

**UNIVERSIDADE PAULISTA – UNIP
PÓS-GRADUAÇÃO *LATO SENSU* EM HEMATOLOGIA E
HEMOTERAPIA LABORATORIAL**

JOSÉ HUMBERTO DE LIMA MELO

LEUCEMIA LINFÓIDE AGUDA

RECIFE

2011

JOSÉ HUMBERTO DE LIMA MELO

LEUCEMIA LINFÓIDE AGUDA

Monografia apresentada à Coordenação do Curso de Pós-Graduação *Lato Sensu* em Hematologia e Hemoterapia Laboratorial, da Universidade Paulista (UNIP), como parte dos requisitos para a obtenção do título de Especialista em Hematologia e Hemoterapia Laboratorial.

Orientador: Prof. MSc. Gustavo Santiago Dimech

RECIFE

2011

M528l Melo, José Humberto de Lima.
 Leucemia Linfóide Aguda/ José Humberto de Lima Melo.
 – Recife, 2011.
 58 f.

 Orientador: Prof. Msc. Gustavo Santiago Dimech
 Monografia (Pós-graduação *Lato Sensu* em Hematologia
 e Hemoterapia Laboratorial) – Universidade Paulista, Centro
 de Capacitação Educacional, 2011.

 1. Leucemia. 2. Leucemia Linfóide aguda. 3.
 Linfoblasto. I. Título.

ASCES/BC

CDU 616.006

JOSÉ HUMBERTO DE LIMA MELO

LEUCEMIA LINFÓIDE AGUDA

Monografia para obtenção do grau de Especialista em Hematologia e Hemoterapia
Laboratorial.

Recife, ____/____/____.

EXAMINADOR:

Nome: _____

Titulação: _____

PARACER FINAL:

DEDICATÓRIA

Aos meus pais (Maria Zuleide e José Gilmar), pelo amor e gratidão.

Aos meus irmãos (Antônio Marcos – *in memoriam* e José Wagner), pelo exemplo
e incentivo de todos os dias.

AGRADECIMENTOS

Em primeiro lugar, agradeço a DEUS, criador de TUDO e de TODOS. Graças a ELE, pude desenvolver meus conhecimentos e aprimorar minhas aptidões profissionais. Obrigado Deus Pai! Pela vida, saúde, vitória e, acima de tudo, pela força, para sempre me erguer nos momentos difíceis.

Aos meus pais, meus exemplos de vida e dedicação. Graças à Maria Zuleide e José Gilmar pude chegar aonde cheguei e conquistar o que conquistei. A vocês, meu AMOR, CARINHO, RESPEITO e GRATIDÃO.

Aos meus irmãos Antônio Marcos (*in memoriam*) e José Wagner pela amizade, companheirismo, carinho e apoio incondicional. A força e FÉ de vocês foram meus COMBUSTÍVEIS e minha inspiração.

Ao Professor MSc. Gustavo Santiago Dimech, orientador desse trabalho monográfico, pela oportunidade de orientação. A todos os demais Professores, Professoras e funcionários do Curso de Especialização *Lato Sensu* em Hematologia e Hemoterapia Laboratorial do Centro de Capacitação Educacional (CCE) e Universidade Paulista (UNIP).

“A morte do homem começa no instante em que ele desiste de aprender.”

Albino Teixeira

RESUMO

As leucemias são doenças neoplásicas que acometem o sistema hematopoético, resultantes de uma proliferação desregulada de um clone celular. Em crianças e adolescentes, é a neoplasia mais comum, representando 25% a 35%. Embora a causa seja desconhecida é improvável que a transformação leucêmica seja resultante de evento único, mas sim do acúmulo de múltiplos processos envolvendo interações complexas entre a susceptibilidade do hospedeiro, danos cromossômicos secundários à exposição por agentes químicos ou físicos e à possível incorporação de informações genéticas virais. Por sua vez, a leucemia linfóide aguda (LLA) é um câncer das células brancas (leucócitos) do sangue caracterizada pela produção maligna de linfócitos imaturos (linfoblastos) na medula óssea. Pode atingir tanto adultos como crianças, sendo o câncer infantil mais frequente, apresentando um pico de incidência entre os 2 e 5 anos de idade. Trata-se de uma doença rapidamente progressiva, que necessita de urgência no tratamento, apesar de curável. As dores ósseas como sintoma inicial, ocorrem em 25% dos casos e atingem, principalmente, os ossos longos. As alterações hematológicas são consequentes à infiltração medular. Níveis de hemoglobina inferiores a 10g/dl estão presentes em 80% dos pacientes, leucometria superior a 10.000 células/mm³, em aproximadamente 50% e nível de plaquetas inferior a 100.000 células/mm³ em cerca de 75%. O diagnóstico definitivo é feito através do mielograma apresentando mais de 20% de células blásticas na medula óssea, pelos critérios da OMS.

Palavras-chave: leucemia; leucemia linfóide aguda; linfoblasto.

ABSTRACT

leukemias are neoplastic diseases affecting the hematopoietic system, resulting from an unregulated proliferation of a cell clone. In children and adolescents, is the most common neoplasm, accounting for 25% to 35%. Although the cause is unknown it is unlikely that the leukemic transformation is the result of single event, but the accumulation of multiple processes involving complex interactions between host susceptibility, chromosomal damage secondary to exposure to chemical or physical agents and the possible incorporation of genetic information viral. In turn, acute lymphoblastic leukemia (ALL) is a cancer of white blood cells (leukocytes) blood malignancy characterized by the production of immature lymphocytes (lymphoblasts) in the bone marrow. You can reach both adults and children, being the most common childhood cancer, with a peak incidence between 2 and 5 years old. It is a rapidly progressive disease that requires urgent treatment, though curable. Bone pain as the initial symptom, occurring in 25% of cases and affect mainly the long bones. The haematological changes are caused by marrow infiltration. Hemoglobin levels less than 10g/dl were present in 80% of patients, leucometry than 10,000 cells/mm³ in approaches approximately 50% and platelets less than 100.000/mm³ in about 75%. The definitive diagnosis is made through myelogram showing more than 20% blast cells in bone marrow, by WHO criteria.

Key-words: leukemia, acute lymphoblastic leukemia, lymphoblasts.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1. Blastos da LLA-L1	28
Figura 2. Blastos da LLA-L2	28
Figura 3. Blastos da LLA-L3	29
Figura 4. Coloração citoquímica Sudan Black	32
Figura 5. Medula óssea com coloração citoquímica	33

LISTA DE TABELAS

Tabela 1. Sistema de classificação das leucemias agudas	27
Tabela 2. Imunofenótipos da LLA	34
Tabela 3. Doenças hematológicas e indicação de transplante	43

LISTA DE QUADROS

Quadro 1. Classificação da OMS para neoplasias linfóides	30
Quadro 2. Acontecimentos marcantes na cura da LLA	37

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

Anti-MPO (anti-mieloperoxidase)

Cromossomo Filadélfia positivo (LLA-Ph1+)

European Group for the Immunological Characterization of Leukemias (EGIL)

Grupo Franco-Americano-Britânico (FAB)

Hibridação fluorescente *in situ* (FISH)

Imunoglobulina na superfície de membrana (Smlg)

Instituto Nacional do Câncer (INCA)

Leucemia linfóide aguda (LLA)

Leucemia mielóide aguda (LMA)

Organização Mundial de Saúde (OMS)

Períódico ácido de Schiff (PAS)

Sistema Único de Saúde (SUS)

Suddan Black B (SBB)

Terminal Desoxinucleotidil Transferase (TdT)

Transplante de medula óssea (TMO)

Fator de crescimento endotelial vascular (VEGF)

SUMÁRIO

INTRODUÇÃO	13
1 REVISÃO DA LITERATURA	16
1.1 FISIOLOGIA E PATOGÊNESE	18
1.2 EPIDEMIOLOGIA DA LLA	20
1.3 ASPECTOS CLÍNICOS GERAIS	23
1.4 DIAGNÓSTICO LABORATORIAL	25
1.5 TRATAMENTO	36
1.6 TRANSPLANTE ALOGÊNIO DE MEDULA ÓSSEA	41
2 CONSIDERAÇÕES FINAIS	46
REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	48
ANEXO	58

INTRODUÇÃO

As leucemias agudas são neoplasias do sistema hematopoético que, apesar da sua rápida evolução, são potencialmente curáveis. A leucemia linfóide aguda (LLA), neoplasia hematológica que determina proliferação, acúmulo e infiltração de células imaturas, caracteriza-se por ser heterogênea, apresentando ampla diversidade de aspectos clínicos e biológicos (ZANICHELLI; COLTURATO; SOBRINHO, 2010). Particularmente, é uma doença de progressão rápida, afetando a linhagem linfóide ou mielóide da medula óssea, ou seja, células que ainda não estão funcionalmente diferenciadas (BARION et al. 2007; ABRALE, 2008).

A LLA é uma doença heterogênea, que consiste em vários fenótipos clínicos, morfológicos e imunológicos, apoiada por extrema diversidade genética (YEOH et al. 2002; MRÓZEK; HARPER; APLAN, 2009). Começa com a transformação de uma célula saudável, que se torna doente, por alguma razão ainda desconhecida. Na maioria das vezes, o início da doença é abrupto e os sinais e sintomas aparecem já nas primeiras semanas da instalação da doença. A leucemia não é hereditária nem contagiosa, pois resulta de um dano genético adquirido (não herdado) no DNA de uma única linhagem de células na medula óssea (DAVEY; HUTCHISON, 1999).

Embora a causa seja desconhecida é improvável que a transformação leucêmica seja resultante de evento único, mas sim do acúmulo de múltiplos processos envolvendo interações complexas entre a susceptibilidade do hospedeiro, danos cromossômicos secundários à exposição por agentes químicos ou físicos e à possível incorporação de informações genéticas virais transmitidas às células progenitoras susceptíveis. Anormalidades genéticas hereditárias, tais como Síndrome de Down e ataxia-telangectasia podem predispor a LLA. Existem evidências que certos polimorfismos no gene *MTHFR*, relacionados ao metabolismo do folato, estejam envolvidos na leucemogênese (KEBRIAIEI; ANASTASI; LARSON, 2003; ZANROSSO et al. 2005).

Na população infantil, estima-se uma incidência anual de cerca de 200 mil novos casos de câncer em todo o mundo, sendo a leucemia o tipo mais comum (VARGAS, 2000; LATORRE, 2000). A incidência de LLA em crianças nos Estados Unidos é aproximadamente de 3,4 casos por 100.000 crianças menores de 15 anos

de idade, com um pico maior de incidência ocorrendo entre três e quatro anos de idade. É mais comum em crianças brancas do que em negras (1,8:1) e em meninos do que em meninas (1,2:1) (GURNEY et al. 1995).

Já nos adultos, a LLA representa 20% das leucemias agudas com sobrevida global prolongada em torno de 30% a 40%. As principais manifestações clínicas das leucemias agudas decorrem do acúmulo das células anormais (blastos) na medula óssea, impedindo a produção das células normais (OLIVEIRA; DINIZ; VIANA, 2004; ZANICHELLI et al. 2010).

Laboratorialmente, a diminuição dos leucócitos propicia o aparecimento de infecções, o mesmo efeito no número de hemácias provoca anemia, e a redução da contagem de plaquetas pode ocasionar sangramentos, formando assim a famosa tríade clínica das leucemias agudas. Outras manifestações clínicas da LLA são secundárias à proliferação de blastos, que infiltram outros tecidos do organismo (amígdalas, linfonodos, pele, baço, rins, sistema nervoso central e testículos). Os sinais e sintomas mais frequentes são febre, adenomegalias, manifestações hemorrágicas, palidez, hepatomegalia, esplenomegalia, fadiga e dor óssea (NEHMY et al. 2011). A confirmação do diagnóstico é feita pela realização do mielograma, com a análise morfológica complementada pelos exames de imunofenotipagem, citogenética e biologia molecular, estes últimos fundamentais para a escolha do esquema terapêutico (OLIVEIRA; DINIZ; VIANA, 2004).

O reconhecimento e tratamento precoces das leucemias agudas são medidas fundamentais que promovem um aumento da sobrevida e, eventualmente, a cura dos indivíduos com a doença. Dessa maneira, nos últimos 40 anos, houve progresso importante no tratamento da LLA e cerca de 80% das crianças e adolescentes recém-diagnosticados podem alcançar a cura. O tratamento é prolongado, variando de dois a três anos. Embora os esquemas terapêuticos possam mudar de centro para centro, os protocolos modernos invariavelmente são constituídos de cinco grandes fases: indução da remissão, intensificação-consolidação, re-indução, prevenção da leucemia no sistema nervoso central e continuação ou manutenção da remissão (PUI; ROBINSON; LOOK, 2008).

No Brasil, o tratamento da LLA, mesmo quando há necessidade de hospitalizações, é integralmente coberto pelo Sistema Único de Saúde (SUS), incluindo o fornecimento de medicamentos para uso no domicílio.

Por tudo isso e, no intuito de enriquecer o conhecimento acerca dos aspectos que envolvem as informações sobre a LLA, bem como diante da magnitude desse processo neoplásico, este trabalho monográfico objetivou verificar e ao mesmo tempo apresentar uma revisão da literatura sobre os aspectos que envolvem a LLA, assim como descrever no que concerne sua fisiopatologia, classificações diagnósticas utilizadas e terapêutica, o que permitirá o aumento dos dados literários relacionados a essa importante casuística.

1 REVISÃO DA LITERATURA

Os cânceres de células linfóides incluem desde as mais indolentes até as mais agressivas neoplasias malignas humanas. Originam-se de células do sistema imune em diferentes estágios de diferenciação, resultando em uma ampla variedade de achados morfológicos, imunológicos e clínicos (LORENZI, 2006).

Alguns dessas patologias quase sempre se apresentam como leucemia (*i. e.*, acometimento primário da medula óssea e do sangue), enquanto outros geralmente ocorrem como linfomas (*i. e.*, tumores sólidos do sistema imune). Entretanto, outras doenças de células linfóides podem manifestar-se como leucemia ou como linfoma. Além disso, o padrão clínico pode mudar durante a evolução da doença. Essa mudança é observada mais frequentemente em um paciente que aparece ter um linfoma e, a seguir, apresenta as manifestações de leucemia durante a evolução da doença (LORENZI, 2006).

A LLA é um câncer das células brancas (leucócitos) do sangue caracterizada pela produção maligna de linfócitos imaturos (linfoblastos) na medula óssea. Pode atingir tanto adultos como crianças, sendo o câncer infantil mais frequente, apresentando um pico de incidência entre os 2 e 5 anos de idade. A incidência volta a aumentar após os 60 anos, com um pior prognóstico clínico. Trata-se de uma doença rapidamente progressiva, que necessita de urgência no tratamento, apesar de curável (PUI; EWANS, 2006).

