

**CENTRO UNIVERSITÁRIO LUSÍADA - UNILUS
CURSO DE BIOMEDICINA**

INGRIDI VILAÇA DE SÃO LEÃO

**ESTUDO DAS ALTERAÇÕES GENÉTICAS DE RECORRÊNCIA E O
IMPACTO NO PROGNÓSTICO DE PACIENTES PEDIÁTRICOS COM
LEUCEMIA LINFOBLÁSTICA AGUDA.**

**SANTOS (SP)
2023**

INGRIDI VILAÇA DE SÃO LEÃO

**ESTUDO DAS ALTERAÇÕES GENÉTICAS DE RECORRÊNCIA E O
IMPACTO NO PROGNÓSTICO DE PACIENTES PEDIÁTRICOS COM
LEUCEMIA LINFOBLÁSTICA AGUDA.**

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado ao curso de Biomedicina do Centro Universitário Lusíada para a obtenção do título de Biomédica, sob a orientação do Professor Me. Thiago de Arruda Souza.

**SANTOS
2023**

INGRIDI VILAÇA DE SÃO LEÃO

**ESTUDO DAS ALTERAÇÕES GENÉTICAS DE RECORRÊNCIA E O
IMPACTO NO PROGNÓSTICO DE PACIENTES PEDIÁTRICOS COM
LEUCEMIA LINFOBLÁSTICA AGUDA.**

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado ao curso de Biomedicina do Centro Universitário Lusíada para a obtenção do título de Biomédica, sob a orientação do Professor Me. Thiago de Arruda Souza.

DATA: 21/11/2023

Professor Me. Thiago de Arruda Souza

Professora Me. Eliana Cláudia Perroud Morato Ferreira

Professor Me. Edgar Matias Bach Hi

**SANTOS
2023**

AGRADECIMENTOS

Gostaria de expressar minha gratidão a Deus, cuja presença constante e orientação me conduziram por caminhos inimagináveis. Sou profundamente grata por Sua vontade perfeita e benevolente, que me levou a conquistas que jamais ousaria sonhar.

Aos meus pais, agradeço do fundo do coração por seu apoio inabalável ao longo de todas as fases da minha vida. Sua presença constante e amor me moldaram e me incentivaram a me tornar a minha melhor versão.

Aos meus queridos avós, cujo incentivo e o gesto simbólico de comprar meu primeiro jaleco de biomédica foram fundamentais, quero expressar minha profunda gratidão. Seus gestos de amor e carinho sempre serão lembrados.

Aos meus queridos tios, tias, primos e primas. Suas palavras de incentivo e apoio constante tornaram essa jornada ainda mais significativa.

Aos incríveis amigos e líderes da Igreja Batista Peniel Galpão 54, minha gratidão transcende palavras. Suas orações constantes, risos contagiantes e abraços acolhedores me sustentaram nos momentos de necessidade. Vocês são verdadeiros presentes na minha jornada.

Aos amigos de sala, que tornaram esses quatro anos memoráveis com suas alegrias, risadas e apoio mútuo, quero agradecer por fazerem parte dessa jornada inesquecível.

Meu orientador merece uma gratidão especial. Juntos, enfrentamos desafios e superamos obstáculos para tornar este trabalho incrível. Sua orientação e comprometimento foram inestimáveis para o meu crescimento acadêmico.

Por último, mas definitivamente não menos importante, gostaria de agradecer a mim mesma por mais essa vitória em minha jornada. Graças a Deus, cheguei a este ponto e estou ansiosa para o que o futuro reserva.

EPÍGRAFE

**“Olhe sempre para frente; mantenha os olhos fixos no que está diante de você.
Estabeleça um caminho reto para seus pés; permaneça na estrada segura.”**

Provérbios 4:25,26

RESUMO

A Leucemia Linfoblástica Aguda (LLA) é uma neoplasia decorrente de anormalidade genética em uma célula progenitora linfóide na medula óssea resultando em acúmulo de blastos acima de 20%. A maior incidência ocorre em crianças com menos de 5 anos e apresenta prognóstico variável, entre eles, a idade e a leucometria ao diagnóstico, além das alterações genéticas de recorrência descritas pela OMS. O objetivo principal foi analisar o impacto das alterações genéticas recorrentes no prognóstico em crianças com LLA. Foi realizada revisão bibliográfica em bases como PubMed e LILACS, usando o acrônimo P.I.C.O. para os estudos prospectivos. Foi possível identificar através da análise dos trabalhos científicos que a alteração genética de recorrência que mostra melhor prognóstico foi a hiperdiploidia e a de pior, quando há presença do gene de mutação *TCF3::HLF*. Este estudo contribuiu para ampliar o conhecimento diagnóstico, prognóstico e o tratamento da LLA pediátrica ao compreender as alterações genéticas recorrentes que ocorrem em diferentes casos, mostrando a necessidade de uma abordagem multidisciplinar personalizada a cada paciente, otimizando as chances de remissão completa e cura.

Palavras chave: Leucemia linfoblástica aguda (LLA), alterações genéticas de recorrência, prognóstico e pacientes pediátricos.

ABSTRACT

Acute Lymphoblastic Leukemia (ALL) is a neoplasm resulting from a genetic abnormality in a lymphoid progenitor cell in the bone marrow, resulting in an accumulation of blasts above 20%. The highest incidence occurs in children under 5 years of age and has a variable prognosis, including age and leukometry at diagnosis, as well as the genetic alterations of recurrence described by the OMS. The main objective was to analyze the impact of recurrent genetic alterations on the prognosis of children with ALL. A bibliographic review was carried out in databases such as PubMed and LILACS, using the acronym P.I.C.O. for prospective studies. It was possible to identify through the analysis of scientific papers that the genetic alteration of recurrence that shows the best prognosis is hyperdiploidy and the worst is when there is the presence of the *TCF3::HLF* gene mutation. This study has contributed to expanding knowledge of the diagnosis, prognosis and treatment of paediatric ALL by understanding the recurrent genetic alterations that occur in different cases, showing the need for a multidisciplinary approach tailored to each patient, optimizing the chances of complete remission and cure.

Key words: Acute lymphoblastic leukemia (ALL), genetic alterations of recurrence, prognosis and pediatric patients.

LISTA DE TABELAS

TABELA 1 - As alterações genéticas de recorrência e suas prevalências em células neoplásicas da LLA pediátrica	23
TABELA 2 - Correlação das alterações genéticas de recorrência e o prognóstico.....	24

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

BFM - Berlim-Frankfurt-Münster.

DRM - Doença Residual Mínima.

FISH - Hibridização *in situ* por fluorescência.

GBTLI - Grupo Brasileiro de Tratamento da Leucemia Infantil.

