



HOSPITAL DE CLÍNICAS DE PORTO ALEGRE
PROGRAMA DE RESIDÊNCIA MÉDICA EM HEMATOLOGIA E HEMOTERAPIA

CAROLINA EXTERKOTTER WIGGERS

Avaliação do impacto dos protocolos baseados em pediatria na Leucemia Linfoblástica Aguda em uma população adulta no Hospital de Clínicas de Porto Alegre

Porto Alegre

2024

HOSPITAL DE CLÍNICAS DE PORTO ALEGRE

CAROLINA EXTERKOTTER WIGGERS

Avaliação do impacto dos protocolos baseados em pediatria na Leucemia Linfoblástica Aguda em uma população adulta no Hospital de Clínicas de Porto Alegre

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

Orientadora: Cláudia Caceres Astigarraga

Porto Alegre

2024

CIP - Catalogação na Publicação

Exterkotter Wiggers, Carolina

Avaliação do impacto dos protocolos baseados em pediatria na Leucemia Linfoblástica Aguda em uma população adulta no Hospital de Clínicas de Porto Alegre / Carolina Exterkotter Wiggers. -- 2024.

18 f.

Orientadora: Cláudia Caceres Astigarraga.

Trabalho de conclusão de curso (Especialização) -- Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Hospital de Clínicas de Porto Alegre, Programa de residência médica em hematologia e hemoterapia, Porto Alegre, BR-RS, 2024.

1. Leucemia linfoblástica aguda. 2. Protocolos de tratamento. 3. HyperCVAD. 4. Protocolos baseados em pediatria. I. Caceres Astigarraga, Cláudia, orient. II. Título.

Resumo

Introdução e justificativa: A leucemia linfoblástica aguda é mais comum em crianças, com um segundo pico de incidência acima dos 60 anos e melhores taxas de cura na faixa etária pediátrica em relação aos adultos. Por muito tempo o protocolo HyperCVAD foi considerado o *standard* no tratamento dos pacientes adultos, entretanto, na última década, os protocolos inspirados na pediatria estão ganhando espaço no tratamento desta população. Por isso, temos como objetivo principal avaliar o impacto desta mudança em nossa instituição. **Metodologia:** Foi realizado um estudo retrospectivo, com a análise de prontuários de pacientes acima de 16 anos tratados em primeira linha para LLA no período de 2010 a 2020. **Resultados:** 56 pacientes foram avaliados. 31 (55,3%) eram do sexo masculino, com mediana de idade no diagnóstico de 29,5 anos (IIQ 19,2-48,5). 26 pacientes receberam o protocolo *standard* HyperCVAD, com mediana de idade ao diagnóstico de 46 anos (IIQ 30-56 anos) e 30 foram tratados com protocolos inspirados na pediatria e apresentaram idade mediana de 20 anos (IIQ 18-34 anos). A mediana de sobrevida global em toda a população estudada foi de 55% em 2 anos, com mediana de 25 meses (IIQ 11-66); sendo 23 meses (IIQ 11-35) no grupo *standard* e 39 meses (IIQ 12-76) nos protocolos inspirados na pediatria. 28 pacientes tiveram recaída da doença, 14 por grupo de tratamento, (53% do grupo *standard* e 46% dos PIP). A mediana global de tempo para progressão da doença foi de 20 meses (IIQ 11-29), com 15 meses (IIQ 12-24) no primeiro grupo e 28 meses (11-38) no segundo. O menor tempo para a recaída nos pacientes que receberam o HyperCVAD foi estatisticamente significativo ($p = 0,019$) com impacto na sobrevida. **Conclusão:** Apesar do aumento da sobrevida global e do tempo livre de progressão com a terapia inspirada na pediatria nos últimos anos, a LLA no adulto continua a ser uma doença de mau prognóstico. Os resultados deste estudo corroboram com as evidências mundiais e estimulam a utilização de abordagens baseadas na pediatria para adolescentes e adultos em primeira linha de tratamento.

Palavras-chave: leucemia linfoblástica aguda, LLA, protocolos pediátricos, HyperCVAD, impacto, sobrevida global.

Lista de Abreviaturas e Siglas

LLA	Leucemia Linfoblástica Aguda
AAJ	Adolescentes e adultos jovens
DRM	Doença Residual Mínima
TCTH	Transplante de Células Tronco Hematopoéticas
PIP	Protocolos inspirados na pediatria
SG	Sobrevida global
TLP	Tempo livre de progressão
RC	Resposta completa
NCCN	National Comprehensive Cancer Network
SNC	Sistema nervoso central

Lista de Tabelas e Figuras

- Figura 1 Seleção da amostra.
- Tabela 1 Características dos pacientes conforme o protocolo utilizado.
- Figura 2 Curvas de sobrevida global nos pacientes com (a) presença do cromossomo *Philadelphia* e (b) acometimento de SNC no diagnóstico.
- Tabela 2 Avaliação da resposta e do desfecho do tratamento de primeira linha da LLA.
- Tabela 3 Reações adversas à asparaginase.
- Figura 3 Curva de Kaplan-Meier (a) Sobrevida global e (b) Tempo livre de progressão nos protocolos pediátricos e HyperCVAD.

