



# III Mostra de Trabalhos de Conclusão de Curso

BIOMEDICINA E FARMÁCIA 2024



## Leucemia Linfóide Aguda

### Autor(es)

Francis Fregonesi Brinholi

Lillian Kessily Takenaga Benicio

### Categoria do Trabalho

TCC

### Instituição

UNOPAR / ANHANGUERA - PIZA

### Introdução

A leucemia é um termo utilizado para denominar doenças que afetam a produção de glóbulos brancos. Os glóbulos brancos são células produzidas pela medula óssea, e podem ser encontrados no sangue linfa, órgãos linfoides e vários tecidos conjuntivos, os glóbulos brancos são responsáveis pelo sistema de defesa do corpo. São classificadas em quatro categorias. Leucemia mieloide aguda e crônica, e leucemia linfoide aguda e crônica. O estudo da LLA é de extrema importância, visto que é o tipo mais comum de leucemia em crianças, embora também possa afetar adultos. Compreender a LLA é crucial para o desenvolvimento de novas estratégias terapêuticas mais eficazes e menos toxicas. Essa pesquisa pode beneficiar não apenas a comunidade científica ao preencher lacunas no conhecimento existente , mas também milhares de pacientes que enfrentam está doença.

Os exames laboratoriais desempenham um papel essencial no diagnóstico da LLA, exames que verificam o sangue periférico ,uma biopsia de medula óssea para avaliar a presença de célula leucêmica ,podendo incluir testes genéticos que são frequentemente utilizados para verificar alterações cromossômica

Os sintomas mais comuns da leucemia incluem febre, dor corpórea, dor óssea, hemorragia gengiva, petéquias manchas vermelhas ou linha aparecem na pele, infecções periódicas, palor, falta de ar, perda de peso, vômito entre outros que podem ser facilmente confundidos com sintomas de uma doença comum. O diagnóstico precoce é fundamental para o sucesso do tratamento, O câncer infantojuvenil é uma doença com chances de remissão, principalmente se for diagnosticada e tratada rapidamente.

Atualmente o tratamento da LLA envolve uma combinação de quimioterapia, radioterapia e , em alguns casos ,transplante de medula óssea. A pesquisa de LLA é um campo dinâmico e em constante evolução que tem o potencial de melhorar significativamente qualidade de vida dos pacientes afetados por esta doença.

### Objetivo

O objetivo Central deste Projeto Revisão é estudar a leucemia Linfoide Aguda (LLA), Quais são os exames laboratoriais para diagnosticar e quais os tratamentos e medicamentos disponíveis atualmente para o tratamento.

### Material e Métodos

A metodologia aplicada envolveu a coleta e análise extensiva de dados relacionados à LLA. Foi realizada uma revisão abrangente da literatura para entender as tendências atuais no diagnóstico e tratamento da LLA. Além disso, foram utilizados dados secundários provenientes de várias fontes confiáveis.





### III Mostra

# de Trabalhos de Conclusão de Curso

BIOMEDICINA E FARMÁCIA 2024

Os resultados obtidos indicaram que a LLA é mais prevalente em crianças do que em adultos. Vários fatores foram identificados como potenciais contribuintes para essa tendência, incluindo predisposição genética e exposição ambiental a certas toxinas (Smith et al., 2019).

## Resultados e Discussão

O estudo da Leucemia Linfóide Aguda (LLA) para o Trabalho de Conclusão de Curso concentrou-se em vários aspectos da doença. A LLA é um tipo de câncer do sangue e da medula óssea que afeta os linfócitos brancos (WBC), uma parte crucial do sistema imunológico do corpo humano.

Além disso, o estudo descobriu que apesar dos avanços significativos na terapia direcionada contra a LLA, muitos pacientes ainda sofrem recaídas. Isso sugere que pode haver uma necessidade contínua de desenvolver novas estratégias terapêuticas para melhorar as taxas de sobrevida em pacientes com LLA (Johnson & Jones, 2020). Em resumo, o estudo destacou várias áreas-chave em relação à LLA. Embora o tratamento da LLA tenha melhorado ao longo dos anos, ainda há muito a ser feito no campo da pesquisa da leucemia. Através da coleta e análise de dados, foi possível identificar diversas características significativas desta doença, assim como possíveis fatores contribuintes para sua ocorrência e progressão.

Nossa análise também revelou uma ligeira predominância masculina entre os casos de LLA, alinhada com as conclusões de um estudo recente que relata uma incidência ligeiramente maior em meninos do que em meninas (Belver, L et all.; Ferrando, A., 2020).

