos através do número registrado nos prontuários, em pelo menos três tentativas em momentos diferentes, não sendo possível a obtenção das assinaturas. Vale salientar que quase 90% dos pacientes vivos estão fora de tratamento a mais de 2 anos, dificultando assim o contato. Dessa forma, solicito ao CEP a liberação de assinatura de TCLE/TA dos 35 pacientes fora de tratamento e dos 43 pacientes que foram a óbito, para que seja possível a continuidade do projeto e divulgação dos resultados obtidos. Em todos esses casos será mantido o sigilo das informações, não havendo benefícios nem malefícios para os pacientes ou seus familiares”.

Objetivo da Notificação:

1. Objetivo Primário:

Avaliar alterações citogenético-moleculares, imunofenotípicas e no microambiente medular tumoral, relacionadas ao diagnóstico e prognóstico de Leucemias Agudas da Infância.

2. Objetivo Secundário:

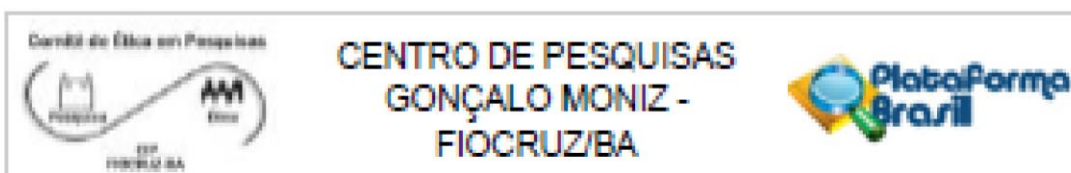
1. Avaliar o impacto da expressão de moléculas relacionadas ao controle da resposta imunológica (checkpoints imunológicos) no diagnóstico, na resposta a terapias e no prognóstico de pacientes leucêmicos;

2. Avaliar o impacto da expressão em blastos leucêmicos de moléculas relacionadas à adesão e migração celular no diagnóstico, resposta a terapias e prognóstico de pacientes leucêmicos;

3. Estudar o papel funcional de moléculas de migração na patogênese da LA;

4. Avaliar a correlação entre alterações citogenético-moleculares e marcadores imunofenotípicos com fatores de prognóstico e resposta terapêutica.

Endereço: Rua Waldemar Falcão, 121 na área de Escleróticos do 3º Pavimento do Edifício Garagem, sala CEP
 Bairro: Candeal CEP: 40.296-710
 UF: BA Município: SALVADOR
 Telefone: (71)3176-2285 Fax: (71)3176-2285 E-mail: cep.igm@fiocruz.br



Continuação do Protocolo: 5.004-0111

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

1. Riscos:

A quebra de sigilo, e possíveis perdas de dados, ainda que involuntárias e não intencionais, são um risco desta pesquisa. As amostras serão coletadas nos hospitais colaboradores, enviadas para diagnóstico no Laboratório de Imunofenotipagem do Hospital Aristides Maltez e após conclusão do laudo, o material excedente será encaminhado para o projeto. Em relação à segurança, os dados laboratoriais e amostras coletadas serão armazenados na FIOCRUZ-BA, com acesso restrito apenas aos membros da equipe da pesquisa.

2. Benefícios:

Este estudo não beneficiará diretamente os participantes da pesquisa, mas poderá contribuir com o conhecimento científico sobre importantes moléculas no contexto da leucemia aguda, os quais poderão ser utilizados com marcadores de prognóstico ou como alvos de novas terapias. Outra importante contribuição é a identificação de perfis específicos da população brasileira, em especial a população baiana, que será investigada neste trabalho.

Comentários e Considerações sobre a Notificação:

A pesquisa proposta é relevante e o grupo proponente possui experiência e expertise na metodologia que será utilizada no protocolo.

Não houve nesta emenda alteração na metodologia original do protocolo de pesquisa.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

Vide campo "Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações".

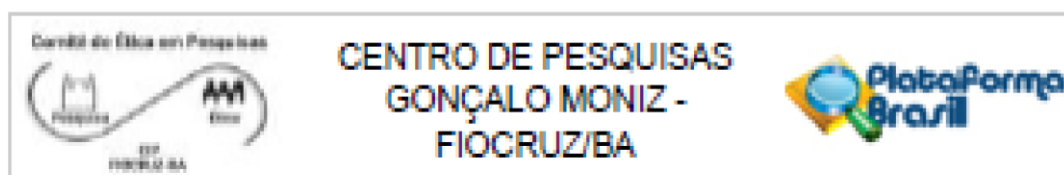
Recomendações:

-

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

Levando em conta que houve primeiramente tentativas de obtenção dos termos de consentimento, autorizamos NESTE CASO, o uso dos dados retrospectivos dos prontuários dos pacientes solicitados.

Endereço: Rua Waldemar Falcão, 121 na área de Esatórios do 3º Pavimento do Edifício Garagem, sala CEP
 Bairro: Candeal CEP: 40.296-710
 UF: BA Município: SALVADOR
 Telefone: (71)3176-2285 Fax: (71)3176-2285 E-mail: cep.igm@fiocruz.br



Continuação do Parecer: 5.604.011

Emenda Aprovada.

Considerações Finais a critério do CEP:

Em cumprimento da Res. 466/2012 e Norma Complementar vigente, enviar relatórios parciais a cada seis meses e relatório final em até um mês após o término da vigência do projeto conforme cronograma aprovado neste protocolo.

Caso haja inclusão de outra fonte de financiamento após esta aprovação, informar ao CEP como emenda ao protocolo incluindo o Termo de Outorga ou documento equivalente e realizando as alterações pertinentes na Folha de Rosto para indicar modificação do patrocinador principal.

The present study has been approved by the Comitê de Ética em Pesquisa do Centro de Pesquisas Gonçalo Moniz/FIOCRUZ (ICRG0002090/COMB No. 0990-0279 valid until 01/27/2025). The protocol and procedures presented in the project are in full accordance with the Brazilian legislation regarding the ethical standards in conducting research involving human beings (Res. CNS 466/2012).

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

| Tipo Documento | Arquivo | Postagem | Autor | Situação |
|----------------|------------------------------|------------------------|-------------------------------|----------|
| Outros | CartaCEPLiberacaoTCLE_TA.pdf | 25/07/2022 16:48:44 | Eugênia Terra Granado Pina | Postado |

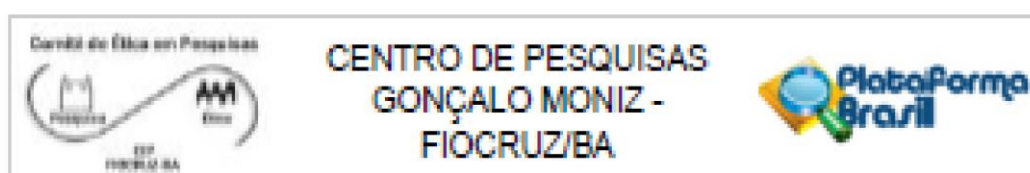
Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Aprovação da CONEP:

Não

Endereço: Rua Waldemar Falcão, 121 na área de Escritórios do 3º Pavimento do Edifício Garagem, sala CEP
 Bairro: Candeal CEP: 40.290-710
 UF: BA Município: SALVADOR
 Telefone: (71)3176-2285 Fax: (71)3176-2285 E-mail: cep.lgm@fiocruz.br



Continuação do Protocolo 5.004/0111

SALVADOR, 25 de Agosto de 2022

Assinado por:
Jorge Cláudio Souza Andrade
(Coordenador(a))

Endereço: Rua Waldemar Falcão, 121 na área de Escritórios do 3º Pavimento do Edifício Gargem, sala CEP
Bairro: Candeal CEP: 40.396-710
UF: BA Município: SALVADOR
Telefone: (71)3176-2285 Fax: (71)3176-2285 E-mail: cep.igm@fiocruz.br

Apêndice A - Termo de Assentimento para Criança e Adolescente



Termo de assentimento para criança e adolescente **(Pacientes com idade menor ou igual a 10 anos completos)**

Você está sendo convidado a participar da pesquisa: Estudo das alterações citogenéticas-moleculares, imunofenotípicas e do microambiente medular nas Leucemias Agudas da Infância na Bahia. Seus pais ou responsáveis permitiram que você participasse, entretanto, você não precisa participar da pesquisa se não quiser, é um direito seu e não terá nenhum problema se desistir. Pediremos que o seu responsável leia junto com você este documento que estamos apresentando. Deverá ser assinado por você e pelo pesquisador responsável ou membro da equipe, no final do documento e rubricado em todas as páginas, em duas vias; uma ficará com você e a outra ficará sob a guarda do pesquisador responsável pelo estudo.