Sumário

Introdução e Justificativa	7
Objetivos	8
Métodos	9
Resultados	11
Discussão	15
Considerações finais	16
Referências Bibliográficas	17

Introdução e Justificativa

A leucemia linfoblástica aguda (LLA) é mais comum em crianças, com um segundo pico de incidência acima dos 60 anos. Na faixa etária pediátrica as taxas de cura se aproximam dos 90%¹, já nos adultos é cerca de 40%^{2,3}. Isso acontece por dois principais motivos: a biologia da LLA e as diferentes formas de tratamento conforme a idade do paciente.

Sobre as diferenças biológicas da doença, sabe-se que com a progressão da idade há aumento dos fatores de alto risco com conseqüente piora dos desfechos em adultos. Como exemplos de marcadores de pior prognóstico em adultos temos: maior proporção de imunofenótipo de precursor de célula T e citogenética com menor frequência de hiperdiploidia, raros casos de *ETV6-RUNX1*, aumento da prevalência da t(9,22) e do *Ph-like*.^{4,5}

Em 1948, Sidney Farber mostrou os resultados das primeiras remissões na LLA da infância através de poliquimioterapia⁶, que foi confirmado por grupos como *Dana Farber Cancer Institute* (DFCI) e *Berlin-Frankfurt-Münster* (BFM). Após múltiplos estudos, sabemos que a terapia da LLA na infância envolve agentes chave como a asparaginase e o corticoide, a reindução/intensificação tardia, a terapia guiada pela doença residual mínima (DRM), a profilaxia de sistema nervoso central (SNC) mais precoce e indicações mais restritas de TCTH alogênico^{3,7}. Enquanto que o HyperCVAD⁸ - publicado em 1992 pelo MD Anderson Cancer Center e considerado até recentemente o *standard* para pacientes adultos -, envolve drogas semelhantes, mas com intensidade e frequência diferentes, com foco na mielossupressão com antraciclina e citarabina.

A partir disso, foi levantado o questionamento de utilizar terapias baseadas em pediatria na população adulta com o objetivo de aumentar a sobrevida. Um dos estudos clássicos, publicado em 2003⁹, compara adolescentes em regime pediátrico (FRALLE-93) e em regime adulto (LALA-94), com maior progressão no braço adulto (DFS 41% vs 67%). Outro, de 2008, com dados de 1988 a 2001, avaliou adolescentes de 16 a 20 anos e comparou os protocolos do CALGB e CCG, o último com doses cumulativas maiores de prednisona e asparaginase e melhores desfechos (Sobrevida global em 7 anos 67% vs 46%)¹⁰. E em 2019 o estudo IMPACT¹¹ reforçou esses achados, com a análise de 275 casos de LLA divididos pelo centro de tratamento e protocolo utilizado e, conforme o esperado, houve melhor resposta com os *trials* pediátricos aplicados em adultos jovens.

Baseado nesses resultados a recomendação atual é utilizar os regimes baseados em pediatria para os pacientes adolescentes e adultos jovens (AAJ). A idade limite ainda permanece controversa, mas estudos mostram a possibilidade de extensão de tal orientação até os 40 anos pela boa tolerância da terapia e melhores desfechos^{3,12}.

Visto essa mudança de paradigma no tratamento da LLA, temos como objetivo principal avaliar o impacto desta alteração na nossa população no período de 2010 a 2020.

Objetivos

Geral

Avaliar os desfechos, a sobrevida global e o tempo livre de progressão de doença, em adultos após o tratamento de primeira linha da Leucemia Linfoblástica Aguda com protocolos baseados em pediatria na última década no Hospital de Clínicas de Porto Alegre e comparar a uma população semelhante que recebeu o protocolo *standard* HyperCVAD.

Específicos

- Avaliar características epidemiológicas e biológicas da população de adultos com LLA tratados no HCPA de 2010 a 2020;
- Avaliar as características epidemiológicas e biológicas do grupo de pacientes tratados com protocolos inspirados em pediatria;
- Avaliar as características epidemiológicas e biológicas do grupo de pacientes tratados com terapia *standard* não inspirados em pediatria;
- Analisar se há associação de modificação dos protocolos utilizados e o desfecho dos pacientes (Sobrevida global, tempo livre de progressão de doença);
- Avaliar as intercorrências mais comuns dos protocolos quimioterápicos no grupo de pacientes tratados com protocolo inspirado em pediatria e do grupo de tratamento *standard*;

Métodos

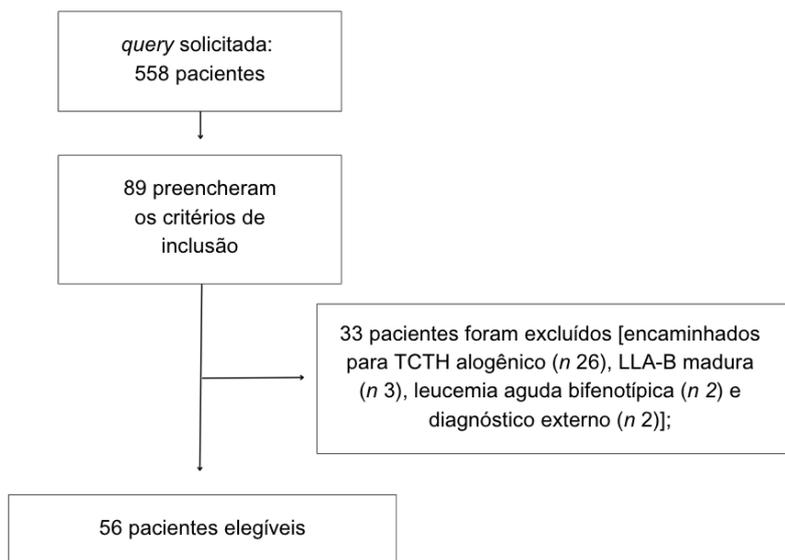
Aspectos éticos

O projeto foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa do Hospital de Clínicas de Porto Alegre com o número de parecer 5.932.956 e CAAE 66850522.2.0000.5327.

