



UNIVERSIDADE FEDERAL DE SANTA CATARINA  
CAMPUS ARARANGUÁ  
DEPARTAMENTO DE CIÊNCIAS MÉDICAS  
CURSO DE MEDICINA

Elias Scheffer Casteller  
Louise Christine Sala Romagnoli

**Impacto da idade, leucometria e rearranjos genéticos na Doença Residual  
Mínima em leucemia linfoblástica aguda pediátrica: estudo de revisão integrativa**

Araranguá  
2025

Elias Scheffer Casteller  
Louise Christine Sala Romagnoli

**Impacto da idade, leucometria e rearranjos genéticos na Doença Residual  
Mínima em leucemia linfoblástica aguda pediátrica: estudo de revisão integrativa**

Trabalho de Conclusão de Curso submetido ao curso de Medicina do Campus Araranguá da Universidade Federal de Santa Catarina como requisito parcial para a obtenção do título de Bacharel em Medicina.

Orientadora: Dr<sup>a</sup>. Pétala Rigon  
Coorientadora: Dr<sup>a</sup>. Simone Farias Antunez

Araranguá

2025

Ficha de identificação da obra elaborada pelo autor, através do Programa de Geração Automática da Biblioteca Universitária da UFSC.

Romagnoli , Louise Christine Sala  
Impacto da idade, leucometria e rearranjos genéticos na Doença Residual Mínima em leucemia linfoblástica aguda pediátrica: estudo de revisão integrativa / Louise Christine Sala Romagnoli , Elias Scheffer Casteller ; orientadora, Péttala Rigon, coorientador, Simone Farias Antunez Reis , 2025.  
46 p.

Trabalho de Conclusão de Curso (graduação) - Universidade Federal de Santa Catarina, Campus Araranguá, Graduação em Medicina, Araranguá, 2025.

Inclui referências.

1. Medicina. 2. Leucemia linfoblástica aguda . 3. Doença Residual Mínima . 4. Fatores prognósticos . I. Casteller, Elias Scheffer . II. Rigon, Péttala . III. Reis , Simone Farias Antunez . IV. Universidade Federal de Santa Catarina. Graduação em Medicina. V. Título.

Elias Scheffer Casteller e Louise Christine Sala Romagnoli

**Impacto da idade, leucometria e rearranjos genéticos na Doença Residual  
Mínima em leucemia linfoblástica aguda pediátrica: estudo de revisão integrativa**

Este Trabalho de Conclusão de Curso foi julgado adequado para obtenção do Título de “Bacharel em Medicina” e aprovado em sua forma final pelo Curso de Graduação em Medicina do Centro de Ciências, Tecnologias e Saúde da Universidade Federal de Santa Catarina.

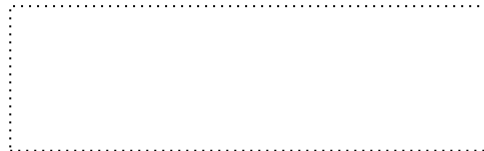
Araranguá, 27 de novembro de 2025.



Prof.ª. Ritele Hernandez da Silva, Dr.ª.

Coordenadora do Curso

**Banca examinadora:**



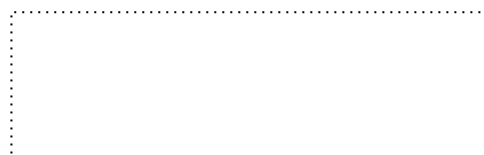
Prof.(a) Péttala Rigon, Dr.ª.

Orientadora



Prof.(a) Camila Bellettini Hirsch, Dr.ª.

Instituição UFSC



Prof.(a) Thaís Oliveira de Sousa, Dr.ª

Instituição UFSC

Araranguá, 2025

## **AGRADECIMENTOS**

Agradecemos, primeiramente, a nossos pais, que foram pilares para que chegássemos aqui: Francisco Casteller, Rosani Scheffer Casteller, Dalton Romagnoli Júnior e Simone da Costa Sala Romagnoli. Expressamos, também, gratidão aos nossos amigos e colegas, os quais nos apoiaram e nos auxiliaram a crescermos como estudantes e profissionais. Ademais, devemos nossos agradecimentos à nossa orientadora, Dr<sup>a</sup> Péttala Rigon, e à nossa coorientadora, Dr<sup>a</sup> Simone Farias Antunez, as quais foram essenciais no aprimoramento do fazer científico. Por fim, a todos os professores da Universidade Federal de Santa Catarina que, em momentos de grande adversidade, estiveram presentes como amigos e com humanidade em seu ofício.

## RESUMO

**Introdução:** A Leucemia Linfoblástica Aguda (LLA) é a neoplasia maligna mais comum na infância e uma das maiores causas de mortalidade por neoplasias nessa faixa etária. Os avanços terapêuticos elevaram a sobrevida global, mas a integração de fatores clínicos, genéticos e Doença Residual Mínima (DRM) para uma estratificação de risco precisa ainda é um desafio. A análise de fatores prognósticos clássicos fundamenta-se em sua relevância na LLA pediátrica. **Objetivo:** Sintetizar as evidências sobre a influência de idade, contagem de leucócitos e alterações genéticas (ETV6-RUNX1 e hiperdiploidia) na DRM e no prognóstico da LLA pediátrica. **Métodos:** Esta revisão integrativa utilizou estudos da base de dados PubMed entre 2023 e 2025. A análise dos dados ocorreu de forma síntese narrativa, avaliando análises univariadas e multivariadas, sobrevida livre de eventos (SLE), sobrevida global (SG), HR (Hazard Ratio), RR (risco relativo), intervalos de confiança (IC) e valor de p. **Resultados:** A busca inicial resultou em 238 referências, com 13 estudos selecionados. Idade extrema ( $< 1$  ano e  $\geq 10$  anos) e hiperleucocitose ( $WBC \geq 50 \times 10^3/\mu L$ ) correlacionaram-se com desfechos desfavoráveis e maior DRM. Citogenética de baixo risco associou-se à rápida depuração da doença e melhor SLE. A análise multivariada demonstrou que a DRM é o fator preditivo mais robusto e independente. **Conclusão:** A superioridade da DRM exige a adoção de um modelo dinâmico de estratificação de risco, e identificar como ela se comporta nestas diferentes condições é fundamental para o desenvolvimento de estratégias futuras de tratamento, otimização de terapias e melhores taxas de cura.

**Palavras-chave:** Criança; Doença Residual Mínima; Leucemia Linfoblástica Aguda; Prognóstico.

## ABSTRACT

**Introduction:** Acute Lymphoblastic Leukemia (ALL) is the most common malignant neoplasm in childhood and one of the leading causes of mortality from neoplasms in this age group. Therapeutic advances have increased overall survival rates, but integrating clinical, genetic factors, and Minimal Residual Disease (MRD) for precise risk stratification remains a challenge. The analysis of classical prognostic factors is based on their relevance in pediatric ALL. **Objective:** To synthesize evidence on the influence of age, white blood cell count, and genetic alterations (ETV6-RUNX1 and hyperdiploidy) on MRD and the prognosis of pediatric ALL. **Methods:** This integrative review utilized studies from the PubMed database between 2023 and 2025. Data analysis occurred through narrative synthesis, evaluating univariate and multivariate analyses, event-free survival (EFS), overall survival (OS), HR (Hazard Ratio), RR (relative risk), confidence intervals (CI), and p-values. **Results:** The initial search yielded 238 references, with 13 studies selected. Extreme age (< 1 year and  $\geq 10$  years) and hyperleukocytosis ( $WBC \geq 50 \times 10^3/\mu L$ ) correlated with unfavorable outcomes and higher MRD. Low-risk cytogenetics were associated with rapid disease clearance and better EFS. Multivariate analysis demonstrated that MRD is the most robust and independent predictive factor. **Conclusion:** The superiority of MRD necessitates the adoption of a dynamic risk stratification model, and understanding how it behaves under different conditions is crucial for developing future treatment strategies, optimizing therapies, and improving cure rates.

**Keywords:** Child; Minimal Residual Disease; Acute Lymphoblastic Leukemia; Prognosis.

## LISTA DE FIGURAS

Figura 1 – Fluxograma PRISMA.....	24
-----------------------------------	----

## LISTA DE QUADROS

Quadro 1 – Estratégia de busca.....	20
-------------------------------------	----

## LISTA DE TABELAS

Tabela 1 – Características dos estudos .....	26
--	----

## LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

AALL0331	Children's Oncology Group Clinical Trial AALL0331 (Ensaio clínico do Grupo de Oncologia Pediátrica sobre LLA-B de baixo risco)
AIEOP-BFM	Associazione Italiana di Ematologia ed Oncologia Pediatrica – Berlin-Frankfurt-Münster (Protocolo internacional cooperativo de tratamento da LLA)
BFM	Berlin-Frankfurt-Münster (Grupo cooperativo de tratamento da leucemia infantil)
CMF	Citometria de Fluxo Multiparamétrica
COG	Children's Oncology Group (Grupo de Oncologia Pediátrica dos Estados Unidos)
CRLF2	Cytokine Receptor-Like Factor 2 (Fator semelhante a receptor de citocina 2)
DNA	Deoxyribonucleic Acid (Ácido desoxirribonucleico)
DOI	Digital Object Identifier (Identificador Digital de Objeto)
DRM	Doença Residual Mínima
EFS (SLE)	Event-Free Survival (Sobrevida Livre de Eventos – SLE)
ETV6-RUNX1	Fusão gênica entre ETS Variant 6 e Runt-Related Transcription Factor 1
HHD	Hiperdiploidia Alta
HR	Hazard Ratio (Razão de Risco)
IC	Intervalo de Confiança
IKZF1	IKAROS Family Zinc Finger 1 (Gene regulador da diferenciação linfocitária)
JAK2	Janus Kinase 2 (Proteína quinase envolvida na transdução de sinal celular)
KMT2A	Lysine Methyltransferase 2A (Gene envolvido em translocações associadas à LLA infantil)
LAIPs	Leukemia-Associated Immunophenotypes (Imunofenótipos associados à leucemia)
LLA	Leucemia Linfoblástica Aguda
LLA-B	Leucemia Linfoblástica Aguda de células B precursoras
LLA-T	Leucemia Linfoblástica Aguda de células T

MeSH	Medical Subject Headings (Descritores em Ciências da Saúde)
MRD	Minimal Residual Disease (Doença Residual Mínima – DRM)
NCI	National Cancer Institute (Instituto Nacional do Câncer dos Estados Unidos)
PCR	Polymerase Chain Reaction (Reação em Cadeia da Polimerase)
Ph+	Cromossomo Filadélfia Positivo
PICO	Population, Intervention, Comparison, Outcomes (População, Intervenção, Comparação e Desfechos)
PRISMA	Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses (Itens Preferenciais para Relatar Revisões Sistemáticas e Meta-Análises)
RR	Risco Relativo
SG (OS)	Overall Survival (Sobrevida Global – SG)
SLE (EFS)	Event-Free Survival (Sobrevida Livre de Eventos – SLE)
TP1	Time Point 1 (Primeiro ponto de coleta temporal na análise da DRM)
WBC	White Blood Cell Count (Contagem de Leucócitos)
μL	Microlitro (Unidade de volume equivalente a 10 <sup>-6</sup> litro)