O estudo será feito com o mesmo sangue que será coletado para descobrir qual o tipo de sua leucemia (Diagnóstico), não havendo necessidade de você doar mais para esta pesquisa. Com um pouco do seu sangue, caso você concorde, vamos estudar defeitos que podem ter acontecido nas suas células e que as tornaram doentes. Estudaremos se o tipo de defeito encontrado está ligado à forma como você irá responder ao tratamento. Se houverem sobras das suas amostras, elas serão devidamente guardadas, com a possibilidade de serem utilizadas em estudos no futuro, caso você autorize. Também pedimos para usar algumas informações sobre você e sua doença, como sua data de nascimento, sexo, dados clínicos e resultados de exames de laboratório. **Se você entrar para essa pesquisa quando já tiver terminado seu tratamento, seu sangue não será usado para esse estudo, somente iremos utilizar informações sobre você e sua doença.**

Os riscos da sua participação neste projeto de pesquisa são mínimos, pois utilizaremos apenas uma pequena quantidade do material biológico que será coletado para realizar o seu diagnóstico. A descoberta do seu nome por outras pessoas que não estão envolvidas neste estudo é considerada um risco, entretanto, este risco será pequeno, pois o seu nome não será divulgado em nenhuma situação. Para manter seu nome em segredo, a equipe da pesquisadora responsável irá guardar uma cópia deste documento assinado em total segredo, e dará um número para identificar o seu sangue, assim, ele será usado de forma que o seu nome não apareça em nenhuma situação, assim como seus dados pessoais. **Você ou seus responsáveis não receberão nenhum tipo de pagamento pela sua participação na pesquisa.** Mas se ocorrer algum problema devido à sua participação na pesquisa, você receberá cuidado médico gratuito imediato e integral, até a sua recuperação. Você e seus responsáveis não terão nenhuma despesa com essa pesquisa, caso ocorra algum custo adicional, vocês receberão o valor gasto de volta. E em caso de algum prejuízo, vocês têm direito a buscar indenização nos termos da lei. Este estudo contribuirá para que possamos entender melhor a sua doença e de outras crianças.

Caso queira tirar dúvidas, você pode conversar com o seu médico, que irá responder suas perguntas. Você também pode procurar a pesquisadora responsável por esse estudo, Dra. Eugênia Terra Granado Pina, nos telefones (21) 97907-6333 ou (71) 3176-2226, ou pedir a seu médico que entre em contato conosco.

Um resumo do desenho do estudo, para que você possa compreender melhor está no final deste documento.

Pesquisadora Responsável:

Nome: Dra. Eugênia Terra Granado Pina

E-mail: eugranado@yahoo.com.br

Telefone: (71) 3176-2226 no horário comercial (8h às 17h)

Instituto Gonçalo Moniz, Fiocruz (IGM/Fiocruz)

Rua Waldemar Falcão 121, Brotas, Salvador – BA

Rubrica do Pesquisador

Rubrica do participante da pesquisa

Rubrica do responsável



Você também pode entrar em contato, ou pedir ao seu responsável para fazer isso, com o Comitê de Ética em Pesquisas da Fiocruz (CEP Fiocruz), através dos seguintes contatos:

Comitê de Ética em Pesquisas da Fiocruz

e-mail: cep.igm@fiocruz.br

Telefone: (71) 3176-2285, no horário comercial (8h às 17h)

Endereço: Rua Waldemar Falcão 121, Brotas, Salvador-BA

Se você e seu responsável deixarem, a sobra do seu material biológico poderá ser guardada e usada em outras pesquisas, mas vamos perguntar novamente se você autoriza.

Autorizo que o material biológico que sobrar desta pesquisa seja mantido na Fiocruz, sabendo que o uso em estudos no futuro terão meu novo consentimento.

Eu não autorizo, o material biológico que sobrar desta pesquisa deverá ser descartado.

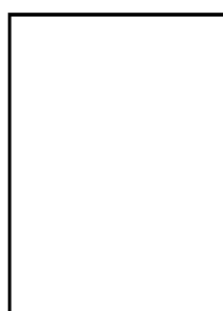
Assentimento:

Eu ouvi e entendi este termo de assentimento. Minhas perguntas foram respondidas. Eu, voluntariamente, concordo em participar:

Assinatura do participante do estudo

Data

Hora



Impressão Digital do Participante do Estudo

Assinatura da testemunha

Data

Hora

Assinatura do investigador

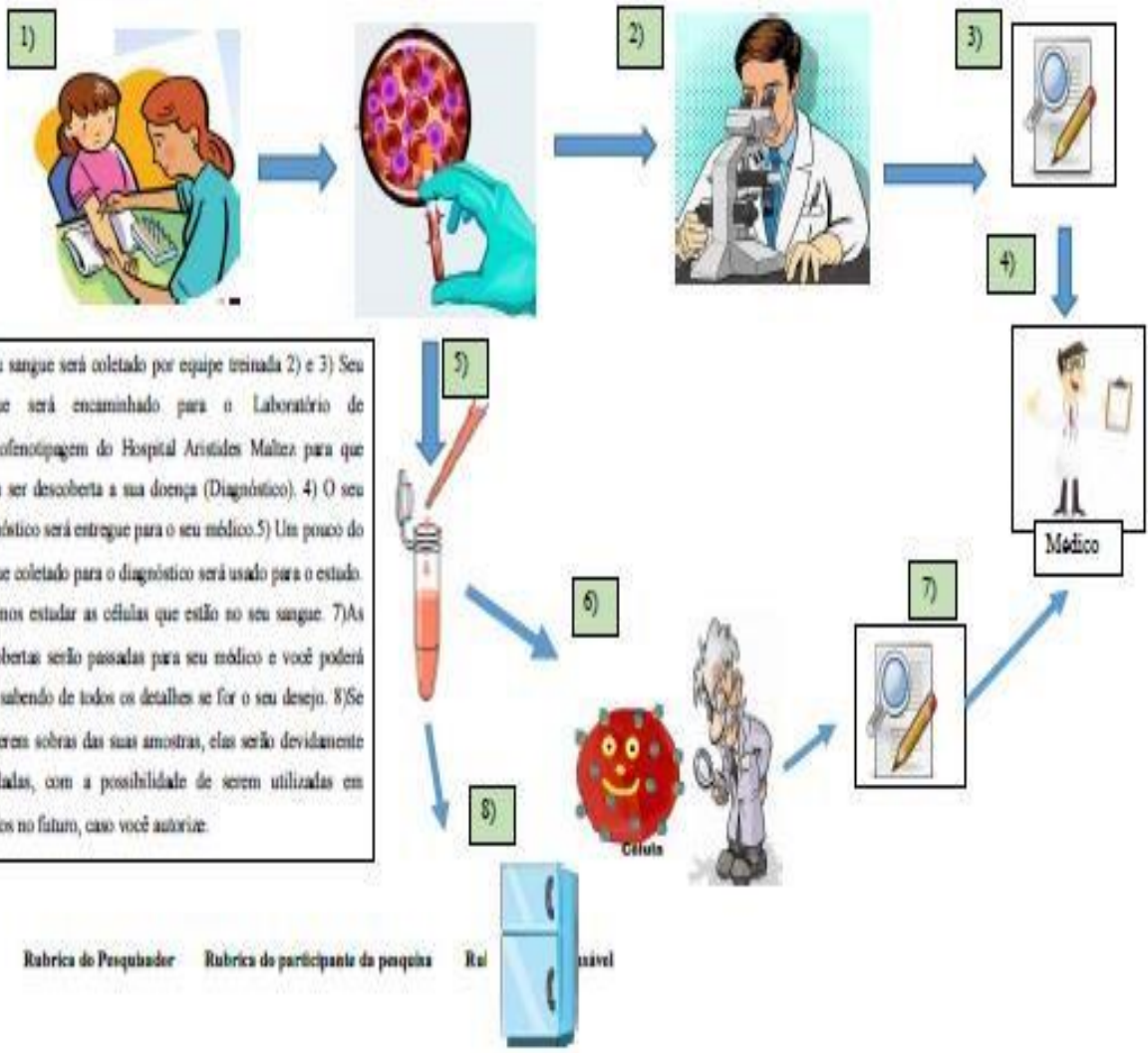
Data

Hora

Rubrica do Pesquisador

Rubrica da participante da pesquisa

Rubrica do responsável



Apêndice B - Termo de Assentimento para Maiores de 10 anos



TERMO DE ASSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO (TALE)

(Pacientes com idade maior que 10 anos e menor de 18 anos)

Título do Projeto: Estudo das alterações citogenético-moleculares, imunofenotípicas e do microambiente medular nas Leucemias Agudas da Infância na Bahia

Informação ao participante da pesquisa:

Você está sendo convidado para participar da pesquisa: Estudo das alterações citogenético-moleculares, imunofenotípicas e do microambiente medular nas Leucemias Agudas da Infância na Bahia. Somente após conversar com seu responsável legal, ler, entender tudo que está escrito neste documento e não ter mais nenhuma dúvida, é que você poderá assinar se estiver de acordo em participar desta pesquisa. Você poderá levar uma via deste termo de assentimento livre e esclarecido (TALE) para casa e discutir com seus familiares e/ou amigos se vocês desejarem, por um tempo suficiente para sua compreensão, conforme item IV.1.c da Resolução 466/2012 do CNS. Para que você possa decidir se deseja participar ou não, precisa conhecer um pouco mais sobre benefícios, riscos/incômodos, consequências da sua participação, entre outras informações que estão neste documento.

O que é e para que fazer esta pesquisa?

Queremos estudar defeitos que podem ter acontecido nas células do seu sangue ou medula óssea (amostras biológicas) que as tornaram doentes. Dentro e fora das suas células existem moléculas chamadas de proteínas, que são importantes para as células do corpo funcionarem corretamente. Neste estudo iremos avaliar se existem defeitos na quantidade ou função dessas proteínas que podem estar levando ao adoecimento das células e interferindo na forma como você irá responder ao tratamento. Se você concordar em participar deste estudo, faremos exames de laboratório em uma parte das suas amostras biológicas que forem coletadas para descobrir se você tem leucemia ou coletadas durante seu tratamento, ou seja, amostras biológicas utilizadas para o seu diagnóstico e acompanhamento. Não vamos coletar amostras biológicas somente para esta pesquisa. Além disso, se você concordar, iremos coletar e anotar em um formulário da pesquisa, algumas informações sobre você e sua doença, como sua data de nascimento, sexo, dados clínicos e resultados de exames de laboratório. **Caso você entre para esse estudo após haver terminado seu tratamento, suas amostras de sangue ou medula óssea não serão obtidas nem utilizadas para esse estudo, somente iremos utilizar informações sobre você e sua doença, coletadas em seu prontuário médico.**

Quais serão os benefícios que eu posso ter com minha participação nesta pesquisa?

Você ou seus responsáveis não serão beneficiados diretamente pela sua participação nessa pesquisa, nem receberão nenhum pagamento financeiro. No entanto, sua participação é muito importante, porque poderá contribuir para um melhor diagnóstico e compreensão da leucemia aguda, e para o desenvolvimento de novos medicamentos. Além disso, irá contribuir para identificar características específicas da população brasileira, que será investigada neste trabalho.

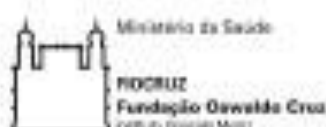
Corre algum risco ou incômodo com minha participação nesta pesquisa?

Os riscos da sua participação neste projeto de pesquisa são mínimos, pois utilizaremos apenas uma pequena quantidade do material biológico que será coletado para realizar o seu diagnóstico. A retirada do seu sangue ou medula óssea, necessária para descobrirmos a sua doença, pode causar incômodo, um pequeno sangramento ou algumas manchas roxas que podem aparecer no local, mas que desaparecem com o tempo, conforme explicado pelo seu médico responsável. Se ocorrer algum tipo

Rubrica do Pesquisador

Rubrica do participante da pesquisa

Rubrica do responsável



dano direto ou indireto, devido à sua participação na pesquisa, será dada assistência médica gratuita imediata e integral, até sua plena recuperação. Você e seus responsáveis não terão nenhuma despesa com essa pesquisa, caso haja algum custo adicional, vocês receberão o valor gasto de volta. No caso de algum prejuízo, vocês têm direito a buscar indenização nos termos da lei.

Em relação à segurança das suas informações, o seu nome não será divulgado em nenhuma situação. Para manter este segredo, a equipe da pesquisadora responsável irá guardar uma via deste documento assinado em sigilo absoluto, e dará um número para identificar o seu material, assim, ele será usado de forma que o seu nome não apareça em nenhuma situação, assim como seus dados pessoais.

Posso não aceitar, ou mesmo desistir da minha participação neste estudo?

A sua participação neste projeto de pesquisa é voluntária, você não sofrerá nenhuma penalidade caso não autorize a utilização das suas amostras biológicas neste projeto de pesquisa. O seu tratamento e acompanhamento médico serão os mesmos, independentes de sua decisão de autorizar ou não a utilização de suas amostras. Você pode desistir da sua participação nesta pesquisa a qualquer momento. Para isto, comunique o seu desejo ao seu responsável legal, pois ele (a) tem todas as informações necessárias para fazê-lo.

Quem eu posso procurar para conversar sobre esta pesquisa?

Você tem a liberdade de conversar com os pesquisadores envolvidos neste estudo toda vez que precisar. O médico responsável por explicar esse documento e o projeto de pesquisa, também se coloca à disposição para responder suas perguntas. Se você tiver qualquer dúvida sobre sua participação, suas amostras, ou sobre seus direitos como participante na pesquisa, você e seu responsável legal podem procurar a pesquisadora responsável por este projeto, que estará disponível através dos seguintes contatos:

Pesquisadora Responsável:

Nome: Dra. Eugênia Terra Granado

E-mail: eugranado@yahoo.com.br

Telefone: (71) 3176-2226 no horário comercial (8h às 17h)

Instituto Gonçalo Moniz, Fiocruz (IGM/Fiocruz)

Rua Waldemar Falcão 121, Brotas

Salvador - BA

Se você tiver qualquer dúvida sobre seus direitos como participante de pesquisa, você e/ou seu responsável legal também podem procurar o Comitê de Ética em Pesquisas da Fiocruz, (CEP Fiocruz). O CEP é composto por várias pessoas que avaliam todos os estudos com os seres humanos, e foi criado para defender os direitos das pessoas que decidem participar.