Seleção dos pacientes

Selecionamos os pacientes por uma *query* no banco de dados do sistema AGHUse através do CID 10 C91.0. A *query* inicial era composta por 558 pacientes, mas apenas 56 cumpriram os critérios exigidos e participaram do estudo (Figura 1). Os critérios de elegibilidade incluíram o diagnóstico de Leucemia Linfoblástica Aguda em primeira linha de tratamento, maiores de 16 anos, com início de tratamento entre janeiro de 2010 e dezembro de 2020. Foram excluídos os pacientes com LLA-B madura, leucemia aguda com fenótipo misto, pacientes com diagnóstico externo ou encaminhados ao HCPA apenas para o TCTH.

Figura 1. Seleção da amostra.



Desenho e fatores em estudo

Foi realizado uma análise retrospectiva dos prontuários no sistema AGHUse, com a coleta de dados referente aos 10 anos de acompanhamento do estudo e seguimento mínimo de 2 anos para o último paciente diagnosticado e incluído na pesquisa.

As variáveis analisadas foram:

- Epidemiologia: idade no diagnóstico, gênero, raça, IMC, comorbidades;

- Biologia: classificação imunofenotípica da LLA, análise molecular conforme o painel de mutações de LLA da instituição (ETV6-RUNX1, BCR-ABL1 p190 e p210, TCF3-PBX1, KMT2A/MLL-AF4), cariótipo, contagem de leucócitos totais ao diagnóstico, acometimento de SNC;

- Tratamento: corticossensibilidade, protocolo utilizado, reações adversas à asparaginase (fibrinogênio, BT e frações, transaminases, glicemia, trombose, hipertrigliceridemia e pancreatite), neutropenia febril e infecções documentadas, resposta após a indução, modificações no protocolo base, sobrevida global, sobrevida livre de progressão de doença, óbitos e fase do tratamento, causas de mortalidade.

Avaliação de sobrevida global

A análise de sobrevida foi realizada através da curva de Kaplan Meyer. Como o objetivo do estudo é avaliar o impacto da terapia de primeira linha com protocolos inspirados na pediatria em relação ao protocolo *standard*, definimos uma data de desfecho para os pacientes para o cálculo do tempo de sobrevida global. Esta data é referente à alta ambulatorial, óbito ou a realização de TCTH, visto que não temos o objetivo de avaliar a influência do transplante alogênico na sobrevida global.

Avaliação de resposta da doença após a indução

A avaliação de resposta após a indução nos protocolos pediátricos é feita, geralmente, após o bloco Indução IA e no HyperCVAD deve ser realizada nos D14 e 21 da indução⁸. Entretanto, por ser um estudo retrospectivo com base em dados de prontuário, a coleta dos dados para a avaliação de resposta foi referente a primeira coleta de medula óssea após o protocolo de indução, conforme a decisão da equipe assistente.

Os critérios de resposta foram baseados nas recomendações do NCCN. A resposta completa foi confirmada pela presença de remissão morfológica em medulograma associado a doença residual mínima negativa; a parcial foi considerada em casos de DRM positiva com medulograma em remissão morfológica; e doença refratária quando não apresenta nenhuma resposta com o tratamento instituído ou progressão da doença.

Análise estatística

O estudo foi observacional e retrospectivo. Conforme análise da normalidade, os dados estão apresentados mediana e intervalo interquartil (IIQ) (p25 - p75) ou *n* e percentual (%). As curvas de sobrevida global (SG) e tempo livre de progressão (TLP) foram realizadas por meio de curva de Kaplan Mayer. As correlações entre variáveis categóricas e SG/TLP foram realizadas através do teste exato de Fisher, considerando valor estatisticamente significativo quando $p < 0,05$. A análise multivariada foi realizada utilizando a regressão de Cox. As análises estatísticas foram feitas com o programa SPSS 22.0 (SPSS Inc., Chicago, IL, USA).

Resultados

População estudada e dados demográficos

Um total de 56 pacientes com Leucemia Linfoblástica Aguda foram avaliados retrospectivamente num período de 10 anos. 31 (55,3%) eram do sexo masculino, com mediana de idade no diagnóstico de 29,5 anos (IIQ 19,2-48,5), com mínima de 16 e máxima de 63 anos. 3 pacientes do grupo inspirado na pediatria tinham diagnóstico de Síndrome de Down, sem outras comorbidades significativas na população estudada. As características das populações conforme o protocolo de tratamento estão descritas na Tabela 1.

