
ARTIGO DE REVISÃO

Fatores relacionados a prognóstico reservado da leucemia linfóide aguda

Factors related to reserved prognosis for acute lymphoid leucemia

Gabrielle de Sousa Vitor

Universidade Estadual do Ceará, E-mail: gabrielle.s.vitor@hotmail.com

Ticiano Alencar Noronha

Universidade Estadual do Ceará, E-mail: ticiano_noronha@hotmail.com

Andrezza Lobo Rodrigues

Universidade Federal do Cariri, E-mail: andrezalobo3@gmail.com

Tatiana Paschoalette Rodrigues Bachur

Universidade Estadual do Ceará, E-mail: tatiana.bachur@uece.br

Resumo. A leucemia linfóide aguda (LLA) é uma neoplasia hematológica caracterizada pela produção exacerbada de linfoblastos pela medula óssea. Alguns fatores estão diretamente relacionados ao prognóstico adverso da doença. O objetivo desta revisão de literatura, foi realizar um levantamento dos fatores relacionados a prognóstico reservado da leucemia linfóide aguda e como eles influenciam neste prognóstico. Para isso, foi realizada uma busca eletrônica nas bases de dados MEDLINE e LILACS com artigos publicados entre os anos de 2010 e 2020. De acordo com os critérios de inclusão e exclusão estabelecidos, foram selecionados nove artigos para serem discutidos. Os principais fatores associados ao prognóstico reservado da LLA nos estudos revisados foram: idade, leucocitose acima de $30 \times 10^9/L$ no momento do diagnóstico, mutações no cromossomo *Philadelphia* e no gene TP53 e invasão metastática para o sistema nervoso central. A população negra e asiática foram grupos citados como tendo uma redução da sobrevida. Os estudos analisados sugerem ainda que a realização de transplante de células-tronco hematopoiéticas oferece mais vantagem do que o uso de inibidores da tirosina-quinase na sobrevida de pacientes com LLA de risco intermediário a alto e que a realização de transplante de irmãos pareados e de doadores haploidenticos não variaram entre si em termos de sobrevida.

Palavras-chave: Leucemia linfóide aguda. Prognóstico. Transplante de células-tronco hematopoiéticas.

Abstract. Acute lymphoid leukemia (ALL) is a hematological neoplasia characterized by the exacerbated production of lymphoblasts by the bone marrow. Some factors are directly related to the adverse prognosis of the disease. The purpose of this literature review was to survey the factors related to the reserved prognosis of acute lymphoid leukemia and how they influence this prognosis. For this, an electronic search was performed in the MEDLINE and LILACS databases with articles published between the years 2010 and 2020. In accordance with the established inclusion and exclusion criteria, nine articles were selected to be discussed. The main factors associated with the reserved prognosis of ALL in the reviewed studies were: age, leukocytosis above $30 \times 10^9/L$ at the time of diagnosis, mutations in the Philadelphia chromosome and in the TP53 gene and metastatic invasion to the central nervous system. The black and Asian populations were groups cited as having reduced survival. The studies analyzed further suggest that hematopoietic stem cell transplantation offers more advantage than the use of tyrosine kinase inhibitors in the survival of patients with intermediate to high risk ALL and that the transplantation of paired siblings and haploidentical donors did not vary in terms of survival.

Keywords: Acute lymphoid leucemia. Prognosis. Hematopoietic stem cell transplantation.

Recebido em: 04/04/2020

Aprovado em: 08/05/2020



INTRODUÇÃO

A leucemia linfóide aguda (LLA) é o tipo de câncer mais comum na infância, correspondendo a cerca de 90% das neoplasias pediátricas. Apresenta um pico de incidência entre 2 e 10 anos de idade, acometendo mais comumente indivíduos da raça branca e apresentando discreto predomínio no sexo masculino. Em geral, as crianças respondem bem à quimioterapia e cerca de 80% das mesmas atingem a cura após a realização de todas as etapas do tratamento (PEDROSA, 2002; LINS, 2002). Por outro lado, a chance de cura em adultos diminui para cerca de 25% a 40% e o risco de recaída aumenta. Alguns fatores contribuem para isso, como o fato desses pacientes apresentarem formas mais agressivas da doença (com mais alterações citogenéticas desfavoráveis) e menos tolerabilidade ao tratamento (LARSON, 2019).

