

PAULA CRISTINA GALATI

COMPRIMENTO TELOMÉRICO E ESTADO NUTRICIONAL COMO FATORES
DE PROGNÓSTICO NA LEUCEMIA AGUDA INFANTOJUVENIL

BRASÍLIA

2022

UNIVERSIDADE DE BRASÍLIA
FACULDADE DE CIÊNCIAS DA SAÚDE
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS DA SAÚDE

PAULA CRISTINA GALATI

**COMPRIMENTO TELOMÉRICO E ESTADO NUTRICIONAL COMO
FATORES DE PROGNÓSTICO NA LEUCEMIA AGUDA INFANTOJUVENIL**

Tese apresentada como requisito parcial para
a obtenção do Título de Doutor em Ciências da
Saúde pelo Programa de Pós-Graduação em
Ciências da Saúde da Universidade de Brasília

Orientadora: Prof^a Dr^a Angélica Amorim Amato

BRASÍLIA
2022

PAULA CRISTINA GALATI

**COMPRIMENTO TELOMÉRICO E ESTADO NUTRICIONAL COMO
FATORES DE PROGNÓSTICO NA LEUCEMIA AGUDA INFANTOJUVENIL**

Tese apresentada como requisito parcial para
a obtenção do Título de Doutor em Ciências da
Saúde pelo Programa de Pós-Graduação em
Ciências da Saúde da Universidade de Brasília

Aprovado em ____ de _____ de 2022

BANCA EXAMINADORA

Angélica Amorim Amato (Presidente)
Universidade de Brasília

Dedicatória

Dedico esse trabalho à todas as famílias que enfrentam, junto aos seus pequenos, a árdua missão do combate ao câncer infantojuvenil.

AGRADECIMENTOS

Agradeço ao meu marido **Felipe Magalhães Furtado**, por ter me incentivado a voltar para área acadêmica e por todos os ensinamentos que me proporcionou sobre as leucemias infantilojuvenis. Agradeço por estar ao meu lado em todos os projetos de vida e por ser um exemplo de profissional a ser seguido.

Agradeço aos meus pais, **Marco e Wanda**, por desde sempre terem me proporcionado a oportunidade de seguir estudando e por me incentivarem no desenvolvimento deste trabalho.

À Prof. (a) Dr. (a) **Angélica Amorim Amato** pela confiança em meu trabalho, pela oportunidade de realização do doutorado e por todos os ensinamentos durante esse período.

À Prof. (a) Dr. (a). **Pérola Magalhães** por ter confiado em mim e me apresentado a minha orientadora.

Aos **pacientes e familiares** que aceitaram participar deste estudo mesmo passando por um momento muito difícil de suas vidas e pela confiança em mim depositada durante a realização deste trabalho.

Resumo

GALATI, P.C. Comprimento telomérico e estado nutricional como fatores de prognóstico na leucemia aguda infantojuvenil. 2022. 114 p. Tese (Doutorado) –Universidade de Brasília, Brasília, 2022.

A determinação de fatores prognósticos possibilita identificar as características de apresentação da Leucemia Linfooblástica Aguda (LLA) e avaliar o tratamento. Este trabalho buscou analisar o estado nutricional e o comprimento telomérico como fatores de prognóstico da LLA na população pediátrica.

O primeiro capítulo consistiu em uma revisão sistemática com metanálise, que investigou o impacto do sobrepeso/obesidade ao diagnóstico no prognóstico da leucemia aguda pediátrica após o tratamento inicial, por meio de pesquisa em banco de dados até 22 de janeiro de 2021. Vinte e três estudos foram incluídos, fornecendo dados de 15.689 crianças e adolescentes com LLA e 2.506 crianças e adolescentes com leucemia mieloide aguda (LMA). Dados de 12 estudos foram agrupados na metanálise. Pacientes com sobrepeso/obesidade no diagnóstico de LLA tiveram pior sobrevida livre de eventos ($p = 0,0008$), mas nenhuma diferença na sobrevida global ($p = 0,31$). Esta revisão sistemática e metanálise indica que o excesso de peso afeta negativamente o prognóstico de crianças com LLA.

