

Leucemia linfóide aguda e seus aspectos fisiopatológicos, clínicos e tratamentos: uma revisão de literatura

Acute lymphoid leukemia and its physiopathologic, clinical and treatments aspects

Running title: Leucemia mieloide aguda e seus aspectos.

Beatriz Parentoni Martini¹ | Hilda Júlia Afonso Barboza Domingos¹ | Larissa Maria Soares de Araújo¹ | Maria Eduarda Netto Lopes da Costa¹ | Gisele Resende Moreira Souza¹ | Daniel Antero de Almeida Galdino^{1*}

¹Faculdade de Medicina de Barbacena, Barbacena, Minas Gerais, Brasil.

Autor para correspondência: Daniel Antero de Almeida Galdino. Professor Adjunto da Faculdade de Medicina de Barbacena- Funjob- Praça Presidente Antônio Carlos, nº8, bairro São Sebastião, Barbacena, Minas Gerais. CEP: 36.202-336. E-mail: galdino_daniel@yahoo.com.br. **Conflito de interesse:** Nada a declarar.

doi: [10.29327/2343584.6.1-5](https://doi.org/10.29327/2343584.6.1-5)

Submetido: 31/01/2023

Aceito: 13/03/2023

RESUMO

As leucemias agudas consistem em neoplasias do sistema hematopoiético caracterizadas pela rápida expansão de um clone celular anormal na medula óssea. A partir desse quadro, ocorre um acúmulo de células jovens na medula óssea e uma perda da capacidade de diferenciação de células maduras. As leucemias de linhagem linfóide são mais comuns na infância. O quadro clínico se apresenta com sintomas relacionados com a deficiência na formação de células sanguíneas normais, tais como sangramentos e infecções, que são a principal causa de óbito nos pacientes afetados. O diagnóstico da Leucemia Linfóide Aguda (LLA) se dá por meio de mielograma com evidência de mais de 20% de células blásticas, aliado a imunofenotipagem e estudo genético, o que gera

informações prognósticas importantes. O tratamento se baseia na quimioterapia como primeira escolha e possui grande chance de cura entre os pacientes pediátricos, enquanto os adultos possuem maior mortalidade e maiores taxas de recidiva. **MATERIAL E MÉTODOS:** O presente estudo consiste em uma revisão de literatura sobre a leucemia linfoblástica aguda. Os artigos foram selecionados através das plataformas *PubMed* e *SciELO*, de julho de 2021 a julho de 2022 utilizando os descritores: leucemia linfoblástica aguda, fisiopatologia da LLA; Tratamentos da LLA; quimioterapia para LLA e Imunoterapia. **RESULTADOS:** O tratamento preconizado, apesar de causar vários efeitos colaterais, é considerado efetivo, levando à remissão da doença em até 95% dos pacientes em quatro a seis semanas. **CONCLUSÃO:** Apesar de a eficácia dos tratamentos ser alta entre a população pediátrica, para a população adulta ainda há a necessidade do desenvolvimento de novas drogas mais seletivas para as células tumorais, e que consequentemente causem menos efeitos colaterais, contribuindo para a remissão da doença.

Palavras-chave: Leucemia Linfóide Aguda (LLA); Leucemias; Fisiopatologia da LLA.

ABSTRACT

Acute Leukemia is a mutation in the hematopoietic tissue characterized by the fast spread of an abnormal cell in the bone marrow. Therefore, there is an accumulation of young cells in the bone marrow and a loss of the ability to differentiate mature cells. Lymphoid lineage leukemia is more common in childhood. The clinical development includes symptoms caused by the lack of normal blood cells, such as bleeding and infection, which are the main cause of deaths in patients with Leukemia. The diagnosis of Acute Lymphoblastic Leukemia (ALL) is established by examination of the bone marrow via bone marrow aspiration and biopsy with 20% blast cells and immunophenotyping, associated with genetic studies to achieve important prognosis information. So far, the primary treatment plan is chemotherapy, with good prognosis for younger patients, although the elderly patients usually do not achieve remission.