A célula-tronco hematopoética origina duas linhagens de células: a linfóide (que dá origem aos linfócitos T e B) e a mieloide (que origina as hemácias, plaquetas, granulócitos e monócitos). A ocorrência de mutações em alguma dessas etapas interfere diretamente no processo normal de hematopoiese. A LLA resulta de mutações que acarretam o bloqueio da maturação dos progenitores de linhagem linfóide (linfoblastos), que passam a ser produzidos de forma descontrolada sem que exerçam qualquer função fisiológica. Os linfoblastos passam a ocupar a medula óssea, interferindo na produção normal de células. Pode ocorrer também invasão neoplásica de qualquer sítio corporal, inclusive no sistema nervoso central (SNC), o que confere prognóstico ruim (HORTON et al., 2019).

Em geral, os exames laboratoriais do paciente com LLA revelam pancitopenia (redução de hemácias, leucócitos e plaquetas) ou bicitopenia com leucocitose (em razão do aumento descontrolado de leucócitos imaturos). Clinicamente, é comum a ocorrência de

astenia, palidez cutaneomucosa, febre, equimoses, sangramentos, quadros infecciosos, dor óssea, hepatoesplenomegalia e adenomegalias generalizadas (HORTON et al., 2019).

Diferentes fatores podem estar relacionados à apresentação mais agressiva da LLA em alguns grupos de pacientes. Assim, o objetivo desta revisão de literatura, foi realizar um levantamento dos fatores relacionados a prognóstico reservado da leucemia linfóide aguda e como eles influenciam neste prognóstico.

MATERIAL E MÉTODOS

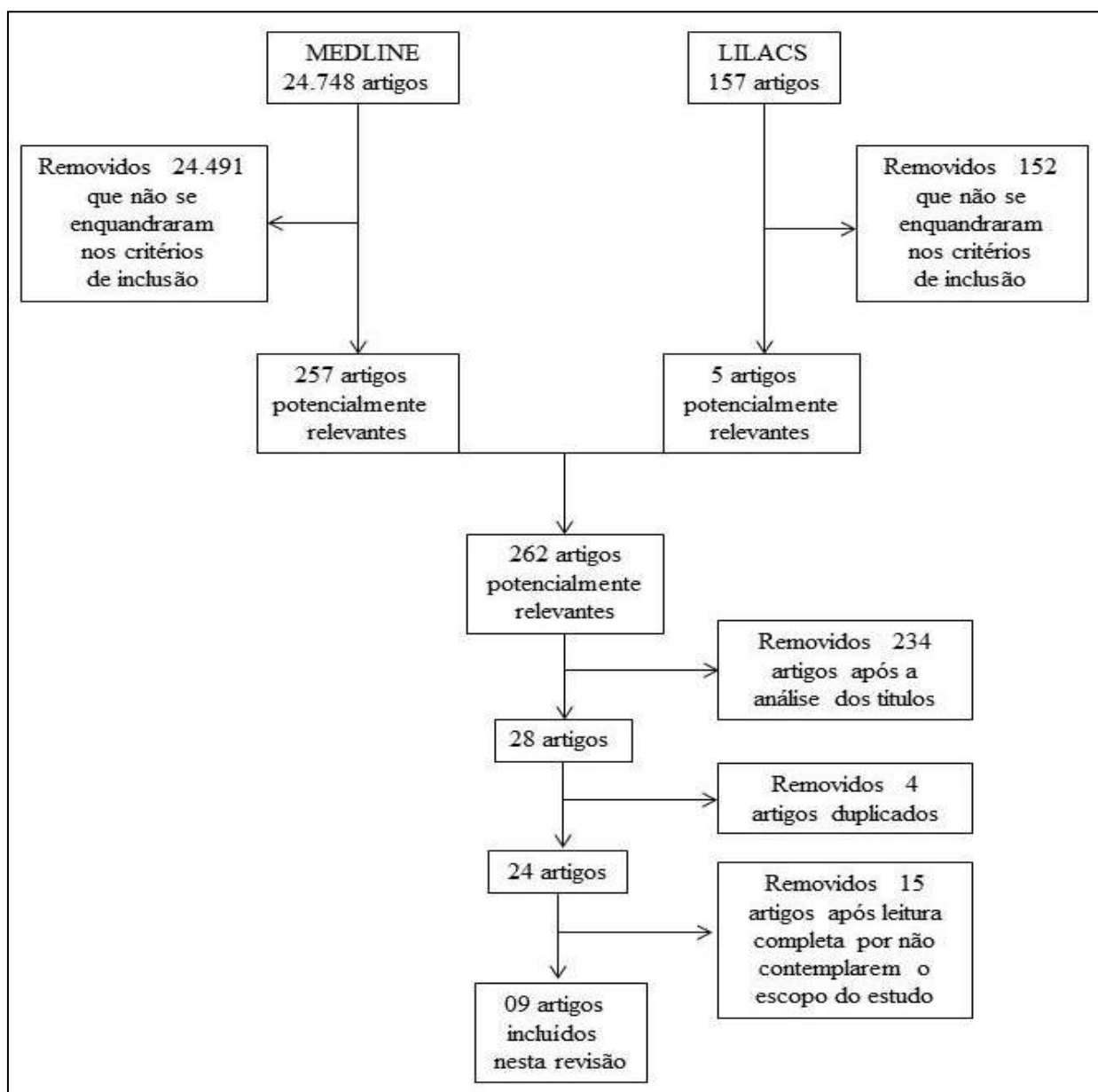
Trata-se de uma revisão de literatura do tipo narrativa, conduzida a partir da busca eletrônica de artigos científicos nas bases de dados MEDLINE e LILACS, através do uso dos descritores “*precursor T-cell lymphoblastic leukemia-lymphoma*”, “*therapeutics*”, “*bone marrow transplantation*”, “*Philadelphia chromosome*” e “*prognosis*” e suas combinações. Foram incluídos estudos realizados com seres humanos, do tipo caso-clínico e de coorte, disponibilizados na íntegra, publicados entre os anos de 2010 e 2020, nos idiomas inglês e português, que apresentassem informações pertinentes ao escopo do presente trabalho. Assim, foram selecionados nove artigos para compor esta revisão.