Comitê de Ética em Pesquisas da Fiocruz

e-mail: cep.igm@fiocruz.br

Telefone: (71) 3176-2285, no horário comercial (8h às 17h)

Rua Waldemar Falcão 121, Brotas,

Salvador-BA

Rubrica do Pesquisador

Rubrica do participante da pesquisa

Rubrica do responsável



Se você e seu responsável deixarem, a sobra do seu material biológico poderá ser guardada e usada em outras pesquisas, mas vamos perguntar novamente se você autoriza.

- () Autorizo que o material biológico que sobrar desta pesquisa seja mantido na Fiocruz, sabendo que o uso em estudos no futuro terá meu novo consentimento.
- () Eu não autorizo, o material biológico que sobrar desta pesquisa deverá ser descartado.

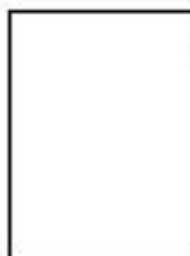
Assentimento:

Eu ouvi e entendi este termo de assentimento. Minhas perguntas foram respondidas. Eu, voluntariamente, concordo em participar:

Assinatura do participante do estudo

Data

Hora



Impressão Digital do Participante do Estudo

Assinatura da testemunha

Data

Hora

Assinatura do investigador

Data

Hora

Rubrica do Pesquisador

Rubrica do participante da pesquisa

Rubrica do responsável

Apêndice C - Termo de Consentimento Para Maiores Legais



Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (Para maiores legais)

Título do Projeto: Estudo das alterações citogenético-moleculares, imunofenotípicas e do microambiente medular nas Leucemias Agudas da Infância na Bahia

Você está sendo convidado (a) a participar de um estudo porque você tem suspeita de estar com leucemia, ou foi diagnosticado com a doença em um momento passado. Outra possibilidade é que você não tenha leucemia e que preencha os requisitos para ser um controle importante para os nossos estudos. No caso de entrar no estudo durante a fase de diagnóstico, estamos consultando você sobre a possibilidade de que as amostras que sobram de sangue e/ou medula óssea, que forem coletadas para realizar exames de laboratório, possam ser armazenadas e utilizadas para pesquisas. Também pedimos sua autorização para utilizar informações do prontuário médico relacionadas ao diagnóstico, à clínica, à resposta terapêutica, aos testes laboratoriais, e informações demográficas como idade, sexo, etnia. No caso de você entrar no estudo após haver encerrado seu tratamento, não serão obtidas para o estudo novas amostras de sangue ou medula óssea, sendo apenas utilizadas informações de prontuários.

Para você decidir se estamos autorizados a usar amostras biológicas e as informações acima em pesquisas, você precisa conhecer os objetivos deste estudo, os benefícios, riscos e consequências. Após receber todas as informações abaixo você poderá fornecer o seu consentimento por escrito para a sua participação, através de sua assinatura e data neste documento. Este documento é chamado de Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE), que é um pedido de autorização para uso de amostras biológicas e informações referentes à doença, em um projeto de pesquisa (estudo). Deverá ser assinado por você e pelo pesquisador responsável ou membro da equipe, no final do documento e rubricado em todas as páginas, em duas vias; uma ficará com você e a outra ficará sob a guarda do pesquisador responsável pelo estudo.

Propósito do estudo

O objetivo desse estudo é identificar alterações na medula óssea ou sangue periférico dos pacientes que possam auxiliar no aperfeiçoamento da classificação de risco das leucemias agudas, na melhoria de tratamentos já existentes, e no desenvolvimento de novos fármacos. Além disso, iremos avaliar se essas alterações podem estar associadas com o tipo de leucemia, características clínicas e evolução da doença durante e após o tratamento.

Rubrica do Pesquisador

Rubrica do participante da pesquisa



Procedimento do estudo

Se você concordar com a sua participação neste estudo, serão realizados nas amostras biológicas que forem coletadas para o diagnóstico e acompanhamento, testes que permitam identificar marcadores adquiridos durante o desenvolvimento da doença. Os pesquisadores participantes deste projeto também consultarão seus dados clínicos. Este material biológico somente será usado se estiver disponível e não interferir na quantidade necessária para a realização do diagnóstico.

Solicitamos também que os pesquisadores participantes deste projeto possam coletar e anotar em um formulário próprio da pesquisa, dados secundários consultados no prontuário médico, tais como data de nascimento, sexo, dados clínicos e resultados de testes laboratoriais.

A partir do material biológico iremos realizar exames que identifiquem proteínas das células doentes e das células que protegem o organismo de doenças (células do Sistema Imune). Também iremos estudar alguns aspectos do comportamento dessas células, como capacidade de saída da medula óssea e invasão em outros órgãos. Algumas das proteínas estudadas nas células doentes serão CXCR4, VLA-4, CD44, CD43 e PSGL-1, e entre as células de defesa do organismo, denominadas linfócitos T, iremos estudar a expressão de proteínas como PD-1, TIM3, OX40, LAG3, ICOS entre outras. Também iremos verificar as respostas funcionais das células doentes e das células do sistema imune através de estudos *in vitro* (testes no laboratório). As pesquisas das células e proteínas alteradas serão feitas nas sobras das amostras do diagnóstico e nas sobras das amostras coletadas ao longo do tratamento, com o objetivo de verificar se há a presença de quantidade mínima de células leucêmicas residuais e como está a resposta do seu sistema imune.

Bases da participação voluntária (direito a recusa ou abandono)

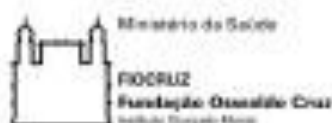
Sua participação nesta pesquisa é voluntária. Você pode se recusar a participar ou desistir de participar em qualquer momento. A recusa em participar de todo ou de parte desta pesquisa não afetará seus cuidados médicos e nem haverá prejuízo em suas relações presentes ou futuras com o hospital ou com as instituições envolvidas na pesquisa. Você poderá levar uma via deste termo de consentimento livre e esclarecido para casa e discutir com seus amigos e/ou familiares se assim desejarem, por um tempo suficiente para sua compreensão, conforme Item IV.1.c da Resolução 466/2012 do CNS. Caso concorde em participar, você receberá uma via deste termo de consentimento, que deverão ser rubricadas em todas as páginas e assinadas por você ou seu representante legal e pelo pesquisador responsável ou membro da equipe.

Riscos

Esta é uma pesquisa de risco mínimo, uma vez que será utilizada apenas parte das amostras biológicas coletadas de rotina para o diagnóstico ou acompanhamento médico. As punções venosas (retradas de sangue da veia) e punções de medula óssea podem

Rubrica do Pesquisador

Rubrica do participante da pesquisa



resultar em dor no local da punção, um pequeno sangramento ou manchas roxas transitórias, mas a equipe de coleta é treinada e tomará os cuidados necessários para reduzir os riscos. Em relação à segurança de suas informações, seu nome não será divulgado em nenhuma circunstância. Para manter esta confidencialidade, a equipe do pesquisador responsável arquivará uma via deste TCLE assinado em sigilo absoluto, e atribuirá um número de identificação para a amostra biológica, para que seja processado de forma que a privacidade e identidade sejam totalmente preservadas.

Benefícios

Você não será beneficiado diretamente pela sua participação nessa pesquisa, nem receberá compensação financeira pela sua participação. No entanto, poderá contribuir para um melhor diagnóstico e melhor compreensão da leucemia aguda, e o desenvolvimento de novas terapias. Além disso, irá contribuir para identificar características específicas da população brasileira, que será investigada neste trabalho.