INCA - Instituto Nacional do Câncer.

IL3 - Interleucina-3.

LLA - Leucemia Linfoblástica Aguda.

LLA-B - Leucemia Linfoblástica Aguda de células B.

LLM - Leucemia Linhagem Mista.

LMA - Leucemia Mieloide Aguda.

NCI - *National Cancer Institute*.

OMS - Organização Mundial da Saúde.

PCR - Reação em Cadeia da Polimerase.

Ph + - Cromossomo Filadélfia positiva.

RT-qPCR - Reação em cadeia da polimerase de transcrição reversa quantitativa em tempo real.

SG - Sobrevida Global.

SLD - Sobrevida Livre da Doença.

UFC-L - Células-tronco Linfóides Precoces.

SUMÁRIO

RESUMO

1. INTRODUÇÃO.....	11
2. OBJETIVO.....	12
3. METODOLOGIA.....	13
4. LEUCEMIAS.....	14
5. LEUCEMIA LINFOBLASTICA AGUDA	16
5.1 ALTERAÇÕES GENÉTICAS DE RECORRÊNCIA	19
6. RESULTADOS E DISCUSSÃO	23
7. CONSIDERAÇÕES FINAIS.....	28
REFERÊNCIAS	29

1. INTRODUÇÃO

A leucemia linfoblástica aguda (LLA) é uma neoplasia que afeta as células progenitoras da medula óssea, que habitualmente dão origem aos linfócitos, tornando-se neoplásicas e com o tempo elas substituem as células saudáveis afetando a produção de glóbulos vermelhos, glóbulos brancos e plaquetas. Como consequência, desenvolve-se anemia, suscetibilidades a infecções e hemorragias (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2022).

A LLA representa 26,8% dos cânceres infantis e 78,6% de todas as leucemias pediátricas. É mais comum no sexo masculino, na razão de sexos de 1:3, e boa parte ocorre entre 2 e 9 anos de idade. O risco de desenvolver LLA é maior em crianças com menos de 5 anos de idade e a incidência é de 1 em 1.000. O risco regride lentamente até meados dos 20 anos e começa a aumentar lentamente após os 50 anos (KAATSCH, 2010).

De acordo com estudo que visou analisar as taxas de sobrevida da leucemia linfoblástica aguda na infância no Município de São Paulo, Brasil, no período de 1997 a 2013, mostrou a taxa de mortalidade foi de 9,0 óbitos por 1 milhão e a probabilidade geral de sobrevida por leucemia linfoblástica aguda em crianças de até 60 meses foi de 68% (SILVA; MARIA, 2020). Ainda, segundo a *American Cancer Society* estima que para 2023 serão vistos cerca de 6.540 novos casos de LLA em crianças e adultos e cerca de 1.390 mortes. Apesar dos avanços significativos no tratamento da LLA nas últimas décadas, incluindo o desenvolvimento de protocolos terapêuticos intensivos e aprimoramentos na terapia de suporte impactando no prognóstico, ainda sim, a doença é responsável por um número significativo de mortes infantis em todo o mundo (AMERICAN CANCER SOCIETY, 2023).

Uma das dificuldades encontrada no tratamento da LLA em crianças são as múltiplas formas da doença, que levam pacientes a apresentarem prognósticos variáveis, como a morte precoce em alguns casos e a cura em outros. Além das questões clínicas do paciente, variações genéticas e moleculares diferentes nas células neoplásicas podem afetar a condução terapêutica e por consequência a sobrevida global (JĘDRASZEK et al., 2022).

2. OBJETIVO

Apresentar as alterações genéticas de recorrência nas células neoplásicas da LLA em crianças e sua prevalência, segundo classificação da Organização Mundial de Saúde (OMS), 2022.

Compreender como essas alterações adicionadas a outros fatores afetam o prognóstico dos pacientes.

Correlacionar as alterações genéticas de recorrência com a sobrevida global ou sobrevida livre da doença do paciente pediátrico com LLA.

3. METODOLOGIA

Trata-se de uma revisão da literatura que tem como pergunta alvo: quais principais alterações genéticas de recorrência e como elas impactam no prognóstico de pacientes pediátricos diagnosticados com Leucemia Linfoblástica aguda?

Para realização deste trabalho foram realizadas pesquisas na base de dados eletrônicas primária como PubMed e LILACS.

Para os trabalhos prospectivos, os critérios de inclusão de artigos foram baseados no método de busca utilizando o acrônimo P.I.C.O. (onde o P corresponde ao paciente ou população, I de intervenção ou indicador, C de comparação ou controle, e O de "outcome" ou desfecho), cujos descritores ou palavras-chave, serão definidos na interface MeSH Terms - Pubmed e LILACS. Os componentes do PICO, bem como os operadores booleanos, ficaram assim distribuídos:

P: ("Leukemia, Lymphocytic, Acute, Pediatric"[Mesh]) AND

I: ("Genetic alteration"[Mesh]) AND

C: ("Sequencial genes"[Mesh]) AND

O: ("Prognosis"[Mesh])

Ao utilizá-los na plataforma de pesquisa Pubmed, foram encontrados 13 artigos, os quais podem ser acessados neste link:

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/?term=%28%28%28Leukemia%2C+Lymphoblastic%2C+Acute+and+mutation%29+AND+%28sequential+gene%29%29+AND+%28Prognosis%29%29+AND+%28genetic+alteration%29&sort=>

4. LEUCEMIAS

As leucemias são um grupo de neoplasias que afetam a produção de células sanguíneas. Elas são caracterizadas pela proliferação descontrolada de um clone de célula com anormalidade no genoma, levando ao acúmulo na medula óssea e interferindo na produção normal. Existem vários tipos de leucemias, sendo divididas em: categoria, classe, tipo e subtipo. Levando em conta se são de origem aguda, caracterizada pela rápida progressão da doença, com acúmulo de células imaturas (blastos) na medula óssea ou crônica, que é caracterizada pela presença de células malignas maduras, mas anômalas, que se multiplicam lentamente. Podem ser classificadas também de acordo com sua linhagem celular: mielóides ou linfóides. Conhecer o tipo específico de leucemia possibilita o monitoramento global da doença e apuração dos aspectos da causa, a prever melhor o prognóstico individual do paciente e selecionar a terapia adequada para assim ter chances de mortalidade reduzidas (AMERICAN CANCER SOCIETY, 2014).

O Instituto Nacional do Câncer (INCA) estima que mundialmente, em 2020, foram vistos 475 mil casos de leucemia, o que equivale a 2,5% de todos os tipos de cânceres. Entre os homens, foram 270 mil casos novos, correspondendo ao risco estimado de 6,30 casos por 100 mil homens. Entre as mulheres, foram 205 mil casos de leucemia ou 4,50 casos a cada 100 mil mulheres (MINISTÉRIO DA SAÚDE | INSTITUTO NACIONAL DE CÂNCER, 2022).