O diagrama de fluxo referente à busca e seleção de artigos está demonstrado na Figura 1.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

Foram revisados um total de nove artigos que se encontram resumidos na Tabela 1, e cujos principais resultados serão discutidos a seguir.

Figura 1. Diagrama de fluxo da seleção de artigos da revisão sobre fatores relacionados ao prognóstico reservado na leucemia linfóide aguda.



Fonte: próprio autor.

Tabela 1 – Resumo dos dados extraídos dos artigos da revisão sobre fatores relacionados ao prognóstico reservado na leucemia linfóide aguda.

Estudo	Autores/ Ano	País	Período de coleta de dados	Número De pacientes	Média De Idade	Tipo De estudo	Fator De mau prognóstico avaliado
1	WOLFSON et al., 2018	Estados Unidos	1990-2010	n=184	1-39 anos	Coorte retrospectivo	Idade
2	AKAHOSHI et al., 2018	Japão	2001-2015	n=1375	>15anos	Coorte retrospectiva	Anormalidades citogenéticas
3	WANG et al., 2018	China	2008-2016	n=145	37 anos	Coorte retrospectiva	Realização de transplante
4	KUMAR et al., 2016	Não especificado	1993-2006	n=2109	42,5 anos	Ensaio clínico	Idade, sexo e raça
5	WANG et al., 2016	China	2007-2012	n=165	>14 anos	Estudo prospectivo	Realização de transplante
6	SALMOIRAGHI et al., 2016	Alemanha	Não especificado	n=158	Não especificado	Coorte	Mutações no gene TP53
7	OSKARSSON et al., 2016	Suécia	1992-2001	n=516	1-15 anos	Ensaio clínico	Recidivas associadas a diferentes fatores
8	PEREZ-ANDREU et al., 2015	Não especificado	1990-2007	n=308	16-39 anos	Coorte retrospectiva	Alterações genéticas e idade
9	FERREIRA et al., 2012	Brasil	1991-2007	n=833	0-12 anos	Caso-controle	Não especificado

Fonte: próprio autor.