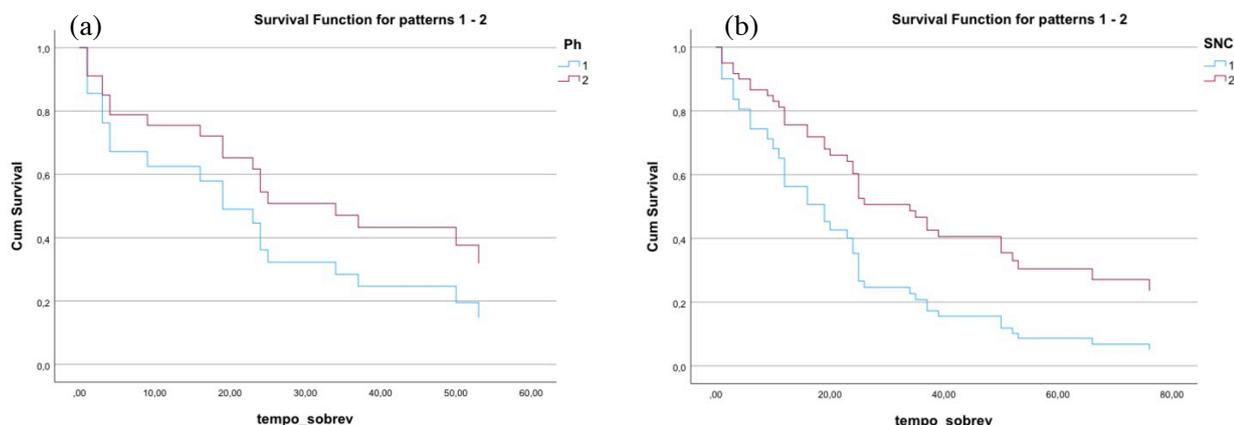
No hemograma inicial observou-se mediana de hemoglobina 7,8g/dL (IIQ 6,2-9,3), leucócitos totais 21.005 - máximo de 450.690 -, blastos 66% (IIQ 14-84), plaquetas 28.000 (IIQ 17.000-75.750) e LDH 753 U/L (IIQ 427-1.686).

A avaliação de medula óssea mostrou o predomínio de LLA-B Comum (76,8%), com contagem mediana de blastos em medulograma de 92%. A avaliação citogenética no grupo dos protocolos inspirados na pediatria foi: 12 pacientes com cariótipo normal, 10 com amostra inadequada/sem crescimento, 3 cariótipos complexos e 1 com inversão(11); no grupo *standard* tiveram 8 pacientes com amostra inadequada/sem crescimento, 4 cariótipos complexos, 1 com del(9), 1 hiperdiploidia, 2 hipodiploidia, 9 cariótipos normais e 1 com t(9;22)(q34;q11). Dentre os pacientes avaliados, apenas metade possuía a pesquisa do BCR-ABL1 p190 e p210, com 9 (16,1%) positivos, sendo que 7 possuíam mais de 40 anos no diagnóstico. 7 (12,5%) tinham acometimento de sistema nervoso central. Na Figura 2 estão dispostos os gráficos de sobrevida global nos pacientes *Ph* e SNC positivo; apesar da tendência de separação das curvas, a análise não comprovou associação estatística (p 0,286 e 0,109 respectivamente).

Tabela 1. Características dos pacientes conforme o protocolo utilizado.

Característica dos pacientes conforme o protocolo utilizado				
Protocolo (n)	HyperCVAD (26)	Ped Inspired (30)	Total (56)	p
Idade em anos - mediana (IIQ)	46,5 (30-56)	20 (18-34)	29,5 (19-48)	<0,001
Sexo masculino - n (%)	13 (50)	18 (60)	31 (55)	0,917
IMC - mediana (IIQ)	26,46 (22-31)	22,9 (19-26)	24,2 (20-27)	0,035
Linhagem acometida - n (%)				
B Comum	20 (76,9)	23 (76,6)	46 (76,8)	
Pré-B	3 (11,5)	1 (3,3)	4 (7,1)	
Pró-B	1 (3,8)	3 (10)	4 (7,1)	
T	2 (7,6)	3 (10)	5 (8,9)	
Ph+ - n/total avaliado	5/13	4/16	9/28	0,286
Acometimento de SNC - n/total avaliado	3/23	4/30	7/53	0,109
Blastos em medulograma % - mediana (IIQ)	90 (77-94)	93 (80-95)	92 (79-95)	
Hemograma inicial - mediana (IIQ)				
Hemoglobina	7,8 (6,2-9,1)	7,75 (5,8-9,3)	7,8 (6,2-9,3)	
Leucócitos totais	20.860 (2.897-37.650)	21005 (2.618-69.637)	21.005 (2.812-56.052)	0,105
Blastos em sangue periférico (%)	60 (13-81)	70 (23-87)	66 (14-84)	
Plaquetas	28.500 (12.750-83.000)	27.000 (19.500-73.250)	28.000 (17.000-75.750)	
LDH - mediana (IIQ)	725 (430-1.543)	909 (419-1.835)	753 (427-1.686)	0,611
Classificação de risco - n (%)				0,134
Baixo	5	1	6 (11,1)	
Intermediário	10	11	21 (37,5)	
Alto	11	16	27 (50)	

Figura 2. Curvas de sobrevida global nos pacientes com (a) presença do cromossomo *Philadelphia* e (b) acometimento de SNC no diagnóstico. Legenda: 1: sim; 2: não.



Protocolos estudados e respostas

Os pacientes foram classificados em dois grupos em relação ao protocolo realizado: HyperCVAD (*standard*) ou regimes baseados em pediatria. 26 pacientes receberam o primeiro esquema, com mediana de idade ao diagnóstico de 46 anos (IIQ 30-56 anos). O segundo grupo, composto pelos pacientes que receberam os protocolos inspirados na pediatria (PIP), englobou o GMALL, BFM, BRALL, St Judes, GRAALL e GBTLI, com idade mediana ao diagnóstico de 20 anos (IIQ 18-34 anos). Inibidores da tirosina-quinase foram somados ao protocolo escolhido em caso de presença do BCR-ABL1.