O seu diagnóstico envolve uma abordagem multifacetada, integrando exames clínicos e laboratoriais para determinar o tipo específico da doença. Entre os sintomas clínicos são encontrados sintomas como: febre, sensação de fraqueza e fadiga persistente, perda de apetite, perda de peso inexplicável, sangramentos, dificuldade para respirar, petéquias (causada pelos sangramentos), anemia, sudorese noturna, inchaço dos gânglios linfáticos, dor nos ossos ou nas juntas e infecções recorrentes. Dentre os exames, o hemograma é um deles e que permite avaliar e determinar contagem diferencial de leucócitos, que é crucial para identificar alterações no número e na proporção de células imaturas. Um aumento excessivo de blastos circulantes é sugestivo de leucemia aguda, enquanto uma contagem anormal de linfócitos ou granulócitos maduros pode indicar uma leucemia crônica. Análises de imunofenotipagem são realizadas a fim de se determinar o tipo celular envolvido, o

que contribui com a conduta terapêutica. Em seguida são realizados estudos citogenéticos e moleculares. A citogenética estuda as alterações cromossômicas presentes nas células leucêmicas, identificando anomalias específicas que auxiliam na classificação e prognóstico da leucemia. Enquanto a análise molecular complementa o diagnóstico citogenético, identifica mutações genéticas específicas que podem estar associadas ao desenvolvimento da leucemia. A técnica de reação em cadeia da polimerase (RT-PCR) é frequentemente utilizada para detectar alterações genéticas específicas (HAMERSCHLAK, 2008).

5. LEUCEMIA LINFOBLÁSTICA AGUDA

A LLA, caracterizada pela proliferação clonal atípica das células-tronco linfóides precoces ou células progenitoras (UFC-L) e pela diminuição das células hematopoiéticas saudáveis na medula. É o subtipo mais prevalente de leucemia com uma incidência em rápido crescimento em todo o mundo. É a neoplasia mais comum em pacientes pediátricos. Uma hipótese é que durante os primeiros três anos de vida, o sistema imunológico da criança está passando por um processo de amadurecimento, o que significa que alguns clones de progenitores linfóides podem sofrer danos e sofrer mutações ou o tempo de vulnerabilidade a infecções pode ser uma das questões que explica o período de maior prevalência estimado para o desenvolvimento da LLA situa-se entre 2 e 4 anos. A neoplasia pode ser evitada se a inflamação crônica for controlada, desde que haja uma ativação adequada do sistema imunológico. No entanto, fontes adicionais de inflamação podem desencadear eventos secundários, especialmente devido ao contato frequente com vários microrganismos, poluentes ambientais, dieta e microbiota, que podem agir como fatores desencadeantes, o que é observado em países de baixa e média renda (MENG LV et al., 2022).

Nos Estados Unidos, dados disponibilizados pela *National Cancer Institute* (NHI) estimam que para o ano de 2023 terão 59.610 novos casos entre crianças e adultos e 23.710 mortes. Relatou também que entre os anos de 2013 a 2019 a sobrevivência relativa, que expõe uma estimativa da porcentagem de pacientes que seriam esperados para sobreviver aos efeitos da neoplasia, foi de 66,7% dos casos (NATIONAL CANCER INSTITUTE, 2018). Enquanto no Brasil o Laboratório Oswaldo Cruz estimou 4500 novos casos por ano, sendo que metade desses acomete menores de 19 anos, com prevalência aos 5 anos de idade (Laboratório Oswaldo Cruz, 2023).

Quanto ao diagnóstico, o hemograma normalmente apresenta leucocitose com presença de blastos superiores a 20%, hemoglobina baixa, plaquetopenia e neutropenia. A linhagem celular acometida é esclarecida pela imunofenotipagem, podendo ser linfóide B ou T. Os antígenos mais comumente usados para a identificação de leucemia linfoblástica de células B são: CD20, CD22, CD19 ou citoplasmáticos CD79a, enquanto para leucemia de linhagem T são CD3 de superfície e citoplasmático e CD7. Como critério de exclusão de linhagem mieloide espera-se a

ausência dos antígenos CD33, CD14 ou CD13 e MPO. Paralelamente, a busca por alterações citogenéticas é realizada rotineiramente para detectar anormalidades recorrentes e também alterações associadas, através do cariótipo e da técnica de hibridização *in situ* por fluorescência (FISH). Além dos exames citogenéticos, estudos da última década destacaram a importância das abordagens de sequenciamento de próxima geração para identificar rearranjos genéticos críticos e variação estrutural do DNA usando o sequenciamento como Reação em cadeia da polimerase de transcrição reversa quantitativa em tempo real (RT-qPCR) e estratégias de PCR digital. Para finalizar a pesquisa do diagnóstico é importante o uso das diversas técnicas, que se complementam para um melhor resultado (JUÁREZ-AVENDAÑO et al., 2021).

O objetivo primário do tratamento de indução é alcançar a remissão completa, que é caracterizada pelos seguintes critérios: menos de 5% de blastos na medula óssea; contagem absoluta de neutrófilos superior a 1000/mcL (mais de $1 \times 10^9/L$); contagem de plaquetas superior a 100.000/mcL (mais de $100 \times 10^9/L$) e ausência da necessidade de transfusões sanguíneas. Em pacientes que atingem a remissão completa, um fator prognóstico fundamental a ser considerado é a presença de DRM. Sua importância só se tornou evidente no final da década de noventa, quando três estudos independentes demonstraram que ela é um poderoso indicador de prognóstico em casos de leucemia infantil. Para identificar, são utilizados exames altamente sensíveis. O limiar para definir a doença residual mensurável (negatividade para DRM) pode variar dependendo do método utilizado, geralmente caindo na faixa de 0,01% a 0,1% de células leucêmicas na medula óssea, além das alterações genéticas de recorrência que permanecem detectáveis. Neste caso, exames de imunofenotipagem e RT-PCR apresentam limites de sensibilidade analítica distintos, sendo a Citometria de Fluxo mais sensível do que a PCR. Ainda assim, muitos pesquisadores sugerem a abordagem complementar das duas metodologias sempre que seja viável economicamente. O objetivo é assegurar que a estratificação por DRM beneficie a maioria dos pacientes e, ao mesmo tempo, evitar resultados falso-negativos decorrentes de evoluções clonais ou mudanças fenotípicas. Esses estudos impulsionaram o desenvolvimento de protocolos de tratamento em que a classificação do risco final está fortemente associada à detecção da DRM (ROCHA, 2017).