Wolfson e colaboradores (2018) realizaram um estudo de coorte retrospectivo a partir de dados de prontuários de pacientes provenientes de centros oncológicos da cidade de Los Angeles, nos Estados Unidos, atendidos no período de 1990 a 2010. Os autores incluíram um total de 184 pacientes divididos em dois grupos: um grupo incluindo 93 adolescentes e adultos jovens (de 15 a 39 anos); e outro grupo composto de 91 crianças (de 1 a 14 anos). O estudo buscou identificar o motivo dos pacientes do primeiro grupo apresentarem piores respostas ao tratamento da LLA, com taxas de recidiva maiores. Observaram que a causa das recaídas da doença estava relacionada ao período relativo ao tratamento em que o paciente se encontrava. A ocorrência de recidiva durante o tratamento entre os adolescentes e adultos jovens e entre as crianças durante a terapia foi de 48% e 17%, respectivamente, sendo associada, em parte, à raça/etnia. Por outro lado, quando a recidiva ocorreu após o período de tratamento, que ocorreu na em 47% entre adolescentes e adultos jovens e 13% em crianças, esta foi relacionada ao tempo de manutenção e de consolidação às quais os pacientes foram submetidos. A contagem de leucócitos acima de 50.000 no momento do diagnóstico, o imunofenótipo da LLA de células T, a presença de invasão do SNC e a ausência de remissão após a fase de indução foram fatores relacionados a um prognóstico reservado. Mutações no cromossomo *Philadelphia* (Ph+) e hipodiploidia (<44 cromossomos) também foram associadas a piores desfechos e estes pacientes foram considerados como tendo perfil citogenético de alto risco. Na análise multivariável (ajuste para prognósticos clínicos, assistência médica e tratamento), observou-se um risco

10,5 vezes maior de recidiva para adolescentes e adultos jovens (WOLFSON et al., 2018).

Akahoshi e colaboradores (2018) analisaram, retrospectivamente, no Japão, 1375 pacientes, com idade superior a 15 anos, acompanhados entre os anos de 2001 e 2015. Dos pacientes analisados, 224 apresentavam anormalidades citogenéticas adicionais – ACAs. No estudo, buscaram analisar se a presença de alterações citogenéticas (-7, der22, der9, +8 e +X) estavam associadas com redução da sobrevida em pacientes submetidos a dois tipos de tratamento: quimioterapia com transplante e quimioterapia com inibidores da tirosina-quinase (ITKs). Os autores identificaram que não houve diferenças estatísticas significativas no risco de mortalidade geral ou no risco de recaída nesses pacientes, diferentemente do que ocorre em outras alterações citogenéticas, como mutações no cromossomo *Philadelphia*, que confere prognóstico sombrio na LLA. Apesar de não haver correlação entre as ACAs estudadas e o aumento da mortalidade dos pacientes, em análise multivariada que incorporou o *status* hematológico no transplante de células-tronco hematopoéticas (TCTH), foi evidenciado que a idade e a contagem de leucócitos no momento do diagnóstico foram significativamente associados a um risco aumentado de mortalidade geral. Do mesmo modo, na análise multivariada que incorporou o *status* molecular no TCTH observaram que a idade no TCTH, o tempo entre o diagnóstico e o TCTH e a contagem de leucócitos no diagnóstico também foram significativamente associados a um risco aumentado de mortalidade. Assim, de modo semelhante ao que foi observado por Wolfson et al. (2018), a presença de mutação no cromossomo

Philadelphia, idade, leucocitose inicial e status da doença no SNC aumentaram o risco de recidiva (AKAHOSHI et al., 2018).

O estudo japonês observou, ainda, que os ITKs de nova geração apresentaram bons resultados para pacientes com mutações BCR-ABL, entretanto, sem evidências suficientes sobre a cura sem o transplante alogênico (AKAHOSHI et al., 2018).

Um estudo de coorte retrospectivo realizado na China, avaliou 145 pacientes com LLA Ph+, com idade média de 37 anos, acompanhados entre os anos de 2008 e 2016, buscando identificar se havia diferenças na resposta de pacientes submetidos a quimioterapia com transplante alogênico em relação aos pacientes que foram submetidos a quimioterapia com ITKs. Em uma análise multivariada a contagem de leucócitos inferior a $30 \times 10^9/L$ no diagnóstico, a redução em 3 logs dos níveis de BCR-ABL a partir da linha de base após 2 ciclos de consolidação (definido como “nível mínimo de doença residual mínima”) e a realização de transplante foram os fatores favoráveis para redução de recidivas e melhora da sobrevida global e livre de doença. No estudo, identificaram que o transplante foi superior aos ITKs, conferindo vantagens principalmente para pacientes de médio e alto risco. Entretanto, em pacientes de baixo risco, as duas modalidades de tratamento são igualmente favoráveis (WANG et al., 2018).