Em ambos os grupos há predomínio de classificação de alto risco, totalizando metade dos pacientes.

Quase um terço dos pacientes (28,5%) tiveram alguma modificação do tratamento descrita em prontuário; são elas: atrasos na quimioterapia por mielotoxicidade (n 4); reação alérgica à asparaginase com a suspensão do medicamento (n 2); troca do protocolo por recaída/refratariedade (n 4); atrasos por processos infecciosos, sendo um deles aspergilose (n 2); troca por hepatotoxicidade (n 1), trombose (n 1), má adesão (n 1) e redução de dose por baixo performance status do paciente (n 1). O valor de p não foi significativo em relação a sobrevida global (p 0,506).

33 pacientes (58,9%) atingiram resposta completa após a indução, 19 nos protocolos inspirados na pediatria e 14 no HyperCVAD. Não houve associação significativa entre os grupos e a chance de atingir a RC, mas os que não tiveram resposta completa foram associados a pior SG [p 0,013 (2,229 IC 95% 1,186-4,192)]. Dentre os outros pacientes, 17 apresentaram remissão morfológica mas mantiveram DRM positiva, 4 (7%) foram refratários à primeira linha e 2 não tiveram avaliação medular por óbito durante a indução.

Tabela 2. Avaliação da resposta e do desfecho do tratamento de primeira linha da LLA. O valor de *p* corresponde a análise estatística em relação aos grupos de tratamento e a sobrevida.

Avaliação da resposta após a indução e dos desfechos conforme o protocolo utilizado				
Protocolo (n)	HyperCVAD (26)	Ped Inspired (30)	Total (56)	<i>p</i>
Modificação de protocolo conhecida - n (%)	7 (30)	9 (30)	16 (28,5)	0,506
Resposta após a indução - n (%)				
Resposta completa	14 (53,8)	19 (63,3)	33 (58,9)	0,013
DRM+	7 (30)	10 (33)	17 (30)	0,007
Refratário	4 (15,3)	-	4 (7,1)	0,002
Sem avaliação	1 (3,8)	1 (3)	2 (3,5)	
Desfecho - n (%)				
Recaída	14 (53)	14 (46)	28 (50)	0,086
TCTH	2 (7)	8 (26)	10 (17)	
Óbito	20 (76)	21 (70)	41 (73)	0,763
Sobrevida global em meses - mediana (IIQ)	23 (11-35)	39 (12-76)	25 (11-66)	0,147
Tempo livre de progressão em meses - mediana (IIQ)	15 (12-24)	28 (11-38)	20 (11-29)	0,019

Reações adversas à asparaginase

Reações adversas à asparaginase	n 30 (%)
Hipofibrinogenemia	15 (50)
Hipertrigliceridemia	11/26 (19,6)
Hiperbilirrubinemia	2 (6,7)
Aumento de transaminases	6 (20)
Trombose	2 (6,7)
Reação alérgica	2 (6,7)
Pancreatite	1 (3,3)
Aumento de transaminases pela 6-MP	5 (16,7)

Tabela 3. Reações adversas à asparaginase

Os 30 pacientes dos protocolos pediátrico-like receberam ao menos uma dose de asparaginase. Destes, apenas 5 não tiveram nenhum efeito adverso ao medicamento. A alteração laboratorial mais frequente foi hipofibrinogenemia (50%). 2 pacientes apresentaram reação alérgica - uma anafilaxia - e ambos suspenderam o uso da medicação após o ocorrido. Tabela 3.

Complicações durante o tratamento

Ao longo do tratamento, 55 (98,2%) pacientes apresentaram episódio de neutropenia febril. Destes, 43 (76,8%) tiveram crescimento bacteriano em hemocultura e 19 (33,9%) confirmaram infecção fúngica invasiva. 18 (32,1%) apresentaram mucosite descrita em prontuário.

Desfecho

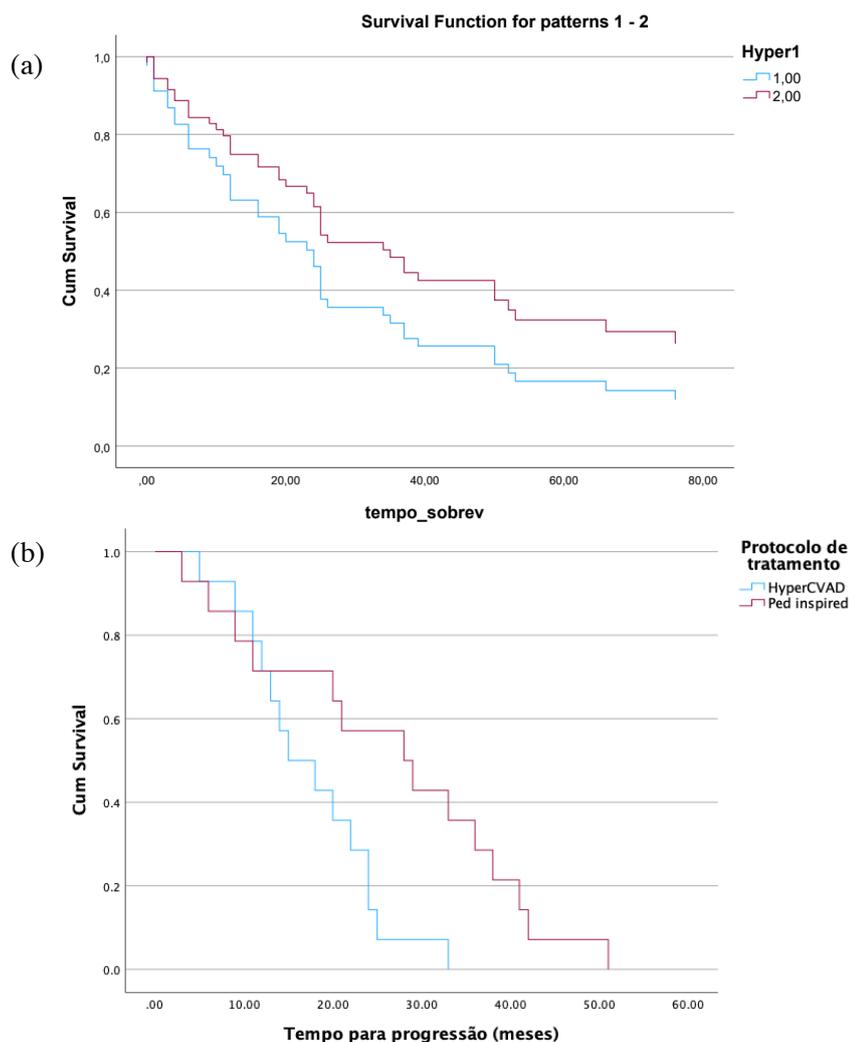
Do total de 56 pacientes, metade teve recaída da LLA, 10 (17,8%) fizeram TCTH Alogênico e 41 (73,2%) foram à óbito (Tabela 2).