Keywords: Acute Lymphoid Leukemia (ALL); Leukemias; ALL pathophysiology.

INTRODUÇÃO

As leucemias agudas são neoplasias do sistema hematopoiético, compreendidas por um grupo heterogêneo de doenças caracterizadas pela rápida expansão de um clone celular anormal na medula óssea^{1,2}, com acúmulo de células jovens e perda da capacidade de diferenciação em células maduras³. Leucemias consistem em proliferações neoplásicas dos leucócitos (glóbulos brancos), tanto da linhagem linfoide como da linhagem mieloide. A leucemia linfoblástica aguda (LLA) é uma neoplasia que acomete células hematológicas, levando à disfunção de precursores linfoides e consequente proliferação clonal desordenada⁴, esse processo apresenta uma rápida progressão e um difícil tratamento⁵.

De acordo com o Instituto Nacional do Câncer (INCA), a leucemia linfoide aguda é o tipo de câncer mais comum durante a infância. Essa doença possui um segundo pico de incidência em idosos. Estima-se que para cada ano do triênio 2020/2022, sejam diagnosticados no Brasil 5.920 casos novos de leucemia em homens e 4.890 em mulheres. Esses valores correspondem a um risco estimado de 5,67 casos novos a cada 100 mil homens e 4,56 casos novos para cada 100 mil

mulheres. O risco de desenvolver leucemia linfoide aguda é maior em crianças de até 5 anos. Após essa idade, o risco declina lentamente até a faixa dos 20 anos, começando a aumentar lentamente após os 50 anos⁶⁻⁸.

A etiologia da LLA ainda não é totalmente esclarecida, mas pode-se citar uma união entre fatores ambientais, como dietas pobres em nutrientes, sedentarismo, contato com irradiação, estresse, viroses, e fatores genéticos e imunológicos. Desarranjos no sistema imunológico após infecções no período da infância, somados a mutações genéticas, podem colaborar para a ocorrência da LLA, que surge a partir de uma célula blástica leucêmica.

As análises das linhagens celulares envolvidas na origem das leucemias usando marcadores cromossômicos, genes marcadores mutantes ou rearranjados, receptores de células T e de cadeia pesada de imunoglobulinas têm sido interessantes para determinar a etiologia de determinadas neoplasias⁹. Podem existir também leucemias com linhagem ambígua. A citogenética clássica vem sendo um meio diagnóstico importante na medicina, pois, pelo exame de cariótipo, fornece informações sobre as anomalias microscopicamente visíveis, enquanto a citogenética

molecular, como hibridização “*in situ*” por fluorescência (FISH - *Fluorescence in situ hybridization*) e genômica comparativa (CGH- *Comparative Genomic Hybridization*), é capaz de esclarecer rearranjos complexos e detectar alterações submicroscópicas que escapam da identificação da cariotipagem de rotina¹⁰. O estudo citogenético é atualmente útil no diagnóstico, classificação e prognóstico das leucemias agudas¹¹.

Vista a importância da leucemia linfoblástica aguda no mundo e no Brasil, esse trabalho tem como objetivo discorrer a respeito dessa enfermidade, abordando suas manifestações clínicas, aspectos etiológicos e fisiopatológicos, além de descrever os tratamentos existentes e a abordagem de novas tecnologias farmacológicas e imunoterapia, apontando as inovações terapêuticas para o tratamento da LLA.

O presente estudo caracteriza-se como uma revisão de literatura, realizada no período compreendido entre junho de 2021 a julho de 2022. Os descritores ou pontos de corte utilizados foram: leucemia linfoblástica aguda, fisiopatologia da LLA; Tratamentos da LLA; quimioterapia para LLA e Imunoterapia.