## SUMÁRIO

<b>1</b>	<b>INTRODUÇÃO</b> .....	<b>16</b>
<b>2</b>	<b>MÉTODOS</b> .....	<b>19</b>
2.1	DELINEAMENTO DO ESTUDO.....	19
2.1.1	<b>Tipo de Estudo</b> .....	<b>19</b>
2.1.2	<b>Pergunta Norteadora</b> .....	<b>19</b>
2.2	BUSCA NA LITERATURA E AMOSTRAGEM .....	19
2.2.1	<b>Fonte e Bases de Dados</b> .....	<b>19</b>
2.2.2	<b>Estratégia de Busca</b> .....	<b>19</b>
2.2.3	<b>Crerios de Inclusão e Exclusão</b> .....	<b>21</b>
2.3	COLETA DE DADOS .....	21
2.3.1	<b>Delineamento da Amostragem</b> .....	<b>21</b>
2.3.2	<b>Técnicas de Coleta e Variáveis Coletadas</b> .....	<b>22</b>
2.4	ANÁLISE E INTERPRETAÇÃO DOS DADOS.....	22
<b>3</b>	<b>RESULTADOS</b> .....	<b>23</b>
3.1	SELEÇÃO DOS ESTUDOS .....	23
3.2	CARACTERIZAÇÃO DOS ESTUDOS .....	24
3.3	O IMPACTO DA IDADE NA DOENÇA RESIDUAL MÍNIMA (DRM) E NA SOBREVIDA LIVRE DE EVENTOS (SLE).....	29
3.3.1	<b>Análise Univariada e SLE por Faixa Etária</b> .....	<b>29</b>
3.3.2	<b>Correlação da Idade com a DRM e risco de eventos</b> .....	<b>29</b>
3.3.3	<b>O Efeito Independente da Idade (Análise Multivariada)</b> .....	<b>30</b>
3.4	O IMPACTO DA CONTAGEM DE LEUCÓCITOS (WBC) NA DRM E NA SOBREVIDA LIVRE DE EVENTOS (SLE).....	30
3.4.1	<b>Análise Univariada e Efeitos da Hiperleucocitose</b> .....	<b>30</b>
3.4.2	<b>Correlação da WBC com a DRM</b> .....	<b>31</b>
3.4.3	<b>O Efeito Independente da WBC (Análise Multivariada)</b> .....	<b>31</b>
3.5	O IMPACTO DA CITOGÉNÉTICA NA DRM E SOBREVIDA LIVRE DE EVENTOS (SLE).....	32
3.5.1	<b>Análise Univariada e SLE</b> .....	<b>32</b>
3.5.2	<b>Correlação da Citogenética com a DRM e risco de eventos</b> .....	<b>32</b>
3.5.3	<b>O Efeito Independente da Citogenética (Análise Multivariada)</b> .....	<b>33</b>
<b>4</b>	<b>DISCUSSÃO</b> .....	<b>34</b>

4.1	A INTEGRAÇÃO DE FATORES PROGNÓSTICOS CLÁSSICOS NO CENÁRIO DA MEDICINA DE PRECISÃO .....	34
4.2	O IMPACTO PROGNÓSTICO DA IDADE: UM MARCADOR BIOLÓGICO REFINADO PELA RESPOSTA TERAPÊUTICA .....	34
4.2.1	<b>Confirmação de padrões clínicos e a base biológica da variação etária</b>	<b>34</b>
4.2.2	<b>A Interação entre Idade e a Dinâmica da Doença Residual Mínima (DRM)</b>	<b>35</b>
4.3	O PAPEL BIVALENTE DA CONTAGEM LEUCOCITÁRIA NA ESTRATIFICAÇÃO DE RISCO MODERNA.....	35
4.3.1	<b>Hiperleucocitose: Um Marcador Robusto de Carga Tumoral com Valor Prognóstico Variável.....</b>	<b>35</b>
4.3.2	<b>A Correlação Inconclusiva entre Leucometria Inicial e a Cinética da DRM</b>	<b>36</b>
4.4	O PAPEL DA CITOGENÉTICA DE BAIXO RISCO: MODULADOR INICIAL DO RISCO REFINADO PELA DINÂMICA DA DOENÇA RESIDUAL MÍNIMA (DRM)	36
4.4.1	<b>A Alta Sensibilidade Quimioterápica como Preditora da Excelente SLE em Citogenética Favorável.....</b>	<b>36</b>
4.4.2	<b>Interação entre Subtipos Genéticos e Doença Residual Mínima (DRM)</b>	<b>37</b>
4.4.3	<b>O Ajuste da Significância da DRM em Relação ao Tempo e ao Limiar de Comparação.....</b>	<b>37</b>
4.4.4	<b>A Supremacia da DRM sobre a Citogenética.....</b>	<b>38</b>
4.5	SÍNTESE E IMPLICAÇÕES CLÍNICAS: INTEGRANDO FATORES PARA UMA ESTRATIFICAÇÃO DE RISCO DINÂMICA.....	38
4.5.1	<b>A evolução dos protocolos terapêuticos: do risco estático à adaptação dinâmica.....</b>	<b>38</b>
4.5.2	<b>Limitações do estudo e perspectivas futuras na personalização do tratamento.....</b>	<b>39</b>
5	<b>CONCLUSÃO .....</b>	<b>40</b>
	<b>REFERÊNCIAS .....</b>	<b>41</b>

## 1. INTRODUÇÃO

A Leucemia Linfoblástica Aguda (LLA) é a neoplasia maligna mais comum na população pediátrica, representando o principal tipo de câncer hematológico na infância e uma das maiores causas de mortalidade por neoplasias entre crianças e adolescentes.<sup>1-3</sup> Caracteriza-se por uma proliferação clonal descontrolada de linfoblastos imaturos na medula óssea, comprometendo a hematopoiese normal e resultando em manifestações clínicas como anemia, infecções e sangramentos.<sup>4</sup>

A LLA é classificada em dois subtipos principais, de acordo com o fenótipo imunológico das células malignas: LLA de células B precursoras (LLA-B) e LLA de células T (LLA-T). A LLA-B corresponde a cerca de 80% dos casos pediátricos e apresenta ampla heterogeneidade genética, sendo objeto de grande interesse em estudos clínicos. Já a LLA-T, menos frequente, costuma ter evolução mais agressiva e menor sensibilidade à quimioterapia<sup>5</sup>. Essa diferenciação é fundamental, pois o subtipo e o perfil molecular influenciam diretamente o prognóstico e a escolha terapêutica individualizada para cada paciente.

Entre os fatores diagnósticos e prognósticos mais relevantes na LLA-B destacam-se a idade ao diagnóstico, a contagem inicial de leucócitos e o perfil genético. Crianças entre 1 e 9 anos de idade, com leucometria inferior a 50.000/ $\mu$ L, geralmente apresentam melhor resposta terapêutica e maiores taxas de sobrevida. Em contrapartida, lactentes (<1 ano) e adolescentes (>10 anos) tendem a evoluir de forma menos favorável, frequentemente associados a perfis genéticos de maior agressividade e resistência ao tratamento quimioterápico.<sup>3,6-8</sup> Biologicamente, esse diferencial pode ser explicado por fatores como o sistema imune imaturo dos lactentes, a instabilidade genômica em adolescentes e variabilidade do metabolismo das drogas antileucêmicas, que tem fator de influência importante na erradicação da doença residual mínima.<sup>9</sup>

A contagem inicial de leucócitos reflete indiretamente a carga tumoral e a agressividade biológica da LLA. Leucocitoses superiores a 50.000/ $\mu$ L estão associadas a maior risco de recaída e resposta insatisfatória à terapia de indução.<sup>10</sup> Pacientes com altos níveis de blastos circulantes geralmente apresentam menor sensibilidade aos agentes quimioterápicos, resultando em taxas mais elevadas de doença residual mínima (DRM) positiva ao término da fase de indução.<sup>11</sup> Desta maneira, a leucometria ao diagnóstico permanece um marcador clínico de fácil

obtenção e alta aplicabilidade prognóstica, especialmente em contextos com recursos laboratoriais limitados.

O perfil genético e citogenético desempenham papel essencial na estratificação de risco e na definição da conduta terapêutica. Alterações como a translocação t(12;21)(p13;q22), responsável pela fusão gênica ETV6-RUNX1, e a hiperdiploidia (51–65 cromossomos) associam-se a melhor prognóstico e taxas de sobrevida livre de eventos superiores a 85%.<sup>12,13</sup> Por outro lado, deleções em IKZF1 e fusões envolvendo CRLF2 e JAK2 estão relacionadas a uma resposta mais lenta e de maior risco de recidiva, mesmo em pacientes que alcançam DRM negativa.<sup>14</sup>

A DRM, ou doença residual mínima, corresponde à população de células leucêmicas que persiste durante ou após a terapia, em níveis muito baixos, detectáveis por técnicas sensíveis como a citometria de fluxo multiparamétrica (CMF) ou a reação em cadeia da polimerase (PCR).<sup>1,2</sup> A CMF é amplamente utilizada na prática clínica e baseia-se na identificação de imunofenótipos aberrantes associados à leucemia (LAIPs, do inglês leukemia-associated immunophenotypes). Utilizando painéis de 8 a 10 cores, a CMF pode atingir uma sensibilidade de “10<sup>-4</sup>”, detectando uma célula leucêmica em meio a 10.000 células normais.<sup>3,15,16</sup> Um limiar de 0,01% “10<sup>-4</sup>” é amplamente aceito para resultar na definição da positividade da DRM ao final da fase de indução da remissão, um ponto de tempo crítico para a avaliação prognóstica.<sup>1,2,17</sup>

Embora os avanços terapêuticos tenham elevado as taxas de sobrevida global para cerca de 90% entre crianças com LLA, persistem vários desafios quanto à integração de fatores clínicos, genéticos e níveis de DRM. A ausência de padronização nos limiares de detecção e a escassez de estudos que correlacionem diretamente idade, leucocitose e perfil genético com a persistência da DRM dificultam uma estratificação precisa de risco e a aplicação plena da medicina personalizada.<sup>3,8</sup> Infelizmente, ainda não está completamente claro o porquê alguns pacientes com citogenética favorável e DRM negativa recaem, enquanto outros com marcadores de mau prognóstico mantêm remissão duradoura.<sup>18</sup>

A escolha dos fatores idade, leucometria inicial e perfil genético como foco deste estudo fundamenta-se em sua reconhecida relevância prognóstica na LLA pediátrica. Esses parâmetros são amplamente empregados em protocolos terapêuticos internacionais, como os do Children’s Oncology Group (COG) e do Berlin-Frankfurt-Münster (BFM), por refletirem características biológicas fundamentais da

doença e influenciarem diretamente as taxas de resposta e de sobrevida.<sup>6,7</sup> Além disso, os já descritos fatores anteriormente oferecem uma sólida base para compreender os mecanismos de persistência da DRM, tema central desta revisão integrativa.