As causas precisas do desenvolvimento desta patologia são desconhecidas. Apenas uma pequena porcentagem dos casos (<5%) está associada com a presença de alguma síndrome genética (Síndrome de Down, Síndrome de Bloom, ataxia-teleangectasia, Síndrome de Nijmegen), com exposição à radiação ionizante ou drogas quimioterápicas (PUI; ROBINSON; LOOK, 2008) ou mesmo relacionada com agentes infecciosos. Os sintomas iniciais não são específicos, sendo resultantes de uma produção anormal das células sanguíneas (leucócitos). Tais células tornam-se muito numerosas, porém imaturas e malignas. Os sinais são variados podendo apresentar: fadiga e fraqueza generalizada decorrentes de anemia, febre e/ou outros sintomas de infecções, perda de peso e/ou perda de

apetite, sangramentos, dores ósseas e nas articulações, linfonomegalias e hepatoesplenomegalia (JAFFE et al. 2001).

As dores ósseas como sintoma inicial, ocorrem em 25% dos casos e atingem, principalmente, os ossos longos. Resultam de uma infiltração leucêmica do periósteo causando uma expansão da cavidade medular devido aos linfoblastos, ou ainda, de uma hemorragia óssea. Infiltração leucêmica da articulação também pode ocorrer causando artralguas, edemas e calor local (MARGOLIN; POPLACK, 1997).

As alterações hematológicas são consequentes à infiltração medular. Níveis de hemoglobina inferiores a 10g/dl estão presentes em 80% dos pacientes, leucocitria superior a 10.000 células/mm³, em aproximadamente 50% e nível de plaquetas inferior a 100.000 células/mm³ em cerca de 75%. O diagnóstico definitivo é feito através do mielograma apresentando mais de 20% de células blásticas na medula óssea, pelos critérios da OMS. A presença de blastos leucêmicos no líquido cefalorraquidiano indica o comprometimento do sistema nervoso central (BARTRAM et al. 1992).

O metabolismo de pacientes com LLA sofre modificações drásticas devido ao estresse criado pela própria doença, como também pelos efeitos colaterais produzidos pelos tratamentos tradicionais administrados (cirurgia, quimioterapia ou radiação). Tais modificações metabólicas podem se associar à depressão psicológica e à diminuição no apetite, fatores que levam os pacientes a iniciar um ciclo vicioso de perda de massa muscular e redução nos níveis de atividade física, resultando em um estado de fraqueza generalizada (BATTAGLINI et al. 2004).

A partir de 15 anos de idade, existe mudança progressiva e significativa no comportamento biológico, agora desfavorável, nos pacientes portadores de LLA. Contribui de maneira expressiva para este cenário a grande concentração de fatores prognósticos negativos verificados na população adulta, por exemplo: a incidência de LLA-Ph1+ (cromossomo Filadélfia positivo) é de 25% em adultos e 3% em crianças, ou a t(12;21) e a hiperdiploidia > que 50 cromossomos, que, em crianças, constituem grupos de prognóstico favorável, totalizando 50% dos casos, não ocorrem nem em 10% da população adulta e, o pior, perdem o seu valor preditivo, favorável nesses pacientes (ZANICHELLI et al. 2010).

Na atualidade são considerados fatores prognósticos negativos: necessidade de um período superior a quatro semanas para a obtenção da remissão (falha indutora), idade > 35 anos, alterações citogenéticas: t(9;22) Ph+, t (4;11), cariótipo complexo (5 ou mais anormalidades cromossômicas), hipodiploidia (< 40), triploidia, doença residual mínima+ após a indução, leucometria >30.000 mm³ (linhagem B) e leucometria >100.000 mm³ (linhagem T) (ZANICHELLI et al. 2010).

A t(9;22) ocorre em cerca de 25% dos casos de LLA do adulto, sendo a alteração citogenética mais comum da LLA nesta faixa etária. A idade mediana ao diagnóstico da LLA Ph1 de novo é de 45 anos (PUI et al. 2004). A prevalência é de apenas 3% em LLA de crianças com menos de 15 anos, aumenta para cerca de 30% a partir dos 30 anos e ocorre em mais de 50% dos casos de LLA diagnosticados após os 65 anos de idade. O imunofenótipo típico associado com a LLA Ph1 é de LLA pré-B ou B-comum com CD10 positivo (antígeno CALLA) (SCHAFFEL; SIMÕES, 2008).

1.1 FISILOGIA E PATOGÊNESE

Os distúrbios linfóides representam um grupo de condições neoplásicas originárias das células do sistema linforreticular. Quando as células neoplásicas envolvem predominantemente o sangue e a medula óssea, a condição é denominada de leucemia. Todavia, quando a condição é limitada aos linfonodos e/ou órgãos, o distúrbio é denominado de linfoma. Ocasionalmente, os linfomas podem evoluir para leucemia (HUTCHISON; DAVEY, 2008).

A doença começa assim que uma determinada célula progenitora ou precursora hematopoiética torna-se um clone neoplásico, isto é, uma célula incapaz de se diferenciar, mas extremamente capaz de se dividir e se multiplicar. De forma geral, à medida que as células hematopoiéticas se diferenciam, vão mais e mais se comprometendo com certa linhagem, ou seja, vão se maturando. Os progenitores multi-potentes acabam dando origem às células precursoras das diversas linhagens. Em um determinado momento, uma destas células que se encontra ainda numa fase precoce de diferenciação sofre uma transformação neoplásica, convertendo-se em um clone proliferativo, mas bloqueado na sua maturação (LORENZI, 2006).

Na LLA, o clone neoplásico pode derivar-se de um progenitor linfóide, de uma célula pré-T ou B precoce, de uma célula pré-T ou B ou mesmo de um linfócito B que assume características de blasto. Todas essas células são consideradas linfoblastos. Em 80% das LLA, a origem da neoplasia é na linhagem dos linfócitos B. No restante 20%, a linhagem de células T é a fonte da neoplasia. Neste último caso, a leucemia pode cursar com a proliferação de linfoblastos do timo, levando a uma entidade análoga ao linfoma linfoblástico, um tipo de linfoma não-Hodgkin de alto grau de malignidade, comum em crianças (ROCHA, 2006).

As células malignas, portanto, deixam de responder à ação controladora dos fatores estimuladores e inibidores da hemopoese normal. Elas se tornam “independentes” da ação destes fatores e permanecem “cristalizadas” ou “eternizadas” numa fase de maturação que varia de um caso para outro. As causas dessa libertação têm sido estudadas intensivamente, procurando-se correlacionar o papel desempenhado pelos vírus na transformação maligna das células do sangue. Verificou-se que os retrovírus podem integrar o DNA de suas células hospedeiras e transformá-las em células leucêmicas (ROCHA, 2006).

Estudos de biologia molecular e citogenética têm permitido localizar genes cuja função é codificar fatores estimulantes do crescimento celular ou receptores de membrana para esses fatores. A função desses genes é alterada por ação de vírus que os transformam em oncogenes. Alguns desses oncogenes têm sido estudados, sendo constatada a ação estimulante no crescimento das células malignas. Em outras palavras, eles seriam os responsáveis pelo aparecimento de proliferação malignas de tipo linfóide ou mielóide. Em outras situações, observam-se alterações cromossômicas, como as translocações. Essas translocações parecem estimular a ação de oncogenes, cujo resultado final é o aparecimento de neoplasia (ROWLEY, 2001).

As radiações ionizantes, os agentes quimioterápicos em geral e o benzeno também têm sido considerados como agentes leucemogênicos, embora estejam correlacionados mais frequentemente com o aparecimento de LMA. Outras anomalias cromossômicas de natureza constitucional, como a doença de Fanconi, a síndrome de Down e a síndrome de Bloom, também podem ser responsáveis pela maior incidência de LLA. A etiologia da LLA está, pois, muito relacionada com

mutações de genes secundárias a uma virose ou à ação de agentes físicos ou químicos (CRANS; SAKAMOTO, 2001).

Os blastos leucêmicos primeiramente infiltram a medula óssea, ocupando mais de 20% (pela Organização Mundial de Saúde) ou mais de 30% (pelos critérios da FAB) do total de células nucleadas e chegando a 80-100% de ocupação. A primeira consequência é a supressão da hematopoiese normal. Na verdade, a expansão dos blastos neoplásicos ocupa o espaço necessário à produção fisiológica das células hematológicas na medula, acarretando uma pancitopenia (anemia, neutropenia e plaquetopenia). Os blastos anormais também secretam fatores inibitórios e indutores de fibrose, tornando a disfunção medular mais grave do que o esperado apenas pela simples ocupação de espaço (LORENZI, 2006).

Os blastos neoplásicos são lançados na corrente sanguínea, justificando o termo leucemia (células brancas no sangue), eventualmente atingindo um número suficiente para determinar uma leucocitose. Uma vez na corrente sanguínea, os blastos podem então infiltrar os órgãos, com uma preferência para os linfonodos, baço, fígado, gengiva, órbita, sistema nervoso central, testículos e pele. O paciente geralmente morre pela infiltração orgânica ou da pancitopenia grave (LORENZI, 2006).

1.2 EPIDEMIOLOGIA DA LLA

A leucemia tem um perfil epidemiológico complexo. A prevenção primária tem se restringido à proteção contra radiações ionizantes ou elementos tóxicos para a medula, como o benzeno, importante componente químico presente em muitas atividades industriais. Essa aparente discrepância entre conhecimento clínico e falta de estratégias para a prevenção tem origem na própria natureza das leucemias. Em tumores epiteliais, como os de pulmão, boca e esôfago, os fatores relacionados ao chamado "estilo de vida", como uso de álcool e tabaco, comportamento sexual e dieta, parecem ter mais peso do que os relacionados a tumores não-epiteliais, de origem mesenquimal, como as leucemias (LINES; CARTWRIGTHS, 1996).

Estudos epidemiológicos sobre a leucemia aguda na infância têm examinado vários possíveis fatores de risco. Uma revisão recente identificou apenas a radiação

ionizante como um fator de risco para os casos investigados, enquanto outros fatores potenciais mostraram resultados conflitantes (BELSON; KINGSLEY; HOLMES, 2007).

A leucemia é uma doença frequente nos países industrializados (PRISCILLA et al. 2011). Cerca de 7,6 milhões de mortes ocorreram globalmente no ano de 2008, e até 12,7 milhões de casos estimados de câncer foram registrados em todo o mundo (FERLAY et al. 2010). O número de casos é superior a seis para cada 100.000 habitantes, e é observada entre homens na América do Norte, leste da Europa e Austrália (PARKIN; PISAN; FERLAY, 1999). No Brasil, os dados de São Paulo e Porto Alegre revelam taxas de incidência em homens nos mesmos níveis dos países desenvolvidos (9,7 e 7,2 por 100.000, respectivamente). Nas cidades das demais regiões brasileiras com registro de câncer com dados divulgados (Goiânia e Belém, por exemplo), as taxas são inferiores a seis casos para cada 100.000 pessoas (PARKIN et al, 1997; MIRRA, 1998).

Há uma variação significativa na incidência de leucemia aguda em todo o mundo, as taxas variam de 9-50 casos por milhão. Para crianças com idade inferior a 15 anos, a incidência de LLA em todo o mundo varia entre 20-35 casos por milhão (PARKIN; STILLER, 1995). Observa-se maior incidência na Costa Rica, entre a população branca dos Estados Unidos, Nova Zelândia e Austrália. A incidência é considerada baixa entre os negros americanos e nos países em desenvolvimento da Ásia e África (ZARIDZE, 1997; FOÀ, 2011).

Aproximadamente 5.200 novos casos de LLA ocorreram nos Estados Unidos no ano de 2007, sendo as taxas de sobrevivência muito relacionadas com a biologia do tumor e faixa etária (JEMAL et al. 2009). A literatura também mostra que os casos de LLA são cerca de duas vezes mais frequente na população pediátrica branca masculina, quando comparada com a população pediátrica negra masculina (ROBINSON, 2011). Internacionalmente, há uma variação considerável na incidência, com taxas anuais que variam de 9 a 47 casos de LLA por milhão de meninos e 7 a 43 casos por milhão de meninas (FERLAY et al. 2010).

Dados recentes revelaram uma melhora estatisticamente significativa nas taxas de sobrevivência na população de adolescentes e adultos jovens americanos (SMITH et al. 2010). As taxas mais expressivas foram observadas na população de

15 a 19 anos de idade, com melhoria de 41% para 62,1% (PULTE; GONDOS; BRENNER, 2009). A incidência da LLA em pacientes doentes idosos (≥ 65 anos) é de 1,0 a 1,6 por 100 mil pacientes, o que é muito maior do que em pacientes 25-54 anos (0,6 a 0,7 por 100.000) (SHIN et al. 2011).

Estudos epidemiológicos sobre o câncer pediátrico, em todo o Brasil, são escassos (RIBEIRO; BUFFLER. METAYER, 2008; CURADO; VOTI; SORTINO-RACHOU, 2009). Dentre os dados disponíveis, observa-se predominância do sexo masculino (SANTANA; ALMEIDA; PORTUGAL, 2007). A leucemia é considerada a neoplasia maligna mais frequente na faixa pediátrica, seguida pelos tumores do sistema nervoso central e pelos linfomas e neoplasias retículo-endoteliais (REIS et al. 2011). Dentre as leucemias, verifica-se que 85-90% dos casos, em crianças, são do tipo LLA, 10% não-linfóide aguda e 5% LMC (SILVA; PIRES; NASSAR, 2002). Em relação à LLA, um pico de incidência entre 2-10 anos (maior aos 4 anos) é registrado. É mais comum na raça branca e tem uma discretíssima predominância no sexo masculino (57%). A LLA pode ocorrer no adulto, contudo, a doença apresenta pior prognóstico clínico, com uma taxa de cura de apenas 25-40% (MELO, 2008).

Segundo Silva; Povaluk, (2000), em estudo realizado no período de 1994 a 1998, em um centro de referência para tratamento do câncer pediátrico em Santa Catarina, relatou ser a LLA a mais comum dentre as leucemias, com cerca de 75,2% dos casos, e a faixa etária de 1 a 4 anos a mais acometida (42,8%), além de um discreto predomínio do sexo masculino (55,2%). Estudos recentes têm relatado uma maior incidência de LLA entre a população hispânica pediátrica nos Estados Unidos (WILKINSON et al. 2005; MATASAR et al. 2006).