A mediana de sobrevida global em toda a população estudada foi de 55% em 2 anos, com mediana de 25 meses (IIQ 11-66); sendo 23 meses (IIQ 11-35) no grupo *standard* e 39 meses (IIQ 12-76) nos protocolos inspirados na pediatria. As características sociodemográficas que mostraram associação significativa foram a idade [$p < 0,001$ (1,045 IC 95% 1,023-1,068)] e o IMC [p 0,035 (1,061 IC 95% 1,004-1,122)]. Figura 3.

28 pacientes confirmaram a recaída da LLA, 14 por grupo de tratamento, correspondente a 53% do grupo *standard* e 46% dos PIP. A mediana global de tempo para progressão da doença foi de 20 meses (IIQ 11-29), com 15 meses (IIQ 12-24) no primeiro grupo e 28 meses (11-38) no segundo. O menor tempo para a recaída nos pacientes que receberam o HyperCVAD foi estatisticamente significativo em análise multivariada (p 0,019) com impacto na sobrevida (Figura 3). Foram utilizados os seguintes protocolos de resgate: IDA-FLAG, Dauno-FLAG, BFM-85, radioterapia, Blinatumomab, St Judes, Fludarabina e ciclofosfamida, HyperCVAD e a associação de dasatinibe, vincristina e dexametasona.

Até o dia de hoje, 41 (73%) pacientes foram à óbito. 5 faleceram durante a indução, 2 na consolidação, 5 foram encaminhados para cuidados paliativos e os demais faleceram em protocolo de resgate. A principal causa de morte foi infecção não controlada/sepsis (n 29), seguido por progressão da LLA (n 5), COVID (n 2), eventos hemorrágicos - alveolar e SNC - (n 2), evento neurológico (n 1), insuficiência hepática aguda (n 1) e LMA secundária e refratária pós TCTH (n 1).

Figura 3. Curva de Kaplan-Meier - (a) Sobrevida global e (b) Tempo livre de progressão nos protocolos pediátricos e HyperCVAD. Legenda: 1: HyperCVAD; 2: PIP



Discussão

A Leucemia Linfoblástica Aguda em adultos e adolescentes continua a ser um desafio, especialmente em relação a escolha do protocolo de tratamento. Sabemos que historicamente o protocolo HyperCVAD era considerado o *standard*⁸, mas nos últimos 10 anos há maior evidência para o uso de regimes inspirados na pediatria para pacientes de até 40 anos¹¹.

Nesta análise retrospectiva, separamos os pacientes em dois grupos: os que receberam o protocolo *standard* e os que utilizaram como base os regimes pediátricos. As duas coortes foram semelhantes em relação a epidemiologia e a biologia da doença, com exceção da mediana de idade e da prevalência do cromossomo *Ph*. Vimos uma maior mediana de idade no primeiro grupo, o que corrobora com o fato de que ainda há pouca evidência sobre a tolerabilidade dos pacientes mais velhos com a quimioterapia intensiva da pediatria⁴. Observamos, também, um aumento do cromossomo *Philadelphia* com o passar dos anos, conforme o descrito na literatura^{4,5,10}. A menor idade ao diagnóstico foi associada a melhor sobrevida global, entretanto a positividade do BCR-ABL1, apesar de mostrar uma tendência a piores desfechos, não teve poder estatístico. Isso pode se justificar pela baixa quantidade de pacientes que tiveram acesso ao exame no diagnóstico.