Dessa forma, o presente trabalho tem como objetivo sintetizar as evidências científicas sobre a influência da idade, da contagem de leucócitos e das alterações genéticas (ETV6-RUNX1 e hiperdiploidia) na doença residual mínima e no prognóstico de crianças com LLA-B. Espera-se que a análise integrada desses parâmetros contribua para aprimorar a estratificação de risco, personalizar condutas terapêuticas e reduzir a incidência de recaídas, reforçando a LLA como um dos cânceres pediátricos com maiores taxa de cura na atualidade.

## **2. MÉTODOS**

### **2.1 DELINEAMENTO DO ESTUDO**

#### **2.1.1 Tipo de Estudo**

Trata-se de uma revisão integrativa da literatura realizada entre junho e outubro de 2025.

#### **2.1.2 Pergunta Norteadora**

A primeira etapa consistiu na elaboração da pergunta norteadora que conduziu todo o processo de busca. Esta foi estruturada com o acrônimo PICO: crianças e adolescentes com LLA (population); fatores prognósticos (intervention); pacientes com a presença de determinados fatores prognósticos versus aqueles sem os fatores (comparison); níveis de DRM ou impacto prognóstico (sobrevida global [SG] ou sobrevivida livre de eventos [SLE]) (outcomes). Desse modo, a pergunta norteadora foi definida: “Como os fatores prognósticos leucócitos, idade e citogenética impactam na DRM e sobrevivida de crianças e adolescentes com LLA?”

### **2.2 BUSCA NA LITERATURA E AMOSTRAGEM**

#### **2.2.1 Fonte e Bases de Dados**

A fonte de dados desta revisão consistiu em estudos primários (originais de pesquisa) publicados. A busca foi realizada do início de junho até o dia 25 de julho na base de dados PubMed por dois pesquisadores independentes (LR e EC).

#### **2.2.2 Estratégia de Busca**

Para uma abordagem mais abrangente, foram criadas sete estratégias de busca, utilizando combinações de descritores do Medical Subject Headings (MeSH) e

termos livres, combinados com os operadores booleanos AND e OR. O quadro 1 demonstra a estratégia de busca realizada.

Quadro 1 – Estratégia de busca

<b>Busca</b>	<b>Estratégias de busca</b>	<b>Nº de artigos</b>
1	("Minimal Residual Disease"[MeSH] OR "MRD" OR "Residual Leukemia") AND (238[MeSH]) AND ("Leukemia, Lymphoid"[MeSH] OR "Acute Lymphoblastic Leukemia" OR "ALL")	107
2	("Minimal Residual Disease"[MeSH] OR "MRD" OR "Residual Leukemia") AND ("Relapse"[MeSH] OR "Recurrence" OR "Remission"[MeSH]) AND ("Leukemia, Lymphoid"[MeSH] OR "Acute Lymphoblastic Leukemia" OR "ALL") AND ("Child"[MeSH] OR "Adolescent"[MeSH] OR "Pediatric")	69
3	("Minimal Residual Disease"[MeSH] OR "MRD") AND ("Acute Lymphoblastic Leukemia" OR "ALL") AND ("Child"[MeSH] OR "Pediatric") AND ("Biomarkers"[MeSH] OR "Prognostic Factors"[MeSH] OR "Risk Stratification")	60
4	("Minimal Residual Disease"[MeSH] OR "MRD") AND ("Acute Lymphoblastic Leukemia" OR "ALL") AND ("Child"[MeSH] OR "Pediatric") AND ("Relapse-Free Survival" OR "Event-Free Survival" OR "Outcomes")	127
5	("Acute Lymphoblastic Leukemia" OR "ALL") AND ("Child"[MeSH] OR "Adolescent"[MeSH] OR "Pediatric") AND ("Risk Prediction Model" OR "Risk Score") AND ("Minimal Residual Disease"[MeSH] OR "MRD" OR "Relapse"[MeSH])	2
6	("Minimal Residual Disease"[MeSH] OR "MRD") AND ("Acute Lymphoblastic Leukemia" OR "ALL") AND ("Child"[MeSH] OR "Pediatric") AND ("Flow Cytometry" OR "qPCR" OR "Next-Generation Sequencing") AND ("Prognosis"[MeSH] OR "Risk Factors"[MeSH])	25
7	("Minimal Residual Disease"[MeSH] OR "MRD") AND ("Acute Lymphoblastic Leukemia" OR "ALL") AND ("Prognostic Factors"[MeSH] OR "Risk Stratification")	50

Fonte: elaborado pelos autores.

### **2.2.3 Critérios de Inclusão e Exclusão**

Foram estabelecidos os seguintes critérios de inclusão: (1) Artigos publicados no período entre 2023 e 2025; (2) Pesquisas que comparam o prognóstico entre diferentes grupos de pacientes; (3) Artigos disponíveis na íntegra; (4) Estudos de coorte (prospectiva ou retrospectiva);

Os critérios de exclusão foram definidos da seguinte forma: (1) Artigos focados em LLA de subtipos raros (ex.: Ph+) ou menos prevalentes; (2) Relatos de caso; (3) Estudos focados em casos recidivantes/refratários; (4) Análises realizadas exclusivamente com pacientes adultos ou estudos mistos que não apresentaram dados separados para a população pediátrica; (5) estudos que não analisaram o perfil citogenético de baixo risco (especificamente ETV6-RUNX1 e/ou hiperdiploidia).

Após a leitura integral dos textos na fase de inclusão, foram excluídos aqueles que, apesar de atenderem aos critérios de elegibilidade, não responderam ou não forneceram dados suficientes para responder à pergunta da pesquisa.

## **2.3 COLETA DE DADOS**

### **2.3.1 Delineamento da Amostragem**

Para gerenciar os resultados, todas as referências obtidas a partir das diferentes estratégias de busca foram unificadas na plataforma PubMed. A identificação e remoção das duplicatas foi realizada automaticamente pelo gerenciamento de referências da própria base de dados. A seleção dos estudos ocorreu em quatro etapas. Na primeira etapa, dois revisores independentes (LR e EC) aplicaram os critérios de inclusão iniciais por meio da leitura de títulos e resumos. Na segunda etapa, os artigos pré-selecionados foram avaliados através da metodologia. Na terceira etapa, critérios de exclusão mais específicos foram aplicados. Já na quarta etapa, após a leitura integral dos artigos, foram selecionados apenas aqueles que responderam ou forneceram dados suficientes para responder à pergunta da pesquisa.

### 2.3.2 Técnicas de Coleta e Variáveis Coletadas

A extração dos dados foi realizada mediante o uso de um instrumento de coleta de dados previamente construído para esta revisão. As informações extraídas foram compiladas em uma planilha compartilhada entre os revisores, utilizando a plataforma Google Planilhas (Google Sheets). As variáveis coletadas e analisadas incluíram: título do artigo, autor(es), ano de publicação, Digital Object Identifier (DOI), delineamento metodológico, idade dos pacientes, bem como a confirmação da realização das análises de leucócitos ao diagnóstico, de hiperdiploidia e de ETV6-RUNX1.

## 2.4 ANÁLISE E INTERPRETAÇÃO DOS DADOS

A análise dos dados ocorreu de forma síntese narrativa. Os resultados foram agrupados, resultando na formação de três categorias de análise: (a) Idade; (b) leucócitos; (c) citogenética (ETV6-RUNX1 e hiperdiploidia).

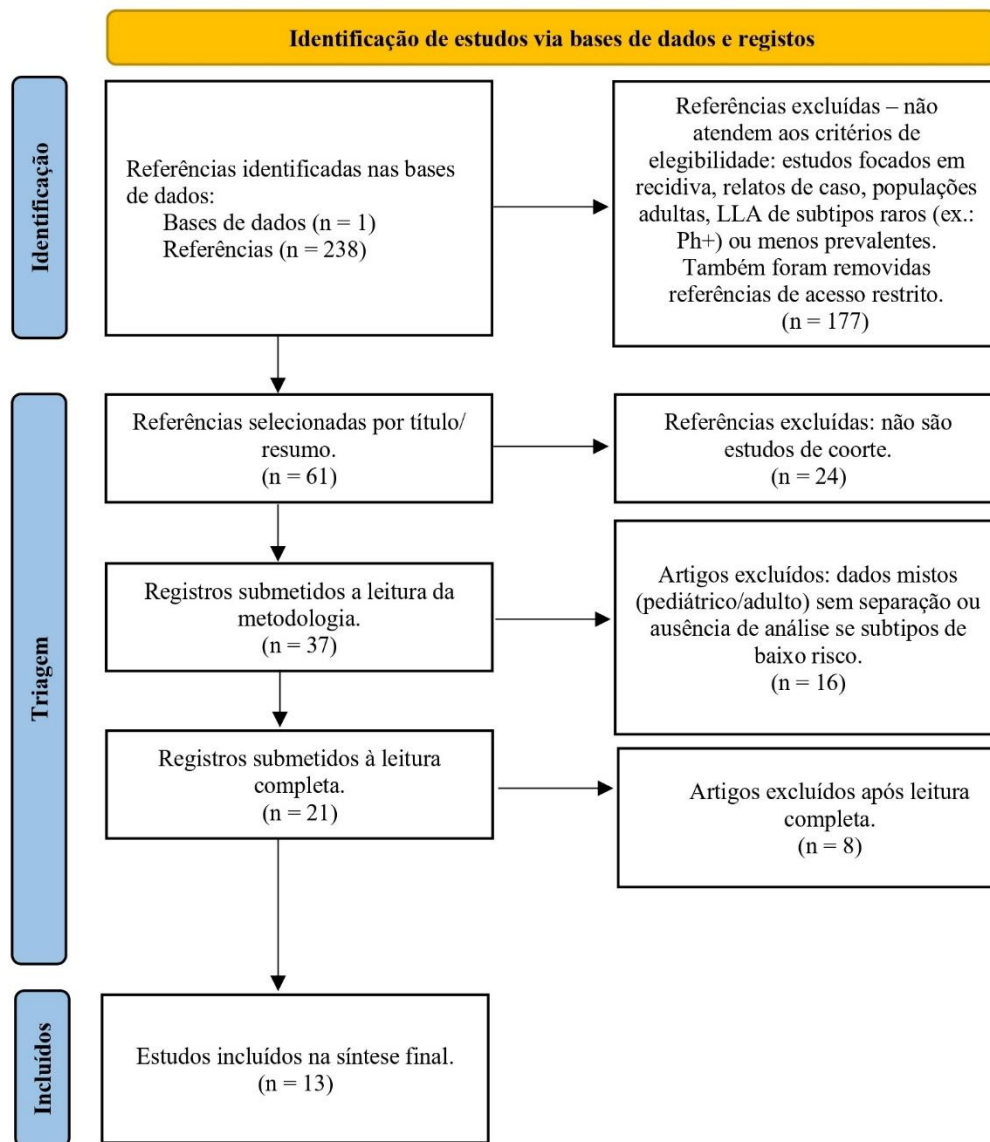
Para interpretar a força de associação e o impacto dos fatores selecionados, foram avaliados resultados de análises univariadas e multivariadas, valores de sobrevida livre de eventos (SLE) e sobrevida global (SG). A significância estatística foi determinada pela avaliação do valor de p. O efeito das variáveis foi analisado por meio do hazard ratio (HR) e/ou risco relativo (RR), além da avaliação dos intervalos de confiança (IC), verificando se perpassavam pela unidade (1,0).