Os esquemas terapêuticos atualmente disponíveis são responsáveis pelo melhor prognóstico da LLA, com cerca de 50 a 70% das crianças com LLA em remissão completa por mais de cinco anos (BLEYER, 1997; DOMINGUEZ et al. 2000). A infecção é a principal causa imediata de morte nas crianças portadoras de leucemia, responsável por 41,7% dos óbitos, e está associada à imunossupressão causada tanto pela própria neoplasia quanto pela terapia anti-neoplásica. A segunda causa é a hemorragia (35%), decorrente principalmente da trombocitopenia (SILVA; POVALUK, 2000).

Variações na incidência de leucemia na faixa etária pediátrica têm sido descritas. Sobretudo, segundo Stiller et al. (2008), essas variações estão muito relacionadas com os indicadores sócio-econômicos da população, as tendências temporais, etnia e outras variáveis associadas com os fatores ambientais. As leucemias agudas são reconhecidamente doenças de caráter heterogêneo, com uma grande variedade características biológicas (PIETERS; CARROL, 2010).

Estudos americanos mostraram que houve um aumento global da incidência de casos de leucemia aguda entre os anos de 1992-1999, especialmente a LLA, em crianças entre 5-9 anos. Nos países da Europa, aumento de LLA foi da ordem de 0,7% (STELIAROVA-FOUCHER et al. 2004; REIS et al. 2011).

1.3 ASPECTOS CLÍNICOS GERAIS

O envolvimento orgânico varia com o tipo de célula neoplásica (KUCIA et al. 2004). Tais células podem encontrar suas próprias condições de microambiente em tecidos específicos e conseqüentemente se proliferarem. O amplo envolvimento de órgãos extra-medulares é bem característico das leucemias. Embora as células leucêmicas possam facilmente se disseminar a todos os órgãos, viajando via corrente sanguínea, as mudanças mais marcantes estão restritas ao fígado e baço. Todavia, mesmo depois que essas células cancerosas parecem desaparecer após o efetivo tratamento, células “residuais” podem ainda estar presentes, eventualmente causando a recidiva clínica da doença (WINICK et al. 1993; KATO et al. 2011).

No geral, o quadro clínico não permite o diagnóstico diferencial entre LLA e LMA, pois em ambas há queixas de fraqueza, palidez progressiva, hemorragias e quadro infeccioso. Na LLA é mais frequente o crescimento de tecidos linfóides, provocando adenomegalia e esplenomegalia. Fenômenos compressivos decorrentes do crescimento de gânglios linfáticos (mediastino e timo), embora raros, podem ser encontrados. A infiltração do sistema nervoso central, que resulta em quadro semelhante ao da meningite, com paralisia de nervos cranianos, pode estar presente, caracterizando a neuroleucemia. A dor óssea é muito frequente (80% dos casos) (LINABERY; ROSS, 2008). Os linfoblastos preferencialmente infiltram o

tecido hepático, e a hepatoesplenomegalia é detectada em cerca de 30 a 50% dos casos no ato do diagnóstico (REITER et al. 1994; ALASTAIR; BURT; LINDA, 2007).

A LLA é a neoplasia maligna mais frequente associada com queixas musculoesqueléticas (BARBOSA et al. 2002; CAMPOS et al. 2008). As principais manifestações clínicas desse tipo de acometimento ósseo incluem dores nos membros, artralgia e atrite. Além disso, a esse tipo de leucemia pode desenvolver características clínicas e alterações laboratoriais que simulam outras doenças reumáticas, como a artrite reumatóide juvenil (JONES et al. 2006).

A LLA geralmente se apresenta com sinais e sintomas não específicos, tais como anorexia, fadiga e irritabilidade. Com a progressão da doença, há palidez, hepatoesplenomegalia e linfadenopatia. No entanto, dores articulares e manifestações abdominais, como diarreia também podem ser observadas nas fases iniciais da doença. Há a instalação de uma anemia moderada a grave, acompanhada ainda de dispnéia, cefaléia e tontura postural. Por sua vez, o sangramento reflete a plaquetopenia grave, manifestando sangramentos gengivais, epistaxe, metrorragia e hemorragia digestiva. A febre pode ser decorrente de dois mecanismos principais: 1) devido à neutropenia, relacionada a infecções bacterianas sistêmicas, sendo este o mecanismo mais comum; e 2) febre neoplásica como consequência à rápida proliferação clonal. Outros sinais e sintomas são decorrentes da infiltração leucêmica de órgãos e/ou tecidos (BISWAS et al. 2009).

Quando o crescimento de órgãos linfóides é mais de tipo tumoral, acentuado, suspeita-se de leucemização de um linfoma maligno (não-Hodgkin). Tais casos recebem também a designação de leucossarcoma ou leucemia de células linfomatosas. No sexo masculino é frequente a infiltração leucêmica dos testículos, motivo pela qual a biópsia testicular é preconizada nos pacientes que estão em remissão da doença. Alguns casos de LLA correspondem à fase de agudização da LMC, aparecendo a alteração citogenética clássica desta: o cromossomo Ph₁. Este é mais frequente na ÇÇA do adulto e indica sempre pior prognóstico (LORENZI, 2006; HUTCHISON; DAVEY, 2008).

Outro fator muito importante diz respeito a associação entre as leucemias agudas e o processo de angiogênese (SCHNEIDER et al. 2011). A Alta densidade microvascular em leucemias agudas, a presença de receptores para fatores pró-

angiogênese em linhagens de células leucêmicas, e algumas evidências do impacto prognóstico dos níveis plasmáticos de fator de crescimento endotelial vascular (VEGF) são argumentos convincentes sobre o impacto da angiogênese na leucemogênese (AGUAYO et al. 1999). O VEGF é uma glicoproteína que estimula a permeabilidade vascular e a angiogênese, interagindo com os receptores tirosino quinase 2 e 1 (ROSKOSKI, 2007).

Clinicamente, vascularização da medula óssea tem sido relatada em leucemias crônicas e agudas, de linhagens mielóide e linfóide (PRUNERI et al. 1999; SALVEN et al. 2000). Em adultos portadores de LLA, alguns estudos mostram o papel da angiogênese (FADERL et al. 2005). Na população pediátrica, os estudos publicados são escassos (YETGIN et al. 2001; PULÈ et al. 2002).

1.4 DIAGNÓSTICO LABORATORIAL

O diagnóstico e a classificação das leucemias agudas baseiam-se, em grande parte, na análise morfológica e citoquímica das células neoplásicas, além das técnicas de citomorfologia, imunofenotipagem, citogenética e hibridização (OVEKUNLE et al. 2011). A falta de reprodutibilidade desses critérios e a dificuldade para classificar alguns pacientes têm levado à busca de outros parâmetros. Assim, o diagnóstico e a classificação apóiam-se, em grande parte, nos estudos imunofenotípicos por citometria de fluxo, permitindo avançar na identificação de determinados subgrupos dificilmente classificáveis do ponto de vista morfológico (OKUDA et al. 1995; CAVALCANTI et al. 1997).

O diagnóstico da LLA é baseado nos achados de mielograma ou biópsia de medula óssea com ou sem história de outros tecidos acometidos, como linfonodos ou pele. O material deve ser encaminhado para a realização da imunofenotipagem e citogenética para classificação da linhagem e prognóstico (FARIAS; CASTRO, 2004).

Inicialmente, o hemograma pode revelar a presença de anemia, quando as manifestações clínicas estão totalmente desenvolvidas, sendo do tipo normocítica e normocrômica, acompanhada de trombocitopenia (KOTILO, 1995; HEISTERKAMP et al. 2000). Eritrócitos nucleados (eritroblastos) frequentemente estão presentes. A

contagem de leucócitos está ocasionalmente muito alta, mas frequentemente normal ou diminuída (RIZZATTI; ZAGO, 2002). A célula predominante é o linfoblasto.

Quando o paciente é assintomático, as células hematopoiéticas e a gordura da medula geralmente são substituídas pela infiltração difusa dos linfoblastos. O mielograma costuma revelar hiperplasia acentuada, com substituição quase total das células normais por linfoblastos leucêmicos. Muitas vezes, a morfologia dessas células é mais marcada nos esfregaços de material medular, facilitando a classificação dos tipos de LLA (LORENZI, 2006). Os blastos são raros ou ausentes em pacientes leucopênicos, mas em casos de leucocitose podem ser numerosos, chegando a constituir maioria. Laboratorialmente, o diagnóstico da LLA fundamenta-se na demonstração de mais de 20% de linfoblastos na medula óssea, critério da OMS. (FALCÃO et al. 2002).

Os primeiros sistemas de classificação das leucemias agudas eram baseados somente em investigações citomorfológicas e citoquímicas. A morfologia ainda representa um modelo central, mas foi incorporada em sistemas de classificações atuais, como imunofenotipagem para um delineamento mais preciso da linhagem hematopoética, e estágio de diferenciação de leucemias em particular. Na tabela 1 são abordadas as principais classificações das leucemias agudas.

Tabela 1. Sistema de classificação das leucemias agudas.

Grupo	Classificação
FAB* (1976)	Primeira classificação mundialmente aceita Critérios: morfológicos e citoquímicos Blastos na LA > 30% na medula óssea LMA (M1 a M6) Em 1985, essa classificação foi revisada e adotaram-se critérios imunofenotípicos, incluindo o subtipo LMA M7, através da confirmação de blastos plaquetários, e o subtipo M0, através de marcadores monoclonais
MIC**	Critérios: morfológicos, imunológicos e citogenéticos
EGIL*** (1995)	Critérios: imunológicos (expressão de antígenos na superfície celular a partir de painéis de anticorpos monoclonais) Definição de leucemias bifenotípicas agudas (BAL)
WHO **** (1997)	Foi proposta a classificação que separa e define os subtipos de leucemias agudas (mielóide, linfóide ou bifenotípica) Blastos na LA > 20% na medula óssea LMA passa a ser valorizada através de seus dados de recorrência citogenética e da história clínica e/ou aspectos displásicos na medula óssea

*French-American-British

**Morphological-Immunological-Cytogenetic

***European Group for the Immunological Characterization of Leukemias

****World Health Organization

Fonte: FARIAS, M.G.; CASTRO, S.M. Diagnóstico laboratorial das leucemias agudas. *Jornal Brasileiro de Patologia e Medicina Laboratorial*, v. 40, n. 2, p. 91-98, 2004.

A classificação do Grupo FAB, descrita nos anos 70, baseia-se exclusivamente na análise morfológica e citoquímica das células malignas (BENNETT et al. 1976). Compreende os subtipos abaixo descritos (tabela 2):

- LLA-L1: os blastos apresentam-se com tamanho pequeno (células pequenas), a cromatina tem um padrão homogêneo, e o núcleo é bastante regular com nucléolo de difícil delimitação ou ausente. A relação núcleo/citoplasma é elevada, sendo que o citoplasma apresenta uma fraca basofilia e raras vacuolizações. (Figura 1);
- LLA-L2: presença predominante de linfoblastos de tamanho médio a grande com núcleo irregular e cromatina heterogênea. Representa aproximadamente 70% dos casos, sendo a mais comum dos três tipos. (Figura 2);

- LLA-L3: há predominância de blastos grandes com padrão de cromatina variável, o formato do núcleo também é variável, mas geralmente apresenta-se ovalado, e o nucléolo normalmente é múltiplo e proeminente. A relação núcleo/citoplasma é baixa, a basofilia citoplasmática é intensa, e a presença de vacuolizações citoplasmáticas é frequente. Os blastos da LLA-L3 são muito semelhantes às células do Linfoma de Burkitt (Figura 3).

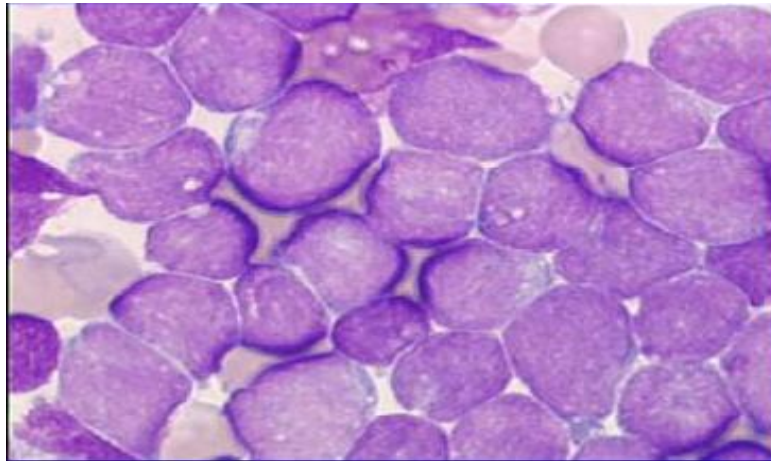


Figura 1. Blastos da LLA-L1.

Fonte: <http://www.soboep.org.br/ppt/leucemia/leu8.jpg>

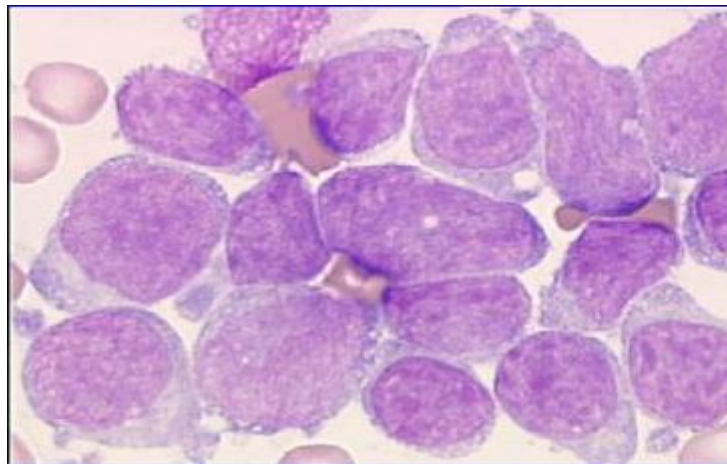


Figura 2. Blastos da LLA-L2.