Classificação das LLA

As Leucemias Linfoblásticas Agudas (LLA) são classificadas junto com os linfomas linfoblásticos na categoria de neoplasias de linhagem B ou T, com a denominação de leucemia linfoblástica/linfoma linfoblástico B ou T (LLA/LL B ou T). Considerando-se a mesma origem biológica, o uso de um ou outro termo, leucemia ou linfoma, depende do sítio primário de acometimento e da porcentagem de blastos. Porém, prefere-se leucemia quando há envolvimento maciço do sangue periférico e da medula óssea ($\geq 25\%$ das células nucleadas da medula óssea). Nas LLA B foram considerados: *Early Pré B Cell* (mais imatura, com pior prognóstico), Pré B Cell (antigamente chamada B comum, é intermediária) e B Madura (com expressão citoplasmática de cadeia μ da imunoglobulina). Da mesma forma, nas LLA/LL T a classificação imunofenotípica baseia-se nos estágios de diferenciação intratímica, porém é pouco utilizada na prática clínica, exceto no que se refere à expressão do CD1a e cabe citar a Early T (pior prognóstico). Há ainda os subtipos de LLA/LL com anomalias citogenético-moleculares, como a LLA/LL B ou BCR-ABL1, com alterações do 11q23 ou

MLL e com t(12;21) ou TEL-AML1, entre outras⁹.

As análises das linhagens celulares envolvidas na origem das leucemias usando marcadores cromossômicos, genes marcadores mutantes ou rearranjados, receptores de células T, de cadeia pesada de imunoglobulinas e polimorfismo ligado ao cromossomo X, têm fornecido testes mais específicos para determinar a etiologia de determinadas neoplasias¹⁰.

Diagnóstico das LLA

Para o diagnóstico laboratorial é necessário um mielograma, com demonstração de mais de 20% de linfoblastos na medula óssea, e imunofenotipagem, capaz de diferenciar imunologicamente as LLAs de acordo com a expressão de antígenos e linhagem celular¹¹, tendo importância também para monitorização da doença durante o tratamento¹². A citogenética clássica tem sido considerada um instrumento de diagnóstico de grande importância na medicina clínica, pelo exame de cariótipo, fornece informações sobre as anomalias microscopicamente visíveis, enquanto a citogenética molecular, como hibridização “*in situ*” por fluorescência (FISH) e genômica comparativa (CGH),

consegue analisar rearranjos complexos e detectar alterações submicroscópicas, que fogem da identificação da cariotipagem de rotina. O estudo citogenético é atualmente uma ferramenta importante no diagnóstico, classificação e prognóstico das leucemias agudas¹³.

O acometimento do sistema nervoso central (SNC) é mais raro ao diagnóstico, ocorrendo em aproximadamente 5 a 8% dos pacientes, mas quando encontrados, tratam-se principalmente de disfunções de nervos cranianos ou sinais de irritação meníngea. Entretanto, pacientes com LLA podem evoluir com acometimento nervoso, principalmente de meninges, através dos anos. Isto se dá porque os medicamentos utilizados no tratamento da doença têm pouca penetração no SNC, mantendo a área desprotegida¹⁴.

Aspectos Clínicos

As manifestações clínicas da LLA refletem a progressiva supressão das funções medulares e a infiltração de tecidos extramedulares¹⁵. Dessa forma, em consequência de anormalidades hematológicas¹⁶, a maioria dos pacientes expressam inicialmente sintomas decorrentes de anemia⁶ como palidez

cutaneomucosa e fadiga; febre e históricos de infecções recorrentes^{6,16} como fisiopatologias da granulocitopenia; sangramentos espontâneos (manifestações hemorrágicas, petéquias, púrpuras, equimoses, epistaxe, gengivorragia) que procedem da plaquetopenia^{15,16}. Ademais, de forma geral, encontra-se na história clínica: sudorese noturna, perda ponderal inexplicável e fadiga persistente¹⁶.