O segundo capítulo avaliou a trajetória do estado nutricional de crianças e adolescentes com LLA e a associação do índice de massa corporal (IMC) ao diagnóstico com a sobrevida livre de eventos e a sobrevida global. Foram incluídas 208 pacientes de 1 a 18 anos, atendidos no Hospital da Criança de Brasília José Alencar, sendo que 120 foram acompanhadas por 4 anos. Coletou-se dados de idade; sexo; contagem inicial de glóbulos brancos; doença do sistema nervoso central; protocolo de quimioterapia; classificação de risco da doença; peso e altura antes do tratamento, após a indução da remissão e ao final do tratamento; sobrevida livre de evento e sobrevida global. O estado nutricional foi categorizado em “sem excesso de peso” (baixo peso e eutrófico) e “com excesso de peso” (sobrepeso e obesidade). Aproximadamente 7% ($n = 15$) apresentaram excesso de peso e após a indução houve aumento no percentual desses pacientes (19,7%). O escore-z IMC/I ao diagnóstico, o protocolo quimioterápico e idade foram preditores do aumento do z-escore IMC/I após a indução ($p < 0,05$). Não houve associação entre o estado nutricional e os desfechos clínicos. Sugere-se que pacientes pediátricos com LLA podem se tornar sobrepeso ou obesos no início do tratamento.

O terceiro capítulo correlacionou o comprimento telomérico relativo de células mononucleares da medula óssea de crianças e adolescentes com LLA no momento do diagnóstico com a avaliação de doença residual mínima (DRM) dos dias 15, 33 e 78 após início do tratamento. Foram incluídas 79 pacientes de 1 a 18 anos, acompanhadas no Hospital da Criança de Brasília José Alencar. O comprimento telomérico relativo foi avaliado pelo método de qPCR. Os resultados das DRMs, peso, altura, idade, sexo, contagem inicial de glóbulos brancos, classificação de risco da doença e sobrevida global foram coletados em prontuário. Pacientes com DRM negativa no D33 apresentaram comprimento telomérico maior, quando comparado com aqueles com DRM positiva ($p = 0,02$), sendo esta a única preditora de menor comprimento telomérico no momento do

diagnóstico ($p = 0,04$). Os pacientes classificados como alto risco apresentaram maior frequência de DRM positiva no D33 ($p < 0,01$). O comprimento telomérico maior no momento do diagnóstico está associado a um melhor prognóstico, demonstrando que esta avaliação pode ser um potencial fator de prognóstico.

Palavras-Chave: Leucemia Linfoblástica aguda; estado nutricional; comprimento telomérico; prognóstico

Abstract

GALATI, P.C. **Telomeric length and nutritional status as prognostic factors in childhood acute leukemia**. 2022. 114 p. Tese (Doutorado) – University of Brasília, Brasília, 2022.

The determination of prognostic factors enables the identification of characteristics of Acute Lymphoblastic Leukemia (ALL) at presentation that may influence the therapeutic strategy. This study examined nutritional status and telomeric length as prognostic factors for ALL at the pediatric population.

The first chapter is a systematic review with meta-analysis, which investigated the impact of overweight/obesity at diagnosis on the prognosis of pediatric acute leukemia patients, through a database search of studies published until January 22nd, 2021. Twenty-three studies were included, with data from 15,699 pediatric patients with ALL and 2,506 with acute myeloid leukemia (AML). Data from 12 studies were pooled in the meta-analysis. Overweight/obese children with ALL had worse event-free survival ($p = 0.0008$), but no difference in overall survival ($p = 0.31$). This systematic review and meta-analysis indicate that overweight has a negative effect for prognosis in children with ALL.

The second chapter evaluated the trajectory of the nutritional status of children with ALL and the association between body mass index (BMI) at diagnosis with event-free survival and overall survival. A total of 208 children aged 1 to 18 years, treated at the Hospital da Criança de Brasília José Alencar, were included, of which 120 had 4 years follow up. Data collected were age; sex; initial white blood cell count; central nervous system infiltration; chemotherapy protocol; risk stratification; weight and height before treatment, after induction and at the end of treatment; event-free survival and overall survival. Nutritional status was categorized as “not overweight” (underweight and normal weight) and “overweight” (overweight and obese). Approximately 7% ($n = 55$) were overweight and it was noted an increase in this group of patients after induction (19,7%). The BMI/z-score at diagnosis, the chemotherapy protocol and age were predictors for the increase in the BMI/z-score after induction ($p < 0.05$). There was no difference between nutritional status and clinical outcomes. It is suggested that pediatric patients with ALL may become overweight or obese at the beginning of treatment.