Fonte: <http://www.soboep.org.br/ppt/leucemia/leu8.jpg>

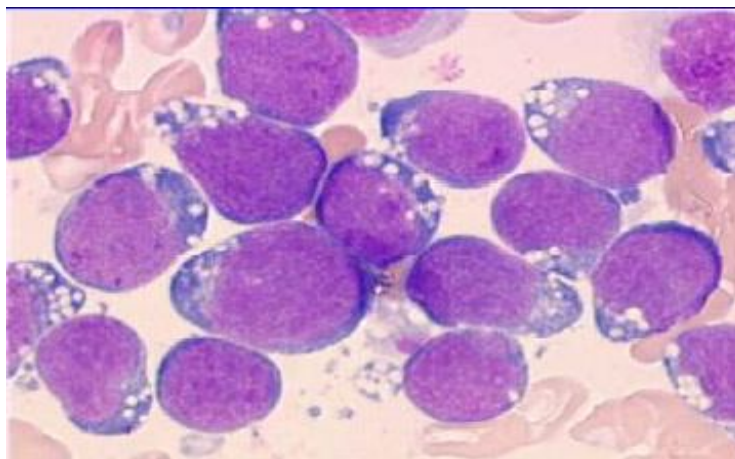


Figura 3. Blastos da LLA-L3.

Fonte: <http://www.soboep.org.br/ppt/leucemia/leu8.jpg>

No início de 1990 eram evidentes os inúmeros problemas existentes no sistema de classificação de leucemias e linfomas. O uso de imunofenotipagem e técnicas de biologia molecular mostraram que as categorias individuais eram heterogêneas e que o uso de graus em linfomas, como base para ensaios clínicos ou estudos epidemiológicos, era potencialmente duvidoso e levando às conclusões erradas (OMS, 2005).

Dessa forma, novos conhecimentos da biologia dos processos linfoproliferativos, como consequência de estudos multidisciplinares, imunológicos, moleculares e genéticos, associados à melhor compreensão da clínica e ao quadro morfológico, permitiram grande avanço no entendimento da natureza destes processos, contribuindo muito para uma classificação das entidades clinico-patológicas (OMS, 2005).

Esta classificação deveria incluir entidades clinicamente relevantes, associando-se o comportamento clínico com características morfológicas e imunogenéticas. Em 1994, um grupo de patologistas autodenominado *International Lymphoma Study Group* propôs uma nova classificação das neoplasias linfóides. Consistia em uma lista de entidades clinico-patológicas reconhecidas e obedecia quase sempre à terminologia existente. Baseava-se, portanto, em entidades reais definidas por uma combinação de aspectos morfológicos, imunofenotípicos, genéticos e clínicos. Os autores batizaram-na com o nome de *Real (Revised European-American Classification of Lymphoid Neoplasms)* (JAFPE et al. 2001).

Em 1999, a classificação dos cânceres linfóides da Organização Mundial de Saúde (OMS) foi concebida através de um processo de desenvolvimento de consenso entre líderes internacionais em hematopatologia e oncologia clínica. A classificação da OMS leva em consideração as informações morfológicas, clínicas, imunológicas e genéticas e procura dividir os linfomas não-Hodgkin e outros cânceres linfóides em entidades clínicas/patológicas que têm relevância clínica e terapêutica. Esse sistema é apresentado no quadro 1 abaixo.

Quadro 1. Classificação da OMS para as neoplasias do tecido linfóide.

Neoplasias de células B	Neoplasias de células T e Natural Killer (NK)
Neoplasia de células B precursoras	Neoplasia de células T precursoras
Linfoma e Leucemia linfoblástica de células B precursoras	Linfoma e Leucemia linfoblástica de células T precursoras
Neoplasias de células B maduras (periféricas)	Neoplasias de células T maduras (periféricas) e de células NK
Leucemia linfocítica crônica e Linfoma linfocítico de pequenas células B	Leucemia prolinfocítica de células T
Leucemia prolinfocítica de células B	Leucemia linfocítica granular de células T
Linfoma linfoplasmocítico	Leucemia de células NK agressivo
Linfoma de células B de zona marginal esplênico (± linfócitos vilosos)	Leucemia ou Linfoma de células T adultas (HTLV I)
Leucemia de células cabeludas	Linfoma extranodal de células T e NK, tipo nasal
Mieloma de células plasmáticas ou plasmocitoma	Linfoma de células T, tipo enteropatia
Linfoma de células B de zona marginal extranodal associado a mucosas (MALT)	Linfoma de células T hepatoesplênico
Linfoma de células B de zona marginal nodal	Linfoma subcutâneo de células T, do tipo paniculite
Linfoma folicular	Micose fungóide e Síndrome de Sézary
Linfoma de células do manto	Linfoma cutâneo primário de grandes células anaplásicas
Linfoma difuso de grandes células B	Linfoma de células T periféricas, não especificado
Linfoma mediastinal de grandes células B	Linfoma de células T angioimunoblástico
Linfoma primário de efusão	Linfoma sistêmico primário de grandes células anaplásicas
Linfoma intravascular de grandes células B	Neoplasia de células T de linhagem e estágio de diferenciação incertos
Linfoma de Burkitt ou Leucemia de células de Burkitt	Linfoma de células NK blásticas
Neoplasias de células B de potencial maligno incerto	Neoplasias de células T de potencial maligno incerto
Granulomatose linfomatóide	Desordem linfoproliferativa cutânea CD30+ (Papulose linfomatóide)
Doença linfoproliferativa pós-transplante (polimorfa)	

Fonte: PAES, R.A.P.; et al. 2002; FAUCI, A.S.; et al. 2010.

A classificação ainda é fruto de um projeto colaborativo entre a *European Association for Haematopathology* e a *American Society for Haematopathology* (JAFFE et al. 2001). Após o lançamento a pedido da OMS, em 1995, foi formada uma comissão com membros de ambas as sociedades, que propôs uma lista consensual de neoplasias mielóides, linfóides e histiocíticas, com descrições dos principais aspectos histológicos e imunológicos e critérios para diagnóstico. A

classificação da OMS está baseada nos princípios definidos pela *Revised European-American Classification of Lymphoid Neoplasms*, com algumas modificações incorporadas para atualizá-la, estendendo-se os mesmos princípios para a construção e expansão da classificação, incluindo também as neoplasias mielóides, histiocíticas e mastocíticas (JAFFE et al. 2001).

A classificação da OMS/2001 baseia-se em critérios morfológicos e imunohistoquímicos bem difundidos e comprovadamente associados a elevada concordância inter-observadores, havendo também forte fundamentação biológica, incluindo-se as mais atuais evidências da genética molecular e, em especial, marcada utilidade clínica (JAFFE et al. 2001).

As leucemias de linhagem B foram divididas de acordo com os estágios de diferenciação normal dos progenitores B na medula óssea, classificando-se em: pró-B, comum, pré-B e B-maduro. A LLA do tipo pró-B representa 5% dos casos pediátricos e 10% dos casos de LLA em adulto (LUDWING et al. 1998). As células expressam HLA-DR, Terminal Desoxinucleotidil Transferase (TdT), CD34, CD19 e CD22(c) (25). A LLA do tipo comum (Calla) expressa CD10, o que causa um impacto favorável no prognóstico, CD22(c), CD19 e/ou CD20 (KOTILO, 1995; BENE et al. 1995), representando 75% dos casos da LLA infantil e 50% dos casos em adultos. A leucemia pré-B expressa cadeia μ citoplasmática, em adição a CD19, CD20 e CD10 (KOTILO, 1995), representando, aproximadamente, 15% das crianças com LLA e 10% dos casos em adultos. Finalmente, a LLA do tipo B maduro, presente em 2% a 5% de crianças e adultos, apresenta um fenótipo incomum, caracterizando-se pela expressão de cadeias leves de imunoglobulina na superfície de membrana (Smlg). Os blastos apresentam as mesmas características morfológicas (classificação FAB tipo L3) e translocações cromossômicas associadas à célula maligna do linfoma de Burkitt. Este tipo de leucemia apresenta prognóstico desfavorável, pois há elevada incidência de envolvimento no SNC, resposta deficiente à terapia e sobrevida abreviada (FALCÃO et al. 2002).

As LLAs de linhagem T dividem-se em três subgrupos, de acordo com os antígenos de diferenciação correspondentes aos níveis de diferenciação intra-tímica normal: LLA pré-T, T-intermediário e maduro. Na LLA pré-T, as células expressam CD3 no citoplasma, mas não na superfície celular, expressando caracteristicamente CD7, CD2, CD5 e TdT (KOTILO, 1995). Na LLA do tipo T intermediário, as células

passam a expressar fortemente CD3c, CD2, CD1a e podem co-expressar CD4 e CD8. A LLA do terceiro grupo corresponde aos timócitos medulares, expressando CD2, CD5, CD7, CD3, sendo duplamente positiva para CD4 e CD8. O fenótipo T está presente em 25% dos adultos e 15% das crianças com LLA, e ocorre com grande frequência em indivíduos do sexo masculino, estando associado a elevada leucometria por ocasião do diagnóstico, massa mediastínica e envolvimento no SNC (FALCÃO et al. 2002).

A classificação do EGIL (*European Group for the Immunological Characterization of Leukemias*) baseia-se nos imunofenótipos celulares e permite a diferenciação em subtipos imunológicos. Através desta é possível classificar a linhagem celular (B ou T) e caracterizar o estágio maturativo da mesma. Por sua vez, a classificação da Organização Mundial de Saúde (OMS) leva em consideração dados do imunofenótipo, cariótipo e biologia molecular, permitindo a classificação de acordo com a linhagem B ou T. A OMS classifica a LLA como leucemia de células B precursoras, leucemia de células T precursoras ou neplasia de células B maduras, subtipo linfoma/leucemia de Burkitt (BENE et al. 1995)

As reações citoquímicas podem auxiliar na diferenciação entre LLA e LMA. As reações mieloperoxidase e *sudan Black* (figura 4) são úteis para estabelecer e confirmar o diagnóstico de LMA, uma vez que os linfoblastos são uniformemente negativos (UCKUN et al. 1998).

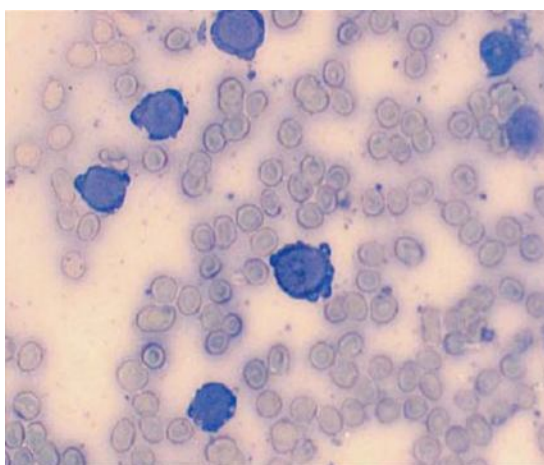


Figura 4. Distensão de medula óssea (x500). Blastos coloração citoquímica Sudan Black positiva.
Fonte: <http://www.scielo.br/img/revistas/rbhh/v29n2/29n2a18f2.jpg>

Os linfoblastos T revelam atividade paranuclear na esterase inespecífica logo que realizada em pH ácido, tendo uma atividade maior de 75% na fosfatase ácida (SCHNEIDER et al. 2000). Na periódica ácida de Schiff (PAS), os linfoblastos da LLA frequentemente demonstram uma evidente coloração e forma de anéis concêntricos de grânulos grosseiros ou blocos maciços. Uma reação PAS negativa é mais frequente na LLA de linhagem T que na linhagem B. Os mieloblastos podem ser positivos ou negativos para o PAS; quando positivos, não apresentam o aspecto granular observado nos linfoblastos (figura 5).

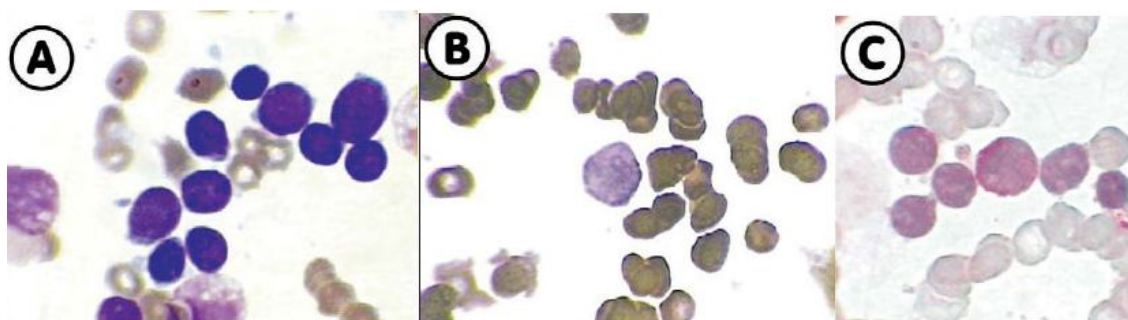


Figura 5. Medula óssea com coloração citoquímica. A – blastos linfóides; B – peroxidase; C – PAS.
 Fonte: <http://www.scielo.br/img/revistas/rbhh/v27n1/1a15f01.jpg>

O diagnóstico da LLA não pode ser firmado com certeza enquanto não for realizada a reação de Suddan Black B (SBB) ou peroxidase mostrando que os blastos são negativos e antes que a imunofenotipagem revele a linhagem linfóide. Em alguns poucos casos de LLA, grânulos azurófilos podem estar presentes, mas são negativos para SBB e peroxidase. A reação com a fosfatase ácida é moderada ou fortemente positiva nos blastos, em aproximadamente 20% dos casos de LLA, a maioria dos quais parece ser da linhagem precursora T (HUTCHISON; DAVEY, 2008).

Diversos autores têm proposto uma classificação imunológica das LLAs de acordo com a expressão de antígenos específicos, podendo, inicialmente, essas leucemias serem classificadas de linhagem T ou B, de acordo com as características imunofenotípicas dos linfoblastos (tabela 2), sendo possível detectar com bastante precisão, além da linhagem celular, o nível de diferenciação em que se encontra o processo leucêmico (CAVALCANTI et al. 1997).

Tabela 2. Perfis imunofenotípicos das leucemias linfóides agudas.

Perfil imunofenotípico das leucemias linfóides							
Marcador	Linhagem B				Linhagem T		
	Pró-B	Comum	Pré-B	B	Pré-T	Intermediário	T
HLA-DR	+	+	+	+	+/-	-	-
TdT	+	+	+	+/-	+	+	+
CD19	+	+	+	+	-	-	-
CD22(c)	-/+	+	+	+	-	-	-
CD10	-	+	+	-/+	-/+	-/+	+/-
CD20	-	-/+	+	+	-	-	-
cμ	-	-	+	-	-	-	-
Smlg	-	-	-	+	-	-	-
CD7	-	-	-	-	+	+	+
CD2	-	-	-	-	-	+	+
CD3(c)	-	-	-	-	+/-	+	+
CD1a	-	-	-	-	-	+/-	-
CD3	-	-	-	-	-	-	+
CD4/CD8	-	-	-	-	-	+/-	+

TdT = Terminal desoxinucleotidil transferase; CD22^c = CD22 intracitoplasmático; cμ = cadeia μ citoplasmática; Smlg = imunoglobulina de superfície; +: expressão do antígeno; +/-: expressão variável, frequentemente positiva; -: ausência de expressão do antígeno; -/+: expressão variável, frequentemente negativa.