Custos

Você não será responsável por nenhuma despesa associada com esta pesquisa. Suas amostras e informações só serão utilizadas para a pesquisa, sem fins comerciais. Caso haja algum custo adicional com alimentação, transporte e outros decorrentes da participação na pesquisa você será ressarcido. Em caso de danos diretos ou indiretos, decorrentes da sua participação na pesquisa, será dada assistência médica gratuita imediata e integral pelo tempo necessário, até sua plena recuperação. No caso de algum prejuízo, você tem direito a buscar indenização nos termos da lei.

Confidencialidade

Como medidas de proteção de dados individuais, todos os documentos referentes ao acompanhamento clínico, tais como resultados de exames, testes, TCLE ou prontuário serão confidenciais. Apenas você, as equipes de saúde que fazem o atendimento, a equipe da pesquisa e do Comitê de Ética em Pesquisas (CEP) da Fiocruz terão acesso a estas informações. Suas amostras e informações receberão um código único. O acesso ao banco de dados e as amostras ficarão controlados por senha e restrição de acesso. Você também não será identificado em nenhum relatório ou publicação resultante da pesquisa.

No Comitê de Ética em Pesquisa da Fiocruz (CEP Fiocruz), participam servidores da Fiocruz e representantes da sociedade, que avaliam e aprovam projetos de pesquisa envolvendo seres humanos, a fim de garantir os princípios éticos e científicos na pesquisa e o cumprimento das Resoluções do Conselho Nacional de Ética em Pesquisa (CONEP) e legislações vigentes.

Garantia de esclarecimentos

Rúbrica do Pesquisador

Rúbrica do participante da pesquisa



Você tem a liberdade de conversar com os pesquisadores envolvidos neste estudo toda vez que precisar. O médico responsável por explicar e obter assinaturas neste "Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE)", e que lhe explicou todas estas informações, também se coloca à disposição para responder suas perguntas sempre que precisar.

Se você tiver qualquer questão sobre sua participação, suas amostras, ou sobre seus direitos como participante na pesquisa, por favor, procure a pesquisadora responsável por este projeto, que estará disponível através dos seguintes contatos:

Pesquisadora Responsável:

Nome: Dra. Eugénia Terra Granado

E-mail: eugranado@yahoo.com.br

Telefone: (71) 3176-2226 no horário comercial (8h às 17h)

Instituto Gonçalo Moniz, Fiocruz (IGM/Fiocruz)

Rua Waldemar Falcão 121, Brotas

Salvador - BA

Se tiver perguntas com relação aos seus direitos, como participante deste projeto de pesquisa, também pode contar com um contato imparcial, no Comitê de Ética em Pesquisas da Fiocruz, (CEP Fiocruz), através dos seguintes contatos:

Comitê de Ética em Pesquisas da Fiocruz

e-mail: cep.igm@fiocruz.br

Telefone: (71) 3176-2285, no horário comercial (8h às 17h)

Rua Waldemar Falcão 121, Brotas,

Salvador-BA

Rubrica do Pesquisador

Rubrica do participante da pesquisa



Autorização para Banco de Amostras e Dados

Se você autorizar, o material biológico (sangue e/ou medula óssea) que sobrar desta pesquisa será congelado e armazenado no IGM/Fiocruz para uso em futuros projetos de pesquisa ou transferido para biobanco, o que ocorrerá apenas após seu novo consentimento através do TCLE do novo projeto ou biobanco aprovado no sistema CEP/CONEP. As amostras serão mantidas em biorepositório durante a vigência do projeto no IGM/Fiocruz. Você pode solicitar a destruição das suas amostras de dados e no final do estudo ou em qualquer momento, por escrito. Informamos ainda que, em caso de perda ou destruição accidental de suas amostras Informaremos por escrito.

Autorizo que o sangue ou medula óssea que sobrar desta pesquisa seja mantido na Fiocruz, sabendo que o uso em estudos no futuro terão meu novo consentimento.

Eu não autorizo, o sangue ou medula óssea que sobrar desta pesquisa deverá ser descartado.

Eu ouvi e entendi este termo de consentimento. Minhas perguntas foram devidamente respondidas. Sendo assim, eu voluntariamente concordo em participar desta pesquisa:

 Assinatura do participante do estudo

 Data

 Hora



Impressão Digital do Participante do Estudo/Responsável legal

 Assinatura da testemunha

 Data

 Hora

 Rubrica do Pesquisador

 Rubrica do participante de pesquisa

Apêndice D – Termo de Consentimento Para Responsáveis por Pacientes Maiores de Idade



Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (Responsáveis por pacientes menores de idade)

Título do Projeto: Estudo das alterações citogenético-moleculares, imunofenotípicas e do microambiente medular nas Leucemias Agudas da Infância na Bahia

A criança ou adolescente de sua responsabilidade está sendo convidado (a) a participar de um estudo porque ele (a) tem suspeita de estar com leucemia, ou foi diagnosticado com a doença em um momento passado. Outra possibilidade é que ele (a) não tenha leucemia e que preencha os requisitos para ser um controle importante para os nossos estudos. No caso de crianças ou adolescentes que entrem no estudo durante a fase de diagnóstico, estamos consultando você sobre a possibilidade de que as amostras que sobram de sangue e/ou medula óssea, que forem coletadas para realizar exames de laboratório, possam ser armazenadas e utilizadas para pesquisas. Também pedimos sua autorização para utilizar informações do prontuário médico relacionadas ao diagnóstico, à clínica, à resposta terapêutica, aos testes laboratoriais, e informações demográficas como idade, sexo, etnia. No caso de crianças ou adolescentes que entrem no estudo após haver encerrado o tratamento, não serão obtidas para o estudo novas amostras de sangue ou medula óssea, sendo apenas utilizadas informações de prontuários.

Para você decidir se estamos autorizados a usar estas amostras biológicas e as informações acima em pesquisas, você precisa conhecer os objetivos deste estudo, os benefícios, riscos e consequências para a criança ou adolescente de sua responsabilidade. Após receber todas as informações abaixo você poderá fornecer o seu consentimento por escrito para a participação da criança ou adolescente, através de sua assinatura e data neste documento. Este documento é chamado de Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE), que é um pedido de autorização para uso de amostras biológicas e informações referentes a doença, em um projeto de pesquisa (estudo). Deverá ser assinado por você e pelo pesquisador responsável ou membro da equipe, no final do documento e rubricado em todas as páginas, em duas vias; uma ficará com você e a outra ficará sob a guarda do pesquisador responsável pelo estudo.

Propósito do estudo

O objetivo desse estudo é identificar alterações na medula óssea ou sangue periférico dos pacientes que possam auxiliar no aperfeiçoamento da classificação de risco das leucemias agudas, na melhoria de tratamentos já existentes, e no desenvolvimento de novos fármacos. Além disso, iremos avaliar se essas alterações podem estar associadas com o tipo de leucemia, características clínicas e evolução da doença durante e após o tratamento.

Procedimento do estudo

Se você concordar com a participação da criança ou adolescente de sua responsabilidade neste estudo, serão realizados nas amostras biológicas que forem coletadas para o diagnóstico e acompanhamento, testes que permitam identificar marcadores adquiridos durante o

Rubrica do Pesquisador

Rubrica do responsável



desenvolvimento da doença. Este material biológico somente será usado se estiver disponível e não interferir na quantidade necessária para a realização do diagnóstico.

Solicitamos também que os pesquisadores participantes deste projeto possam coletar em um formulário próprio da pesquisa dados secundários, consultados no prontuário médico, tais como data de nascimento, sexo, dados clínicos e resultados de testes laboratoriais.