Em relação a sobrevida global dos grupos, houve uma propensão a melhores resultados nos pacientes tratados com os protocolos pediátricos, mas sem diferença estatística. Isso pode ser atribuído à baixa quantidade de pacientes incluídos na pesquisa, devido a baixa incidência da LLA e por ser um estudo unicêntrico. Ao avaliar esse mesmo desfecho em toda a população, encontramos 55% de sobrevida global em 2 anos, semelhante a uma comparação histórica com o nosso próprio serviço¹³ e com outro estudo paranaense publicado em 2021¹⁴, com tempo de acompanhamento mais longo, mas mediana semelhante (20 meses). Como vimos, esses números são comparáveis a outros brasileiros, entretanto os resultados em países de primeiro mundo ainda é maior. Por exemplo, o estudo italiano GIMEMA LAL-1308¹⁵ que confirmou uma sobrevida global de 72% em 2 anos, melhor que o anterior do mesmo grupo¹⁶. Essa discrepância pode ser explicada pela falta de recursos em hospitais públicos e por diferenças econômicas e sociais da população que podem interferir na aderência dos pacientes em nível ambulatorial.

A taxa de resposta global (remissão morfológica) encontrada foi de aproximadamente 90%, com resposta completa (remissão morfológica e DRM negativa) em cerca de 58%, ligeiramente superior no braço dos PIP. Assim como o esperado, a ausência de resposta completa após a indução foi associado a piores desfechos. Novamente, com taxas equivalentes ao outro estudo brasileiro feito no Paraná¹⁴ -, tanto em relação à taxa de resposta quanto à sobrevida global, mas com maiores taxas de negatização de DRM em nosso estudo.

Já foi mostrado previamente¹⁷ que a maioria dos pacientes com LLA recai nos primeiros dois anos após o diagnóstico, condizente com o nosso achado (mediana global 20 meses). Ao avaliar os subgrupos, o HyperCVAD apresentou maior incidência de recaída e progressão mais rápida da doença (15 meses). Assim como em nossa análise, evidências da Ásia mostram preferência pelos PIP em relação ao protocolo *standard* por piores desfechos na segunda população, com SG em 3 anos de 72% vs 48%¹⁸. Todavia, nem todos os

investigadores chegaram nesta mesma conclusão. Originado nos Estados Unidos⁸, o HyperCVAD ainda é muito usado na América do Norte e uma publicação recente do grupo fundador (MD Anderson)¹⁹ questiona a mudança de terapia para protocolos baseados na pediatria, já que tiveram a mesma sobrevida nos dois braços (60%), com maior duração de resposta e seguimento no *standard* (DR 55% vs 53%). Porém, nesta pesquisa recrutaram apenas menores de 40 anos e os pacientes CD20+ do protocolo padrão receberam doses extras de rituximab ou ofatumumab, o que pode interferir nos resultados. Independentemente da idade da administração do protocolo em questão, devemos considerar também os maiores riscos de complicações no HyperCVAD como infertilidade, mielodisplasia e segunda neoplasia maligna²⁰; tais complicações não foram avaliadas em nosso estudo.

Embora a preferência pelos protocolos pediátricos já esteja estabelecida na literatura, a idade limite para o seu uso ainda é um assunto controverso. Em nosso serviço há uma tendência para utilizá-los até os 40 anos de idade, conforme a recomendação da NCCN²¹. Uma publicação da Arábia Saudita excedeu o limite superior dos PIP para 55 anos e teve resultados satisfatórios, com melhor sobrevida e boa tolerabilidade da asparaginase com ajuste de dose a partir de 40 anos²². Além disso, recentemente, o grupo GRALL²³ publicou resultados que desencorajam o uso de PIP acima dos 55 anos após uma comparação da dose padrão de ciclofosfamida (750mg/m²) com dose reduzida (300mg/m²), sem impacto em sobrevida, mas com benefício na dose ajustada com o avançar da idade. Juntos, esses resultados podem sugerir os 55 anos como limite superior para a estratégia baseada na pediatria, visto que a partir desta podemos encontrar maiores toxicidades e má tolerância ao tratamento²²⁻²⁴.

Há outros fatores que podem estar relacionados aos diferentes desfechos entre as populações pediátricas e adultas. O IMPACT¹¹ indagou alguns deles: a atenção aos detalhes, a intensificação de dose, o cronograma rigoroso da pediatria e a influência do centro de tratamento. Em nossa avaliação, cerca de um terço dos pacientes apresentaram alguma modificação do protocolo registrada em prontuário, mas julgamos esse número subdiagnosticado, já que atuamos em um sistema de saúde pública com restrição de leitos, o que pode atrasar a internação para quimioterapia programada. Quanto ao centro de tratamento (adulto ou pediátrico), não podemos formular hipóteses visto que os pacientes foram tratados pela mesma equipe.

Considero a principal limitação deste estudo o número de pacientes, devido à baixa incidência da LLA em adultos e por ser um estudo unicêntrico. Além disso, o caráter retrospectivo do estudo, a falta de alguns dados em prontuário e a escassez de dados sobre a biologia da doença nos mais antigos por falta de acesso a alguns exames moleculares e citogenéticos no momento do diagnóstico.

Considerações finais

Apesar do aumento da sobrevida global e do tempo livre de progressão com a terapia inspirada na pediatria nos últimos anos, a LLA no adulto continua a ser uma doença de mau prognóstico com diferenças em relação à LLA da criança que interferem significativamente nos desfechos. Os resultados deste estudo corroboram com as evidências mundiais e estimulam a utilização de abordagens baseadas na pediatria para adolescentes e adultos em primeira linha de tratamento.