The third chapter correlated bone marrow mononuclear cells relative telomere length from children with ALL at the time of diagnosis with assessment of minimal residual disease (MRD) on days 15, 33, and 78. Seventy-nine children treated at Hospital da Criança de Brasília José Alencar aged 1 to 18 years old were included. Relative telomere length was determined by qPCR method. Data from MRDs, weight, height, age, sex, baseline white blood cell count, risk stratification and overall survival were collected from medical records. Patients with negative MRD at D33 showed longer telomere length when compared to children with positive MRD ($p = 0.02$), which was the only predictor of shorter telomeric length at diagnosis ($p = 0.04$). Patients classified as high risk had a higher frequency of positive MRD on D33 ($p < 0.01$). Higher telomeric length at diagnosis is associated with a better prognosis, demonstrating that this assessment may be a potential prognostic factor.

Key words: Acute Lymphoblastic Leukemia; nutritional status; telomeric length; prognosis

LISTA DE FIGURAS

- 1. CAPÍTULO 1:** Revisão de literatura - Association between body mass and pediatric leukemia overall survival and event-free survival: a systematic review and meta-analysis.

Figura 1. Flow diagram of literature search and selection criteria (adapted from Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analysis).

Figura 2. Adjusted hazard ratios for the association between overweight/obesity at diagnosis and event free survival (EFS) for acute lymphoblastic leukemia (ALL). Studies are ordered by publication year.

Figura 3. Adjusted hazard ratios for the association between overweight/obesity at diagnosis and overall survival (OS) for acute lymphoblastic leukemia (ALL). Studies are ordered by publication year.

Figura 4. Adjusted hazard ratios for the association between overweight/obesity at diagnosis and event free survival (EFS) for acute myeloid leukemia (AML). Studies are ordered by publication year.

Figura 5. Adjusted hazard ratios for the association between overweight/obesity at diagnosis and overall survival (OS) for acute myeloid leukemia (AML). Studies are ordered by publication year.

Supplementary figure 1. Funnel plot analysis for the association between overweight of obesity and poorer event-free survival (A) and overall survival (B) in children with acute lymphoid leukemia, and for the association between overweight of obesity and poorer event-free survival (C) and overall survival (D) in children with acute myeloid leukemia.

CAPÍTULO 2: Trajetória do índice de massa corporal de crianças e adolescentes com leucemia linfoblástica aguda do diagnóstico ao final do tratamento.

Figura 1. Fluxo de elegibilidade dos pacientes.

Figura 2. Trajetória do escore- z do índice de massa corporal de crianças e adolescentes com leucemia linfocítica aguda desde o diagnóstico até o final do tratamento. (A) Estado nutricional por categoria de índice de massa corporal ao

diagnóstico (n = 208), pós-indução (n = 208) e final do tratamento (n = 135). (B) Trajetória do escore z do índice de massa corporal de todas as crianças e adolescentes incluídos (n = 208 no diagnóstico, n = 208 em 1 mês e n = 135 em 24 meses) e de acordo com (C) sexo (n = 89 meninas e 119 meninos ao diagnóstico e 1 mês, e n = 60 meninas e 75 meninos aos 24 meses), (D) regime de tratamento (BFM vs GBTLI) e (E) idade ao diagnóstico (n = 166 < 10 anos e 42 > 10 anos em diagnóstico e 1 mês, e n = 111 < 10 anos e 24 > 10 anos aos 24 meses).