### **3. RESULTADOS**

#### **3.1 SELEÇÃO DOS ESTUDOS**

A estratégia de busca inicial na base de dados PubMed resultou na identificação de 238 referências. Após a identificação e remoção automática das duplicatas pelo gerenciador de referências, procedeu-se à triagem. Deste total, 225 referências foram excluídas por não atenderem aos critérios de elegibilidade previamente estabelecidos na seção de Metodologia. O processo de seleção finalizou com 13 estudos que foram considerados aptos a integrar a síntese desta revisão. O fluxo detalhado do processo de seleção, triagem e exclusão dos artigos está ilustrado na Figura 1.

Figura 1 – Fluxograma PRISMA



Fonte: elaborado pelos autores.

### 3.2 CARACTERIZAÇÃO DOS ESTUDOS

O contexto geográfico da pesquisa demonstrou uma predominância de coortes da Ásia (Índia, China, Taiwan e Arábia Saudita), representando 61,54% da amostra<sup>16,19,22-24,27-29</sup>, seguida por estudos da América (EUA e México), com 30,77%<sup>20,21,30,26</sup> e da Europa (Holanda), com 7,69%.<sup>25</sup>

Em relação à população, a coorte total agregada foi de 11.235 indivíduos. Os estudos utilizam faixas etárias definidas para estratificação de risco, e a variação utilizada na análise desta revisão foi restrita à faixa de 0,5 a 20 anos. Esta delimitação

etária foi aplicada para garantir a homogeneidade da população pediátrica/adolescente, alinhada ao corte de  $\leq 20$  anos utilizado em um dos artigos analisados.<sup>24</sup>

O imunofenótipo LLA-B foi o subtipo predominante, sendo encontrado em 78,72% a 100% da população total nos estudos analisados, em contraste com a LLA-T, cuja variação é menor, de 3,14% a 17,5%. A estratificação de risco inicial foi feita principalmente nas categorias Padrão (P), Intermediário (I) e Alto (A). A Tabela 1 apresenta as características detalhadas dos artigos e participantes.

Tabela 1 – Características dos estudos

Autor, ano	Referência	País do autor	Número de participantes	Idade dos participantes	Protocolo de tratamento	Imunofenótipo	Estratificação de risco inicial
Yu CH et al., 2023	16	Taiwan	612	Categorizados em <1 ano, 1 a 10 anos, >10 anos	TPOG-ALL-2002; TPOG-ALL-2013	LLA-B: 83,8% LLA-T: 16,2%	TPOG-2002 (P: 27,1%; I: 34,7%; A: 38,2%)  TPOG-2013 (P: 39,7%; I: 46,1%; 14,2%)
Gogoi MP et al., 2025	19	Índia	2.695	1-18 anos	ICiCLe-LLA	LLA-B: 91,5% LLA-T: 8,5%	P: 33%; I: 34%; A: 33%
Duffy C et al., 2023	20	EUA	752	< 18 anos	St. Jude Total XV não modificado; ALL-Intercontinental-BFM/PINDA 2009; INEN Protocolo LLA 2014; LLA Paraguay Protocolo 2008; LLA Solca 2012	LLA-B: 92,1% LLA-T: 7,5% Outros: 0,4%	P: 47,8% A: 51,9%
Moreira DC et al., 2023	21	EUA	2.116	< 18 anos	Não informado pela variedade de centros incluídos (n = 16)	LLA-B: 89,3% LLA-T: 7,6% N/A: 3,1%	P: 29,6% A: 70,4%

Qiu K et al., 2023	22	China	749	≤ 18 anos	GD-ALL-2008; SCCLG-ALL-2016	LLA-B: 90,9% LLA-T: 7,9% Outros: 1,2%	P: 20,6% I: 44,2% A: 35,2%
Cai CX et al., 2023	23	China	1.414	> 1 mês e ≤ 14 anos	CCLG-ALL 2008; CCLG-ALL 2015	Grupo HHD (LLA-B: 99,42%; LLA-T: 0,58%) Grupo não HHD (LLA-B: 89,86%; LLA-T: 10,14%)	NR
Arunachalam AK et al., 2023	24	Índia	481 (323 participantes ≤ 20 anos)	Mediana: 15 anos (II: 05–26 anos). Pontos de Corte: ≤ 20 anos vs > 20 anos.	IC-BFM para ≤ 20 anos BFM / GMALL 1995 para > 20 anos	LLA-B: 100%	Risco citogenético: Bom: 24,32% Intermediário: 49,06% Pobre: 23,07% N/A: 3,53%
Stutterheim J et al., 2024	25	Holanda	393	1-18 anos	DCOG-ALL-10 DCOG-ALL-9	LLA-B: 86,7% LLA-T: 13,3%	I: 100%
Lee SHR et al., 2023	26	EUA	805	Categorizados em <1 ano, 1 a <10 anos, ≥10 anos	Terapia Total de LLA: Total XV, XVI e XVII	LLA-B: 83,98% LLA-T: 16,02%	P: 57,8% A: 42,2%
Sarkar SD et al., 2024	27	Índia	100	1-18 anos	NR	LLA-B: 96% LLA-T: 4%	NR

Huang XT et al., 2024	28	China	1.009	0,5-16 anos	BCH-2003 CCLG-2008	BCH-2003 (LLA-B: 82,5%; LLA-T: 17,5%) CCLG-2008 (LLA-B: 93,2%; LLA-T: 6,8%)	NR
Ghemlas I et al., 2025	29	Arábia Saudita	108	≤ 14 anos	AALL0331 AALL0232	LLA pré-B: 100%	P: 61,1%; A: 38,9%
Romo-Rodríguez R et al., 2024	30	México	159	1-17 anos	NR	LLA-B: 78,72% LLA-T: 3,14% Outros: 18,14%	NR

---

EUA: Estados Unidos da América; II: Intervalo interquartil; NR: Não relatado; LLA-B: Leucemia linfoblástica aguda do tipo B; LLA-T: Leucemia linfoblástica aguda do tipo T; HHD: Hiperdiploidia alta; N/A: Não avaliado; P: padrão; I: intermediário; A: alto

Fonte: elaborado pelos autores.

### 3.3 O IMPACTO DA IDADE NA DOENÇA RESIDUAL MÍNIMA (DRM) E NA SOBREVIVÊNCIA LIVRE DE EVENTOS (SLE)

#### 3.3.1 Análise Univariada e SLE por Faixa Etária

A análise univariada da idade comprovou sua importância prognóstica na maior parte dos estudos analisados, com as faixas etárias extremas apresentando desvantagem em relação à idade padrão (1 a < 10 anos). Quatro artigos<sup>19,20-22</sup> revelaram a idade  $\geq 10$  anos como fator de pior SLE. Um estudo<sup>19</sup> demonstrou, em análise univariada, que pacientes com idade  $\geq 10$  anos apresentam SLE de 55% comparados aos de < 10 anos ( $p < 0,0001$ ). Também foi observado que a faixa etária < 1 ano resultou na pior SLE em 3 anos ( $50,0\% \pm 13,4\%$ ), e a idade  $\geq 10$  anos atingiu uma SLE em 3 anos de  $60,2\% \pm 3,1\%$ .<sup>21</sup> Além disso, a idade  $\geq 10$  anos apareceu como um risco de morte elevado na análise univariada para OS ( $HR=3,3$ ,  $p<0,001$ ).<sup>22</sup> Contudo, em um dos estudos incluídos, a idade não demonstrou ter um efeito significativo na SLE ( $p = 0,426$ ).<sup>23</sup>

#### 3.3.2 Correlação da Idade com a DRM e risco de eventos

Em análise univariada ter idade  $\geq 10$  anos demonstrou uma forte tendência a apresentar Doença Residual Mínima (DRM) desfavorável no dia 29.<sup>20</sup> O risco para essa DRM desfavorável foi quantificado com uma razão de risco de 2,34, indicando que este grupo etário tem uma probabilidade de mais que o dobro de apresentar DRM desfavorável, porém, sem significância estatística no estudo em questão ( $p = 0,0668$ ).<sup>20</sup> Além disso, apesar da DRM não ser considerada como preditor independente, demonstrou-se um risco aumentado quando  $\geq 0,01\%$  no dia 33, com razão de risco de 1,6 (IC 95%: 0,8-3,1) para SLE.<sup>22</sup>

Vale ressaltar que mesmo com diferentes pontos de corte para idade, a mediana de 20 anos esteve associada a uma maior probabilidade de DRM positiva ( $p = 0,0008$ ) e razão de risco (HR) de 2,37 (IC 95%: 1,71 - 3,30) para recaída ou óbito.<sup>24</sup> Em contraponto, em outra coorte<sup>25</sup>, a idade ao diagnóstico não apresentou diferença

significativa entre os grupos (1 até <10 anos vs 10 até <18 anos) em relação à detecção da DRM ( $p = 0,815$ ).

### 3.3.3 O Efeito Independente da Idade (Análise Multivariada)

A análise multivariada também apontou a importância dos extremos de idade como fator de pior prognóstico. Foi identificado um risco aumentado para o grupo  $\geq 10$  anos, mesmo após ajuste para outras variáveis (HR: 1,04; IC 1,03-1,06;  $p < 0,0001$ ).<sup>19</sup> Em contraste, idade  $< 1$  ano apresentou HR de 1,93 ( $p = 0,0064$ ), confirmando seu risco independente.<sup>21</sup> Contudo, a idade não pode ser considerada um preditor independente para SLE ( $p = 0,342$ ).<sup>22</sup>

## 3.4 O IMPACTO DA CONTAGEM DE LEUCÓCITOS (WBC) NA DRM E NA SOBREVIDA LIVRE DE EVENTOS (SLE)

### 3.4.1 Análise Univariada e Efeitos da Hiperleucocitose

O critério de contagem de leucócitos ao diagnóstico (WBC), e consequente hiperleucocitose ( $WBC \geq 50 \times 10^9/L$  ou  $WBC \geq 50 \times 10^3/\mu L$ ), demonstrou estar associado a taxas de Sobrevida Livre de Eventos (SLE) substancialmente menores na maioria dos estudos.<sup>20,22,23,26</sup> No entanto, sua classificação como um preditor estatisticamente robusto se mostrou inconsistente. Pacientes com leucócitos  $\geq 50 \times 10^3/\mu L$  apresentaram SLE em 5 anos de  $42,3 \pm 3,7$ , frente a  $62,9 \pm 1,8$  para o grupo  $< 50 \times 10^3/\mu L$ , com  $p < 0,0001$ , demonstrando seu papel prognóstico. No entanto, em uma análise de risco subsequente, a contagem de leucócitos perdeu a significância estatística como preditor. Embora o Hazard Ratio tenha indicado um aumento de risco de 18% para o grupo com  $\geq 50 \times 10^3/\mu L$  (HR: 1,18), este valor não foi estatisticamente significativo ( $p = 0,2824$ ).<sup>21</sup> Somado a isso, as taxas de sobrevida livre de eventos mais altas para contagem de leucócitos  $< 50 \times 10^9/L$  comparada à contagem  $\geq 50 \times 10^9/L$ , sendo de  $94,7 \pm 5,1\%$  e  $90,7 \pm 2,9$  respectivamente, também foram relatadas.<sup>23</sup> Contudo, esta diferença não atingiu significância estatística ( $p = 0,682$ ), não sendo um preditor forte de SLE na corte em questão.