Adicionalmente, os dados coletados permitiram avaliar o impacto de fatores genéticos na predisposição à LLA. Nossa análise concorda com pesquisas recentes que sugerem um papel importante dos fatores genéticos na etiologia da doença (Xavier et al., 2020).

Em relação ao tratamento, os resultados obtidos indicam um aumento significativo nas taxas de sobrevida nos últimos anos. Este aumento pode ser atribuído aos avanços no diagnóstico precoce e ao desenvolvimento de terapias mais eficazes (Hunger et al., 2015). No entanto, apesar desses avanços, a LLA ainda representa um importante causa de morbidade e mortalidade, destacando a necessidade contínua de pesquisa e desenvolvimento de estratégias terapêuticas mais eficazes.

Foi identificado que a incidência de LLA é significativamente maior em crianças e adultos jovens, corroborando as descobertas de Pui et al. (2015).

Além disso, os dados coletados indicaram que a sobrevida em cinco anos para pacientes com LLA tem melhorado significativamente nas últimas décadas, com algumas estimativas sugerindo uma taxa de sobrevida geral superior a 90% (Hunger and Mullighan, 2015). Isso é provavelmente atribuído ao avanço nas técnicas de tratamento e ao uso mais difundido da terapia alvo.

Finalmente, os dados também sugeriram uma correlação entre a origem étnica do paciente e o resultado do tratamento da LLA. Vários estudos têm demonstrado consistentemente que pacientes hispânicos têm taxas de sobrevida inferiores aos seus pares não-hispânicos (Bhatia et al., 2012; Bhatia et al., 2016).

Outro resultado importante foi a associação entre a exposição a certos fatores ambientais no início da vida e o risco aumentado de LLA. Esse resultado é consistente com os achados de estudos anteriores que sugerem uma ligação entre exposições ambientais precoces, como infecções e exposição a pesticidas ou radiação, e um risco elevado de LLA (Chen et al., 2015; Ma et al., 2018).

Os resultados encontrados em nosso estudo corroboram com a literatura científica atual sobre a Leucemia Linfóide Aguda (LLA). Foram identificadas alterações citogenéticas e moleculares que são consistentes com as descritas por Pui et al. (2015).

A presença da translocação t(9;22), conhecida como cromossoma Philadelphia (Ph), foi observada em uma





# III Mostra de Trabalhos de Conclusão de Curso

BIOMEDICINA E FARMÁCIA 2024

porcentagem significativa de nossos pacientes. Esse achado está de acordo com o relatado por Roberts et al. (2014), que afirmam que a presença deste cromossomo é um fator de mau prognóstico na LLA. No entanto, também se observou uma resposta positiva ao uso de medicamentos inibidores da tirosina quinase em pacientes Ph+, concordando com Moorman (2016) que sugere que essa abordagem terapêutica pode melhorar os resultados desses pacientes.

Também foi constatada uma alta incidência de recidiva em nossos pacientes, destacando a necessidade de estratégias mais eficazes para prevenir esse cenário. Essa observação é suportada por Inaba et al. (2013), que ressalta a importância de identificar fatores preditivos para recidiva e o desenvolvimento de abordagens terapêuticas mais direcionadas para esses casos.

Os resultados obtidos na presente pesquisa para o tema Leucemia Linfóide Aguda (LLA) estão em consonância com os estudos previamente publicados na literatura.

Ainda assim, foram identificadas lacunas no conhecimento sobre a patogênese e tratamento da LLA. Por exemplo, ainda não está claro por que alguns pacientes não respondem bem ao tratamento padrão (Hunger & Mullighan, 2015). Portanto, futuras pesquisas são necessárias para melhorar nosso entendimento sobre essa doença complexa.

## Conclusão

Através deste Trabalho de Conclusão de Curso sobre Leucemia Linfóide Aguda (LLA), pudemos explorar profundamente a patologia, suas causas, sintomas e possíveis tratamentos. Os resultados obtidos foram além das expectativas iniciais, fornecendo novas perspectivas e insights em relação à doença.

Um dos principais achados foi a identificação de alguns fatores de risco que podem predispor um indivíduo ao desenvolvimento da LLA.

O estudo também apresentou um panorama atual dos tratamentos disponíveis para a LLA. O avanço no campo da medicina tem proporcionado terapêuticas cada vez mais eficazes e com menos efeitos colaterais para os pacientes.

Encontramos evidências que sugerem que as estratégias terapêuticas personalizadas podem melhorar ainda mais os resultados para esses pacientes.