Fonte: FARIAS M.G.; CASTRO S.M. Diagnóstico laboratorial das leucemias linfóides agudas. *Jornal Brasileiro de Patologia e Medicina Laboratorial*, v.40, n.2, p. 91-98, 2004.

Os anticorpos monoclonais anti-MPO (anti-mieloperoxidase), CD13, CD33, CD65 e CD117 identificam as LMA. Já os anticorpos CD19, CD22 (citoplasmático e de membrana), CD79a e CD10 são usados para diagnosticar as LLA tipo B; e os CD3 (citoplasmático), CD2, CD5 e CD7 separam as LLA tipo T. Por sua vez, os anticorpos monoclonais anti-TdT e HLA-DR, assim como o CD34, por si só, não fazem a distinção entre as linhagens de blastos proliferantes (LORENZI, 2006).

A análise cromossômica das doenças hematológicas malignas é eficiente não só para um diagnóstico mais refinado, mas também para a compreensão dos mecanismos envolvidos na malignidade e para encontrar genes de importância biológica. O estudo das alterações cromossômicas das células neoplásicas é de grande utilidade para diagnóstico, classificação, orientação terapêutica e prognóstico das leucemias. As anormalidades cariotípicas estão confinadas aos clones malignos, desaparecem durante a remissão hematológica e reaparecem com a recidiva,

algumas vezes demonstrando evidência de novas alterações supostas ao clone anormal original (FARIAS; CASTRO, 2004).

A translocação entre os *loci* 12p13 e 21q22 (t(12;21)(p13;q21)), envolvendo os genes *TEL* e *AML1*, predominante nas crianças, está associada a uma sobrevida livre de doença de 85%-90% (KEBRIAEI, ANATASI; LARSON, 2002). A presença da t(9;22)(q34;q11.2), envolvendo os genes *BCR* e *ABL*, predomina em adultos e está associada a uma sobrevida livre de doença de apenas 10%-20% a despeito de tratamentos quimioterápicos muito intensos. Recentemente, surgiram vários inibidores da proteína BCR-ABL, como o mesilato de imatinibe (Glivec®) que se mostraram extremamente eficazes no tratamento da LMC *BCR-ABL* positiva. Estas drogas já foram incorporadas ao tratamento da LLA Ph1 (ALVARADO et al. 2007).

Aproximadamente, 1/4 das LLAs do adulto expressam a proteína BCR-ABL, que resulta na t(9;22), conhecida como cromossomo Filadélfia. Antigamente visto como fator de prognóstico ruim, hoje, a expressão dessa translocação possui uma chance 10% menor de alcançar a remissão completa (MOORMAN et al. 2007; FIELDING, 2011). Segundo Schaffel; Simões, (2008), o melhor método para o diagnóstico da LLA-Ph1 é a técnica de PCR para BCR-ABL.

Entretanto, naqueles locais em que o método não está disponível, ele pode ser substituído pelo FISH. A citogenética convencional deve ser sempre realizada para o estudo de outras alterações citogenéticas, mas não é o exame de escolha para a detecção da t(9;22). A t(9;22) ocorre em cerca de 25% dos casos de LLA do adulto, sendo a alteração citogenética mais comum da LLA nesta faixa etária (PUI et al. 2004). O imunofenótipo típico associado com a LLA Ph1 é de LLA pré-B ou B-comum com CD10 positivo (antígeno CALLA) (SCHAFFEL; SIMÕES, 2008). Em pacientes cromossomo Filadélfia positivos, a t(9;22) (q34;q11,2)/BCR-ABL1 pode ser detectada em até 95% dos casos por bandeamento cromossômico, contudo em 5% dos casos, há uma “latência” de alguns dias (OYEKUNLE et al. 2011).

Em alguns pacientes, a pesquisa de alterações cromossômicas realizada pela citogenética convencional precisa ser complementada por outras técnicas, como a hibridação fluorescente *in situ* (FISH). Por exemplo: em crianças com LLA e estudo citogenético normal, a pesquisa da translocação 12;21 por FISH é particularmente relevante, já que define um grupo de bom prognóstico que responde a quimioterapia

de menor toxicidade. As anormalidades com pior prognóstico devem ter o esquema terapêutico modificado, com a inclusão de drogas genotóxicas, altas doses de quimioterapia ou até transplante de células totipotentes. Para adultos, o prognóstico é pior, com sobrevida de 40% após cinco anos. Em qualquer idade, no entanto, a pesquisa de alterações cromossômicas em portadores de LLA apresenta importância prognóstica e ajuda a orientar o tratamento (FLEURY, 2007).

1.5 TRATAMENTO

Progressos recentes no tratamento de câncer infantil têm melhorado bastante as taxas de cura, com sobrevida de mais de cinco anos em mais de 80% dos casos (SMITH et al. 2010). Isso resultou em uma crescente população infantil de sobreviventes. Em números, no ano de 2006, havia mais de 11 milhões de sobreviventes de câncer infantil só nos Estados Unidos, número cerca de três vezes maior do que o observado em 1971 (HAMPTON, 2005).

O uso de quimioterapia combinada foi responsável pelo aumento do número de sobreviventes no início dos anos 1960. Com o reconhecimento de que a recidiva da LLA no sistema nervoso era comum entre as crianças, então foram introduzidos, nesses casos, quimioterapia intra-tecal (PINKEL, 1971). Por sua vez, durante os anos de 1970 e início de 1980, estratégias de tratamento adicionais, incluindo a adição de agentes alquilantes, antraciclinas, juntamente com a incorporação de uma fase de intensificação foram essenciais para os progressos na terapêutica da patologia (PUI et al. 2009). Dessa forma, os agentes alquilantes foram os primeiros agentes citotóxicos a serem introduzidos no tratamento das leucemias, em 1943. Entretanto, o primeiro agente efetivo no tratamento da LLA foi um antifolato, a aminopterina, baseado no conhecimento de que o ácido fólico era essencial para a hematopoese normal (ROBINSON, 2011).

A história da cura da LLA (quadro 2) inicia-se, portanto, na metade do século passado com o famoso trabalho do pesquisador Sidney Farber, publicado no *New England Journal of Medicine*, em 1948. Esse trabalho foi seguido pelo desenvolvimento de duas novas drogas: os corticoesteróides, em 1950; e as

antipurinas em 1953. Em 1961, foi demonstrado que a vincristine, um alcalóide da vinca, era capaz de produzir remissão da LLA (KARON et al. 1966).

Quadro 2. Acontecimentos marcantes na cura da LLA.

1865	Trióxido de arsênico
1901	Grupos sangüíneos
1902	Radioterapia
1937	Bancos de sangue
1943	Agentes alquilantes
1948	Antifolatos - Dona Farber
1950	Corticoesteróides
1953	Antipurinas
1954	Transfusão de plaquetas
1955	Grupos cooperativos
1961	Vincristine
1962	Protocolos com finalidades curativas - SJCRH
1971	Sucesso do transplante de medula óssea

SJCRH = St. Jude Children's Research Hospital

Fonte: FARIAS M.G.; CASTRO S.M. Diagnóstico laboratorial das leucemias linfóides agudas. *Jornal Brasileiro de Patologia e Medicina Laboratorial*, v.40, n.2, p. 91-98, 2004.

No Brasil, na década de 1980, deu-se início ao primeiro protocolo multicêntrico de tratamento da LLA infantil, formando-se assim o Grupo Cooperativo Brasileiro de Tratamento de Leucemia Linfóide Aguda na Infância (GBTLI-LLA-80). Desde então, três estudos multicêntricos foram realizados e concluídos. A partir dos resultados, observou-se uma crescente possibilidade de cura para a criança portadora de LLA no Brasil, com curvas de sobrevida livre de eventos para todos os grupos de risco que saíram de 50% no GBTLI-LLA-80 para índices de 70% no GBTLI-LLA-93 (LOPES; MENDES, 2000; LEE; PETRILLI, 2004).

Todos estes protocolos adotaram como critério de risco, os dados clínico-laboratoriais pré-tratamento, adaptando a intensidade da quimioterapia e da radioterapia aos diferentes grupos, sendo aperfeiçoados continuamente. Como exemplo, há o Protocolo GBTLI LLA-99, o qual é baseado na experiência dos resultados dos estudos LLA-80, 82, 85 e 93.

O tratamento costuma ser prolongado, embora os esquemas terapêuticos ou protocolos possam mudar, de acordo com a apresentação clínica do doente. Contudo, o Instituto Nacional do Câncer (INCA) afirma que os protocolos modernos são invariavelmente constituídos de cinco fases: 1) indução da remissão, 2)

intensificação-consolidação, 3) reindução, 4) prevenção da leucemia no sistema nervoso central e 5) continuação ou manutenção da remissão (SCHMIEGELOW et al. 2003; NERSTING; BORST; SCHMIEGELOW, 2011).

Na indução geralmente são utilizadas três ou quatro drogas: corticóide, vincristine, L-asparaginase e daunoblastina. Teoricamente considera-se que a terapia da leucemia seria curativa se o tratamento precoce fosse suficiente para erradicar as células malignas antes que elas se tornem resistentes às drogas. Esse conceito levou ao desenvolvimento de protocolos progressivamente mais intensivos com o aumento do número de drogas, especialmente para pacientes com alto risco de recaída (CAMITTA et al. 1994). Os protocolos atuais apresentam percentuais de remissão completa de 98% a 99% (PUI; ROBINSON; LOOK, 2008).

A fase intensificação-consolidação é indicada para erradicar as células leucêmicas residuais, creditando-se a essa fase a melhora dos resultados (CHESSELLS; BAILEY; RICHARDS, 1995). A prevenção da recaída da leucemia no sistema nervoso central é parte integral do tratamento curativo da LLA. Ela pode ser feita de maneiras diferentes, mas normalmente mediante o uso de quimioterapia intratecal e radioterapia do crânio. O conhecimento de que a radioterapia do crânio pode causar importante neurotoxicidade e ocasionalmente tumores cerebrais, especialmente em crianças mais jovens, tem resultado na substituição dessa modalidade de terapia por doses adicionais de quimioterapia intratecal e uma quimioterapia sistêmica mais intensiva (PUI, 1995).

O desenvolvimento de combinações terapêuticas, utilizando diversas drogas citotóxicas com ou sem transplante de *stem-cell*, tem aumentado o percentual de cura da criança portadora de LLA em mais de 80%. As complicações tardias representam outra área de investigação e têm fornecido informações importantes para o planejamento do tratamento inicial no sentido de evitar tais complicações (BRENNER; PINKEL, 1999).

Em todos os protocolos, a presença da translocação t(9;22) estratifica os pacientes em alto risco. Quatro estudos compararam os resultados terapêuticos da LLA Ph1 positiva com os obtidos para a LLA Ph negativa (KANTARJIAN et al. 2000; GLEISSNER et al. 2002; DOMBRET et al. 2002; ROWE et al. 2005). Em todos, a taxa de sobrevivência global foi estatisticamente inferior nos pacientes Ph1 positivos.

Nos resultados do grupo alemão GMALL, dos pacientes tratados entre 1992 e 1999, tanto a taxa de remissão completa quanto a sobrevida global em três anos foi estatisticamente inferior nos pacientes com LLA Ph1 positiva (GLEISSNER et al. 2002).

Dombret et al. (2002) relataram os resultados do protocolo LALA-94 em 154 pacientes com LLA Ph1. Um achado bastante significativo deste estudo foi o valor da remissão molecular completa (BCR-ABL indetectável pela técnica de PCR) para o prognóstico dos pacientes não submetidos ao transplante de medula óssea (TMO). A sobrevida global em três anos foi de 44% nos pacientes sem doador que atingiram a remissão molecular completa contra zero no restante dos pacientes. Por sua vez, Rowe e cols relataram os resultados do estudo MRC UKALLXII/ECOG E2993 envolvendo 293 pacientes com LLA Ph1 entre 1.521 pacientes tratados de 1993 a 2003. Neste estudo infelizmente não há comentários quanto ao papel do TMO. Por fim, Kantarjian e cols, com o protocolo HyperCVAD em 204 pacientes com LLA, sendo 32 deles BCR-ABL positivos, não encontraram diferenças na taxa de remissão completa (RC), mas a sobrevida nos pacientes LLA Ph positiva foi muito inferior.

A LLA evoluiu de uma doença mal definida e intratável na metade do século passado para uma doença que está entre as mais entendidas e as mais curáveis no início deste século. Esse sucesso foi obtido graças não somente ao melhor conhecimento da doença, a introdução de novas drogas com protocolos terapêuticos adequados, mas, sobretudo ao melhor tratamento de suporte. O avanço do suporte hemoterápico, a utilização de fatores de crescimento de neutrófilos, o melhor controle da infecção e dos distúrbios metabólicos têm contribuído para esse sucesso (DOMBRET et al. 2002).

Apesar dos avanços no tratamento da LLA na infância e adolescência, tal progresso não tem sido observado na LLA do adulto. Vários protocolos terapêuticos têm sido desenvolvidos. No entanto, devido à diferença na biologia da doença encontrada entre adultos e crianças, os resultados dos seus tratamentos ainda não se equiparam. O índice de remissão completa que, nos adultos, varia entre 65% e 85% e a taxa de cura, que aumentou de menos de 20% para entre 30% a 40%, ainda permanecem insatisfatórios (INCA, 2002).

Apesar de todas as controvérsias a respeito do tratamento na população adulta, nos últimos anos, novos estudos e novas drogas aumentaram substancialmente a qualidade de vida e as taxas de cura em adultos portadores de LLA. Esses avanços podem ser resumidos da seguinte forma: melhoria dos resultados em adultos jovens; melhoria nos resultados de transplante de células-tronco; doença residual mínima; e incorporação de novos agentes quimioterápicos associados à quimioterapia convencional (LARSON; STOCK, 2008; RIBERA, 2011; HOELZER, 2011).

Vários estudos comparativos realizados nos Estados Unidos e na Europa têm demonstrado que os resultados das taxas de sobrevivência são maiores quando os adultos jovens são tratados com os regimes pré-determinados para a população pediátrica. A principal razão para essas diferenças é o uso de doses muito elevadas de drogas como corticóides, cincristina e L-asparaginase, bem como a intensa profilaxia do sistema nervoso (RIBERA, 2011; LIZOW, 2011). No entanto, os resultados em pacientes adultos ainda são consideravelmente inferiores àqueles vistos na população pediátrica. Recentemente, um progresso significativo foi alcançado pela terapia individualizada e orientada, em particular o tratamento utilizando anticorpos monoclonais (HOELZER, 2011).