Ao empregar faixas de leucócitos menos convencionais, é reforçada a tendência de que valores mais baixos de leucócitos apresentam taxas de SLE menores. Crianças com leucócitos  $< 20 \times 10^3/\mu\text{L}$  na apresentação tiveram uma EFS de 3 anos de  $79,2 \pm 2,13\%$  em comparação com  $64,8 \pm 5,09\%$  para pacientes com leucócitos  $20-50 \times 10^3/\mu\text{L}$  ( $p < 0,0001$ ). A EFS de 3 anos para pacientes com leucócitos iniciais  $\geq 100 \times 10^3/\mu\text{L}$  ( $56,2 \pm 7,29\%$ ) não foi pior do que para pacientes com apresentação inicial de  $50-100 \times 10^3/\mu\text{L}$  ( $55,8 \pm 6,89\%$ ).<sup>20</sup>

### 3.4.2 Correlação da WBC com a DRM

A associação direta entre a contagem de leucócitos (WBC) na apresentação e o status da Doença Residual Mínima (DRM) precoce se mostrou inconsistente entre os estudos. A contagem de leucócitos na apresentação ( $< 50 \times 10^9/\text{L}$  vs.  $\geq 50 \times 10^9/\text{L}$ ) não apresentou diferença significativa entre os grupos em relação à detecção da DRM, pois o valor de  $p$  do teste qui-quadrado ( $p = 0,43$ ) é superior a  $0,05$ .<sup>25</sup>

Em contrapartida, em regressão logística univariada, leucócitos baixos no diagnóstico foram associados ao status de DRM negativo no dia 29 ( $p = 0,014$ ), sugerindo melhor resposta inicial. Em contraste, pacientes com  $\text{WBC} \geq 50 \times 10^3/\text{mm}^3$  têm um risco 3,03 vezes maior (Odds Ratio: 1.22 - 7.53) de apresentar uma DRM desfavorável no dia 29, comparados àqueles com contagem baixa.<sup>20</sup>

### 3.4.3 O Efeito Independente da WBC (Análise Multivariada)

Em análise multivariada, a contagem de leucócitos ao diagnóstico (WBC) emergiu como um preditor de risco crucial, sendo a leucocitose ( $\text{WBC} \geq 50 \times 10^9/\text{L}$ ) um fator independente para SLE. Pacientes com WBC alto tiveram um risco de recaída 130% maior ( $\text{HR} = 2,3$ ,  $p < 0,001$ ) e um risco de morte 120% maior ( $\text{HR} = 2,2$ ,  $p = 0,002$ ) em comparação com aqueles com WBC baixo.<sup>22</sup>

Além disso, em estudos de coorte, a contagem de leucócitos ao diagnóstico  $\geq 50 \times 10^9/\text{L}$  foi um preditor de risco independente para desfechos desfavoráveis em comparação ao padrão, com Hazard Ratio de 1,23 ( $p < 0,0001$ ) e 1,88 ( $p = 0,029$ ).<sup>24,26</sup>

### 3.5 O IMPACTO DA CITOGENÉTICA NA DRM E SOBREVIDA LIVRE DE EVENTOS (SLE)

#### 3.5.1 Análise Univariada e SLE

Em análise univariada da citogenética de baixo risco (ETV6-RUNX1 e hiperdiploidia) foi relatado o impacto na SLE na maior parte dos estudos analisados, sendo um fator de bom prognóstico. Quatro estudos<sup>19,20,21,23</sup> apontaram taxas de SLE maiores para estas citogenéticas em comparação a grupos de alto risco. A hiperdiploidia e ETV6-RUNX1 apresentaram SLE de 73% e 67% respectivamente, frente a uma SLE de 45% para o alto risco ( $p < 0,0001$ ).<sup>19</sup> Somado a isso, para ETV6-RUNX1, uma SLE em 3 anos de  $85,7 \pm 4,29\%$  e em 5 anos de  $72,2\% \pm 8,1\%$  ( $p < 0,0001$ ) foi identificada.<sup>20,21</sup> Ao analisar a hiperdiploidia alta (HHD), a taxa de SLE esperada em 10 anos no grupo com HHD ( $91,3\% \pm 2,6\%$ ) apresentou-se maior do que aquela no grupo sem HHD ( $80,7\% \pm 1,3\%$ ;  $p = 0,003$ ).<sup>23</sup>

Em relação ao risco, em análise univariada o papel protetor do ETV6-RUNX1 foi confirmado, com um Hazard Ratio (HR) de 0,47 ( $p = 0,039$ ), indicando um risco 53% menor de recaída ou óbito.<sup>24</sup> Em contraste com os achados de bom prognóstico, um resultado que questiona a significância isolada deste rearranjo para a sobrevida foi apresentado: em uma coorte, o ETV6-RUNX1 não demonstrou significância estatística para SLE, com um valor de  $p = 0,172$  e um Fator de Risco (FC) de 1,9 (IC95%: 0,8 - 4,8). Este Intervalo de Confiança, ao incluir a unidade (1,0), atesta a ausência de um efeito estatisticamente significativo do ETV6-RUNX1 nesta análise univariada.<sup>22</sup>

#### 3.5.2 Correlação da Citogenética com a DRM e risco de eventos

Em relação à DRM, esta revisão encontrou resultados variáveis sobre o impacto da citogenética. Quatro estudos<sup>16,23,26,27</sup> consideraram que houve uma diferença estatística favorável aos grupos ETV6-RUNX1 e hiperdiploidia. Em um estudo, a grande maioria dos pacientes com cariótipos de bom prognóstico alcançou o status de DRM negativa ( $< 0,01\%$ ): 89,1% dos casos de hiperdiploidia e 100% dos de ETV6-RUNX1.<sup>27</sup> Os rearranjos ETV6-RUNX1 e hiperdiploidia, ambos classificados

em um grupo de farmacotipo favorável, manifestaram rápida depuração da doença, alcançando até 46% de negatividade de DRM no dia 15,<sup>26</sup> frente a achados com 92,2% dos pacientes ETV6-RUNX1 com DRM < 1% no dia 15.<sup>16</sup>

Em se tratando da hiperdiploidia alta (HHD), relatos mostram 83% com DRM no dia 15 de <1%, mas apenas 74% dos pacientes tiveram um MRD de <0,01% após a quimioterapia de indução.<sup>16</sup> Além disso, em outra coorte,<sup>23</sup> a DRM no dia 33 ou 46 da quimioterapia de indução foi < 0,01% em 90,3% no grupo HHD, frente a 83,08% do grupo não HHD, com  $p = 0,018$ .

Entretanto, a frequência da alteração genética ETV6-RUNX1 (e a genética em geral) não apresentou diferença significativa entre os grupos em relação à detecção da DRM ( $p = 0,168$ ).<sup>25</sup> Somado a isso, foi sugerido que a significância estatística da DRM no grupo ETV6-RUNX1 depende do limiar e do tempo de comparação. Ao final da indução (TP1), a SLE em 10 anos de pacientes com DRM  $\geq 10^{-3}$  foi significativamente menor do que em pacientes com MRD <  $10^{-3}$ , sendo a SLE  $96,1 \pm 1,7$  vs.  $76,9 \pm 11,7$  ( $p = 0,004$ ).<sup>28</sup>

### **3.5.3 O Efeito Independente da Citogenética (Análise Multivariada)**

Apesar da análise univariada demonstrar o papel importante da citogenética de baixo risco, a análise multivariada não confirmou tal achado como fator preditivo independente. Ao analisar o ETV6-RUNX1, juntamente com o status da DRM, foi observado que o efeito protetor da translocação perde a significância estatística ( $p = 0,497$ ).<sup>24</sup> De forma semelhante, a citogenética não foi considerada um fator forte ou independente, apenas o status da DRM ( $p < 0,01$ ).<sup>29,30</sup> Contudo, em análise multivariada, as citogenéticas de alto risco mantiveram sua relevância, obtendo um HR de 1,55 (IC 95% 1,25-1,91) em relação às citogenéticas de baixo risco (hiperdiploidia e ETV6-RUNX1).<sup>19</sup>

## 4. DISCUSSÃO

### 4.1 A INTEGRAÇÃO DE FATORES PROGNÓSTICOS CLÁSSICOS NO CENÁRIO DA MEDICINA DE PRECISÃO

A estratificação de risco na leucemia linfoblástica aguda infantil (LLA) representa um dos maiores avanços da oncologia pediátrica, permitindo ajustar a intensidade terapêutica conforme o perfil de resposta de cada paciente, reduzindo efeitos colaterais e melhorando desfechos clínicos.<sup>6,13</sup> Este estudo buscou reavaliar determinados marcadores prognósticos à luz de novos métodos de monitoramento da resposta terapêutica, especialmente a doença residual mínima (DRM).

As próximas seções analisam criticamente o impacto da idade, leucometria e citogenética de baixo risco, discutindo suas bases biológicas e inconsistências entre estudos, com síntese integradora dos protocolos da Associazione Italiana di Ematologia ed Oncologia Pediatrica-Berlin-Frankfurt-Münster (AIEOP-BFM) e do Children's Oncology Group (COG).<sup>31,32</sup> Essa análise busca compreender as implicações clínicas atuais e o desenvolvimento de estratégias futuras, incluindo a desintensificação terapêutica em grupos de baixo risco e o uso de imunoterapias para erradicação da doença residual.<sup>33,34</sup>

### 4.2 O IMPACTO PROGNÓSTICO DA IDADE: UM MARCADOR BIOLÓGICO REFINADO PELA RESPOSTA TERAPÊUTICA

#### 4.2.1 Confirmação de padrões clínicos e a base biológica da variação etária

Os achados desta revisão confirmam o padrão clínico clássico de curva em “U” na sobrevida da LLA pediátrica: melhor prognóstico entre 1 e 9 anos e piores resultados em lactentes e adolescentes.<sup>13,35</sup> Essa variação reflete diferenças biológicas intrínsecas, não a idade em si.<sup>36,37</sup> A idade atua como marcador substituto para realidades genômicas distintas que definem agressividade e sensibilidade terapêutica.