Ensaio clínico realizado entre os anos de 1993 e 2006, com 2109 pacientes com idade média de 42,5 anos, buscou identificar se os atrasos na quimioterapia pós-remissão estavam associados a um resultado inferior no tratamento. Observaram alguns fatores independentes associados aos atrasos: duração da hospitalização na fase I; trombocitopenia durante a fase I ou II; reduções nas doses de quimioterapia durante a indução da fase I, sexo feminino, aumento da idade, raça negra e asiática. Nesse contexto, concluíram que em adultos com LLA, populações específicas de paciente (idosos, mulheres, negros, asiáticos e aqueles com toxicidade significativa à quimioterapia) correm mais riscos de sofrer atrasos no tratamento e esses atrasos afetam negativamente os resultados de doentes submetidos ao transplante (KUMAR et al., 2016).

Wang e colaboradores (2016) realizaram um estudo prospectivo na China, entre os anos de 2007 e 2012, com 165 pacientes com idade superior a 14 anos, buscando analisar possíveis diferenças significativas entre pacientes submetidos ao transplante haploidêntico e pacientes que receberam o transplante de células-tronco hematopoiéticas de irmãos pareados. Idade acima de 35 anos, alta contagem de leucócitos no diagnóstico e rearranjos desfavoráveis dos cromossomos foram considerados fatores relacionados à doença de alto risco. Os dados obtidos mostraram que os pacientes submetidos às duas modalidades de tratamento apresentaram respostas terapêuticas semelhantes. Entretanto, os autores deixam claro que as observações realizadas mostram evidências para considerar o TCTH haploidêntico como uma opção de primeira linha no tratamento pós-remissão de adultos com LLA de alto risco e sem doador compatível, sendo necessária uma validação cuidadosa de outras

estratégias e doadores haploidênticos (DHI) disponíveis, para definir ainda mais o papel do DHI e do transplante de células-tronco hematopoiéticas de irmãos pareados nessa doença (WANG et al., 2018).

Ademais, assim como observado por Wolfson e colaboradores (2018) e Akahoshi e colaboradores (2018), pacientes os que apresentavam hipodiploidia, leucocitose no momento do diagnóstico acima de $30 \times 10^9/L$ e imunofenótipo de células T foram considerados de alto risco para recidiva. Além desses fatores, Wang e colaboradores (2016) associaram também a presença de atrasos no tratamento superiores a 28 dias como critério para a inclusão dos pacientes na categoria de alto risco.

Estudo de coorte realizado por Salmoiraghi e colaboradores (2016), na Alemanha, com 158 pacientes, buscou identificar se mutações no gene TP53 em adultos com LLA estavam relacionadas a uma recidiva precoce e sobrevida baixa. Em análises univariadas, a presença de mutação TP53, idade, leucocitose no diagnóstico, envolvimento do sistema nervoso central e citogenética adversa correlacionaram-se a um aumento da taxa de recidiva e a uma redução da taxa de sobrevida global. Em análises multivariadas, esses fatores mostraram-se independentemente associados a um pior desfecho clínico em termos de sobrevida e, exceto por idade, também em termos de risco de recidiva. Identificaram que, apesar de não apresentarem diferenças na remissão após a terapia de indução, 93% dos pacientes portadores de mutações no TP53 experimentaram uma recaída precoce da doença dentro de 15 meses, classificando esses pacientes como portadores de prognósticos desfavoráveis (SALMOIRAGHI et al., 2016).

Em um ensaio clínico realizado em Estocolmo, Suécia, entre 1992 e 2001, foram analisados 516 pacientes entre 1 e 15 anos de idade, buscando analisar o resultado do tratamento em pacientes com LLA recidivada, além de validar a estratificação de risco e de identificar fatores prognósticos na sobrevida global. A recaída foi apontada como principal razão para falha no tratamento da LLA. Os autores mostraram que alguns fatores estão relacionados ao aumento da taxa de recaída, tais como: citogenética desfavorável, idade igual ou superior a 10 anos, imunofenótipo de células T, hiperleucocitose e síndrome de Down. Recidivas mais precoces, recidivas para a medula óssea e a presença de síndrome de Down foram considerados fatores de mau prognóstico independentes. Na síndrome de Down, além dos pacientes serem mais propensos a desenvolverem LLA, quando desenvolvem a doença, geralmente são mais sensíveis à toxicidade dos quimioterápicos. A sobrevida a longo prazo para crianças com LLA é de 85% a 90%, entretanto, em crianças tratadas após recidiva da doença, essa taxa cai para 40 a 70% (OSKARSSON et al., 2016).