2. CAPÍTULO 3: Comprimento telomérico relativo de células da medula óssea no diagnóstico e sua associação com doença residual mínima na leucemia linfoblástica aguda infantojuvenil

Figura 1. Fluxo de elegibilidade dos pacientes

Figura 2. Comprimento teloméricos de células da medula óssea no momento do diagnóstico da LLA em pacientes pediátricos. (A) Comparação do comprimento telomérico entre pacientes com DRM positiva com diferentes estratificações de risco e DRM negativa no D15. (B) Comparação do comprimento telomérico entre pacientes com DRM positiva e negativa no D33. (C) Comparação do comprimento telomérico entre pacientes com DRM positiva e negativa no D78.

LISTA DE TABELAS

1. **CAPÍTULO 1:** Revisão de literature - Association between body mass and pediatric leukemia overall survival and event-free survival: a systematic review and meta-analysis.

Tabela 1. Characteristics of the included studies involving children with acute lymphoblastic leukemia (n = 18).

Tabela 2. Characteristics of the included studies involving children with acute myeloid leukemia (n = 6).

Supplementary table 1. Search strategies with appropriated keywords and MeSH terms.

Supplementary table 2. Risk of bias summary, assessed by Joanna Briggs Institute Critical Appraisal Checklist for Cohort Studies: author's judgments for each included study.

Supplementary table 3. Excluded articles and reasons for exclusion (n=32).

2. **CAPÍTULO 2:** Trajetória do índice de massa corporal de crianças e adolescentes com leucemia linfoblástica aguda do diagnóstico ao final do tratamento.

Tabela 1. Características clínicas e demográficas dos participantes no momento do diagnóstico.

Tabela 2. Associação entre fatores demográficos e clínicos e o escore- z do IMC/I após a terapia de indução da remissão da LLA (1 mês) e ao final do tratamento (24 meses).

Tabela 3. Regressão logística multivariada para sobrevida global e sobrevida livre de eventos em 4 anos de acompanhamento (n = 120).

3. **CAPÍTULO 3:** Comprimento telomérico relativo de células da medula óssea no diagnóstico e sua associação com doença residual mínima na leucemia linfoblástica aguda infantojuvenil.

Tabela 1. Características dos participantes do estudo de acordo com a doença residual mínima no D33.

Tabela 2. Associação entre a razão TS relativa e as características dos participantes.

Tabela 3. Regressão logística multivariada para para DRM positiva ao final da indução da remissão (D33) DRM > 0,01%.

LISTA DE ABREVIATURAS, SIGLAS E DEFINIÇÕES

AML	Acute Myeloid Leukemia
ALL	Acute Lymphoblastic Leukemia
BMI	Body Mass Index
DRM	Doença Residual Mínima: avaliação da persistência de células neoplásicas em um paciente após o tratamento e que não pode ser detectada por técnicas usuais (laboratório/imagem).
EFS	Event Free Survival
IMC	Índice de Massa Corporal
Indução da remissão	Primeira fase do tratamento quimioterápico das leucemias agudas.
LLA	Leucemia Linfoblástica Aguda
LMA	Leucemia Mielóide Aguda
OS	Overall Survival
MRD	Minimal residual disease
TALE	Termo de Assentimento Livre e esclarecido
TCLE	Termo de consentimento livre e esclarecido

SUMÁRIO

1. PREFÁCIO	16
2. CAPÍTULO 1: Revisão de literatura - Association between body mass and pediatric leukemia overall survival and event-free survival: a systematic review and meta-analysis	17
3. CAPÍTULO 2: Trajetória do índice de massa corporal de crianças e adolescentes com leucemia linfoblástica aguda do diagnóstico ao final do tratamento.....	63
4. CAPÍTULO 3: Comprimento telomérico relativo de células da medula óssea no diagnóstico e sua associação com doença residual mínima na leucemia linfoblástica aguda infantojuvenil	85
5. ANEXOS	101
Anexo I – Parecer de aprovação do CEP.....	101
Anexo II – Termo de consentimento livre e esclarecido.....	105
Anexo III – Termo de assentimento livre e esclarecido.....	111

1. PREFÁCIO

Nas últimas décadas houve um aumento significativo da prevalência de obesidade, que é definida como um distúrbio nutricional e metabólico crônico, complexo, caracterizado por aumento de gordura.