Nos lactentes, a LLA representa uma entidade biológica agressiva, com prevalência de 75–80% de rearranjos no gene *KMT2A*.<sup>38-40</sup> As proteínas de fusão como *KMT2A::AFF1* [t(4;11)] induzem um fenótipo leucêmico imaturo e quimiorresistente, resultando em SLE raramente superior a 45%.<sup>38,41</sup>

Em adolescentes ( $\geq 10$  anos), a queda da sobrevida relaciona-se à menor frequência de subtipos favoráveis (ETV6-RUNX1, hiperdiploidia alta) e maior incidência de lesões de alto risco, como iAMP21.<sup>36,37</sup> Assim, o poder prognóstico da idade deriva de sua correlação com subtipos genéticos, variando previsivelmente ao longo da infância.

#### **4.2.2 A Interação entre Idade e a Dinâmica da Doença Residual Mínima (DRM)**

A análise da relação entre idade e DRM nos estudos selecionados revelou uma tendência de associação entre idade avançada ( $\geq 10$  anos) e DRM desfavorável, embora nem sempre significativa. A idade reflete a probabilidade de quimiorresistência, enquanto a DRM mede essa resistência in vivo. A DRM consolidou-se como o fator prognóstico isolado mais poderoso na LLA pediátrica.<sup>7,42,43</sup> Pacientes com DRM negativa (<0,01%) têm excelente SLE, mesmo com fatores de alto risco, enquanto DRM persistente prediz recidiva.<sup>42,44</sup>

Por integrar variáveis biológicas do tumor e do hospedeiro, a DRM fornece avaliação mais precisa e individualizada. Assim, a idade pode perder relevância quando a DRM é considerada, pois esta redefine o risco real de recidiva. Um adolescente com DRM negativa tem melhor prognóstico que uma criança com DRM positiva, demonstrando a supremacia desse marcador dinâmico.

### **4.3 O PAPEL BIVALENTE DA CONTAGEM LEUCOCITÁRIA NA ESTRATIFICAÇÃO DE RISCO MODERNA**

#### **4.3.1 Hiperleucocitose: Um Marcador Robusto de Carga Tumoral com Valor Prognóstico Variável**

A presença de hiperleucocitose ( $\geq 50.000$  células/ $\mu\text{L}$ ) no diagnóstico mostrou valor prognóstico inconsistente entre estudos. Alguns observaram associação significativa com pior SLE; outros, apenas tendência semelhante.<sup>45-47</sup> Tradicionalmente, a contagem leucocitária, junto à idade, fundamenta a estratificação inicial de risco do National Cancer Institute (NCI), adotada por grupos como o COG.<sup>32,48</sup>

A diferença entre os resultados desta revisão e o consenso histórico não indica necessariamente que a contagem de leucócitos perdeu importância, mas pode estar refletindo o sucesso dos protocolos modernos de tratamento baseados em risco. A hiperleucocitose representa uma alta carga tumoral e, muitas vezes, uma biologia mais agressiva, associada a maior risco de complicações metabólicas precoces, como síndrome de lise tumoral e leucostase.<sup>47,49,50</sup> No passado, essa condição estava fortemente ligada a piores desfechos, pois era mais difícil eliminar a carga tumoral com terapias convencionais.<sup>38,51</sup>

#### **4.3.2 A Correlação Inconclusiva entre Leucometria Inicial e a Cinética da DRM**

A relação entre contagem leucocitária e DRM permanece incerta. Alguns estudos não encontraram correlação significativa; outros observaram maior risco de DRM positiva em pacientes com WBC  $\geq 50.000$  células/mL.<sup>45,47</sup> A contagem inicial reflete a carga tumoral, enquanto a DRM indica sensibilidade celular à quimioterapia. Pacientes com contagem intermediária podem exibir resistência intrínseca (mutações IKZF1 ou perfil Ph-like) e DRM positiva, enquanto casos com contagens elevadas, mas genética favorável (hiperdiploidia), podem ter DRM negativa.<sup>7,52</sup>

Assim, a DRM representa o marcador mais confiável da resposta terapêutica, superando a contagem leucocitária na predição do desfecho clínico.<sup>48,53</sup>

### **4.4 O PAPEL DA CITOGENÉTICA DE BAIXO RISCO: MODULADOR INICIAL DO RISCO REFINADO PELA DINÂMICA DA DOENÇA RESIDUAL MÍNIMA (DRM)**

#### **4.4.1 A Alta Sensibilidade Quimioterápica como Preditora da Excelente SLE em Citogenética Favorável**

O presente estudo apontou que a citogenética de baixo risco apresenta excelente SLE, com taxas em 3 anos entre 67% e 85,7% para ETV6-RUNX1 e 91,3% em 10 anos para HHD. Tais achados também são observados na literatura: SLE em 10 anos de 79,5% para ETV6-RUNX1 e 91,2% para HHD<sup>54</sup> e o melhor resultado de tratamento, com sobrevida livre de eventos em 10 anos de 95,8% e 91,3%,

respectivamente.<sup>7</sup> Este resultado pode ser explicado pelo fato desses subtipos apresentarem alta sensibilidade à quimioterapia, com regimes de indução mais simples apresentando bons resultados.<sup>55</sup> Isto sustenta a ideia de desintensificação do tratamento em pacientes com essas características, reduzindo a toxicidade sem comprometer a eficácia quimioterápica, desde que feita com cautela, em pacientes com a melhor resposta molecular (DRM baixa) conforme destacado pelo estudo AALL0331, do Children's Oncology Group (COG).<sup>56</sup>

#### **4.4.2 Interação entre Subtipos Genéticos e Doença Residual Mínima (DRM)**

Como demonstrado nesta revisão, tanto ETV6-RUNX1 como hiperdiploidia apresentaram excelentes taxas de depuração da doença, com grande parte dos pacientes atingindo valores baixos de DRM. A literatura aponta que citogenética de bom risco demonstra eliminação mais rápida e, embora o risco de recidiva seja proporcional aos níveis de DRM dentro de cada subgrupo genético, a taxa de recidiva absoluta associada aos valores de doença residual variou, quando em níveis moderados, de acordo com a citogenética. Para níveis de DRM < 0,01%, a SLE em 5 anos em genéticas de bom risco foi de 94%, frente a 57% no grupo de alto risco ( $p < 0,001\%$ ).<sup>55</sup> Tais resultados numéricos propõem que DRM < 0,01% é um excelente parâmetro para que a citogenética favorável se traduza em um melhor resultado clínico.

#### **4.4.3 O Ajuste da Significância da DRM em Relação ao Tempo e ao Limiar de Comparação**

Observou-se, também, que a significância estatística da doença residual mínima depende do limiar e do tempo de comparação. Em relação ao tempo, a rápida depuração da doença precoce, já no dia 15, evidenciada pela negatividade da DRM, é amparada pela literatura. No estudo AALL0331 do COG<sup>56</sup>, a DRM do sangue periférico no dia 8 demonstrou valor prognóstico adicional ao permitir identificar pacientes com resposta precoce. Aqueles com DRM < 0,01% no dia 8 apresentaram remissão completa contínua (CCR) superior (96,3%) comparada aos critérios tradicionais do protocolo (94,7%). Ainda assim, a DRM no dia 8 atua como refinamento

prognóstico, uma vez que a decisão terapêutica definitiva permanece fundamentada na resposta da medula óssea no dia 29.<sup>57</sup> Em se tratando do limiar de comparação, em pacientes classificados com resposta rápida (RS) ao tratamento e de baixo risco, o corte de 0,1% foi mais eficaz para prever recidivas, funcionando como primeiro alerta para a reclassificação de risco. Em contraste, para pacientes que demonstram resposta lenta (ImR), também de citogenética favorável, nem 0,1% nem 0,01% foram suficientemente discriminatórios para guiar a intensificação do tratamento. Neste caso, o limiar mais preciso foi 0,03%,<sup>58</sup> demonstrando que o ponto de corte deve ser adaptado à velocidade de resposta e ao subgrupo para otimização prognóstica e terapêutica.

#### **4.4.4 A Supremacia da DRM sobre a Citogenética**

Este conceito dialoga com os resultados da análise multivariada de que a DRM se sobrepõe à significância prognóstica da citogenética favorável. O estudo AALL0331 do COG<sup>56</sup> ilustra esta importância ao adotar critérios mais rigorosos, como o ponto de corte < 0,01% no dia 29 como principal preditor de sobrevida. Este ajuste evidencia que o fator preditivo crucial para a sobrevida não é apenas a predisposição genética favorável, mas sim a capacidade das terapias em promover a erradicação precoce e sustentada da doença residual mínima.

### **4.5 SÍNTESE E IMPLICAÇÕES CLÍNICAS: INTEGRANDO FATORES PARA UMA ESTRATIFICAÇÃO DE RISCO DINÂMICA**

#### **4.5.1 A evolução dos protocolos terapêuticos: do risco estático à adaptação dinâmica**

A síntese dos achados desta revisão demonstra a importante transição de um modelo fixo para um sistema de risco dinâmico e multifásico. Idade e contagem leucocitária mantêm importância, mas é importante que sejam integradas a algoritmos que incorporam a resposta individual à terapia.<sup>59,60</sup> Protocolos internacionais como AIEOP-BFM e COG exemplificam essa abordagem.<sup>31,38</sup>

A estratificação inicial define grupos de risco e intensidade terapêutica com base em idade, WBC, imunofenótipo e citogenética.<sup>38,51</sup> Após a indução, ocorre a segunda fase de reclassificação dinâmica conforme a DRM.<sup>60,61</sup> Pacientes com DRM positiva são reclassificados como de alto risco e recebem terapias intensificadas, incluindo agentes-alvo ou transplante.<sup>62</sup> Já os que apresentam DRM negativa, mesmo com fatores de alto risco, podem ter o tratamento desintensificado.<sup>33,41,60</sup>

Assim, idade, contagem leucocitária e citogenética servem como uma triagem inicial, e a DRM guia ajustes terapêuticos individualizados, garantindo tratamento mais adequado à biologia da doença.

#### **4.5.2 Limitações do estudo e perspectivas futuras na personalização do tratamento**

As divergências entre estudos sobre idade e leucócitos devem ser interpretadas com cautela considerando limitações metodológicas, tamanhos amostrais e heterogeneidade dos protocolos.<sup>44</sup> Mesmo assim, emergem duas direções principais para a personalização terapêutica.

A primeira é a desintensificação segura em pacientes de muito baixo risco, definidos por fusão ETV6-RUNX1, hiperdiploidia e DRM negativa precoce, com risco de recidiva <5%.<sup>63,7</sup> Diminuir doses de quimioterapia evita toxicidades tardias sem comprometer a cura.<sup>65-67</sup>

O segundo eixo de direção é o manejo da DRM positiva, principal desafio atual.<sup>42,59</sup> Nesses casos, a intensificação convencional aumenta a toxicidade sem eliminar clones resistentes; por isso, buscam-se terapias imunológicas guiadas pela DRM.<sup>68,69</sup> O futuro da LLA pediátrica se apoia em um modelo ajustável: idade, leucócitos e citogenética orientam o início do tratamento, e a DRM guia sua modulação, permitindo reduzir ou intensificar terapias conforme a resposta biológica individual.