A partir do material biológico iremos realizar exames que identifiquem proteínas das células doentes e das células que protegem o organismo de doenças (células do Sistema Imune). Também iremos estudar alguns aspectos do comportamento dessas células, como capacidade de saída da medula óssea e invasão em outros órgãos. Algumas das proteínas estudadas nas células doentes serão CXCR4, VLA-4, CD44, CD43 e PSGL-1, e entre as células de defesa do organismo, denominadas linfócitos T, iremos estudar a expressão de proteínas como PD-1, TIM3, OX40, LAG3, ICOS entre outras. Também iremos verificar as respostas funcionais das células doentes e das células do sistema imune através de estudos *in vitro* (testes no laboratório). As pesquisas das células e proteínas alteradas serão feitas nas sobras das amostras do diagnóstico e nas sobras das amostras coletadas ao longo do tratamento, com o objetivo de verificar se há a presença de quantidade mínima de células leucêmicas residuais e como está a resposta do sistema imune.

Base da participação voluntária (direito a recusa ou abandono)

É importante você saber que a participação da criança ou adolescente de sua responsabilidade nesta pesquisa é voluntária. Você pode se recusar a autorizar a participação ou desistir de autorizar o uso de parte do material biológico da criança ou adolescente de sua responsabilidade a qualquer momento. A recusa em autorizar a participação no todo ou em parte desta pesquisa não irá acarretar nenhuma penalidade para você ou para a criança ou adolescente de sua responsabilidade, nem afetará os cuidados médicos dele (a) ou suas relações presentes ou futuras com o hospital e com as instituições envolvidas na pesquisa.

Riscos

Esta é uma pesquisa de risco mínimo, uma vez que será utilizada apenas parte das amostras biológicas coletadas de rotina para o diagnóstico ou acompanhamento médico da criança ou adolescente de sua responsabilidade. As punções venosas (retiradas de sangue da veia) e punções de medula óssea podem resultar em dor no local da punção, um pequeno sangramento ou manchas roxas transitórias, mas a equipe de coleta é treinada e tomará os cuidados necessários para reduzir os riscos. Em relação à segurança das informações, o nome da criança ou adolescente de sua responsabilidade não será divulgado em nenhuma circunstância. Para manter esta confidencialidade, a equipe do pesquisador responsável arquivará uma via deste TCLE assinado em sigilo absoluto, e atribuirá um número de identificação para a amostra biológica da criança ou adolescente de sua responsabilidade, para que seja processado de forma que a privacidade e identidade sejam totalmente preservadas.

Benefícios

A criança ou adolescente de sua responsabilidade não será beneficiado diretamente pela participação nessa pesquisa, além disso, você ou a criança/adolescente de sua responsabilidade não receberão nenhuma compensação financeira pela entrada na pesquisa. No entanto, a participação dele (a) é muito importante, porque poderá contribuir para um melhor diagnóstico e

Rubrica do Pesquisador

Rubrica do responsável



compreensão da leucemia aguda, e para o desenvolvimento de novas terapias. Além de contribuir para identificar características específicas da população brasileira, que será investigada neste trabalho.

Custos

Você não será responsável por nenhuma despesa associada com esta pesquisa. As amostras e informações da criança ou adolescente de sua responsabilidade só serão utilizadas para a pesquisa, sem fins comerciais. Caso haja algum custo adicional com alimentação, transporte e outros decorrentes da participação na pesquisa vocês serão ressarcidos. Em caso de danos diretos ou indiretos, decorrentes da participação da criança ou adolescente de sua responsabilidade na pesquisa, será dada assistência médica gratuita imediata e integral pelo tempo necessário, até sua plena recuperação. No caso de algum prejuízo, você tem direito a buscar indenização nos termos da lei.

Confidencialidade

Como medidas de proteção de dados individuais, todos os documentos referentes ao acompanhamento clínico da criança ou adolescente de sua responsabilidade, tais como resultados de exames, testes, TCLE ou prontuário serão confidenciais. Apenas você, as equipes de saúde que fazem o atendimento, a equipe da pesquisa e do Comitê de Ética em Pesquisas (CEP) da Fiocruz terão acesso a estas informações. As amostras e informações da criança ou adolescente de sua responsabilidade receberão um código único. O acesso ao banco de dados e as amostras ficarão controlados por senha e restrição de acesso. Você ou a criança ou adolescente de sua responsabilidade não serão identificados em nenhum relatório ou publicação resultante da pesquisa. No Comitê de Ética em Pesquisa da Fiocruz (CEP Fiocruz), participam servidores da Fiocruz e representantes da sociedade, que avaliam e aprovam projetos de pesquisa envolvendo seres humanos, a fim de garantir os princípios éticos e científicos na pesquisa e o cumprimento das Resoluções do Conselho Nacional de Ética em Pesquisa (CONEP) e legislações vigentes.

Garantia de esclarecimentos

Você tem a liberdade de conversar com os pesquisadores envolvidos neste estudo toda vez que precisar. O médico responsável por explicar e obter assinaturas neste "Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE)", e que lhe explicou todas estas informações, também se coloca à disposição para responder suas perguntas sempre que precisar.

Se você tiver qualquer questão sobre a participação da criança ou adolescente de sua responsabilidade, suas amostras, ou sobre seus direitos como participante na pesquisa, por favor, procure a pesquisadora responsável por este projeto, que estará disponível através dos seguintes contatos:

Pesquisadora Responsável:

Nome: Dra. Eugênia Terra Granado Pina

E-mail: eugranado@yahoo.com.br

Telefone: (71) 3176-2226 no horário comercial (8h às 17h)

Rubrica do Pesquisador

Rubrica do responsável



Instituto Gonçalo Montiz, Fiocruz (IGM/Fiocruz)
 Rua Waldemar Falcão 121, Brotas
 Salvador - BA

Se tiver perguntas com relação aos direitos da criança ou adolescente de sua responsabilidade como participante deste projeto de pesquisa, também pode contar com um contato imparcial, no Comitê de Ética em Pesquisas da Fiocruz (CEP Fiocruz), através dos seguintes contatos:

Comitê de Ética em Pesquisas da Fiocruz
 e-mail: cep.igm@fiocruz.br
 Telefone: (71) 3176-2285, no horário comercial (8h às 17h)
 Rua Waldemar Falcão 121, Brotas,
 Salvador-BA

Nome do Médico responsável pelo diagnóstico e acompanhamento da criança ou adolescente:

Telefones: _____

Endereço do Hospital participante:

Rubrica do Pesquisador

Rubrica do responsável



Autorização para Banco de Amostras e Dados

Se você autorizar, o material biológico (sangue e/ou medula óssea) da criança ou adolescente de sua responsabilidade que sobrar desta pesquisa será congelado e armazenado no IGM/Fiocruz para uso em futuros projetos de pesquisa ou transferido para biobanco, o que ocorrerá apenas após seu novo consentimento através do TCLE do novo projeto ou biobanco aprovado no sistema CEP/CONEP. As amostras serão mantidas em biorepositório durante a vigência do projeto no IGM/Fiocruz. Você pode solicitar a destruição das amostras e dados da criança ou adolescente de sua responsabilidade no final do estudo ou em qualquer momento, por escrito. Informamos ainda que, em caso de perda ou destruição acidental de suas amostras Informaremos por escrito.

- () Autorizo que o material biológico da criança ou adolescente de minha responsabilidade que sobrar desta pesquisa seja mantido na Fiocruz, sabendo que o uso em estudos no futuro terão meu novo consentimento.
- () Eu não autorizo, o material biológico que sobrar desta pesquisa deverá ser descartado.