Quando há infiltração leucêmica de estruturas extramedulares desenvolve-se diversos outros sintomas, como: dor óssea (quando invadem o tecido ósseo); linfonodomegalia indolor, endurecida e aderida à planos profundos; hepatomegalia e esplenomegalia¹⁶ que são muito comuns⁶, associadas à distensão ou dor abdominal¹⁶; infiltração da pele e erupções cutâneas⁶. Quando afetam o Sistema Nervoso Central (SNC) e as meninges há aumento da pressão intracraniana, neuropatias (geralmente, afetam em maior porcentagem o sexto e sétimo pares cranianos), náuseas, vômitos, cefaleia, letargia, rigidez de nuca e edema de papila, todos esses últimos sintomas são menos comuns^{16,17}. Além disso, o consulente pode raramente apresentar uma massa mediastinal e, como

consequência, manifestar a síndrome da veia cava superior (VCS), inchaço do pescoço, face e membros superiores, dor, disfagia ou dispneia¹⁶. Para tanto, um exame físico detalhado deve ser feito à procura de focos de infecção e infiltração, à investigação do comprometimento de pares cranianos¹⁸ e quaisquer sinais da patologia¹⁶ a fim de que ela seja diagnosticada o mais precocemente possível, haja vista que tende a evoluir subitamente e, muitas vezes, causar um desfecho desfavorável.

Prognóstico da LLA

A avaliação precisa do prognóstico é fundamental para o tratamento da LLA. A estratificação de risco permite ao médico determinar o regime de tratamento inicial mais apropriado, bem como quando considerar o transplante alogênico de células-tronco (Allo-SCT)². Para isso, são listados alguns dos principais critérios prognósticos utilizados atualmente tais como: 1- A idade do paciente. O prognóstico é melhor quando o paciente possui entre um e 10 anos de idade². Bebês com menos de um ano de vida diagnosticados com LLA têm um prognóstico muito mais reservado que lactentes mais velhos e isso se dá porque cerca de 80% destas

crianças apresentam rearranjos do gene MLL, o que piora o prognóstico. O aumento da idade pressagia também uma piora no prognóstico¹⁹. Pacientes com mais de 60 anos têm resultados particularmente ruins, com apenas 10–15% de sobrevida em longo prazo²⁰, muitas vezes são pacientes com baixa performance ou comorbidades significativas para serem submetidos a quimioterapia de alta intensidade ou transplante.

A contagem aumentada de leucócitos no momento do diagnóstico (maior que 50.000 células/mm³) também é considerado critério de piora do prognóstico, pois aumenta a chance de recidivas, principalmente em LLA de células B. Entretanto, nos casos de LLA de células T, a contagem de leucócitos não se faz tão importante como fator prognóstico^{19,21}. Historicamente, pacientes com LLA de células T (aproximadamente 15% dos casos) evoluíam de maneira mais desfavorável que aqueles com LLA de células B. Porém, com os avanços tecnológicos e os novos protocolos de tratamento, a sobrevida dos pacientes com LLA de células T tornou-se muito semelhante à dos pacientes com LLA de células B¹⁹. Um estudo com 200 pacientes diagnosticados com LLA entre 15–65

anos mostrou que o perfil citogenético era um fator prognóstico muito mais importante que a idade ou a contagem de leucócitos^{22,23}.

Tratamento das Leucemias Linfóides Aguda (LLA)

O tratamento é baseado em esquema de quimioterapia, levando-se em consideração as características clínicas, imunológicas, citogenéticas e o envolvimento de outros órgãos para a escolha do protocolo mais adequado. Muitas vezes não é possível reduzir a sobrevida livre de doença, sendo o transplante de células-tronco hematopoiéticas (TCTH) uma boa opção na consolidação da remissão nas leucemias agudas².

O tratamento por quimioterapia para LLA é composto por 3 fases: Indução, Consolidação e Manutenção. A fase de indução tem a intenção de destruir a maior quantidade possível das células com a leucemia, com o uso de medicamentos como vincristina, antraciclina, corticosteroides, podendo associar com asparaginase e com ciclofosfamida²⁴. Ao final dessa etapa, deve ser analisado o hemograma e o mielograma, para constatar se já há uma normalidade na contagem da

celularidade (paciente deve ter <5% de células blásticas), evoluindo com a ausência dos sintomas para poder passar para a próxima fase.