A terapia com anticorpos monoclonais, comparada com a quimioterapia convencional, também tem seus mecanismos de ação e efeitos colaterais. Eles podem ser administrados de uma forma não-conjugada, ou mesmo conjugados com outras imunotoxinas ou agentes quimioterápicos. Podem ainda ser conjugados com células radioativas, fornecendo doses seletivas de radiação para as células malignas e, por fim, os anticorpos monoclonais podem ser administrados como anticorpos bi-específicos, direcionados frente a dois antígenos-alvo ou recrutar células imunologicamente ativas. Além disso, o efeito sinérgico do anticorpo combinado à quimioterapia também podem ser usados (GÖKBUGET; HOELZER, 2004; BASSAN; HOELZER, 2011).

Os estudos sobre resistência a múltiplas drogas têm demonstrado vários mecanismos responsáveis por este fenômeno. Um dado já estabelecido é que existe uma incidência aumentada na expressão desses mecanismos em pacientes adultos, quando comparado a crianças. As antraciclinas são conhecidas como suscetíveis à resistência mediada pela glicoproteína P (gpP), que é uma glicoproteína

transmembrana que confere resistência cruzada a uma variedade de drogas citotóxicas. Como a idarrubicina é menos suscetível a essa gpP, enquanto a daunorrubicina é mantida na indução, opta-se por substituir a doxorrubicina pela idarrubicina na primeira fase da reindução, com o objetivo de atingir células leucêmicas que tenham sobrevivido à indução por este mecanismo de resistência (LINKER et al. 1991).

Vale ainda ressaltar que os avanços no tratamento da doença, com emprego de drogas quimioterápicas e a associação de terapia em sistema nervoso central (SNC), aumentaram as taxas de sobrevida em pacientes pediátricos. Esse fato tem possibilitado a observação de efeitos colaterais em longo prazo, decorrentes do tratamento realizado. Alguns estudos encontraram maior incidência de puberdade precoce, notadamente em meninas. A explicação mais provável é que a irradiação craniana pode, em alguns casos, estimular o eixo hipotálamo-hipófise (MONTEIRO et al. 1998a).

Parece haver consenso que a radioterapia é o principal causador dessas alterações, por levar a uma diminuição de secreção do hormônio de crescimento (GH). A deficiência de GH pode ser parcial e persistir vários anos após o tratamento. A manifestação dessa deficiência depende do estágio puberal em que a criança está sendo observada. Na fase pré-puberal são suficientes pequenas quantidades de GH para assegurar o crescimento normal; nessa fase, os efeitos nem sempre são bem dimensionados. Entretanto, quando a criança atinge a puberdade, o aumento da demanda de GH não é suprido, tornando mais evidentes as alterações do crescimento, com achatamento do estirão puberal (MONTEIRO et al. 1998b).

1.6 TRANSPLANTE ALOGÊNIO DE MEDULA ÓSSEA

O TMO ou transplante de células progenitoras hematopoiéticas é uma terapia reconhecida para uma variedade de doenças hematológicas, anormalidades genéticas e neoplasias. O procedimento é utilizado para restaurar a função da medula em pacientes que recebem quimioterapia e irradiação intensas, por meio da infusão de células progenitoras ou células-tronco (*stem cells*), com capacidade de

multiplicação e diferenciação em todos os tipos de células sangüíneas maduras: eritrócitos, leucócitos e plaquetas (SERBER, 1999; GARÓFOLO et al. 2006).

Quanto à origem das células, os transplantes podem ser autólogos - quando as células são originárias do próprio paciente - ou alogênicos - quando as células são doadas por outro indivíduo. Caso o doador seja um gêmeo idêntico, o transplante é denominado singênico. As complicações do TMO podem ser agudas ou crônicas e dependem da doença de base e sua condição inicial antes do procedimento, do tipo de transplante, da quimioterapia preparatória e do regime de radioterapia. As principais complicações pós-transplantes incluem hemorragia, infecções, falência orgânica, doença do enxerto contra o hospedeiro, falha ou rejeição do enxerto e doença recorrente (LOZANO; CUÉLLAR, 1991).

Estima-se que sejam realizados em todo o mundo entre 50 mil e 60 mil transplantes a cada ano. A fonte de células-tronco hematopoéticas mais utilizada em transplantes alogênicos aparentados em crianças é a medula óssea (54%), seguido do sangue periférico (27%) e do sangue de cordão umbilical (19%), em contraste com transplantes em adultos, que utilizam principalmente o sangue periférico (PASQUINI; WANG; SCHNEIDER, 2007).

Em publicação de 2009, Larson conclui que o TMO não deve ser feito de maneira indiscriminada para os pacientes adultos jovens, valorizando o resultado de quimioterapia intensiva nessa população, sugerindo que aqueles com baixo risco que forem direcionados para a quimioterapia, sejam monitorados quanto à doença residual mínima, para possível redirecionamento de conduta. Goldstone, também em 2009, valorizou a indicação de TMO em adultos em primeira remissão, principalmente para aqueles com mais de 25 anos, uma vez que, na atualidade, existe a possibilidade de sobrevida livre de doença adequada, para os pacientes adultos mais jovens, utilizando-se protocolos terapêuticos intensivos pediátricos.

Considerando-se apenas os transplantes autólogos, o sangue periférico é utilizado em 90% dos casos, seguido da medula óssea; há raríssimos relatos de utilização de sangue de cordão autólogo. Como o dano genético que leva ao aparecimento das leucemias na infância pode ocorrer já na vida intra-uterina, o desenvolvimento de leucemia na infância é razão imperativa para não ser utilizado um sangue de cordão que tenha sido criopreservado e doado para uso não-

aparentado ou mantido para uso familiar. Ou seja, o sangue de cordão da própria criança não é uma boa fonte de células-tronco caso ela venha a desenvolver leucemia (GALE et al. 1997; WIEMELS et al. 2002; MAIA et al. 2003).

Nos transplantes alogênicos em pediatria, a medula óssea é a principal fonte de células-tronco hematopoéticas, pois foi observada maior mortalidade associada ao transplante com o uso de células-tronco periféricas, além da questão ética da segurança de administrar fatores de crescimento a irmãos de crianças com câncer e de submetê-los à inserção de cateter venoso central e ao procedimento de leucoaférese (EAPEN et al. 2006).

Os transplantes alogênicos são tradicionalmente indicados para o tratamento de doenças com chance de cura inferior a 50% com tratamento convencional, que são sensíveis ao escalonamento da dose de quimioterapia e/ou à ação dos linfócitos-T do doador (efeito do enxerto contra o tumor) (SCHRAPPE, 2008). As principais indicações de transplante de células-tronco hematopoéticas em doenças hematológicas malignas pediátricas estão listadas na tabela 3.

Tabela 3. Doenças hematológicas malignas com indicação de transplante de células-tronco hematopoéticas em pediatria.

Leucemia linfóide aguda em 1ª remissão, se há alto risco de recidiva, como t(9;22); LLA-T com resposta pobre à prednisona; altos níveis de doença residual mínima a partir da segunda remissão
Leucemia mielóide aguda a partir da 1ª remissão
Leucemia mielóide crônica
Síndromes mielodisplásicas e leucemia mielomonocítica juvenil
Linfoma não Hodgkin a partir da 2ª remissão
Linfoma de Hodgkin a partir da 2ª remissão
Linfohistiocitose hemofagocítica

Fonte: adaptado de LOCATELLI, F. The changing role of stem cell transplantation in childhood. Bone Marrow Transplant, 41(S3-S7), 2008.

Vários estudos demonstraram o papel do TMO no tratamento da LLA Ph1 e era, até a introdução do imatinibe, a única opção curativa para esta doença. O TMO melhora a sobrevida livre de recaídas na LLA Ph1. Segundo Schaffel; Simões,

(2008), no protocolo LALA-94, os pacientes que tinham doador tiveram uma sobrevida global melhor do que aqueles que não tinham (40% vs 20%, $P=0,027$).

Neste estudo também foi demonstrado que pacientes submetidos ao TMO, após atingirem a remissão molecular completa, têm uma melhor sobrevida (53% vs 39%). Este achado foi confirmado por um estudo retrospectivo de 90 pacientes com LLA Ph1 transplantados em um único centro (STIREWALT et al. 2003). Os pacientes com BCR-ABL negativo pré-TMO tiveram um menor número de recaídas (12% vs 44%).

Cornelissen e cols (2001) estudaram o resultado do TMO em 127 pacientes com LLA de alto risco, incluindo 97 pacientes com LLA Ph1. Apesar de tratar-se de população heterogênea, (64 pacientes RC1, 16 pacientes em RC2/3 e 47 pacientes com doença refratária DR), a sobrevida global em dois e quatro anos dos pacientes em RC1 foi de 40% e 32%, contrastando com a sobrevida global dos pacientes transplantados em RC2/3 ou com DR, que foi de 17% e 5%, respectivamente. A mortalidade relacionada ao TMO foi bastante elevada nos três grupos de pacientes (54% até 75%). Na análise multivariada, a presença da $t(9;22)$ associou-se a uma maior sobrevida livre de doença, o que é sugestivo de um maior benefício do TMO na LLA Ph1 em relação aos outros subtipos de LLA de alto risco, tais como $t(4;11)$ ou $t(1;19)$.

Yanada et al. (2005) analisaram 197 pacientes com LLA Ph1 submetidos ao TMO entre 1991 e 2001, nenhum deles tratados com imatinibe. A sobrevida global em cinco anos foi de 34% nos pacientes em RC1, 21% em RC2/3 e 9% em pacientes com DR. Na análise multivariada, os fatores associados a uma maior sobrevida global foram idade, remissão completa pré-TMO, uso de radioterapia corporal total e doador aparentado HLA-idêntico. A presença de doença enxerto contra hospedeiro (DECH) aguda III ou IV foi associada com uma pior sobrevida global, mas os pacientes que apresentaram DECH crônica extensa tiveram uma maior sobrevida global em cinco anos (51% vs 29%, $P= 0,02$). A correlação entre DECH crônica e melhor sobrevida é uma forte evidência a favor da existência de um efeito enxerto versus leucemia nestes pacientes. Em termos de mortalidade relacionada ao TMO, os fatores de maior impacto foram idade avançada, doador não aparentado e doença ativa no momento do TMO.

Na era do imatinibe, o papel do TMO na LLA Ph1 positiva terá de ser rediscutido. A melhora na sobrevida dos pacientes tratados com o inibidor do BCR-ABL coloca em dúvida o resultado dos estudos mais antigos. Se, por um lado, a alta mortalidade relacionada ao TMO pode representar uma desvantagem, os pacientes tratados com imatinibe apresentam maior taxa de remissão molecular, o que poderá torná-los melhores candidatos ao TMO. Isto abre inclusive a possibilidade de se testarem esquemas de condicionamento de menor intensidade. Por enquanto, a informação é escassa e o tempo de seguimento curto. Porém, tanto Yanada e cols (2006) quanto Thomas et al. (2004) não encontraram diferença estatisticamente significativa de sobrevida global, em um ano, entre os pacientes que receberam TMO e os demais. Cabe ressaltar, porém, que o seguimento dos pacientes tratados apenas com imatinibe sem TMO ainda é curto e, na maioria dos estudos em andamento, permanece a decisão de realizar o TMO sempre que possível. Quanto ao monitoramento após o TMO, os pacientes que mantêm bcr-abl positivo devem receber imatinibe, se possível, a partir do segundo mês após o TMO (WASSMANN et al. 2005).

2.0 CONSIDERAÇÕES FINAIS

Apesar de a LLA ser a neoplasia hematológica mais comum na infância, em 20% dos casos pode acometer pacientes adultos. É uma doença de evolução rápida, podendo levar ao óbito em poucos meses e, por isso, merece diagnóstico e tratamento precoces.

Embora deva sempre ser considerada uma doença grave, a identificação de vários fatores prognósticos permite a estratificação dos pacientes em grupos de risco, o que possibilita uma abordagem terapêutica diferenciada. Dessa forma, os grupos de maior risco são tratados com terapias mais intensas, cada vez mais eficazes, enquanto os grupos de baixo risco apresentam melhor sobrevida, podendo ser poupados dos efeitos deletérios da terapêutica. Além do mais, o diagnóstico e a classificação das leucemias agudas são um argumento de contínua evolução, visto que permitem a identificação do tipo celular envolvido na leucemogênese, o que é essencial, pois orienta a terapêutica e determina, até certo ponto, o prognóstico.

Com quimioterapia moderna a taxa de cura em crianças agora excede 80% a 90%. Pelo contrário, as taxas de cura em adultos estão dentro da faixa de 30% a 40%, apesar de remissão completa superior a 90%. No entanto, na comparação dos pacientes tratados no início dos anos de 1980 com aqueles tratados no início dos anos 2000, as taxas de sobrevivência melhoraram em alguns grupos etários, exceto aqueles com idade superior a 60, onde o prognóstico é ruim. As razões para o pior resultado em adultos são múltiplas, mas, principalmente, se relacionam com a maior incidência de risco citogenético e molecular e a diminuição da capacidade de tolerar regimes de quimioterapia intensiva.

Ressalta-se ainda que como os sinais e sintomas são inespecíficos, na maioria das vezes este diagnóstico não é tão simples. Sendo assim, em se tratando de uma doença de extrema gravidade é necessário que haja uma maior atenção por parte dos profissionais de saúde na avaliação inicial destes pacientes, e o hemograma, muitas vezes, é o exame que levanta a suspeita diagnóstica. No entanto, reforça-se a idéia de que o diagnóstico precoce pode aumentar a chance destes pacientes, pois sua carga tumoral será bem inferior àquela dos pacientes

com diagnóstico tardio, possibilitando melhores resultados no tratamento desta enfermidade.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ABRALE – Associação Brasileira de Linfoma e Leucemia. Manual – *O que você deve saber sobre leucemia linfóide aguda*. São Paulo: ABRALE, 2008.

AGUAYO, A.; et al. Cellular vascular endothelial growth factor is a predictor of outcome in patients with acute myeloid leukemia. *Blood*, v. 94, n. 11, p. 3717-3721, 1999.

ALASTAIR, D.; BURT, B.C.P.; LINDA, D. *MacSween's Pathology of the liver*. 6.ed. Churchill Livingstone: Elsevier, 2007.