## 5. CONCLUSÃO

Em conclusão, esta revisão integrativa buscou sintetizar a influência de fatores prognósticos clássicos (idade, leucometria e citogenética de baixo risco) sobre a DRM em pacientes pediátricos com LLA. Tendo em vista que a DRM é o marcador mais confiável da resposta terapêutica, identificar como ela se comporta nestas diferentes condições é fundamental para o desenvolvimento de estratégias futuras de tratamento, a fim de otimizar terapias e aumentar a taxa de cura.

Observou-se uma concordância dos presentes achados com a literatura atual: idades das extremidades ( $< 1$  ano e  $\geq 10$  anos) e hiperleucocitose afetam negativamente os valores de DRM. Em contrapartida, ETV6-RUNX1 e hiperdiploidia auxiliam na melhor depuração da doença. Contudo, é possível concluir que, apesar do impacto inicial desses fatores como moduladores da resposta, a DRM permanece sendo o fator preditivo mais importante e independente nesta análise, sobrepondo-se à significância isolada dos marcadores tradicionais.

A síntese desses resultados aponta para a necessidade de uma estratificação de risco dinâmica, que utiliza idade, leucometria e citogenética como triagem inicial, e a DRM para guiar ajustes individualizados. Este modelo permite a desintensificação segura do tratamento em pacientes de muito baixo risco e direciona o uso de terapias específicas em casos de positividade da DRM.

Ademais, as divergências entre os resultados, quando presentes, devem ser interpretadas com cautela, considerando limitações metodológicas, tamanhos amostrais e heterogeneidade dos protocolos. Reforça-se, portanto, a necessidade de continuidade das pesquisas voltadas à LLA, para que a correlação desses fatores com a sobrevida e a recidiva dos pacientes seja cada vez mais compreensível e, conseqüentemente, permita o avanço da medicina de precisão na oncologia pediátrica.

## REFERÊNCIAS

1. Ghemlas N, Al-Ebaid I, Siddiqui K, et al. The role of minimal residual disease (MRD) in predicting relapse in acute leukemia. *J Hematol Oncol Sci.* 2025;3(2):1-10. doi:10.52533/JOHS.2025.50711
2. Lee JW. Recent advances in the treatment of pediatric acute lymphoblastic leukemia. *Korean J Pediatr.* 2017;60(3):61-67. doi:10.3345/kjp.2017.60.5.129
3. Neaga A, Jimbu L, Mesaros O, et al. Children with acute lymphoblastic leukemia in Romania: results from a decade-long single-center study. *Cureus.* 2024;16(9):e70166. doi:10.7759/cureus.70166
4. Woo JS, Alberti MO, Tirado CA. Childhood B-acute lymphoblastic leukemia: a genetic update. *Exp Mol Pathol.* 2014;97(3):449-459. doi:10.1186/2162-3619-3-16
5. Mullighan CG, Phillips LA, Su X, et al. Genomic analysis of the clonal origins and evolution of relapsed acute lymphoblastic leukemia. *Science.* 2008;322(5906):1377-1380. doi:10.1126/science.1164266.
6. Hunger SP, Mullighan CG. Acute lymphoblastic leukemia in children. *N Engl J Med.* 2015;373(16):1541-1552. doi:10.1056/NEJMra1400972
7. Pui CH, Pei D, Raimondi SC, et al. Clinical impact of minimal residual disease in children with different subtypes of acute lymphoblastic leukemia treated with response-adapted therapy. *Leukemia.* 2017;31(2):333-339. doi:10.1038/leu.2016.234.
8. Bhojwani D, Yang JJ, Pui CH. Biology of childhood acute lymphoblastic leukemia. *Pediatr Clin North Am.* 2015 Feb;62(1):47–60. doi:10.1016/j.pcl.2014.09.004
9. Coelho LMGF, Souza GBN, Dantas EMOC, et al. Leucemia linfoblástica aguda (LLA) na população pediátrica: marcadores moleculares e implicações terapêuticas. *Revista Brasileira de Revisão em Saúde.* 2023 novembro-dezembro;6(6):32399-32413. doi: 10.34119/bjhrv6n6-450
10. Park KM, Yang EJ, Lee JM, Hah JO, Park SK, Park ES, et al. Treatment Outcome in Pediatric Acute Lymphoblastic Leukemia With Hyperleukocytosis in the Yeungnam Region of Korea: A Multicenter Retrospective Study. *J Pediatr Hematol Oncol.* 2020 May;42(4):275–80. doi:10.1097/MPH.0000000000001771
11. Balasubramanian P, Singh J, Ranjan A, et al. Flow Cytometry-Based Detection of Minimal/Measurable Residual Disease Predicts Survival Outcomes in Pediatrics, Adolescents, and Young Adults With T-acute Lymphoblastic Leukemia. *Cureus.* 2024 Jun;16(6):e61705. doi: 10.7759/cureus.61705

12. Moorman A V, Ensor HM, Richards SM, Chilton L, Schwab C, Kinsey SE, et al. Prognostic effect of chromosomal abnormalities in childhood B-cell precursor acute lymphoblastic leukaemia: results from the UK Medical Research Council ALL97/99 randomised trial. *Lancet Oncol.* 2010 May;11(5):429–38. doi: 10.1016/S1470-2045(10)70066-8
13. Pui CH, Robison LL, Look AT. Childhood acute lymphoblastic leukemia: progress through collaboration. *J Clin Oncol.* 2008;26(27):4381-4389. doi:10.1200/JCO.2014.59.1636
14. Yamashita Y, Shimada A, Yamada T, Yamaji K, Hori T, Tsurusawa M, et al. IKZF1 and CRLF2 gene alterations correlate with poor prognosis in Japanese BCR-ABL1-negative high-risk B-cell precursor acute lymphoblastic leukemia. *Pediatr Blood Cancer.* 2013 Oct;60(10):1587–92. doi: 10.1002/pbc.24571
15. Chadha R, Udayakumar DS, Sangwan S, et al. Cytogenetic risk stratification of B-cell acute lymphoblastic leukemia and its correlation with other prognostic factors. *Indian J Hematol Blood Transfus.* 2023;39:141-145. doi:10.1007/s12288-022-01541-1
16. Yu CH, Lin KH, Hsu CH, et al. Clinical impact of minimal residual disease and genetic subtypes on the prognosis of childhood acute lymphoblastic leukemia. *Cancer.* 2023;129(5):790-802. doi:10.1002/cncr.34606
17. Zhang W, Cai J, Wang X, Ma Y, Zhu X, Yu J, et al. Prognostic and therapeutic implications of measurable residual disease levels during remission induction of childhood ALL. *Blood.* 2025 Apr;145(17):1890–902. doi: 10.1182/blood.2024026381
18. Antić Ž, Lelieveld SH, van der Ham CG, Sonneveld E, Hoogerbrugge PM, Kuiper RP. Unravelling the Sequential Interplay of Mutational Mechanisms during Clonal Evolution in Relapsed Pediatric Acute Lymphoblastic Leukemia. *Genes (Basel).* 2021 Feb;12(2). doi: 10.3390/genes12020214
19. Gogoi MP, Das P, Das N, et al. Risk-stratified treatment for childhood acute lymphoblastic leukemia: a multicenter observational study from India. *Lancet Reg Health Southeast Asia.* 2025;37:100593. doi:10.1016/j.lansea.2025.100593
20. Duffy C, Graetz DE, Lopez AMZ, et al. Retrospective analysis of pediatric acute lymphoblastic leukemia outcomes in South American centers. *Front Oncol.* 2023;13:1254233. doi:10.3389/fonc.2023.1254233
21. Moreira DC, González-Ramella O, Echavarría Valenzuela M, et al. Evaluation of factors leading to poor outcomes for pediatric acute lymphoblastic leukemia in Mexico: a multi-institutional report of 2,116 patients. *Front Oncol.* 2023;13. doi: 10.3389/fonc.2023.1255555

22. Qiu K, Liao X, Li Y, et al. Real-world presentation and prognostic effect of allogeneic blood transfusion during intensive induction in pediatric acute lymphoblastic leukemia. *Cancers (Basel)*. 2023;15(18):4462. doi:10.3390/cancers15184462
23. Cai CX, Zheng YZ, Li J, et al. [Clinical characteristics and prognosis of hyperdiploid pediatric acute lymphoblastic leukemia: a multicenter retrospective analysis in Fujian, China]. *Zhongguo Dang Dai Er Ke Za Zhi*. 2023;25(1):38-45. doi:10.7499/j.issn.1008-8830.2208126
24. Arunachalam AK, Selvarajan S, Mani T, et al. Clinical significance of measurable residual disease monitoring at end of induction in B-cell acute lymphoblastic leukemia: a single-center experience. *Cytometry B Clin Cytom*. 2023;104(6):440-452. doi:10.1002/cyto.b.22139
25. Stutterheim J, van der Waarden R, de Groot-Kruseman HA, et al. Are measurable residual disease results after consolidation therapy useful in children with acute lymphoblastic leukemia? *Leukemia*. 2024;38(11):2376-2381. doi:10.1038/s41375-024-02386-5
26. Lee SHR, Yang W, Gocho Y, et al. Pharmacotypes across the genomic landscape of pediatric acute lymphoblastic leukemia and their impact on treatment response. *Nat Med*. 2023;29(1):170-179. doi:10.1038/s41591-022-02112-7
27. Sarkar SD, Maiti D, Ghosh A, Ganguly M, Ahmed N. Immunophenotypic and cytogenetic characteristics of pediatric acute lymphoblastic leukemia: a burden-estimation study from Eastern India. *Indian J Public Health*. 2024;68(1):21-25. doi:10.4103/ijph.ijph\_889\_23
28. Huang XT, Wang CJ, Gao C, et al. Association between subtype-specific minimal residual disease level and long-term prognosis in children with acute lymphoblastic leukemia. *Ann Hematol*. 2024;103(9):3657-3665. doi:10.1007/s00277-024-05687-y
29. Ghemlas I, Al-Ebaid I, Siddiqui K, et al. Post-induction minimal residual disease in pediatric pre-B acute lymphoblastic leukemia: a step toward precision medicine? *J Hematol*. 2025;14(2):56-65. doi:10.14740/jh1375
30. Romo-Rodríguez R, Zamora-Herrera G, López-Blanco JA, et al. Subclassification of B-acute lymphoblastic leukemia by age, immunophenotype and microenvironment predicts MRD risk in Mexican children from vulnerable regions. *Front Oncol*. 2024;13:1304662. doi:10.3389/fonc.2023.1304662
31. Schrappe M. Treatment protocol for children and adolescents with acute lymphoblastic leukemia (AIEOP-BFM ALL 2017) [Internet]. *ClinicalTrials.gov*; 2018 [cited 2025 Nov 6]. Available from: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT03643276>