A fase de consolidação, é iniciada após a total remissão do paciente, e tem o objetivo de eliminar células cancerígenas que ainda possam estar presentes. Essa fase, normalmente, cursa de 4 a 6 meses, usando drogas, como Metotrexato, Citarabina, Vincristina, 6-mercaptopurina, Inotuzumabe, ozogamicina, Asparaginase, Corticosteroides (prednisona)²⁴. A terceira fase, ou fase de Manutenção, é realizada após o fim das últimas duas etapas, em que se propõe a eliminação dos riscos de recidiva da doença. Nessa etapa, os pacientes recebem quimioterápicos em doses mais baixas.

Aproximadamente 85 a 90% dos pacientes entram em remissão após a terapia de indução, mas alguns pacientes permanecem refratários à doença²⁰. Apesar de a quimioterapia citotóxica ter a habilidade de prolongar a sobrevida, para o longo prazo o transplante alogênico de células-tronco (Allo-SCT) continua sendo a alternativa mais eficaz. Mas existem restrições a esse procedimento, uma vez que ele deve ser realizado apenas após comprovada remissão e preferencialmente com

resultado negativo para o monitoramento de doença residual mínima. Entretanto, com o surgimento de novos tratamentos com anticorpos monoclonais, os pacientes podem evoluir para a cura sem a necessidade desse procedimento²⁰.

Nos últimos anos, avanços notáveis foram desenvolvidos na imunoterapia para LLA²⁵, muitos desses tratamentos visam antígenos de superfície encontrados em linfoblastos B, como CD20, CD22 e CD19. Os anticorpos monoclonais, através da sua ligação a um alvo específico, podem induzir citotoxicidade dependente de anticorpos (ADCC), citotoxicidade dependente do complemento (CDC) e indução direta de apoptose²⁶. Os exemplos mais utilizados de anticorpos monoclonais no tratamento de LLA são Blinatumomab e Rituximab. O tratamento de indução com rituximab e quimioterapia tem se mostrado superior a quimioterapia sozinha em vários ensaios em grande escala²⁷.

Há também uma nova perspectiva com o desenvolvimento de terapias de cultura, redirecionamento e/ou aumento de células T contra tumores²⁸. A terapia com células T receptoras de antígenos quiméricos (células CAR-T) é uma inovação na imunoterapia, em que os linfócitos T são projetados com

receptores sintéticos conhecidos como receptores de antígenos quiméricos (CAR). A célula CAR-T é uma célula T efetora que identifica e elimina células cancerosas específicas, independente das complexas moléculas de histocompatibilidade principal.

A aplicação clínica da terapia com a célula CAR-T, aprovada para o tratamento de leucemia linfoblástica aguda de linfócitos B, especialmente para os casos resistentes, isto é, recidivados ou refratários ao tratamento convencional, tem se mostrado altamente benéfica. Além de leucemia linfoblástica aguda, a célula CAR-T também pode ser utilizada no tratamento de demais comorbidades oncológicas, como leucemia linfoblástica crônica, linfoma e mieloma múltiplo^{28,29}.

Entretanto, como em qualquer tratamento, a terapia por CAR-T pode gerar efeitos adversos para o paciente, como hipotensão, calafrios, febre e leucopenia. No entanto, também podem gerar efeitos graves, de difícil manejo, tais como síndrome da liberação de citocinas (CRS) e neurotoxicidade grave^{22,30}. A toxicidade advinda da terapia por CAR-T ainda é significativa.

CONCLUSÃO

As pesquisas sobre a leucemia linfóide aguda estão em evolução, porém, notou-se, por meio da pesquisa

realizada por este artigo, que os trabalhos científicos publicados na área ainda são incipientes, apesar dos avanços da ciência e da pesquisa médica.

O presente estudo relata sobre a importância de mais estudos científicos a respeito da LLA, por ser um tipo de câncer mais frequente em crianças e adolescentes menores de quinze anos, e em menor frequência em adultos. A etiologia da LLA ainda não é totalmente esclarecida, porém, pode-se citar uma união entre fatores ambientais, como dietas pobres em nutrientes, sedentarismo, contato com irradiação, estresse, viroses e fatores genéticos e imunológicos.