ALVARADO, Y.; et al. Emerging therapeutic options for Philadelphia-positive acute lymphocytic leukemia. *Expert Opinion on Emerging Drugs*, v. 12, n. 1, p. 165-179, 2007.

BARBOSA, C.M.; et al. Musculoskeletal manifestations as the onset of acute leukemias in childhood. *Journal of Pediatric*, v. 78, n. 6, p. 481-484, 2002.

BARION, L.A.; et al. Associação entre HLA e leucemia em uma população brasileira de etnia mista. *Revista da Associação Médica Brasileira*, v. 53, n. 3, p. 252-256, 2007.

BARTRAM, C.R.; et al. Minimal requirements for the diagnosis, classification, and evaluation of the treatment of childhood acute lymphoblastic leukemia (ALL) in the 'BFM Family' Cooperative Group. *Medical and Pediatric Oncology*, v. 20, n. 6, p. 497-505, 1992.

BASSAN, R.; HOELZER, D. Modern therapy of acute lymphoblastic leukemia. *Journal of Clinical Oncology*, v. 29, n. 5, p. 532-543, 2011.

BATTAGLINI, C.L.; et al. Atividade física e níveis de fadiga em pacientes portadores de câncer. *Revista Brasileira de Medicina do Esporte*, v. 10, n. 2, p. 98-104, 2004.

BELSON, M.; KINGSLEY, B.; HOLMES, A. Risk factor for acute leukemia in children: a review. *Environmental Health Perspectives*, v. 115, n. 1, p. 138-145, 2007.

BENE, M.C.; et al. Proposals for the immunological classification of acute leukemias. European Group for the Immunological Characterization of Leukemias (EGIL). *Leukemia*, v. 9, n. 10, p. 1783-1786, 1995.

BENNETT, J.; et al. Proposals for the classification of the acute leukaemias. Drench-American-British (FAB) co-operative group. *British Journal of Haematology*, v. 33, n. 4, p. 451-458, 1976.

BISWAS, S.; et al. Childhood acute leukemia in West Bengal, India with as emphasis on uncommon clinical features. *Asian Pacific Journal of Cancer Prevention*, v. 10, n. 5, p. 903-906, 2011.

BLEYER, W.A. The U.S. pediatric cancer clinical trials programmes: international implications and the way forward. *European Journal of Cancer*, v. 33, n. 9, p. 1439-1477, 1997.

BRENNER, M.K.; PINKEL, D. Cure of leukemia. *Seminars in Hematology*, v. 36, n. 4, suppl. 7, p. 73-83, 1999.

CAMITTA, B.; et al. Intensive intravenous methotrexate and mercaptopurine treatment of higher-risk non-T, non-B acute lymphocytic leukemia: A Pediatric Oncology Group study. *Journal of Clinical Oncology*, v. 12, n. 7, p. 1383-1389, 1994.

CAMPOS, L.M.; et al. Musculoskeletal involvement as a first manifestations of neoplasm disease. *Revista da Associação Médica Brasileira*, v. 54, n. 2, p. 132-138, 2008.

CAVALCANTI JÚNIOR, G.B.; et al. Importância da aplicação de anticorpos monoclonais no diagnóstico laboratorial das leucemias linfóides agudas. *Revista Brasileira de Análises Clínicas*, v. 29, n. 3, p. 159-167, 1997.

CHESSELLS, J.M.; BAILEY, C.; RICHARDS, S.M. Intensification of treatment and survival in all children with lymphoblastic leukemia: results of UK Medical Research Council trial UKALL X. Medical Research Council Working Party on Childhood Leukemia. *Lancet*, v. 345, n. 8943, p. 143-148, 1995.

CORNELISSEN, J.J.; et al. Unrelated marrow transplantation for adult patients with poor-risk acute lymphoblastic leukemia: strong graft-versus-leukemia effect and risk factors determining outcome. *Blood*, v. 97, n. 6, p. 1572-1577, 2001.

CRANS H.N.; SAKAMOTO K.M. Transcription factors and translocation in lymphoid and myeloid leukemia. *Leukemia*, v. 15, n. 3, p. 313-331, 2001.

CURADO, M.P.; VOTI, L.; SORTINO-RACHOU, A.M. Cancer registration data and quality indicators in low and middle income countries: Their interpretation and potential use for the improvement of cancer care. *Cancer Causes & Control*, v. 20, n. 5, p. 751-756, 2009.

DAVEY, A.C.; HUTCHISON, P.E. Distúrbios leucocitários. In: HENRY, J.B. (Org.). *Diagnósticos Clínicos e Tratamento por Métodos Laboratoriais*. 19.ed. São Paulo, Manole, 1999. p. 704-706.

DOMBRET, H.; et al. Outcome of treatment in adults with Philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic leukemia--results of the prospective multicenter LALA-94 trial. *Blood*, v. 100, n. 7, p. 2357-2366, 2002.

DOMINGUES, B.V.; et al. Epidemiologia de las leucemias infantiles: estudio que abarca 25 años. *Revista Mexicana de Puericultura y Pediatría*, v. 7, n. 40, p. 104-108, 2000.

EAPEN, M.; et al; Childrens Oncology Group; Center for International Blood and Marrow Transplant Research. Outcomes after HLA-matched sibling transplantation or

chemotherapy in children with B-precursor acute lymphoblastic leukemia in a second remission: a collaborative study of the Childrens Oncology Group and the Center for International Blood and Marrow Transplant Research. *Blood*, v. 107, n. 12, p. 4961-4917, 2006.

FADERL, S.; et al. Angiogenic factors may have a different prognostic role in adult acute lymphoblastic leukemia. *Blood*, v. 106, n. 13, p. 4303-4307, 2005.

FALCÃO, R.P. et al. Leucemia linfóide aguda em adultos e crianças: características morfológicas e imunofenotípicas. *Escola Brasileira de Hematologia*, v. 9, n. 1, p. 25-35, 2002.

FARIAS, M.G.; CASTRO, S.M. Diagnóstico laboratorial das leucemias linfóides agudas. *Jornal Brasileiro de Patologia e Medicina Laboratorial*, v. 40, n. 2, p. 91-98, 2004.

FERLAY, J.; et al. Estimates of worldwide burden of cancer in 2008. *International Journal of Cancer*, v. 127, n. 12, p. 2893-2917, 2010.

FIELDING, A.K. Current treatment of Philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic leukemia. *Hematology/The American Society of Hematology*, v. 2011, n. 1, p. 231-237, 2011.

FLEURY MEDICINA E SAÚDE. Diagnóstico citogenético da leucemia linfóide aguda (LLA). 2007. Disponível em: <http://www.fleury.com.br/medicos/saudeemdia>

FOÀ, R. Acute lymphoblastic leukemia: age and biology. *Pediatric Reports*. v. 3, suppl. 2, p. 3, 2011.

GALE, K.B.; et al. Backtracking leukemia to birth: identification of clonotypic gene fusion sequences in neonatal blood spots. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, v. 94, n. 25, p. 13950-13954, 1997.

GARÓFOLO, A.; et al. Plasma lipoproteins, triglycerides and glucose profile of cancer patients during bone marrow transplantation. *Revista de Nutrição*, v. 19, n. 2, p. 281-288, 2006.

GLEISSNER, B.; et al. Leading prognostic relevance of the BCR-ABL translocation in adult acute B-lineage lymphoblastic leukemia: a prospective study of the German Multicenter Trial Group and confirmed polymerase chain reaction analysis. *Blood*, v. 99, n. 5, p. 1536-1543, 2002.

GÖKBUGET, N.; HOELZER, D. Treatment with monoclonal antibodies in acute lymphoblastic leukemia: current knowledge and future prospects. *Annals of Hematology*, v. 83, n. 4, p. 201-205, 2004.

GOLDSTONE, A.H. Transplants in adult ALL-? Allo for everyone. *Biology of Blood and Marrow Transplant*, v. 15, suppl. 1, p. 7-10, 2009.

GURNEY, J.G.; et al. Incidence of cancer in children in the United States. Sex- race, and 1-year age-specific rates by histologic type. *Cancer*, v. 75, n. 8, p. 2186-2195, 1995.

HAMPTON, T. Cancer survivors need better care: new report makes recommendations. *The Journal of the American Medical Association*, v. 294, n. 23, p. 2959-2960, 2005.

HEISTERKAMP, N.; et al. Reduced oncogenicity of p 190 Bcr/Abl F-actin-binding domain mutants. *Blood*, v. 6, n. 96, p. 2226-2232, 2000.

HOELZER, D. Novel antibody-based therapies for acute lymphoblastic leukemia. *American Society of Hematology*, v. 2011, n. 1, p. 243-249, 2011.

HUTCHISON, R.E.; DAVEY, F.R. *Distúrbios leucocitários*. In: HENRY, J.B. (Org.). Diagnóstico clínico e tratamento por métodos laboratoriais. 20.ed. São Paulo: Manole, 2008. p. 704-706.

INSTITUTO NACIONAL DO CÂNCER (INCA). Condutas do INCA/MS – Guidelines INCA, Leucemia Linfóide Aguda em Adulto. *Revista Brasileira de Cancerologia*, v. 48, n. 3. p. 309-312, 2002.

JAFFE, E.S.; et al. Pathology & genetics tumors of hematopoietic and lymphoid tissues. World Health Organization Classification (WHO) of Tumors, 2001.

JEMAL, A.; et al. Cancer statistics 2009. *CA: A Cancer Journal of Clinicians*, v. 59, n. 4, p. 225-249, 2009.

JONES, O.Y.; et al. A multicenter case-control study on predictive factors distinguishing childhood leukemia from juvenile rheumatoid arthritis. *Pediatrics*, v. 117, n. 5, p. 840-844, 2006.

KANTARJIAN, H.M.; et al. Results of treatment with hyper-CVAD, a dose-intensive regimen, in adult acute lymphocytic leukemia. *Journal of Clinical Oncology*, v. 18, n. 3, p. 547-561, 2000.

KATO, I.; et al. Identification of hepatic niche harboring human acute lymphoblastic leukemic cells via SDF-1/CXCR4 axis. *PLoS One*, v. 6, n. 11, p. e27042, 2011.

KARON, M.; et al. The role of vincristine in the treatment of childhood acute leukemia. *Clinical Pharmacology and Therapeutics*, v. 7, n. 3, p. 332-339, 1996.

KEBRIAIEI, P.; ANASTASI, J.; LARSON, R.A. Acute lymphoblastic leukemia: diagnosis and classification. *Best Practice & Research. Clinical Haematology*, v. 15, n. 4, p. 597-621, 2003.

_____. Acute lymphoblastic leukaemia: diagnosis and classification. *Best Practice & Research. Clinical Haematology*, v. 15, n. 4, p. 597-621, 2002.

KOTILO, P.N. Flow cytometric analysis in diagnostic hematology. In: RODAK, B.F. (Org.). *Diagnostic Hematology*. Saunders Company, 1995.

KUCIA, M.; et al. CXCR4-SDF-1 signaling, locomotion, chemotaxis, and adhesion. *Journal of Molecular Histology*, v. 35, n. 3, p. 233-245, 2004.

LARSON, R.A. Allogeneic hematopoietic cell transplantation is not recommended for all adults with standard risk acute lymphoblastic leukemia in first complete remission". *Biology and Blood Marrow Transplant*, v. 1, suppl. 1, p. 11-16, 2009.

LARSON, S.; STOCK, W. Progress in the treatment of adults with acute lymphoblastic leukemia. *Current Opinion in Hematology*, v. 15, n. 4, p. 400-407, 2008.

LATORRE, M.R.D.O. Epidemiologia dos tumores da infância. In: CAMARGO, B.; LOPES, L.F. (Org.). *Pediatria Oncológica: noções fundamentais para pediatria*. São Paulo: Lemar, 2000.

LEE, M.L.M.; PETRILLI, A.S. O tratamento da criança com câncer no Brasil: o debate da migração. *Revista de Pediatria*, v. 26, n. 1, p. 11-12, 2004.

LINABERY, A.M.; ROSS, J.A. Trends in childhood cancer incidence in the US. *Cancer*, v. 113, n. 9, p. 416-432, 2008.

LINES, M.S.; CARTWRIGHS, R.A. The leukemias. In: SCHOTTENFELD, D.; FRAUMENI, J.F. (Org.). *Cancer epidemiology and prevention*. 2.ed. New York: Oxford University Press, 1996.

LINKER, C.A.; et al. Treatment of adult acute lymphoblastic leukemia with intensive cyclical chemotherapy: a follow-up report. *Blood*, v. 78, n. 11, p. 2814-2822, 1991.

LOPES, L.F.; MENDES, W.L. Leucemias na infância. In: CAMARGO, B.; LOPES, L.F. (Org.). *Pediatria Oncológica: noções fundamentais para pediatria*. São Paulo: Lemar; 2000. p. 109-118.

LORENZI, T.F. *Manual de Hematologia*. 6.ed. Rio de Janeiro: MEDSI, 2006.

LOZANO, J.E.; CUÉLLAR, F. Transplante de médula ósea. Revisión de actualidad. *Acta Medica Colombiana*, v. 16, n. 6, p. 322-332, 1991.

MAIA, A.T.; et al. Prenatal origin of hyperdiploid acute lymphoblastic leukemia in identical twins. *Leukemia*, v. 17, n. 11, p. 2202-2206, 2003.

MARGOLIN, J.F.; POPLACK, D.G. Acute Lymphoblastic Leukemia. In: PIZZO, P.A.; POPLACK, D.G. (Org.). *Principles and Practice of Pediatric Oncology*. 3.ed. Philadelphia: JB Lippincott Company; 1997. p. 409-462.

MATASAR, M.J.; et al. Incidence rates of the major leukemia subtypes among US Hispanics, Blacks, and non-Hispanic Whites. *Leukemia & Lymphoma*, v. 47, n. 11, p. 2365-2370, 2006.

MELO, M. *Leucemias & Linfomas*. Atlas do Sangue Periférico. São Paulo: LMP Editora, 2008.

MIRRA, A. P. Incidência de câncer no Município de São Paulo, Brasil, 1983-1988-1993. Tendência no período 1969-1993. São Paulo: Registro de Câncer de São Paulo, 1998.

MONTEIRO, I.M.M.; et al. Desenvolvimento puberal em meninas tratadas de LLA. *Revista da Associação Médica Brasileira*, v. 44, n. 3, p. 214-217, 1998a.

_____.; et al. Tratamento de leucemia linfóide aguda e crescimento. *Revista da Associação Médica Brasileira*, v. 44, n. 2, p. 77-80, 1998b.