O tratamento envolve uma abordagem multidisciplinar, incluindo quimioterapia intensiva, terapia de suporte, profilaxia de complicações infecciosas, transfusões de sangue e, em alguns casos, transplante de células-tronco hematopoéticas. O tratamento adequado depende de algumas variáveis, como a classificação de riscos baseada nos critérios do *National Cancer Institute* (NCI) dos Estados Unidos e no estudo do Grupo Brasileiro de Tratamento da Leucemia Infantil (GBTLI), que inclui fatores associados a um bom prognóstico em pacientes pediátricos como a idade, a contagem de leucócitos no momento do diagnóstico (sendo menor que 50.000), características de ploidia e a presença ou ausência de alterações genéticas específicas (MARQUES, 2017).

Atualmente as taxas de remissão completa e sobrevida global (SG), que representa a porcentagem de pacientes que estão vivos em um certo período de tempo após o diagnóstico ou tratamento da doença, são cerca de 90% em crianças. Um ponto crítico na escolha da terapia é a avaliação do risco de recaída em determinados subgrupos de pacientes, tendo como objetivo manter a taxa de cura e evitar a toxicidade excessiva. A busca por protocolos terapêuticos padronizados, como o protocolo de Berlim-Frankfurt-Münster (BFM), compreensão detalhada das alterações genéticas e a resposta ao tratamento podem melhorar drasticamente os resultados. No entanto, aproximadamente 20% dos pacientes encontram-se resistentes à terapia ou sofrem recaída, ou seja, piora do quadro clínico antes que ocorra a remissão completa, levando a um mau prognóstico. Portanto, somente com a remissão completa é então considerada recuperação (IACOBUCCI; KIMURA; MULLIGHAN, 2021).

Ainda assim, a LLA corresponde a uma das principais causas de morte relacionadas às neoplasias em jovens, tornando essencial investigar a resistência das células neoplásicas às terapias atualmente utilizadas, podendo estar associados a alterações genéticas adicionais, como mutações secundárias ou resistência adquirida a medicamentos, o que pode comprometer o prognóstico do paciente. Alcançar uma nova compreensão do entendimento das alterações genéticas de recorrência da LLA é uma necessidade para expandir as opções terapêuticas e superar a resistência ao tratamento (KRZYSZTOF JEĐRASZEK et al., 2022).

5.1 ALTERAÇÕES GENÉTICAS DE RECORRÊNCIA

Atualmente é utilizada a 5ª edição da Classificação de Tumores Hematolinfóides da OMS para classificar e definir a sensibilidade e o tratamento que será abordado, pensando nos aspectos tecnológicos, protocolos reprodutíveis e estratégias de análise sistematizadas. Neste contexto, a biologia molecular representa grande importância nesta classificação, e os eventos moleculares de recorrência seguem descritos a seguir:

Hipodiploidia - caracterizada pela perda de um ou mais cromossomos inteiros (tendo menos de 40 cromossomos ao total), um achado citogenético raro que ocorre em $\leq 7\%$ dos casos de Leucemia Linfoblástica Aguda de células B (LLA-B) em crianças e adultos. Um paciente com essa condição, é caracterizado por resultados clínicos extremamente desfavoráveis, com taxas de sobrevida global em 5 anos abaixo de 50% em pacientes pediátricos. A hipodiploidia é estritamente definida principalmente como tendo ≤ 44 cromossomos, e pode ser subdividida com base no número de cromossomos, incluindo:

- I) LLA-B altamente hipodiploide (40-44 cromossomos)
- II) LLA-B hipodiploide (30-44 cromossomos)
- III) LLA-B hipodiploide (30-44 cromossomos, com 39 cromossomos)
- IV) LLA-B quase haplóide (24–29 cromossomos)

Além dos testes citogenéticos, um índice de DNA (determinado por citometria de fluxo) abaixo de 0,65 e entre 0,65 a 0,82 também podem ser usados para identificar casos de quase haploidia e baixa hipodiploidia, respectivamente. Geralmente, a presença desses marcadores leva a hipodiploidia caracterizando um prognóstico desfavorável (MOLINA et al., 2021).

Em determinados cenários, a hipodiploidia pode coexistir com outras anomalias genéticas primárias. Como resultado, alguns pesquisadores propuseram que a abordagem terapêutica para esses pacientes deve se basear nas anormalidades estruturais primárias e não exclusivamente na presença da hipodiploidia, juntamente com a avaliação dos níveis de DRM após a terapia de indução (MOLINA et al., 2021).

Hiperdiploidia - caracterizada pela presença de células leucêmicas com mais de 50 cromossomos ao total, que evolui a partir de um único precursor de célula B imaturo, que é transformada muito cedo durante o desenvolvimento fetal. Existe um consenso que o evento inicial é uma divisão celular defeituosa, onde a célula precursora deveria receber todos os cromossomos extras instantaneamente, mas um erro desencadeador de não disjunção ainda é desconhecido. Ainda é proposto que, os erros críticos de não disjunção e separação podem ser devidos a uma ruptura física da intrincada estrutura do fuso de uma célula mitótica, o que poderia ser devido ao influxo citoplasmático prematuro de uma segunda célula interfásica parcialmente fundida. Dentre os pacientes pediátricos com LLA aproximadamente 20% a 30% dos casos são hiperdiploides, é um subtipo particularmente predominante em crianças com idades entre 2 e 10 anos. Os blastos hiperdiploides mostram uma alta expressão dos marcadores: CD9, CD20, CD22 CD58 CD 66c, CD86 e CD123, e uma baixa expressão de CD45, tendo como característica imunofenotípica mais relevante é a expressão aberrante de CD123 (HAAS, 2021).

TCF3::PBX1 - Uma anomalia cromossômica bem documentada na LLA de células pré-B na infância é a translocação t (1; 19) (q23; p13), que resulta na formação do gene de fusão *TCF3::PBX1*. Sendo essa observada em 3% a 5% de todos os casos de LLA. Historicamente, a presença da leucemia com TCF3-PBX1 estava associada a um prognóstico desfavorável. No entanto, essa associação perdeu relevância no contexto da moderna terapia de quimioterapia para LLA, especialmente aquela que incorpora doses elevadas de metotrexato. Essa evolução no entendimento da relevância prognóstica da TCF3-PBX1 reflete avanços na terapia e destaca a importância de considerar o contexto terapêutico atual ao avaliar o significado clínico de características genéticas específicas em pacientes com LLA (KUBOTA-TANAKA et al., 2018).