Suas manifestações clínicas iniciais são facilmente confundidas com outras patologias mais simples. Com o desenvolvimento e aperfeiçoamento dos protocolos terapêuticos, o índice de prognóstico da doença vem aumentando, devido ao correto diagnóstico no início da patologia. Outros aspectos clínicos, tais como anormalidades hematológicas, anemia, fadiga, palidez cutaneomucosa e histórico de infecções recorrentes são importantes para um bom prognóstico e para a escolha terapêutica.

Sendo assim, é de suma importância novos conhecimentos na área da hematologia, citologia, clínica,

fisiopatologia, etiologia da LLA, bem como novas terapias farmacológicas, como, por exemplo, a união de terapia gênica, terapia celular e imunoterapia, possibilitando uma melhora da condução do caso por parte de profissionais da saúde sobre os sintomas, diagnósticos e tratamento da LLA, uma vez que a chance de cura é consideravelmente maior.

AGRADECIMENTOS

Ao professor e mentor Daniel Antero de Almeida Galdino pela colaboração e orientação durante a produção do artigo. Assim como à Dra. Gisele Resende Moreira de Souza, essencial para a temática e muito solícita.

REFERÊNCIAS

1. Gabe C, Almeida DR, Siqueira LO. Avaliação de eventos infecciosos oportunistas em crianças portadoras de leucemias. *Rev Bras Hematol E Hemoter.* abril de 2009;31(2):74–9.
2. Lamego RM, Clementino NCD, Costa ÂLB, Oliveira MJM, Bittencourt H. Transplante alogênico de células-tronco hematopoéticas em leucemias agudas: a experiência de dez anos do Hospital das Clínicas da UFMG. *Rev Bras Hematol E Hemoter.* 2010;32(2):108–15.
3. Brand H, Alves JGB, Pedrosa F, Lucena-Silva N. Leucemia de células T do adulto. *Rev Bras Hematol E Hemoter.* 2009;31(5):375–83.
4. Hazin I, Garcia D, Gomes E, Leite D, Balaban B, Guerra A, et al. Desempenho Intelectual Pós Tratamento de Câncer: Um Estudo com Crianças. *Psicol Reflex E Crítica.* setembro de 2015;28(3):565–73.
5. Weinberg OK, Porwit A, Orazi A, Hasserjian RP, Foucar K, Duncavage EJ, et al. The International Consensus Classification of acute myeloid leukemia. *Virchows Arch.* janeiro de 2023;482(1):27–37.
6. Chang JH, Poppe MM, Hua C, Marcus KJ, Esiashvili N. Acute lymphoblastic leukemia. *Pediatr Blood Cancer* [Internet]. maio de 2021 [citado 28 de janeiro de 2023];68(S2). Disponível em: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/pbc.28371>.
7. American Cancer Society (ACS). Key statistics for acute lymphocytic leukemia (ALL)[Internet]. Atlanta: ACS; 2019; [acesso em 2021 Jan 10]. Disponível em:

<https://www.cancer.org/cancer/acute-lymphocytic-leukemia/about/key-statistics.html>. 2023.

8. Instituto Nacional de Câncer (INCA). Estimativa 2020: leucemias (taxas brutas) [Internet]. Rio de Janeiro: INCA; 2020; [acesso em 2021 Jan 10]. Disponível em: <https://www.inca.gov.br/estimativa/taxas-brutas/leucemias>.

9. Zago M, Falcão A, Passeto R, Pasquini R. Tratado de Hematologia. 1 edição. 2013.

10. Maluf SW, Riegel M. Citogenética Humana. 3 edição. São Paulo: Atheneu; 2011.

11. Farias MG, Castro SM de. Diagnóstico laboratorial das leucemias linfóides agudas. J Bras Patol E Med Lab. abril de 2004;40(2):91–8.