A obesidade representa um problema de saúde pública, que atinge cada vez mais indivíduos jovens e crianças. A ocorrência de sobrepeso e obesidade apresenta correlação íntima com outras doenças, podendo influenciar também as neoplasias hematológicas. Dados de diversos estudos indicam que a Leucemia Linfoblástica Aguda (LLA), câncer mais comum na população pediátrica, tem seu prognóstico alterado pela presença de obesidade, uma vez que há maior risco de recidiva e redução de sobrevida livre de evento em crianças obesas com LLA.

Este trabalho buscou analisar a relação entre o estado nutricional e o prognóstico das leucemias agudas na população infantojuvenil. Desta forma, o primeiro capítulo consistiu em uma revisão sistemática com metanálise do assunto, que teve por objetivo associar o estado nutricional com a sobrevida global e sobrevida livre de eventos de crianças e adolescentes com leucemia aguda.

O segundo capítulo consistiu em um estudo retrospectivo realizado em um hospital pediátrico de Brasília, que objetivou analisar o estado nutricional de crianças e adolescentes em tratamento para LLA no momento do diagnóstico e verificar se o sobrepeso e obesidade estão associados ao prognóstico da doença. Ademais, objetivou avaliar as alterações do estado nutricional durante o tratamento antineoplásico.

Por fim, o terceiro capítulo consistiu em um estudo cujo objetivo foi correlacionar o comprimento telomérico de células mononucleares da medula óssea de crianças e adolescentes com leucemia aguda, no momento do diagnóstico, com a avaliação de doença residual mínima e desfechos clínicos após a primeira indução da remissão.

2. CAPÍTULO 1: REVISÃO DE LITERATURA

Artigo científico

Blood Reviews, Volume 51, January 2022.

Association between body mass and pediatric leukemia overall survival and event-free survival: a systematic review and meta-analysis

2.1 Introduction

The worldwide increase in the prevalence of overweight and obesity is described as a global pandemic, posing serious health challenges to higher and especially lower-income countries (1, 2). In 2016, it was estimated that 41 million children under the age of 5 years and over 340 million children and adolescents aged 5–19 were overweight or obese. Moreover, the increase in the prevalence of overweight and obesity was dramatic in the pediatric population, from 4% in 1975 to over 18% in 2016 (2).

Obesity increases the risk of various types of cancer and is also associated with unfavorable cancer prognosis, but the mechanisms involved in this relationship are not fully elucidated (3-5). There is evidence that adipose tissue cells, such as adipocytes and macrophages, play an active role in the development and progression of various types of neoplasms, as well as in resistance to treatment and relapse after disease remission (6). Hematologic malignancies are among the types of cancer affected by obesity. Acute leukemia is a hematological neoplasm of clonal origin, characterized by leukemic transformation of hematopoietic cells, resulting in their abnormal proliferation, differentiation blockade, resistance to apoptosis, and capacity for self-renewal. Acute leukemia is the most common type of cancer in the pediatric population (7), and acute lymphoblastic leukemia (ALL) is its most common form (61% to 87.5% of cases) among children aged between 2 and 5 years (8).

The relationship between obesity and childhood leukemia prognosis has been the subject of several studies. However, it is controversial if excess body weight is associated with lower event-free survival and overall survival rates since an association between body mass index (BMI) at diagnosis of pediatric leukemia

and prognosis measures, such as event-free survival and overall survival rates, have not been consistently found in different studies. Additionally, two previous meta-analysis focusing on the association between nutritional status and prognosis of children with acute leukemia prognosis included studies with different types of leukemia, involving different treatment protocols, such as chemotherapy and bone marrow transplantation, and assessing different measures of prognosis (9, 10).

In view of the limitations in establishing the association between body mass at diagnosis and pediatric leukemia prognosis, and the publication of additional studies since the last systematic reviews and meta-analysis on the topic, the current study aimed to investigate this association taking into account the type of pediatric leukemia and its treatment protocol.

2.2 Methods

This systematic review and meta-analysis followed the recommendations of the Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses (11). The protocol was registered on PROSPERO (CRD42020151533).

2.2.1. Literature search

Search strategies were conducted in Embase, LIVIVO, PubMed (including Medline), Scopus, and Web of Science, in addition to the gray literature (Google Scholar) and hand-screen of the reference lists of the selected articles. All searches were performed on each database from inception to September 20, 2018 and updated on January 22, 2021 (Supplementary Table 1). The search was conducted by combining terms related to leukemia, excess body weight, and prognosis. The references were managed using EndNoteBasic® (Thomson Reuters, USA).