Referências Bibliográficas

1. Hunger SP, Lu X, Devidas M, *et al.* Improved survival for children and adolescents with acute lymphoblastic leukemia between 1990 and 2005: a report of the children's oncology group. *J Clin Oncol.* 2012;30:1663-1669.
2. Trama A; EUROCORE-5 Working Group. Survival of European adolescents and young adults diagnosed with cancer in 2000-07: population-based data from EUROCORE-5. *Lancet Oncol.* 2016;17(7):896-906.
3. Brown, P. A., *et al.* Acute Lymphoblastic Leukemia, Version 2.2021. *J Natl Compr Canc Netw.* 2021; 19(9): 1079-1109.
4. Boissel N, Baruchel A. Acute lymphoblastic leukemia in adolescent and young adults: treat as adults or as children? *Blood.* 2018. 132(4):351-361.
5. Mauer AM. Adult and childhood acute lymphocytic leukemia are the different diseases?. *Am J of Hematology.* 1993; 42:127-131.
6. Temporary Remissions in Acute Leukemia in Children Produced by Folic Acid Antagonist, 4-Aminopteroyl-Glutamic Acid (Aminopterin). *NEJM.* 1948; 238(23):787-93.
7. Kansagra A, Dahiya S, Litzow M. Continuing challenges and current issues in acute lymphoblastic leukemia. *Leukemia & Lymphoma.* 2018;59(3):526-541.
8. Hagop M, *et al.* Results of treatment with HyperCVAD, a dose intensive regimen, in adult acute lymphocytic leukemia. *Journal of clinical oncology.* 2000. 18:547-561.
9. Boissel N, *et al.* Should adolescents with acute lymphoblastic leukemia be treated as old children or young adults? Comparison of the french FRALLE-93 and LALA-94 trials. *Journal of clinical oncology.* 2003. 5:774-780.
10. Stock W, La M, Sanford B, Bloomfield CD, Vardiman JW, Gaynon P, Larson RA, Nachman J. What determines the outcomes for adolescents and young adults with acute lymphoblastic leukemia treated on cooperative group protocols? A comparison of Children's Cancer Group and Cancer and Leukemia Group B studies. *Blood.* 2008; 112(5): 1646-1654.
11. Gupta S, Pole JD, Baxter NN, Sutradhar R, Lau C, Nagamuthu C, Nathan PC. The effect of adopting pediatric protocols in adolescents and young adults with acute lymphoblastic leukemia in pediatric vs adult centers: An IMPACT Cohort study. *Cancer Medicine.* 2019;8:2095-2103.
12. Stock W, Luger SM, Advani AS, Yin J, Harvey RC, Millighan CG, *et al.* A pediatric regimen for older adolescents and young adults with acute lymphoblastic leukemia: results of CALGB 10403. *Blood.* 2019; 133(14):1548-1559.
13. Fogliatto L., *et al.* Outcome of treatment in adult acute lymphoblastic leukemia in southern brasil using a modified german multicenter acute lymphoblastic leukemia protocol. *Acta haematologica.* 2002;107:203-207
14. M.P.d.Q. Neto *et al.*, Survival benefit of pediatric-based regimen for adults with acute lymphoblastic leukemia: A single- center retrospective cohort, *Hematology, Transfusion and Cell Therapy* (2021), <https://doi.org/10.1016/j.htct.2021.08.016>
15. Testi AM, *et al.* Adolescent and young adult acute lymphoblastic leukemia. Final results of the phase II pediatric-like GIMEMA LAL-1308 trial. *Am J Hematol.* 2021;96:292-301.

16. Vitale A, Guarini A, Ariola C, *et al.* Adult T-cell acute lymphoblastic leukemia: biologic profile at presentation and correlation with response to induction treatment in patients enrolled in the GIMEMA LAL 0496 protocol. *Blood*. 2006;107:473-479.
17. Fielding AK, *et al.* Outcome of 609 adults after relapse of acute lymphoblastic leukemia (ALL): an MRC UKALL12/ECOG 2993 study. *Blood* (2007); 109 (3)
18. Alabdulwahaba AS, *et al.* The Dana Farber consortium protocol (DFCP) vs. classic Hyper-CVAD for treatment of acute lymphoblastic leukemia in patients < 50 Y. Single institution experience. *Leukemia research*. 2017; 58-62
19. Rytting ME, *et al.* Final results of a single institution experience with a pediatricbased regimen, the augmented Berlin–Frankfurt–Münster, in adolescents and young adults with acute lymphoblastic leukemia, and comparison to the hyper-CVAD regimen. *Am J Hematol*. 2016; 91(8)
20. Siegel SE, *et al.* Treatment of young adults with Philadelphia-negative acute lymphoblastic leukemia and lymphoblastic lymphoma: HyperCVAD vs. pediatric-inspired regimens. *Am J Hematol*. 2018;93:1254–1266.
21. NCCN Guidelines Version 3.2023 Acute Lymphoblastic Leukemia. (2023).
22. Hanbali A, *et al.* Improved survival in adolescents and young adults (AYA) patients aged 14–55 years with acute lymphoblastic leukemia using pediatric-inspired protocol – a retrospective analysis of a real-world experience in 79 of patients treated at a national tertiary care referral center. *Leukemia Research Reports* 16 (2021) 100270
23. Huguet F., *et al.* The Upper Age Limit for a Pediatric-Inspired Therapy in Younger Adults with Ph-Negative Acute Lymphoblastic Leukemia (ALL)? Analysis of the Graall-2005 Study (Abstract). *Blood* (2016) 128 (22) : 762.
24. DeAngelo DJ, *et al.* Long-term outcome of a pediatric-inspired regimen used for adults aged 18–50 years with newly diagnosed acute lymphoblastic leukemia. *Leukemia* (2015) 29, 526–534.