O estudo de coorte retrospectivo realizado por Perez-Andreu e colaboradores (2014) com o levantamento de prontuários de 308 pacientes com idade entre 16 e 39 anos diagnosticados com LLA tipo B, entre os anos de 1990 e 2007, teve como objetivo identificar o motivo de adolescentes e adultos jovens possuírem um prognóstico menos favorável do que o

de crianças com a mesma doença. Como resultado, observaram que o mau prognóstico nos indivíduos mais velhos se deve a múltiplos fatores, dentre os quais estão o nível socioeconômico, a não participação em ensaios clínicos (pacientes inscritos em ensaios clínicos possuem protocolos com probabilidades reduzidas de atrasos e a monitorização rigorosa, contribuindo para uma melhor adesão ao tratamento) e, principalmente, a diferenças relacionadas à idade na LLA e a aspectos genéticos do indivíduo. Os autores identificaram um *locus* significativo de suscetibilidade em todo o genoma no *GATA3* rs3824662. Esse alelo de risco foi mais frequente na LLA com cromossomo *Philadelphia* positivo.

Estes autores observaram que o primeiro pico na taxa de incidência de desenvolvimento da LLA ocorre entre 2 e 5 anos; esse pico é seguido por uma diminuição gradual até a idade adulta, porém aumenta novamente em indivíduos a partir de 70 anos. As diferenças da idade no desenvolvimento e na função dos linfócitos estão bem documentadas em humanos e em camundongos; e o rápido crescimento de células hematopoiéticas pode torná-las particularmente suscetíveis a ataques oncogênicos. Genes específicos de suscetibilidade à LLA são necessários durante um estágio específico do desenvolvimento hematopoiético e influenciam no risco de leucemogênese (PEREZ-ANDREU et al., 2015). No estudo de Smith e colaboradores (2014), o rs3824662 esteve significativamente associado à suscetibilidade à LLA com mutação no cromossomo *Philadelphia* em crianças e ao risco de recidiva. A associação de rs3824662 com recidiva de LLA está alinhada com o prognóstico negativo por idade e maior frequência da variante *GATA3* nos adolescentes e adultos jovens com LLA. Assim, segundo os autores, à medida que a idade aumenta, há também uma elevação da prevalência de subtipos genéticos com mau prognóstico, como Ph+ ou amplificação intracromossomo no cromossomo 21 (PEREZ-ANDREU et al., 2015).

No Brasil, Ferreira e colaboradores (2012), realizaram um estudo de caso-controle analisando 833 pacientes portadores de LLA, com idade entre 0 e 12 anos, acompanhados entre os anos de 1991 e 2007, buscando avaliar a influência da exposição química materna durante a gestação sobre a leucemogênese. O estudo mostrou que houve uma associação estatisticamente significativa entre o desenvolvimento de leucemias na infância e antecedentes de exposição química materna durante a gestação a solventes, pesticidas, tinturas, cosméticos para alisamento de cabelo durante a gestação. No entanto, os autores não correlacionaram estes fatores ao prognóstico destes pacientes (FERREIRA et al., 2012).

Através dos artigos analisados, observa-se que vários fatores podem ser correlacionados a prognóstico reservado na LLA. Dentre os encontrados a partir dessa revisão de literatura estão: a idade do indivíduo, hiperleucocitose no momento do diagnóstico, a raça negra, a origem asiática, invasão metastática do SNC, síndrome de Down e a presença de mutações no cromossomo *Philadelphia* e no gene TP53. Foram enfatizados também alguns pontos importantes que

compararam determinadas modalidades de transplante ao uso de inibidores da tirosina-quinase.

CONCLUSÃO

A literatura científica pertinente a LLA é bastante rica, a julgar pelo grande número de artigos encontrados a partir da busca inicial. No entanto, com a delimitação da busca a partir dos critérios de inclusão e da seleção de artigos que contemplassem o escopo desta revisão, a saber, os fatores relacionados ao prognóstico da LLA, o número de artigos foi bem reduzido.

A partir dos estudos analisados, foi possível verificar a relação entre alguns fatores, como a idade, presença de leucocitose acima de $30 \times 10^9/L$ no momento do diagnóstico, mutações no cromossomo *Philadelphia* e no gene TP53, realização de transplante e invasão metastática para o SNC, com prognóstico reservado da LLA.