BCR::ABL - A LLA positiva para o cromossomo Filadélfia (Ph +) é definida pela translocação t(9;22)(q34;q11) que produz o gene de fusão *BCR::ABL*. Esta translocação recíproca justapõe o gene BCR no cromossomo 22 com o gene ABL no cromossomo 9, resultando na formação de uma enzima tirosina quinase constitutivamente ativa. A fusão está presente em aproximadamente 3% a 5% da LLA-B pediátrica (D. SUGAPRIYA et al., 2011)

ETV6::RUNX1 - A patogênese molecular da LLA-B ETV6::RUNX1+ pediátrica, requer mutações secundárias causadoras de leucemia. Esses pacientes expressam até 60 aberrações diferentes. Faz parte do grupo de mutações genéticas que desencadeiam o desenvolvimento da leucemia durante a fase pré-natal da vida. Essas mutações, permitem que certas células sanguíneas proliferem mais rapidamente do que outras, formando uma população independente, mas que não é inicialmente fatal. No entanto, ao passar do tempo, o número de mutações adquiridas aumenta, e se ocorrer uma segunda mutação, essas células podem se tornar malignas e multiplicar-se rapidamente, resultando na transformação para a leucemia. A fusão é detectada em cerca de 17% a 25% dos precursores pediátricos de células B em pacientes com LLA, tornando-o uma das translocações recorrentes não aleatórias mais comuns associadas à LLA infantil. Os valores exatos variam de acordo com o país: Índia (6%), China (18,2%), República Checa (22%), Grécia (22,3%), Coreia (23,1%), Turquia (25,5%), Itália (25,9%), Bélgica (25,9%), França (27%) e Irã (34,9%) (AGNIESZKA KACZMARSKA et al., 2023).

TCF3::HLF - Esse gene de fusão é resultado da translocação cromossômica t(17;19), considerado um subtipo citogenético raro da LLA-B, representando menos de 1% dos casos de LLA pediátrica. Uma característica distintiva deste subtipo é a sua alta taxa de resistência ao tratamento. A maioria dos pacientes com essa alteração cromossômica apresenta recaídas, mesmo após receber tratamentos intensivos, incluindo quimioterapia agressiva e transplante de células-tronco. No entanto, é importante notar que houve observações de remissões prolongadas em alguns casos, especialmente após a implementação de terapias imunológicas. Por outro lado, infelizmente, uma proporção significativa dos pacientes com essa translocação enfrenta um desfecho adverso, com óbito ocorrendo dentro dos primeiros dois anos após o diagnóstico. Essa translocação, portanto, representa um desafio significativo no tratamento da LLA-B e destaca a necessidade de abordagens terapêuticas mais eficazes para esse subgrupo específico de pacientes (FISCHER et al., 2015).

KMT2A - O KMT2A é um alvo frequente para translocações recorrentes na leucemia mieloide aguda (LMA), LLA ou leucemia de linhagem mista (bifenotípica) (LLM). O gene KMT2A codifica uma proteína de ligação ao DNA que metila a histona, lisina metiltransferase, formada por 3.969 aminoácidos. A principal função da proteína

KMT2A é a regulação epigenética da iniciação e alongamento transcricional através da metilação da lisina metiltransferase de regiões promotoras mapeadas no gene alvo. A proteína KMT2A também é responsável pelo controle da proliferação de células hematopoiéticas. No caso da desregulação desses genes, a inibição do desenvolvimento hematopoiético correto desencadeia o desenvolvimento de leucemia. Na LLA geralmente ocorre como uma mutação única e não requer uma mutação cooperativa para desencadear o padrão de leucemia. No entanto, também pode estar presente juntamente com uma mutação cooperativa. No que diz respeito, ele afeta mais de 80% dos novos diagnósticos de LLA em crianças menores de 1 ano de idade e 5 a 6% dos casos pediátricos com crianças de 2 a 4 anos de idade (MATEUSZ GÓRECKI et al., 2023).

IGH::IL3 - É uma causa excepcional de eosinofilia maciça reconhecida pela classificação de malignidades hematológicas da OMS como uma entidade distinta. A translocação justapõe o intensificador de IGH ao gene interleucina-3 (IL3). A subsequente produção de IL3 induz a maturação e liberação de eosinófilos na corrente sanguínea. A outra parte da translocação envolve o gene IGH, que é frequentemente rearranjado através de translocações cromossômicas em neoplasias maduras de células B, como linfoma de Burkitt. Devido à raridade da LLA-B associada ao *IGH::IL3*, pouco se sabe sobre as características clínicas e moleculares (FOURNIER et al., 2019).

6. RESULTADOS E DISCUSSÃO

Em resposta aos objetivos determinados, apesar de mais de 200 aberrações descritas na literatura, as alterações genéticas recorrência e de maior relevância clínica das células neoplásicas da LLA em crianças, segundo classificação da Organização Mundial de Saúde (OMS), 2022, estão descritas na Tabela 1.

Tabela 1 - As alterações genéticas de recorrência e suas prevalências em células neoplásicas da LLA pediátrica.

Alteração Genética	Consequência	Prevalência	Referência
Subdividida com base no número de cromossomos como: (I) LLA-B altamente hipodiploide (II) LLA-B hipodiploide (III) LLA-B quase haplóide	Hipodiploidia	Ocorre em $\leq 7\%$ dos casos	MOLINA et al., 2021
Subdividida com base no número de cromossomos como: hiperhaplóide hiperdiploide hipotriploide hipertriploide	Hiperdiploidia	Aproximadamente 20% a 30%	HAAS; ARNDT BORKHARDT, 2022
t(1;19)(q23;p13)	<i>TCF3::PBX1</i>	Observada em 3% a 5% de todos os casos de LLA	KUBOTA-TANAKA et al., 2018
t(9;22)(q34;q11)	<i>BCR::ABL1</i>	Aproximadamente 3% a 5% da LLA pediátrica	SHEN et al., 2020
t(12;21)(p13;q22)	<i>ETV6::RUNX1</i>	Detectada em cerca de 17% a 25%	SUN; CHANG; ZHU, 2017
t(17;19)	<i>TCF3::HLF</i>	Representa menos de 1% dos casos de LLA pediátrica	MOUTTET et al., 2019
(11q23.3)	KMT2A-r	Afeta mais de 80% em crianças menores de 1 ano de idade e 5 a 6% dos casos pediátricos com crianças de 2 a 4 anos de idade	MATEUSZ GÓRECKI et al., 2023
t(5;14)(q31;q32)	<i>IGH::IL3</i>	Rara	FOURNIER et al., 2019

Fonte- Autoria própria.

Durante estudos foram observados fatores importantes que conferem bom prognóstico em crianças com LLA, como, idade ao diagnóstico entre 1 e 9 anos; contagem inicial de leucócitos dentro da normalidade; o subtipo B da LLA também confere prognóstico favorável; gênero feminino e resposta ao tratamento inicial, pois em crianças cuja doença entra em remissão dentro de 1 a 2 semanas de tratamento quimioterápico têm um prognóstico mais positivo. Isso significa que a rápida resposta ao tratamento inicial está relacionada a um melhor resultado clínico (AMERICAN CANCER SOCIETY, 2016).