Eu ouvi e entendi este termo de consentimento. Minhas perguntas foram devidamente respondidas. Sendo assim, eu voluntariamente concordo em autorizar a participação da criança ou adolescente de minha responsabilidade na pesquisa:

Assinatura do responsável legal

Data

Hora



Impressão Digital do Participante do Estudo/Responsável legal

Rubrica do Pesquisador

Rubrica do responsável



Assinatura da testemunha

Data

Hora

Assinatura do investigador

Data

Hora

Rubrica do Pesquisador

Rubrica do responsável

Apêndice E - Detalhamento dos Protocolos de Tratamento

O GBTLI 99 no 1º dia faz a primeira aplicação de tripla terapia doses de acordo com a idade (MTX, dexametasona e citarabina) que será feita também no 15º, 29º dias, com aplicações extras no 8º e, 22º se SNC for positivo inicialmente. No 1º dia já inicia com a prednisona (40mg/m²/dia) (do 1º ao 29º dia); vincristina (VCR) 1,5 mg/m²/dia no 1º, 8º 15º e 22º dias e Daunorrubicina

25 mg/m²/dia no 1º, 8º 15º e 22º dias e a asparaginase peguilada (PEG-Asparaginase) 2500UI/m², 2 doses com intervalo de aproximadamente 2 semana entre elas, A consolidação da indução com ciclofosfamida 1grama/m² no 29º dia e citarabina 75mg/m² nos 30º, 31º,32º e 33º dias e nos 37º, 38º, 39º e 40º dias, mercaptopurina 60 mg/m²/dia por 14 dias.

Ambos BFM, 2002 e 2009 no 1º dia faz a primeira aplicação MTX intra tecal (IT) de acordo com a idade que será feita também no 12º, 33º dias, com aplicações extras no 18º e, 27º se SNC for positivo inicialmente, no 1º dia já inicia com a prednisona (60mg/m²/dia) do 1º ao 29º dia; sendo que por 8 dias ela é administrada sozinha, a vincristina (VCR) 1,5 mg/m²/dia é no 8º 15º e 22º e 29º dias, Daunorrubicina 30 mg/m²/dia, também, no 8º 15º 22º e 29º dias e a

PEG-Asparaginase 2500UI/m², 2 doses com intervalo de aproximadamente 2 semana entre elas. A consolidação da indução com ciclofosfamida 1grama/m² no 36º e 64º dias e citarabina 75mg/m² nos 38º, 39º, 40º e 41º dias, nos 45º, 46º, 47º e 48º dias, 52º, 53º, 54º, 55ª e 59º, 60º, 61º e 62º dias associados a mercaptopurina 60 mg/m²/dia por 28 dias e mais duas aplicações de MTX IT, 45º e 59º dias.

O RELLA T 2011 faz uma pré fase de 4 dias com dexametasona (5 mg/m²) e no 1º dia faz a primeira aplicação de tripla IT de acordo com a idade (MTX, hidrocortisona e citarabina) que será feita também no 5º, 8º, 12º, 19º, 26º, 29º 49º dias (8 doses), com prednisona (40mg/m²/dia) do 5º ao 28º dia; VCR 1,5 mg/m²/dia no 5º, 12º 19º e 26º dias e Daunorrubicina 25 mg/m²/dia no 5º, 12º e 19º dias e a PEG-Asparaginase 2500UI/m² no 5º, 17º e 42º, neste protocolo a indução segue-se, mas utilizando as medicação da consolidação da indução, dos outros dois protocolos, com ciclofosfamida 1grama/m² no 29º dia e citarabina 75mg/m² nos 30, 31,32 e 33º dias e nos 37, 38, 39 e 40º dias, tioguanina 60 mg/m²/dia por 14 dias.

Neste estudo, todos os pacientes tratados seguindo o GBTLI 99, foram para o alto risco, que segue após a consolidação da indução com Bloco A, com MTX 2gramas/m²/dose, 1 dose, Tioguanina 100mg/m²/dia por 4 dias, citarabina 2 gramas/m²/dose, 2 doses e ciclofosfamida 200 mg/m²/dose 5 doses e tripla terapia IT, dose idade dependente, Bloco B com MTX 2gramas/m²/dose, 1 dose, mercaptopurina 150mg/m²/dia por 4 dias, citarabina 1grama/m²/dose por 4 doses e MTX 50 mg/m²/dose e 1 dose e tripla terapia IT, dose idade dependente, o intervalo previsto entre os blocos é de 21 dias.

Após Blocos A e B, segue-se para a Intensificação com dexametasona (6mg/m²/dia) por 7 dias em 3 semanas alternadas, VCR 1,5 mg/m²/dia no 1º, 8º 15º, 22º e 29º dias e Daunorrubicina 25 mg/m²/dia no 8º e 22º dias e a PEG-Asparaginase 2500UI/m², 1 doses a ciclofosfamida 1grama/m² no

36º dia e citarabina 75mg/m² em 4 dias por semana por 3 semanas, tioguanina 60 mg/m²/dia por , por 21 dias e tripla terapia IT 3 doses 8º, 36º e 56º dias. Novamente, serão aplicados blocos concentrados de quimioterapia com intervalo de 21 dias entre eles, Bloco C, com MTX 2gramas/m²/dose, 1 dose, etoposide, 150 mg/m²/dose, 3 doses, mercaptopurina 150mg/m²/dia por 4 dias, Citarabina 2 gramas/m²/dose, 2 doses. Bloco D, com ifosfamida 1,8gramas/m²/dose, 5 doses, etoposide, 150 mg/m²/dose, 5 doses e tripla terapia IT.

A próxima etapa conhecida como consolidação tardia, inicia-se com dexametasona (6mg/m²/dia) por 7 dias em 3 semanas alternadas, VCR 1,5 mg/m²/dia no 1º, 8º 15º, 22º e 29º dias e Daunorrubicina 25 mg/m²/dia no 8º e 22º dias e a PEG-Asparaginase 2500UI/m² , 1 doses a ciclofosfamida 1grama/m² no 36º dia e citarabina 75mg/m² em 4 dias por semana por 3 semanas, tioguanina 60 mg/m²/dia por por 21 dias e e tripla terapia IT 3 doses 8º, 36º e 56º dias e por fim, a manutenção, com mercaptopurina 50mg/m²/dia, diariamente e MTX 25mg/m²/dose, semanal, contínuos por 1 ano e meio, associado com 7 pulsos (1 a cada 8 semanas) de dexametasona(4mg/2/dia, em dias alternados, 3 dias) com VCR 1,5mg/m²/dose, 1 dose e tripla terapia IT. A radioterapia (RxT) será realizada somente como tratamento, para pacientes com envolvimento de SNC ao diagnóstico, crianças com idade entre 2 e 3 anos, fazem 12Gy e maiores de 3anos 18 Gy, com injeção de 3 doses de terapia tripla IT.

Os BFM 2002 e 2009, no risco intermediário, para as LLA T, fazem 56 dias de mercaptopurina 25 mg/m²/dia, com MTX 5g/m² associado a MTX IT, a cada 15 dias, totalizando 4 doses, iniciando após uma semana do uso isolado da mercaptopurina. Segue-se para Terapia de Reindução (protocolo II) utilizando dexametasona 10mg/m²/dia por 21 dias, vincristina (VCR) 1,5 mg/m²/dia no 8º 15º e 22º e 29º dias e daunoblastina 30 mg/m²/dia no 8º 15º 22º e 29º dias e a PEG-Asparaginase 2500UI/m², 1 doses. Na segunda fase do protocolo II, inicia-se com ciclofosfamida 1grama/m² no 36 e 64º dia e citarabina 75mg/m² nos 38, 39, 40 e 41º dias, nos 45, 46, 47 e 48º dias, associado a tioguanina 60 mg/m²/dia por 14 dias e mais duas aplicações de MTX IT, 38º e 45º dias.