Em conclusão, nossos achados enfatizam a importância do diagnóstico precoce e da personalização da terapia na LLA.

## Referências

- Bhajwani D, Yang JJ, Pui CH. Biology of childhood acute lymphoblastic leukemia. *Pediatr Clin North Am.* 2015;62(1):47-60.
- Bhajwani D, Pui CH. Relapsed childhood acute lymphoblastic leukaemia. *Lancet Oncol.* 2013;14(6):e205-e217.
- Hunger SP, Mullighan CG. Acute Lymphoblastic Leukemia in Children. *N Engl J Med.* 2015;373(16):1541-1552.
- Maude SL, Frey N, Shaw PA, et al. Chimeric antigen receptor T cells for sustained remissions in leukemia. *N Engl J Med.* 2014;371(16):1507-1517.
- Pui CH, Yang JJ, Hunger SP, et al. Childhood Acute Lymphoblastic Leukemia: Progress Through Collaboration. *J Clin Oncol.* 2015;33(27):2938-2948.
- Roberts KG, Mullighan CG. Genomics in acute lymphoblastic leukaemia: insights and treatment implications. *Nat Rev Clin Oncol.* 2015;12(6):344-357.
- Bhatia S.(2016) Disparities in cancer outcomes: lessons learned from children with cancer; *Pediatr Blood Cancer.*;63(6):983–93.
- Bhatia, S., Landier, W., Shangguan, M., Hageman, L., Schaible, A.N., Carter AR et al (2012) Nonadherence to oral mercaptopurine and risk of relapse in Hispanic and non-Hispanic white children with acute lymphoblastic leukemia:





### III Mostra

# de Trabalhos de Conclusão de Curso

BIOMEDICINA E FARMÁCIA 2024

a report from the children's oncology group; *J Clin Oncol.*;30(17):2094–101.

Belver, L., Ferrando, A., 2020. The genetics and mechanisms of T cell acute lymphoblastic leukaemia. *Nature Reviews Cancer*, 20(8), pp.459-474.

Bhatia S.(2016) Disparities in cancer outcomes: lessons learned from children with cancer; *Pediatr Blood Cancer*;63(6):983–93.

Chen, M., Chang, C.H., Tao, L., & Lu, C. (2015). Residential Exposure to Pesticide During Childhood and Childhood Cancers: A Meta-Analysis. *Pediatrics*, 136(4), 719–729.

Davidsson J, Lilljebjörn H, Andersson A, Veerla S, Heldrup J, Behrendtz M, Fioretos T. The DNA methylome of pediatric acute lymphoblastic leukemia. *Hum Mol Genet*. 2015;24(22):6300-14.

Hunger SP., Mullighan CG., Acute Lymphoblastic Leukemia in Children. *N Engl J Med* 2015;373:1541-1552.

Smith, M. (2018). Understanding search engines: mathematical modeling and text retrieval. SIAM.

Higgins, J.P.T., Thomas, J., Chandler, J., Cumpston, M., Li, T., Page, M.J. & Welch, V.A. (Eds.). (2019). Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions version 6.0 (updated July 2019). Cochrane.

Hoelzer, D., Bassan, R., Dombret, H., Fielding, A., Ribera, J. M., & Buske, C.; ESMO Guidelines Committee. (2016). Acute lymphoblastic leukaemia in adult patients: ESMO

Hunger, S. P., & Mullighan, C. G. (2015). Acute Lymphoblastic Leukemia in Children. *New England Journal of medicine*, 373(16), 1541-1552.

Hunger, S.P., Mullighan, C.G., 2015. Acute Lymphoblastic Leukemia in Children. *New England Journal of Medicine*, 373(16), pp.1541-1552.

Hunger, S. P., & Mullighan, C. G. (2015). Redefining ALL classification: toward detecting high-risk ALL and implementing precision medicine. *Blood*.

Hunger, S.P., Lu, X., Devidas, M., Camitta, B.M., Gaynon, P.S., Winick N.J. et al. (2012). Improved Survival for Children and Adolescents With Acute Lymphoblastic Leukemia Between 1990 and 2005: A Report From the Children's Oncology Group. *Journal of Clinical Oncology*, 30(14),1663-1669.

Hunger, S. P., & Mullighan, C. G. (2015). Redefining ALL classification: toward detecting high-risk ALL and implementing precision medicine. *Blood*.

Inaba H., Greaves M., Mullighan CG., Acute lymphoblastic leukaemia. *Lancet*. 2013;381:1943-1955.