32. Brown P, Inaba H, Annesley C, Beck J, Colace S, Dallas M, et al. Pediatric Acute Lymphoblastic Leukemia, Version 2.2020, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. *J Natl Compr Canc Netw*. 2020 Jan;18(1):81–112. doi: 10.6004/jnccn.2020.0001
33. Purvis K, Inaba H, Yang JJ, et al. Outcomes in patients with ETV6::RUNX1 or high-hyperdiploid B-ALL treated in the St. Jude Total Therapy XV/XVI studies. *Blood*. 2025;145(2):144-154. doi.org/10.1182/blood.2024024936
34. Pulsipher MA, Han X, Maude SL, et al. Next-generation sequencing of minimal residual disease for predicting relapse after tisagenlecleucel in children and young adults with acute lymphoblastic leukemia. *Blood Cancer Discov*. 2022;3(1):66-81. doi:10.1158/2643-3230.BCD-21-0095
35. Hossain MJ, Xie L, McCahan SM. Characterization of pediatric acute lymphoblastic leukemia survival patterns by age at diagnosis. *J Cancer Epidemiol*. 2014;2014:865979. doi: 10.1155/2014/865979
36. Baloda V, Aggarwal N, Rosado FG, Mackey S, Felker J, Yatsenko SA. B-Cell Acute Lymphoblastic Leukemia with iAMP21 in a Patient with Constitutional Ring Chromosome 21. *Cytogenet Genome Res*. 2022;162(5):231–6. doi:10.1159/000527025
37. Roberts KG, Li Y, Payne-Turner D, et al. Targetable kinase-activating lesions in Ph-like acute lymphoblastic leukemia. *N Engl J Med*. 2014;371(11):1005-1015. doi: 10.1056/NEJMoa1403088
38. Stutterheim J, van der Sluis IM, Vrenken KS, Pieters R, Stam RW. KMT2A-rearranged acute lymphoblastic leukemia in infants: current progress and challenges. *Haematologica*. 2025;110(9):1951-1961. doi:10.3324/haematol.2024.285642
39. Inaba H, Mullighan CG. Pediatric acute lymphoblastic leukemia. *Haematologica*. 2020 Nov;105(11):2524–39. doi: 10.3324/haematol.2020.247031
40. Ahlgren L, Pilheden M, Stureson H, Song G, Walsh MP, Yang M, et al. The genomic landscape of relapsed infant and childhood KMT2A-rearranged acute leukemia. *Nat Commun*. 2025;16(1):8964. doi: 10.1038/s41467-025-64190-8
41. Pieters R, Schrappe M, De Lorenzo P, Hann I, De Rossi G, Felice M, et al. A treatment protocol for infants younger than 1 year with acute lymphoblastic leukaemia (Interfant-99): an observational study and a multicentre randomised trial. *Lancet (London, England)*. 2007 Jul;370(9583):240–50. doi: 10.1016/S0140-6736(07)61126-X
42. Borowitz MJ, Devidas M, Hunger SP, et al. Clinical significance of minimal residual disease in childhood acute lymphoblastic leukemia and its relationship to

other prognostic factors: a Children's Oncology Group study. *Blood*. 2008;111(12):5477-5485. doi:10.1182/sangue-2008-01-132837

43. van Dongen JJM, Lhermitte L, Böttcher S, et al. EuroFlow antibody panels for standardized n-dimensional flow cytometric immunophenotyping of normal, reactive and malignant leukocytes. *Leukemia*. 2012;26:1908-1975. doi:10.1038/leu.2012.120

44. Minimal Residual Disease Evaluation in Childhood Acute Lymphoblastic Leukemia: A Clinical Evidence Review. *Ont Health Technol Assess Ser*. 2016;16(7):1–52. PMID: 27099643; PMCID: PMC4808716

45. González Llano O. The complete blood count in the early diagnosis of acute leukemia in children. *Med Univ*. 2016;18(73):216-218. doi:10.1016/j.rmu.2016.07.006

46. Alghamdi AT, Alead JE, Darwish EG, Matasif ST, Qari MH. Prognostics and Clinical Outcomes in Patients Diagnosed With Acute Lymphoblastic Leukemia in King Abdulaziz University Hospital, Jeddah, Saudi Arabia. *Cureus*. 2022 Mar;14(3):e22952. doi: 10.7759/cureus.22952.

47. Kittivisuit S, Jongthitnon N, Sripornsawan P, Songthawee N, Chavananon S, Limratchapong C, et al. Hyperleukocytosis in Childhood Acute Leukemia: Early Complications and Survival Outcomes. *Cancers (Basel)*. 2023 Jun;15(12). doi: 10.3390/cancers15123072

48. Loh ML, DeRocco N, Borowitz MJ, Rabin KR, Zweidler-McKay PA, Maloney KW, et al. Enhanced Risk Stratification of 21,178 Children, Adolescents, and Young Adults with Acute Lymphoblastic Leukemia (ALL) Incorporating White Blood Count (WBC), Age, and Minimal Residual Disease (MRD) at Day 8 and 29 As Continuous Variables: A Children's Oncology Group (COG) Report. *Blood [Internet]*. 2020 Nov 5;136(Supplement 1):39–40. doi:10.1182/blood-2020-139081

49. Lee JH, Kim YJ, Chung H, et al. Clinical outcome of pediatric acute lymphoblastic leukemia with hyperleukocytosis. *Blood Res*. 2014;49(1):39-45. doi:10.5045/br.2014.49.1.29

50. Mitura-Lesiuk MM, Dubaj M, Dembowska A, Bigosiński K, Raniewicz M. Hyperleukocytosis in Pediatric Patients with Acute Lymphoblastic Leukemia: Demographic and Clinical Characteristics. *J Clin Med*. 2024 Sep;13(17). doi: 10.3390/jcm13175185

51. Khawaji ZY, Khawaji NY, Alahmadi MA, Elmoneim AA. Prediction of Response to FDA-Approved Targeted Therapy and Immunotherapy in Acute Lymphoblastic Leukemia (ALL). *Curr Treat Options Oncol*. 2024 Sep;25(9):1163–83. doi: 10.1007/s11864-024-01237-w

52. Pui CH, Roberts KG, Yang JJ, Mullighan CG. Philadelphia Chromosome-like Acute Lymphoblastic Leukemia. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk*. 2017 Aug;17(8):464–70. doi: 10.1016/j.clml.2017.03.299
53. O'Connor D, Enshaei A, Mitchell C, et al. Integrating genetics and minimal residual disease into risk-stratified therapy for childhood acute lymphoblastic leukemia. *Blood*. 2017;129(14):1913-1920. doi: 10.1200/JCO.2017.74.0449
54. Lee JW, Kim S, Jang PS, Chung NG, Cho B. Different outcomes of high hyperdiploidy and ETV6-RUNX1 rearrangement in Korean pediatric precursor B-cell acute lymphoblastic leukemia. *Cancer Res Treat*. 2021;53(2):567-575. doi:10.4143/crt.2020.507
55. O'Connor D, Enshaei A, Bartram J, et al. Genotype-specific minimal residual disease interpretation improves stratification in pediatric acute lymphoblastic leukemia. *J Clin Oncol*. 2018;36(1):34-43. doi:10.1200/JCO.2017.74.0449
56. Maloney KW, Devidas M, Wang C, et al. Outcome in children with standard-risk B-cell acute lymphoblastic leukemia: results of Children's Oncology Group trial AALL0331. *J Clin Oncol*. 2020;38(6):602-612. doi:10.1200/JCO.19.01086
57. Mattano LA Jr, Devidas M, Maloney KW, et al. Favorable trisomies and ETV6-RUNX1 predict cure in low-risk B-cell acute lymphoblastic leukemia: results from Children's Oncology Group trial AALL0331. *J Clin Oncol*. 2021;39(14):1540-1552. doi:10.1200/JCO.20.02370
58. Popov A, Henze G, Tsaour G, et al. Flow cytometric minimal residual disease measurement accounting for cytogenetics in children with non-high-risk acute lymphoblastic leukemia treated according to the ALL-MB 2008 protocol. *Cancer Med*. 2024;13(8):e7172. doi:10.1002/cam4.7172
59. Kim H, Yoon SH, Kang S, Koh KN, Im HJ, Chu D, et al. Improved survival in pediatric acute lymphoblastic leukemia through therapy intensification based on minimal residual disease and protocol-driven early response risk classification. *Blood Res*. 2025 Jul;60(1):40. doi: 10.1007/s44313-025-00085-3
60. Pui CH, Evans WE. A 50-year journey to cure childhood acute lymphoblastic leukemia. *Semin Hematol*. 2021;58(2):73-79. doi:10.1053/j.seminhematol.2013.06.007
61. Campana D, Pui CH. Minimal residual disease-guided therapy in childhood acute lymphoblastic leukemia. *Blood*. 2017 Apr;129(14):1913–8. doi: 10.1182/blood-2016-12-725804
62. Schrappe M, Valsecchi MG, Bartram CR, et al. Reduced-intensity delayed intensification in standard-risk pediatric acute lymphoblastic leukemia defined by

minimal residual disease: results of the AIEOP-BFM ALL 2000 trial. *J Clin Oncol*. 2016;34(16 Suppl):10500. doi:10.1200/JCO.2017.74.4946.

63. Li Z, Zhao H, Yang W, Maillard M, Yoshimura S, Hsiao YC, et al. Molecular and pharmacological heterogeneity of ETV6::RUNX1 acute lymphoblastic leukemia. *Nat Commun* [Internet]. 2025;16(1). doi: 10.1038/s41467-025-56229-7

64. Ferreira M, Rizzuti IF, Palange AL, et al. Optimizing the pharmacological properties of discoidal polymeric nanoconstructs against triple-negative breast cancer cells. *Front Bioeng Biotechnol*. 2020;8:5. doi:10.3389/fbioe.2020.00005

65. American Academy of Pediatrics Section on Hematology/Oncology; Children's Oncology Group. Long-term follow-up care for pediatric cancer survivors. *Pediatrics*. 2009;123(3):906-915. doi:10.1542/peds.2008-3688

66. Dixon SB, Chen Y, Yasui Y, Pui CH, Hunger SP, Silverman LB, et al. Reduced Morbidity and Mortality in Survivors of Childhood Acute Lymphoblastic Leukemia: A Report From the Childhood Cancer Survivor Study. *J Clin Oncol* [Internet]. 2020;38(29):3418–29. doi: 10.1200/JCO.20.00493

67. PDQ Adult Treatment Editorial Board. Acute Lymphoblastic Leukemia Treatment (PDQ®): Patient Version. 2025 Apr 14. In: PDQ Cancer Information Summaries [Internet]. Bethesda (MD): National Cancer Institute (US); 2002–. PMID: 26389283.

68. Jabbour E, Kantarjian H. A new era in the treatment of acute lymphoblastic leukemia. *Blood*. 2021;137(12):1563-1564. doi:10.1182/blood.2020009407.

69. Lv M, Liu Y, Liu W, Xing Y, Zhang S. Immunotherapy for Pediatric Acute Lymphoblastic Leukemia: Recent Advances and Future Perspectives. *Front Immunol* [Internet]. 2022;Volume 13-2022. doi:10.3389/fimmu.2022.921894