Já o alto risco dos BFM 2002 e 2009, após a consolidação da indução segue para os blocos de alto risco (AR), no total são 6 blocos, mas são 3 tipos de quimioterapia específicos que se repetem (AR1, AR2, AR3, AR1, AR2, AR3), um a cada 21 dias, são blocos de Alto Risco (AR), são 3 tipos que se repetem, 1 vez cada, iniciando pelo AR1: dexametasona 20 mg/m²/dia, por 5 dias, VCR 1,5 mg/m², 2 doses, 1 no 1º dia e 1 dose no 7º dia, MTX 5g/m² no 1º dia, citarabina 2g/m², 2 doses, no 5º dia (12/12h), ciclofosfamida 200mg/m²/dose de 12/12h do 2º ao 4º dia (5 doses), tripla terapia intratecal (MTX, citarabina e dexametasona) no 1º dia e a Peg-asparaginase 2500UI/m² no 6º dia. AR2: dexametasona 20 mg/m²/dia, por 5 dias, VCR 1,5 mg/m², 2 doses, 1 no 1º dia e 1 dose no 7º dia, MTX 5g/m², ifosfamida 800mg/m³/dose de 12/12h do 2º ao 4º dia (5 doses), daunoblastina 30mg/m²/dia, 1 dose no 5º dia. (MTX, citarabina e dexametasona) no 1º dia e a Peg-asparaginase 2500UI/m² no 6º dia. No AR3, dexametasona 20 mg/m²/dia, por 5 dias, MTX 5g/m² no 1º dia, Citarabina 2g/m², de

12/12h no 1º e 2º dias (4 doses), Etoposide 100mg/m²/dose de 12/12h (5 doses) do 3º ao 4º dia.

Após finalizar os blocos de quimioterapia, se inicia a terapia de reindução (protocolo II) utilizando dexametasona 10mg/m²/dia por 21 dias, vincristina (VCR) 1,5 mg/m²/dia no 8º 15º e 22º e 29º dias e Daunorrubicina 30 mg/m²/dia no 8º 15º 22º e 29º dias e a Peg-asparaginase 2500UI/m², 1 doses . seguido por ciclofosfamida 1grama/m² no 36 e 64º dia e citarabina 75mg/m² nos 38, 39, 40 e 41º dias, nos 45, 46, 47 e 48º dias, associado a tioguanina 60 mg/m²/dia por 14 dias e mais duas aplicações de MTX IT, 38º e 45º dias.

A fase de manutenção (quimioterapia de baixa intensidade), tanto no RI como no AR se iniciam 2 semanas após o termino da terapia de reindução, com mercaptopurina 50 mg/m² diariamente e metotrexato 20mg/2, até completar o total de 24 meses de tratamento (da indução ao final da manutenção).O tratamento com RxT no BFM 2002 era feita em todos os pacientes com LLA-T, os que não tinham envolvimento de SNC, faziam profilaticamente 12Gy, e para os que tinham envolvimento era realizado 12 Gy, se idade >1 e < 2 anos e 18Gy nos maiores de 2 anos. O BFM 2009, utiliza RxT profilática apenas para os pacientes com LLA-T AR, que ao diagnóstico tinham mais de 100 x 10⁹L e eram maiores de 1 ano, utilizando 12Gy. O tratamento para aqueles com SNC positivo ao diagnóstico, era com 12 Gy para pacientes maiores de 1 ano e menores de 2 anos e 18 Gy para maiores de 2 anos.

O RELLA T 2011, após finalizar a indução, vai para a consolidação por 8 semanas, realizando 56 dias de mercaptopurina 50 mg/m²/dia, com MTX 5g/m² associado a tripla terapia IT, dose idade dependente, a cada 15 dias, totalizando 4 doses 1º, 15º, 29ª e 43ª dias, depois segue para a manutenção I ou manutenção primária: dexametasona (10mg/m²) por 7 dias, com, VCR 2 mg/m² e a tripla terapia IT, dose idade dependente, nessa fase será feita na 1ª semana, a terapia tripla IT será repetida na 4ª semana, doxorubicina 30mg/m², 2 doses com intervalo de 21 dias entre eles, 2 doses de Peg asparaginase 2500UI/m² com intervalo de 15 dias e MTX 40mg/m² semanalmente com mercaptopurina 75mg/m² diariamente durante 6 semanas.

O tratamento continua com a 1ª reindução, onde são realizados 2 ciclos de dexametasona (10mg/m²) por 7 dias, em semanas alternadas, sendo utilizado a tripla terapia IT, dose idade dependente, no 1º dia do segundo ciclo de dexametasona , VCR 2 mg/m²/dose semanal por 4 semanas, doxorubicina 30mg/m²/dose, 2 doses com intervalo de 21 dias entre eles, 2 doses de Peg asparaginase 2500UI/m²/dose com intervalo de 15 dias, o MTX 5g/m², com tripla terapia IT, dose idade dependente, e mercaptopurina 50mg/m²/dia, se iniciam 4 semanas após o início da 1ª reindução, sendo uma única dose de MTX 5g/m² e da tripla terapia IT e o uso contínuo por 15 dias de mercaptopurina. Retorna para manutenção primária por 5 semanas (desta vez é feita apenas 1 dose da doxorubicina 30mg/m²).

Aproxima etapa é a 2ª reindução, bem parecida com a primeira, mudando apenas o intervalo entre as doses de doxorubicina que serão de 15 dias ao invés de 21 e o a tripla terapia IT, dose idade dependente, que fica na segunda semana, junto com a vincristina desta semana e por fim a manutenção II ou secundária, onde são feitas mais 2 doses de Peg asparaginase 2500UI/m² e segue com mercaptopurina 75 mg/m² diariamente com MTX 40mg/m² semanalmente (1 dose semanal) e com

pulsos de vincristina 2mg/m² (1 dose) e dexametasona 10mg/m² diariamente por 7 dias, a cada 4 semanas, até completar 2 anos de tratamento total.

O tratamento com RxT é apenas para pacientes com SNC positivo ao diagnóstico, não é preconizado radioterapia para quem não tinha envolvimento inicial de SNC. É realizado apenas em maiores de 4 anos com 18Gy, durante a RxT são realizadas 5 terapias tripla IT.

Nos protocolos GBTLI 99 e BFM 2002, ainda não se utilizava DRM como avaliador de resposta terapêutica. Esses protocolos utilizavam dados clínicos como idade e leucometria ao diagnóstico e a avaliação morfológica da análise de MO e número de blastos (> ou < 1000μ/L) em sangue periférico no oitavo dia do tratamento (GBTLI 99 e BFM 2002).

Na Bahia somente em 2014 o estudo de DRM passou a estar disponível para avaliação. O BFM 2009, utiliza a DRM do D15 para estratificação de risco, se no D15 o DRM for > que 10% o paciente será alto risco. No D33 a avaliação de risco ainda é avaliação morfológica de MO, se os aspectos morfológicos não forem de M1 (< 5% de blastos na MO ou achados de regeneração hematopoiética não estiverem presentes), haveria transferência dos pacientes para o alto risco. No RELLA T 2011, os pacientes são avaliados no D49 (pós consolidação da indução) caso DRM maior ou igual a 1%, estes pacientes fazem 2 ciclos de MTX 5g/m² e se após isso a DRM não estiver negativa faz-se um ciclo de quimioterapia com Dexametasona 20mg/m² por 5 dias, Citarabina 2g/m²/dose, 4 doses, etoposide 150 mg/m²/dose 5 doses e tripla terapia IT.