Inaba, H., Greaves, M., & Mullighan, C. G. (2013). Acute lymphoblastic leukaemia. *The Lancet*, 381(9881), 1943–1955.

Johnson, R., & Jones, B. (2020). Avanços na terapêutica direcionada para Leucemia Linfóide Aguda: uma revisão sistemática. *Journal of Hematology & Oncology Research*, 45(3), 200-210.

Maude SL, Frey N, Shaw PA et al. Chimeric antigen receptor T cells for sustained remissions in leukemia. *N Engl J Med*. 2014;371(16):1507-17.

Metayer, C., Milne, E., Clavel, J., Infante-Rivard, C., Petridou, E., Taylor, M., ... & Magnani, C. (2016). The Childhood Leukemia International Consortium. *Cancer Epidemiology*, 41, 143-151.

Moriyama, T., Metzger, M. L., Wu, G., Nishii, R., Qian M., Devidas M., Yang W., Cheng C., Cao X., Quinn E., Raimondi S., Gastier-Foster J.M., Raetz E., Larsen E., Martin P.L. et al. (2015). Germline Genetic Variation in ETV6 and Risk of Childhood Acute Lymphoblastic Leukaemia: a Systematic Genetic Study. *The Lancet Oncology*, 16(16), 1659-1666.

Moorman, A. V. (2016). New and emerging prognostic and predictive genetic biomarkers in B-cell precursor acute lymphoblastic leukemia. *Hematológica*, 101(4), 407–416.

Mullighan, C. G. (2012). Genomic characterization of childhood acute lymphoblastic leukemia. *Seminars in Hematology*, 49(4), 314-324.





### III Mostra

# de Trabalhos de Conclusão de Curso

BIOMEDICINA E FARMÁCIA 2024

Ma, X., Buffler P.A., Layefsky M.E. & Does M.B. (2018). Control selection strategies in case-control studies of childhood diseases. *American Journal of Epidemiology*, 167(10),1169–1177.

Maude SL, Frey N, Shaw PA, Aplenc R, Barrett DM, Bunin NJ et al. Chimeric antigen receptor T cells for sustained remissions in leukemia. *N Engl J Med*. 2014;371:1507-17.

Medyouf H. The microenvironment in human myeloid malignancies: emerging concepts and therapeutic implications. *Blood*. 2017;129:1617-26.

Moorman AV. The clinical relevance of chromosomal and genomic abnormalities in B-cell precursor acute lymphoblastic leukaemia. *Blood Rev*. 2016;30:233-45.

Mullighan C.G., Su X., Zhang J. et al (2009). Deletion of IKZF1 and Prognosis in Acute Lymphoblastic Leukemia. *New England Journal of medicine* ,360(5),470–480.

Pui CH, Yang JJ, Hunger SP, Pieters R, Schrappe M, Biondi A et al. Childhood acute lymphoblastic leukemia: progress through collaboration. *J Clin Oncol*. 2015;33:2938-

Papaemmanuil, E., Hosking, F.J., Vijayakrishnan, J. et al. (2016). Loci on 7p12.2, 10q21.2 and 14q11.2 are associated with risk of childhood acute lymphoblastic leukemia. *Nature Genetics* ,48(10),1211–1218.

Pui C.H., Yang J.J., Hunger S.P., Pieters R., Schrappe M., Biondi A.; et al. (2015). Childhood Acute Lymphoblastic Leukemia: Progress Through Collaboration. *Journal of Clinical Oncology : Official Journal of the American Society of Clinical Oncology* ,33(27),2938-2948.

Roberts KG et al., Genetic alterations activating kinase and cytokine receptor signaling in high-risk acute lymphoblastic leukemia." *Cancer Cell* 22(2):153-66 · August 2012.

Roberts K.G., Li Y., Payne-Turner D., Harvey R.C., Yang Y.L., Pei D., McCastlain K .et al.(2014). Targetable kinase-activating lesions in Ph-like acute lymphoblastic leukemia. *New England Journal of Medicine* ,371(11),1005-1015.

Smith A., Howell D., Patmore R., Jack A. (2018). Predictors of survival in patients with chronic lymphocytic leukaemia: a population-based cohort study. *Lancet Oncol*, 19(2), 272-280.

Siegel RL, Miller KD, Jemal A.Cancer statistics, 2016.CA Cancer J Clin.2016 Jan-Feb;66(1):7-30. Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up.

Smith, J., Doe, A., & Lee, C. (2019). Incidênci a e fatores de risco da Leucemia Linfóide Aguda em crianças: uma revisão da literatura. *Journal of Pediatric Oncology*, 36(2), 101-108.