Os estudos analisados sugerem ainda que a realização de transplante de células-tronco hematopoiéticas oferece mais vantagem do que o uso de inibidores da tirosina-quinase na sobrevida de pacientes com LLA de risco intermediário a alto e que a realização de transplante de irmãos pareados e de doadores haploidênticos não variaram entre si em termos de sobrevida.

REFERÊNCIAS

- WOLFSON, J. A. et al. Causes of inferior outcome in adolescents and young adults with acute lymphoblastic leukemia: across oncology services and regardless of clinical trial enrollment. **Cancer Epidemiology, Biomarkers & Prevention**, v. 27, n. 10, 2018. DOI: 10.1158/1055-9965.EPI-18-0430
- AKAHOSHI, Y. et al. Additional cytogenetic abnormalities with philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic leukemia on allogeneic stem cell transplantation in the tyrosine kinase inhibitor era. **Biology of Blood and Marrow Transplantation**, v. 24, n. 10, p. 2009-2016, 2018. DOI: doi.org/10.1016/j.bbmt.2018.06.006
- WANG, Y. et al. Allogeneic stem cell transplantation versus tyrosine kinase inhibitors combined with chemotherapy in patients with philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic leukemia. **American Society for Blood and Marrow Transplantation Biology of Blood and Marrow Transplantation**, v. 24, n. 4, p. 741-750, 2018. DOI: 10.1016/j.bbmt.2017.12.777
- KUMAR, A. J. et al., Delays in postremission chemotherapy for philadelphia chromosome negative acute lymphoblastic leukemia are associated with inferior outcomes in patients who undergo allogeneic transplant: an analysis from ECOG 2993/MRC UK ALLXII. **American Journal of Hematology**, v. 91, n. 11, p. 1107-1112, 2016. DOI: 10.1002/ajh.24497

WANG, Y. et al. Haploidentical versus matched-sibling transplant in adults with philadelphia-negative high-risk acute lymphoblastic leukemia: a biologically phase III randomized study. **Clinical Cancer Research**, v. 22, n. 14, 2016. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-15-2335

SALMOIRAGHI, S. et al. Mutations of TP53 gene in adult acute lymphoblastic leukemia at diagnosis do not affect the achievement of hematologic response but correlate with early relapse and very poor survival. **Haematologica**, 101, n. 6, p. 245-248, 2016. DOI: 10.3324/haematol.2015.137059

OSKARSSON, T. et al. Relapsed childhood acute lymphoblastic leukemia in the Nordic countries: prognostic factors, treatment and outcome. **Haematologica**, v. 101, n. 1, p. 68-76, 2016. DOI: 10.3324/haematol.2015.131680

PEREZ-ANDREU, V. et al. A genome-wide association study of susceptibility to acute lymphoblastic leukemia in adolescents and young adults. **Blood**, v. 125, n. 4, p. 680-686, 2015. DOI: 10.1182/blood-2014-09-595744

FERREIRA, J. D. et al. Exposições ambientais e leucemias na infância no Brasil: uma análise

exploratória de sua associação. **Revista Brasileira de Estudos de População**, v. 29, n. 2, 2012. DOI: <https://doi.org/10.1590/S0102-30982012000200014>

PEDROSA, F.; LINS, M. Leucemia linfóide aguda: uma doença curável. **Revista Brasileira de Saúde Materno Infantil**, v. 2, n. 1, p. 63-68, 2002. DOI: 10.1590/S1519-38292002000100010

LARSON, R. **Induction therapy for Philadelphia chromosome negative acute lymphoblastic leukemia/lymphoma in adults**. Up To Date, 2020. Disponível em: <https://www.uptodate.com/contents/induction-therapy-for-philadelphia-chromosome-negative-acute-lymphoblastic-leukemia-lymphoma-in-adults>>. Acesso em: 22 mar. 2020.

HORTON, T. M.; STEUBER, P.; ASTER, J. C. **Overview of the clinical presentation and diagnosis of acute lymphoblastic leukemia/lymphoma in children**. Up to Date, 2020. Disponível em: <https://www.uptodate.com/contents/overview-of-the-clinical-presentation-and-diagnosis-of-acute-lymphoblastic-leukemia-lymphoma-in-children>>. Acesso em: 22 mar. 2020.