Além destes fatores, as alterações genéticas de recorrência mostram muita influência no prognóstico da doença e conseqüentemente da remissão completa e sobrevida global. Estas serão abordadas a seguir com mais detalhes e foram compiladas na tabela 2.

Tabela 2 - Correlação das alterações genéticas de recorrência e o prognóstico

Alteração genética de recorrência	Taxa de Sobrevida Global (SG) ou Sobrevida Livre de Doença (SLD)	Prognóstico	Referência
Hipodiploidia	SLD em 5 anos varia de 68% a 85% para pacientes com DRM negativa, em contraste com 44% a 50% para aqueles com DRM positiva	Moderado	MOLINA et al., 2021
Hiperdiploidia	Alta taxa de SG a longo prazo, frequentemente superior a 90%	Favorável com menos terapias intensivas	HAAS; ARNDT BORKHARDT, 2022
<i>TCF3::PBX1</i>	Em 5 anos com SLD de 81±7%.	Favorável através de tratamento individualizado	Wang et al. 2018
<i>BCR::ABL1</i>	Nas crianças, está associada a uma SLD de 85% a 90%	Variável pela necessidade de adaptação da terapia com mais precisão e a descoberta de medicamentos que possam modificar as vias envolvidas na transformação e resistência à terapia.	D. SUGAPRIYA et al., 2011
<i>ETV6::RUNX1</i>	SLD (5 anos) as estimativas foram 88% para crianças de 1-9 anos, 44% para crianças com idade < 12 meses.	Variante dependente das regiões de quebra pode apresentar um prognóstico desfavorável. Crianças com idade < 6 meses apresentaram um prognóstico desfavorável	BLUNCK, 2014
<i>TCF3::HLF</i>	Não informado	Desfavorável e desafiador	FISCHER et al., 2015
<i>KMT2A-r</i>	Taxas de SG em cinco anos inferiores a 25%	Desfavorável	MATEUSZ GÓRECKI et al., 2023

IGH::IL3	Não informado	Desfavorável com uma baixa taxa de resposta ao tratamento	FOURNIER et al., 2019
-----------------	---------------	---	-----------------------

Fonte- Autoria própria.

O fator prognóstico mais crucial para os grupos de pacientes com LLA-B quase haplóides e com hipodiploidia moderada é o status da DRM ao final do tratamento de indução. Aqueles com menos de 40 cromossomos, possuem uma perspectiva de resultados melhorada substancialmente se a DRM for negativa após a fase de indução. A taxa de SLD (sobrevida livre de doença) em 5 anos varia de 68% a 85% para pacientes com DRM negativa, em contraste com 44% a 50% para aqueles com DRM positiva. Diante dessas evidências, diversos grupos médicos têm adotado abordagens terapêuticas mais intensivas baseadas na estratificação de protocolos de tratamento de acordo com o status da DRM. Essa estratégia demonstrou ser a mais apropriada, pois está associada a resultados clínicos mais favoráveis (MOLINA et al., 2021).

Uma característica notável da LLA hiperdiploide é que ela geralmente está associada a um prognóstico favorável. Isso porque pacientes pediátricos tendem a ter células leucêmicas hiperdiploides geralmente mais sensíveis à quimioterapia do que outros subtipos de LLA, uma menor incidência de complicações graves, taxa de recorrência (retorno da doença após o tratamento inicial) mais baixa em comparação com alguns outros subtipos, geralmente necessitam de menos terapias intensivas e têm uma alta taxa de sobrevida a longo prazo, frequentemente superior a 90% (HAAS; ARNDT BORKHARDT, 2022)

Em relação a alteração **TCF3::PBX1** - observou-se uma taxa de SLD de aproximadamente 85% a 90% nos países ocidentais. No entanto, é importante observar que cerca de 10% dos pacientes ainda enfrentam recorrência da doença, o que representa um prognóstico sombrio. Esse fato destaca a necessidade crítica de identificar marcadores prognósticos confiáveis para aprimorar o tratamento desses pacientes (ASAI et al., 2014). Um estudo com 29 pacientes mostrou que a taxa de remissão completa atingiu 100% no 33º dia de tratamento, mas a doença residual mínima não se tornou completamente negativa. As 3 crianças que recidivaram foram todas aquelas cuja DRM não se tornou negativa. Uma análise multifatorial mostrou que a idade é o fator mais influente. A SLD em 5 anos foi de 81±7%. Sendo uma

doença altamente heterogênea com uma alta taxa de remissão completa e boa eficácia a longo prazo. A estratificação de risco das crianças e o tratamento individualizado são a chave para melhorar a taxa de cura (Wang et al.).

Já a presença do gene de fusão **BCR::ABL**, ou seja, a LLA Ph +, está associada a doenças agressivas e demonstrou ser um fator de mau prognóstico, especialmente em crianças. Assim, pacientes Ph positivos são candidatos a regimes de tratamento mais agressivos, como o transplante de medula óssea. A translocação nas crianças, está associada a uma SLD de 85% a 90%. Porém em alguns casos, mesmo com o transplante, a taxa de recaída é bastante alta, variando de 40 a 80%. (D. SUGAPRIYA et al., 2011). Com o desenvolvimento de fármacos que agem no mecanismo fisiopatológico deste oncogene, os denominados ITKs (inibidores de tirosinoquinase) tem mostrado boa resposta terapêutica quando usado continuamente na fase de indução, demonstrando uma taxa de 97% de remissão completa (DELAMAIN, 2008).

O prognóstico da fusão **ETV6 :: RUNX1** ainda requer melhor análise, pois os resultados dos estudos de prognóstico deste subgrupo são ambíguos. Relatórios observaram que até 25% das crianças em protocolos BFM que sofrem de recaídas eram **ETV6::RUNX1+** e atualmente pesquisadores relatam recidivas, principalmente tardias, ocorrendo em até 20% dos pacientes (AGNIESZKA KACZMARSKA et al., 2023). Em análise de SG foi demonstrado que quebras nas regiões do íntron 11 conferem um prognóstico desfavorável quando comparado com quebras em outras regiões, em relação à SLD (5 anos) as estimativas foram 88% para crianças de 1-9 anos, 44% para crianças com idade < 12 meses. Crianças com idade < 6 meses apresentaram um prognóstico desfavorável (BLUNCK, 2014).