12. Foà R, Chiaretti S, Guarini A, Vitale A. Adult acute lymphoblastic leukemia. Rev Bras Hematol E Hemoter [Internet]. agosto de 2009 [citado 29 de janeiro de 2023];31. Disponível em:

http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1516-84842009000800012&lng=en&nrm=iso&tlng=en.

13. Citogenética no diagnóstico da Leucemia Linfocítica Aguda em

crianças – uma revisão de literatura. Universidade Federal do Rio Grande do Norte, Centro de biociências curso de Biomedicina. 2018.

14. Jin MW, Xu SM, An Q. Central nervous disease in pediatric patients during acute lymphoblastic leukemia (ALL): a review. Eur Rev Med Pharmacol Sci. setembro de 2018;22(18):6015–9.

15. Sánchez MAO, Ortega MLO, Barrientos JVR. Leucemia linfoblástica aguda. 2007.

16. Horton. Horton, T M, Steuber, C P, & Aster, J C (2019) Overview of the clinical presentation and diagnosis of acute lymphoblastic leukemia/lymphoma in children.

17. Lenk L, Alsadeq A, Schewe DM. Involvement of the central nervous system in acute lymphoblastic leukemia: opinions on molecular mechanisms and clinical implications based on recent data. Cancer Metastasis Rev. março de 2020;39(1):173–87.

18. Horton T, McNeer J. Treatment of acute lymphoblastic leukemia/lymphoma in children and adolescents.

19. Vrooman LM, Silverman LB. Treatment of Childhood Acute

- Lymphoblastic Leukemia: Prognostic Factors and Clinical Advances. *Curr Hematol Malig Rep.* outubro de 2016;11(5):385–94.
20. Terwilliger T, Abdul-Hay M. Acute lymphoblastic leukemia: a comprehensive review and 2017 update. *Blood Cancer J.* 30 de junho de 2017;7(6):e577–e577.
21. Lee JW, Cho B. Prognostic factors and treatment of pediatric acute lymphoblastic leukemia. *Korean J Pediatr.* 2017;60(5):129.
22. Pullarkat V, Slovak ML, Kopecky KJ, Forman SJ, Appelbaum FR. Impact of cytogenetics on the outcome of adult acute lymphoblastic leukemia: results of Southwest Oncology Group 9400 study. *Blood.* 1º de março de 2008;111(5):2563–72.
23. Hefazi M, Litzow MR. Recent advances in the biology and treatment of B-cell acute lymphoblastic leukemia. *Blood Lymphat Cancer Targets Ther.* setembro de 2018;Volume 8:47–61.
24. Rodrigues W, Guimarães L. Leucemia linfoblástica aguda imunofenótipo T: uma revisão bibliográfica. 2022;56.
25. Boissel N, Rabian F. Immunotherapies in acute leukemia. *Therapies.* março de 2022;77(2):241–50.
26. Phelan KW, Advani AS. Novel Therapies in Acute Lymphoblastic Leukemia. *Curr Hematol Malig Rep.* agosto de 2018;13(4):289–99.
27. Liu Y, Bewersdorf JP, Stahl M, Zeidan AM. Immunotherapy in acute myeloid leukemia and myelodysplastic syndromes: The dawn of a new era? *Blood Rev.* março de 2019;34:67–83.
28. Lee DW, Gardner R, Porter DL, Louis CU, Ahmed N, Jensen M, et al. Current concepts in the diagnosis and management of cytokine release syndrome. *Blood.* 10 de julho de 2014;124(2):188–95.
29. Almeida SA de, Melo ALM, Carvalho LS, Constante MM, Assunção MAA. Imunoterapia com células CAR-T como nova perspectiva de tratamento da leucemia linfoblástica aguda recidivada/refratária. *Rev Médica Minas Gerais [Internet].* 22 de setembro de 2021 [citado 29 de janeiro de 2023]; Disponível em: <http://www.rmmg.org/artigo/detalhes/3839>.
30. Aldoss I, Forman SJ, Pullarkat V. Acute Lymphoblastic Leukemia in the

Older Adult. J Oncol Pract. fevereiro de
2019;15(2):67–75.