MOORMAN, A.V.; et al. Karyotype is an independent prognostic factor in adult acute lymphoblastic leukemia (ALL): analysis of cytogenetic data from patients treated on the Medical Research Council (MRC) UKALLXII/Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) 2993 trial. *Blood*, v. 109, n. 8, p. 3189-3197, 2007.

MRÓZEK, K.; HARPER, D.P.; APLAN, P.D. Cytogenetics and molecular genetics of acute lymphoblastic leukemia. *Hematology/Oncology Clinics of North America*, v. 23, n. 5, p. 991-1010, 2009.

NEHMY, R.M.Q.; et al. A perspectiva dos pais sobre a obtenção do diagnóstico de leucemia linfóide aguda em crianças e adolescentes: uma experiência no Brasil. *Revista Brasileira de Saúde Materno Infantil*, v. 11, n. 3, p. 293-299, 2011.

NERSTING, J.; BORST, L.; SCHIMIEGELOW, K. Challenges in implementing individualized medicine illustrated by antimetabolite therapy of childhood acute lymphoblastic leukemia. *Clinical Proteomics*, v. 8, n. 1, p. 8, 2011.

OKUDA, T. et al. Frequent deletion of p16INK4a/MTS1 and p15INK4b/MTS2 in pediatric acute lymphoblastic leukemia. *Blood*, v. 9, n. 85, p. 2321-2330, 1995.

OLIVEIRA, B.M.; DINIZ, M.S.; VIANA, M.B. Leucemias agudas na infância. *Revista Médica de Minas Gerais*, v. 14, suppl. 1, p. 33-39, 2004.

OYEKUNLE, A.; et al. Molecular diagnostics, target therapy, and the indication for allogenic stem cell transplantation in acute lymphoblastic leukemia. *Advances in Hematology*, v. 2011, n. 1, p. 1-8, 2011.

PARKIN, D.M.; PISAN, P.; FERLAY, J. Estimates of the worldwide incidence of 25 major cancer in 1990. *International Journal of Cancer*, v. 80, n. 6, p. 827-841, 1999.

_____.; et al. *Cancer incidence in five Continents*. Lyon: World Health Organization/International Agency for Research on Cancer, 1997.

_____.; STILLER, C. A. Childhood cancer in development countries: environmental factors. *International Journal of Pediatric Hematology Oncology*, v. 2, n. 1, p. 411-417, 1995.

PASQUINI, M.C.; WANG, Z.; SCHNEIDER, L. Current use and outcome of hematopoietic stem cell transplantation: part I- CIBMTR Summary Slides. *CIBMTR Newsletter*, v. 13, n. 2, p. 5-9, 2007.

PIETERS, R.; CARROLL, W.L. Biology and treatment of acute lymphoblastic leukemia. *Hematology/Oncology Clinics of North America*, v. 24, n. 1, p. 1-18, 2010.

PINKEL, D. Five-year follow-up of "total therapy" of childhood lymphocytic leukemia. *The Journal of American Medical Association*, v. 216, n. 4, p. 48-652, 1971.

PRISCILLA, D.; et al. The socio-demographic and clinical factors associated with quality of life among patients with haematological cancer in a large government hospital in Malaysia. *The Malaysian Journal of Medical Sciences*, v. 18, n. 3, p. 49-56, 2011.

PRUNERI, G.; et al. Angiogenesis in myelodysplastic syndromes. *British Journal of Cancer*, v. 81, n. 8, p. 1398-1401, 1999.

PUI, C. H. Childhood leukemias. *The New England Journal of Medicine*, v. 332, n. 24, p. 1618-1630, 1995.

_____.; EWANS, W. E. Treatment of acute lymphoblastic leukemia. *The New England Journal of Medicine*, v. 354, n. 2, p. 166-178, 2006.

_____.; ROBISON, L.L.; LOOK, A.T. Acute lymphoblastic leukaemia. *Lancet*, v. 371, n. 9617, p. 1030-1043, 2008.

_____.; et al. Treating childhood acute lymphoblastic leukemia without cranial irradiation. *The New England Journal of Medicine*, v. 360, n. 26, p. 2730-2741, 2009.

PULÈ, M.A.; et al. Increased angiogenesis in bone marrow of children with acute lymphoblastic leukaemia has no prognostic significance. *British Journal of Haematology*, v. 118, n. 4, p. 991-998, 2002.

PULTE, D.; GONDOS, A.; BRENNER, H. Trends in survival after diagnosis with hematologic malignancy in adolescence or young adulthood in the USA. 1981-2005. *Cancer*, v. 115, n. 21, p. 4973-4979, 2009.

REIS, R.S.; et al. Childhood leukemia incidence in Brazil according to different geographical regions. *Pediatric Blood & Cancer*, v. 56, n. 1, p. 58-64, 2011.

REITER, A.; et al. Chemotherapy in 998 unselected childhood acute lymphoblastic leukemia patients. Results and conclusions of the multicenter trial AL-BFM 86. *Blood*, v. 84, n. 9, p. 3122-3133, 1994.

RIBEIRO, K.B. BUFFLER, P.A.; METAYER, C. Socioeconomic status and childhood acute lymphocytic leukemia incidence in Sao Paulo, Brazil. *International Journal of Cancer*, v. 123, n. 8, p. 1907-1912, 2008.

RIBERA, J.M. Acute lymphoblastic leukemia in adults. *Pediatric Reports*, v. 3, suppl. 2, n. 1, p. e1, 2011

RIZZATTI, E.G.; ZAGO, M.A. Aplicações da biologia molecular às leucemias agudas. *Escola Brasileira de Hematologia*, v. 1, n. 9, p. 1-14, 2002.

ROBINSON, L.L. Late effects of acute lymphoblastic leukemia therapy in patients diagnosed at 0-20 years of age. *Hematology/The American Society of Hematology*, v. 2011, n. 1, p. 238-242, 2011.

ROCHA M.S. Anormalidades genéticas nas doenças linfoproliferativas. In: LORENZI, T.F. (Org.). *Atlas de hematologia*. Clínica hematológica ilustrada. Rio de Janeiro: Medsi – Guanabara Koogan, 2006. p. 266-297.

ROSKOSKI, R. Vascular endothelial growth factor (VEGF) signaling in tumor progression. *Critical Reviews in Oncology/Hematology*, v. 62, n. 3, p. 179-213, 2007.

ROWE, J.M.; et al. Induction therapy for adults with acute lymphoblastic leukemia: results of more than 1500 patients from the international ALL trial: MRC UKALL XII/ECOG E2993. *Blood*, v. 106, n. 12, p. 3760-3767, 2005.

ROWLEY J.D. Molecular genetics in acute leukemia. *Leukemia*, v. 14, n. 1, p. 513-517, 2001.

SALVEN, P.; et al. Simultaneous elevation in the serum concentrations of the angiogenic growth factors VEGF and bFGF is an independent predictor of poor prognosis in non-Hodgkin lymphoma: a single-institution study of 200 patients. *Blood*, v. 96, n. 12, p. 3712-3718, 2000.

SANTANA, L.R.; ALMEIDA, M.F.; PORTUGAL, T.S. Leukemia Epidemiology of Children and Teenagers in the Brazilian State of Bahia. *Gazeta Médica da Bahia*, v. 77, suppl. 1, p.S51-S54, 2007.

SCHAFFEL, R.; SIMOES, B.P. Leucemia Linfoblástica Aguda Filadélfia positiva. *Revista Brasileira de Hematologia e Hemoterapia*, v. 30, suppl. 1, p. 52-58, 2008.

SHIN, D.Y.; et al. Acute lymphoblastic leukemia in elderly patients: a single institution's experience. *Korean Journal of Internal Medicine*, v. 26, n. 3, p. 328-339, 2011.

SCHIMIEGELOW, K.; et al. Intensification of mercaptopurine/methotrexate maintenance chemotherapy may increase the risk of relapse for some children with acute lymphoblastic leukemia. *Journal of Clinical Oncology*, v. 21, n. 7, p. 1332-1339, 2003.

SCHNEIDER, N.R. et al. New recurring cytogenetic abnormalities and association of blast cell karyotypes with prognosis in childhood T-cell acute lymphoblastic leukemia: a pediatric oncology group report of 343 cases. *Blood*, v. 7, n. 96, p. 2543-2549, 2000.

SCHNEIDER, P.; et al. What role for angiogenesis in childhood acute lymphoblastic leukaemia. *Advances in Hematology*, v. 2011, n. 01, p. 1-8, 2011.

SCHRAPPE, M. Risk-adapted stratification and treatment of childhood acute lymphoblastic leukaemia. *Radiation Protection Dosimetry*, v. 132, n. 2, p. 130-133, 2008.

SERBER, A. Transplante de células progenitoras em pediatria. *Pediatria Moderna*, v. 35, n. 8, p. 630-634, 1999.

SILVA, D.B.; PIRES, M.M.; NASSAR, S.M. Câncer pediátrico: análise de um registro hospitalar. *Jornal de Pediatria*, v. 78, n. 5, p. 409-414, 2002.

SILVA, D.B.; POVALUK, P. Epidemiologia das leucemias em crianças de um centro de referência estadual. *Arquivos Catarinenses de Medicina*, v. 29, n. 1/4, p. 3-9, 2000.

SMITH, M.A.; et al. Outcomes for children and adolescents with cancer: challenges for the twenty-first century. *Journal of Clinical Oncology*, v. 28, n. 15, p. 2625-2634, 2010.

STELIAROVA-FOUCHER, E.; et al. Geographical patterns and time trends of cancer incidence and survival among children and adolescents in Europe since the 1970s (the ACCISproject): An epidemiological study. *Lancet*, v. 664, n. 9451, p. 2097-2105, 2004.

STILLER, C.A.; et al. Population mixing, socioeconomic status and incidence of childhood acute lymphoblastic leukemia in England and Wales: Analysis by census ward. *British Journal of Cancer*, v. 98, n. 5, p. 1006-1011, 2008.

STIREWALT, D.L.; et al. Predictors of relapse and overall survival in Philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic leukemia after transplantation. *Biology of Blood and Marrow Transplantation*, v. 9, n. 3, p. 206-212, 2003.

THOMAS, D.A.; et al. Treatment of Philadelphia chromosome-positive acute lymphocytic leukemia with hyper-CVAD and imatinib mesylate. *Blood*, v. 103, n. 12, p. 4396-4407, 2004.

UCKUN, F.M.; et al. Clinical significance of MLL-AF4 fusion transcript expression in the absence of cytogenetically detectable t(4;11)(q21;q23) chromosomal translocation. *Blood*, v. 3, n. 92, p. 810-821, 1998.

VARGAS, P.L. Câncer en pediatria. Aspectos generales. *Revista Chilena de Pediatria*, v. 71, n. 4, p. 1-17, 2000.

WASSMANN, B.; et al. Early molecular response to posttransplantation imatinib determines outcome in MRD+ Philadelphia-positive acute lymphoblastic leukemia (Ph+ ALL). *Blood*, v. 106, n. 2, p. 458-463, 2005.

WIEMELS, J.L.; et al. In utero origin of t(8;21) AML1-ETO translocations in childhood acute myeloid leukemia. *Blood*, v. 99, n. 10, p. 3801-3805, 2002.

WILKINSON, J.D.; et al. Cancer incidence among Hispanic children in the United States. *Revista Panamericana de Salude Publica*, v. 18, n. 1, p. 5-13, 2005.

WINICK, N.J.; et al. Treatment of CNS relapse in children with acute lymphoblastic leukemia: a pediatric oncology group study. *Journal of Clinical Oncology*, v. 11, n. 2, p. 271-278, 1993.

WORLD HEALTH ORGANIZATION (WHO). Preventing chronic diseases: a vital investment. Geneve: WHO, 2005.

YANADA, M.; et al. Myeloablative allogeneic hematopoietic stem cell transplantation for Philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic leukemia in adults: significant roles of total body irradiation and chronic graft-versus-host disease. *Bone Marrow Transplantation*, v. 36, n. 10, p. 867-872, 2005.

YEOH, E.J.; et al. Classification, subtype discovery, and prediction of outcome in pediatric acute lymphoblastic leukemia by gene expression profiling. *Cancer Cell*, v. 1, n. 2, p. 133-143, 2002.

YETGIN, S.; et al. Clinical importance of serum vascular endothelial and basic fibroblast growth factors in children with acute lymphoblastic leukemia. *Leukemia and Lymphoma*, v. 42, n. 1-2, p. 83-88, 2001.

ZANICHELLI, M.A.; COLTURATO, V.R.; SOBRINHO, J. Indications for hematopoietic stem cell transplantation in adults in acute lymphoblastic leukemia. *Revista Brasileira de Hematologia e Hemoterapia*, v. 32, suppl. 1, p. 54-60, 2010.

ZANROSSO, C.W.; et al. The role of methylenetetrahydrofolate reductase in acute lymphoblastic leukemia in a Brazilian mixed population. *Leukemia Research*, v. 30, n. 4, p. 477-481, 2005.

ZARIDZE, D. G. *Epidemiology of leukemias in children*. *Arkhiv Patologii*, v. 59, n. 5, p.65-70, 1997.

ANEXO
DECLARAÇÃO

Eu, **José Humberto de Lima Melo**, portador do documento de identidade RG N° 6792373, SDS/PE, CPF N° 055.195.624-07, aluno regularmente matriculado no curso de Pós- Graduação *Lato Sensu* em Hematologia e Hemoterapia Laboratorial, do programa de *Lato Sensu* da UNIP – UNIVERDIDADE PAULISTA, sob o N° HC101212 declaro a quem possa interessar e para todos os fins de direito, que:

1. Sou o legítimo autor da monografia cujo título é: “**Leucemia Linfóide Aguda**”, da qual esta declaração faz parte, em seus ANEXOS;
2. Respeitei a legislação vigente sobre direitos autorais, em especial, citando sempre as fontes as quais recorri para transcrever ou adaptar textos produzidos por terceiros, conforme as normas técnicas em vigor.

Declaro-me, ainda, ciente de que se for apurado a qualquer tempo qualquer falsidade quanto às declarações 1 e 2, acima, este meu trabalho monográfico poderá ser considerado NULO e, conseqüentemente, o certificado de conclusão de curso/diploma correspondente ao curso para o qual entreguei esta monografia será cancelado, podendo toda e qualquer informação a respeito desse fato vir a tornar-se de conhecimento público.

Por ser expressão da verdade, dato e assino a presente DECLARAÇÃO,

Em São Paulo, 10 de Janeiro de 2012.

Assinatura do (a) aluno (a)

Autenticação dessa assinatura,
pelo funcionário da
Secretaria da Pós- Graduação
Lato Sensu.