Embora a maioria das crianças, adolescentes e adultos jovens com leucemia linfoblástica aguda de células B (LLA-B) possa ser curada pelo regime de quimioterapia e multiagentes adaptados ao risco e otimizados durante os últimos 50 anos, a sobrevivência a longo prazo permaneceu indefinida para pacientes pediátricos com o gene de fusão **TCF3::HLF**. Consiste em uma alteração rara (<1% dos casos), mas até o momento universalmente fatal (TASIAN, 2023). É relevante observar que a maioria desses pacientes permaneceu positiva para a DRM. Um estudo feito com nove das crianças incluídas enfrentou um desfecho trágico, morreram em decorrência

da progressão da doença ou de toxicidades relacionadas ao tratamento, com uma média de dois anos de acompanhamento. Apenas um paciente conseguiu alcançar a remissão após um período de observação relativamente curto. Esses resultados refletem o prognóstico desafiador associado à LLA que é positiva para a fusão gênica *TCF3::HLF* (FISCHER et al., 2015).

A presença do rearranjo do *KMT2A* na LLA é um fator prognóstico sombrio, com taxas de sobrevivência a longo prazo inferiores a 60% em todas as faixas etárias, tendo o prognóstico ruim, com taxas de SG em cinco anos inferiores a 25%. Com um desafio clínico complexo, tem tendência a recidiva agressiva. O gene rearranjado é um dos pontos críticos de recombinação mais promíscuos do genoma humano no que diz respeito ao aparecimento de doenças malignas (MATEUSZ GÓRECKI et al., 2023).

Embora tenham sido realizados poucos estudos para avaliar seu impacto prognóstico, as evidências indicam que a o gene de fusão *IGH::IL3* está correlacionada com desfechos desfavoráveis, uma entidade distinta reconhecida pela OMS, que demonstra uma baixa taxa de resposta ao tratamento. Além disso, os rearranjos envolvendo outros genes estão associados a um prognóstico extremamente desfavorável (FOURNIER et al., 2019).

7. CONSIDERAÇÕES FINAIS

Este estudo sobre as alterações genéticas de recorrência e seu impacto no prognóstico de pacientes pediátricos com LLA proporcionou uma visão mais profunda sobre essa neoplasia.

Foi possível observar que a alteração mais prevalente foi a hiperdiploidia e a *ETV6::RUNX1*

Dentre os fatores prognósticos descritos foram idade ao diagnóstico, contagem inicial de leucócitos, o subtipo da célula afetada, gênero, a resposta ao tratamento inicial e principalmente as alterações genéticas de recorrências.

Às alterações genéticas de recorrência que mostram melhor prognóstico foi a hiperdiploidia e a de pior *TCF3::HLF*.

Este estudo contribuiu para ampliar o conhecimento diagnóstico, prognóstico e o tratamento da LLA pediátrica ao compreender as alterações genéticas recorrentes que ocorrem em diferentes casos, mostrando a necessidade de uma abordagem multidisciplinar personalizada a cada paciente, otimizando as chances de remissão completa e cura.

REFERÊNCIAS

AGNIESZKA KACZMARSKA et al. The Landscape of Secondary Genetic Rearrangements in Pediatric Patients with B-Cell Acute Lymphoblastic Leukemia with t(12;21). *Cells*, v. 12, n. 3, p. 357–357, 18 jan. 2023.

AMARAL, D.; PUGGINA, B. UM PANORAMA GERAL SOBRE AS LEUCEMIAS A GENERAL OVERVIEW OF LEUKEMIA. [s.l.: s.n.]. Disponível em: <https://www.ciencianews.com.br/arquivos/ACET/IMAGENS/biblioteca-digital/hematologia/serie_branca/leucemias_linfomas_mieloma/leucemias/72.pdf>. Acesso em: 17 maio. 2023.

AMERICAN CANCER SOCIETY. Acute Lymphocytic Leukemia. Disponível em: <https://www-cancer-org.translate.goog/cancer/types/acute-lymphocytic-leukemia/about/what-is-all.html?_x_tr_sl=en&_x_tr_tl=pt&_x_tr_hl=pt-BR&_x_tr_pto=wapp>. Acesso em: 17 maio. 2023.

AMERICAN CANCER SOCIETY. Key Statistics for Acute Lymphocytic Leukemia (ALL). Disponível em: <https://www-cancer-org.translate.goog/cancer/acute-lymphocytic-leukemia/about/key-statistics.html?_x_tr_sl=en&_x_tr_tl=pt&_x_tr_hl=pt-BR&_x_tr_pto=wapp>. Acesso em: 29 abr. 2023.

AMERICAN CANCER SOCIETY. Prognostic Factors in Childhood Leukemia (ALL or AML). Disponível em: <<https://www.cancer.org/cancer/types/leukemia-in-children/detection-diagnosis-staging/prognostic-factors.html>>. Acesso em: 8 out. 2023.

ASAI, D. et al. Outcome of TCF3-PBX1 positive pediatric acute lymphoblastic leukemia patients in Japan: a collaborative study of Japan Association of Childhood Leukemia Study (JACLS) and Children's Cancer and Leukemia Study Group (CCLSG). *Cancer Medicine*, v. 3, n. 3, p. 623–631, 28 fev. 2014.

BLUNCK, C. Predição da fusão gênica ETV6-RUNX1 através da expressão celular de CD9 em leucemia linfoblástica aguda de células precursoras B. [s.l.: s.n.]. Disponível em: <https://www.inca.gov.br/bvscontrolecancer/publicacoes/Predicao_da_fusao_genica_ETV6-RUNX1_atraves_expressao_celular_de_CD9_em_leucima_linfoblastica_Blunck_Caroline_Barbieri.pdf>.

BRADY, S. W. et al. The genomic landscape of pediatric acute lymphoblastic leukemia. *Cell*, v. 54, n. 9, p. 1376–1389, 1 set. 2022.

D. SUGAPRIYA et al. BCR-ABL Translocation in Pediatric Acute Lymphoblastic Leukemia in Southern India. *Indian Journal of Hematology and Blood Transfusion*, v. 28, n. 1, p. 37–41, 27 jul. 2011.

DELAMAIN, M.; CONCHON, M. Os inibidores de tirosino quinase de segunda geração. *Rev. bras. hematol. hemoter.* 2008. Vol. 30, n. 1, p. 37-40.

FISCHER, U. et al. Genomics and drug profiling of fatal TCF3-HLF–positive acute lymphoblastic leukemia identifies recurrent mutation patterns and therapeutic options. *Nature Genetics*, v. 47, n. 9, p. 1020–1029, 27 jul. 2015.

FOURNIER, B. et al. B-ALL With t(5;14)(q31;q32); IGH-IL3 Rearrangement and Eosinophilia: A Comprehensive Analysis of a Peculiar IGH-Rearranged B-ALL. *Frontiers in Oncology*, v. 9, 10 dez. 2019.

HAAS, O. A. Somatic Sex: On the Origin of Neoplasms With Chromosome Counts in Uneven Ploidy Ranges. *Frontiers in Cell and Developmental Biology*, v. 9, 4 ago. 2021.

HAAS, O. A.; ARNDT BORKHARDT. Hyperdiploidy: the longest known, most prevalent, and most enigmatic form of acute lymphoblastic leukemia in children. *Leukemia*, v. 36, n. 12, p. 2769–2783, 20 out. 2022.

HAMERSCHLAK, N. Leucemia: fatores prognósticos e genética. v. 84, n. 4, p. S52–S57, 1 ago. 2008.

IACOBUCCI, I.; KIMURA, S.; MULLIGHAN, C. G. Biologic and Therapeutic Implications of Genomic Alterations in Acute Lymphoblastic Leukemia. v. 10, n. 17, p. 3792–3792, 25 ago. 2021.

JĘDRASZEK, Krzysztof; MALCZEWSKA, Marta; PARYSEK-WÓJCIK, Karolina; et al. Resistance Mechanisms in Pediatric B-Cell Acute Lymphoblastic Leukemia. *International Journal of Molecular Sciences*, v. 23, n. 6, p. 3067, 2022.

JUÁREZ-AVENDAÑO, G. et al. Molecular and cellular markers for measurable residual disease in acute lymphoblastic leukemia. *Boletín Médico del Hospital Infantil de México*, v. 78, n. 3, 21 jun. 2021.

KAATSCH, P. Epidemiology of childhood cancer. *Cancer Treatment Reviews*, v. 36, n. 4, p. 277–285, 1 jun. 2010.

KRZYSZTOF JĘDRASZEK et al. Resistance Mechanisms in Pediatric B-Cell Acute Lymphoblastic Leukemia. v. 23, n. 6, p. 3067–3067, 12 mar. 2022.

KUBOTA-TANAKA, M. et al. B-lymphoblastic lymphoma with TCF3-PBX1 fusion gene. *Haematologica*, v. 104, n. 1, p. e35–e37, 27 set. 2018.

LABORATÓRIO OSWALDO CRUZ. Evolução no tratamento das leucemias agudas aumenta as chances de cura. Disponível em: <<https://oswaldocruz.com.br/noticias/29-05-2023-evolucao-no-tratamento-das-leucemias-agudas-aumenta-as-chances-de-cura>>. Acesso em: 18 set. 2023.

MARQUES, E. Aplicação de marcadores imunofenotípicos por citometria de fluxo na detecção de doença residual mínima e determinação do prognóstico em crianças com Leucemia Linfóide Aguda B. [s.l.: s.n.]. Disponível em: <<https://www.arca.fiocruz.br/bitstream/handle/icict/23096/2017marques-ealv.pdf?sequence=2&isAllowed=y>>.

MATEUSZ GÓRECKI et al. Updates in KMT2A Gene Rearrangement in Pediatric Acute Lymphoblastic Leukemia. *Biomedicines*, v. 11, n. 3, p. 821–821, 8 mar. 2023.

MENG LV et al. Immunotherapy for Pediatric Acute Lymphoblastic Leukemia: Recent Advances and Future Perspectives. v. 13, 13 jun. 2022.

MINISTÉRIO DA SAÚDE | INSTITUTO NACIONAL DE CÂNCER. Estimativa / 2023 Incidência de câncer no Brasil. [s.l: s.n.]. Disponível em: <<https://www.inca.gov.br/sites/ufu.sti.inca.local/files//media/document//estimativa-2023.pdf>>. Acesso em: 15 maio. 2023.

MINISTÉRIO DA SAÚDE. Leucemia. Disponível em: <<https://www.gov.br/inca/pt-br/assuntos/cancer/tipos/leucemia>>. Acesso em: 29 abr. 2023.

MINISTÉRIO DA SAÚDE. Síntese de Resultados. Disponível em: <<https://www.gov.br/inca/pt-br/assuntos/cancer/numeros/estimativa/sintese-de-resultados-e-comentarios>>. Acesso em: 29 abr. 2023.

MOLINA, O. et al. Near-Haploidy and Low-Hypodiploidy in B-Cell Acute Lymphoblastic Leukemia: When Less Is Too Much. *Cancers*, v. 14, n. 1, p. 32–32, 22 dez. 2021.

MOLINA, O. et al. Aneuploidy in Cancer: Lessons from Acute Lymphoblastic Leukemia. *Trends in cancer*, v. 7, n. 1, p. 37–47, 1 jan. 2021.

MOUTTET, B. et al. Durable remissions in TCF3-HLF positive acute lymphoblastic leukemia with blinatumomab and stem cell transplantation. *Haematologica*, v. 104, n. 6, p. e244–e247, 14 fev. 2019.

NATIONAL CANCER INSTITUTE. Leukemia - Cancer Stat Facts. Disponível em: <<https://seer.cancer.gov/statfacts/html/leuks.html>>. Acesso em: 29 abr. 2023.

ROCHA, J. Estudo comparativo da detecção de Doença Residual Mínima pelas técnicas de imunofenotipagem por citometria de fluxo e reação em cadeia da polimerase, em crianças e adolescentes com diagnóstico de Leucemia Linfóide Aguda. [s.l: s.n.]. Disponível em: <https://repositorio.ufmg.br/bitstream/1843/BUBD-AY4F7V/1/doutorado_juliana_rocha.pdf>.

SHEN, S. et al. Effect of Dasatinib vs Imatinib in the Treatment of Pediatric Philadelphia Chromosome–Positive Acute Lymphoblastic Leukemia. *JAMA Oncology*, v. 6, n. 3, p. 358–358, 1 mar. 2020.

SILVA; MARIA. Sobrevida das leucemias linfóides agudas em crianças no Município de São Paulo, Brasil. *Cadernos De Saude Publica*, 1 jan. 2020.

SUN, C.; CHANG, L.; ZHU, X. Pathogenesis of ETV6/RUNX1-positive childhood acute lymphoblastic leukemia and mechanisms underlying its relapse. *Oncotarget*, v. 8, n. 21, p. 35445–35459, 18 mar. 2017.

TASIAN, S. K. TCF3::HLF acute lymphoblastic leukemia: still challenging to cure thirty years later. *Haematologica*, v. 108, n. 7, p. 1713–1714, 1 jul. 2023.

Wang Yu, et al. Características clínicas e prognóstico da leucemia linfoblástica aguda infantil com positividade para TCF3-PBX1 [J]. *Journal of Clinical Pediatrics*, 2018, 36(1): 48-52. DOI: 10.3969/ j. issn.1000-3606.2018.01.011.