2.2.2 Eligibility criteria

The PECOS (population, exposure, comparison, outcome, and study design) format was used to construct the research question with the following inclusion criteria: (1) Population: children and adolescents with acute leukemia

treated with chemotherapy; (2) Exposure: nutritional status at the diagnosis of acute leukemia; (3) Comparison: overweight/obesity patients with healthy weight patients; (4) Outcome: event-free survival, overall survival rate, adverse events, treatment related toxicity, treatment-related mortality and rate of infection; (5) Study Design: observational studies.

The studies were excluded for one of the following reasons: (1) population not included in the review (adult); (2) assessment of obesity prevalence rather than impact of obesity on clinical outcomes in children with acute leukemia; (3) studies that included subjects with hematologic diseases other than acute leukemia; (4) studies that included patients who underwent bone marrow transplantation; (5) studies that did not adjust the association between BMI and event-free survival or overall survival rates for other leukemia prognostic factors; (6) studies that did not use BMI to assess nutritional status; (7) assessment of the risk of developing leukemia; (8) assessment of the effect of malnutrition on clinical outcomes in children with acute leukemia; (9) reviews, letters, personal opinions, book chapters, and conference abstracts.

2.2.3. Study selection

Study selection was performed in 2 phases. In phase 1, two reviewers (P.C.G.; L.T.G.P.) independently selected potentially relevant articles based on the titles and abstracts of references retrieved from databases, using an online software (Rayyan, Qatar Computing Research Institute). In the second phase, the full texts of studies selected in phase 1 were independently assessed for the eligibility criteria by the two reviewers, and the studies that did not meet the inclusion criteria were excluded. Any disagreements, either in the first or second phases, were resolved by a third reviewer (C.M.R.).

2.2.4. Data extraction

Data extraction was conducted by one reviewer (P.C.G), and the following information was collected: authors, year, country, study design and median follow-up time, source population, age, sample size, type of leukemia and treatment regimen, nutritional assessment, outcomes of interest and adjustment

factors, and main findings. A second reviewer (C.M.R) crosschecked all the retrieved information and disagreements were resolved by consensus, when necessary, discussion with a third reviewer (L.T.G.P).

2.2.5. Risk of bias assessment within studies

Risk of bias of individual studies was assessed using the Joanna Briggs Institute Critical Appraisal Checklist for Studies Reporting Prevalence Data (12), independently by two reviewers (P.C.G. and C.M.R.). The RoB was classified as “high” if the proportion of “yes” answers for the assessment tool questions reached up to 49%, as “moderate” if the proportion of “yes” answers was between 50% to 69%; and as “low” if the proportion of “yes” answers was 70% or higher (Supplementary Table 2).

2.2.6. Data analysis

We conducted a meta-analysis including studies that described the measure of association (hazard ratio, HR) between the overall survival (OS) and/or event-free survival (event-free survival) and nutritional status (obese/overweight compared with normal weight). The data were analyzed using the fixed or random effects models, according to heterogeneity. The latter was calculated by inconsistency indexes (I²), and a value greater than 50% was considered as an indicator of substantial heterogeneity within studies. A *p* value of less than 0.05 was considered statistically significant. We also created funnel plots (natural logarithm of the hazard ratios against the inverse of the standard error) to examine publication bias and statistically checked for the asymmetry of the funnel plot by using Egger’s regression test. A *p* value of less than 0.05 was considered as evidence of asymmetry and, therefore, publication bias. All calculations performed using the Cochrane Collaboration’s Review Manager® 5 (RevMan 5) and Stata 16.0.

2.3 Results

2.3.1. Studies selection

The search strategy resulted in 3351 studies (excluding duplicated studies), and the reference list search identified 1 study. After phase 1, 62 studies were selected for full-text assessment. After phase 2, 39 studies were excluded (Supplementary Table 3). A total of 23 studies (13-35) were included for qualitative analysis, of which 12 were included in the meta-analysis (Fig. 1).

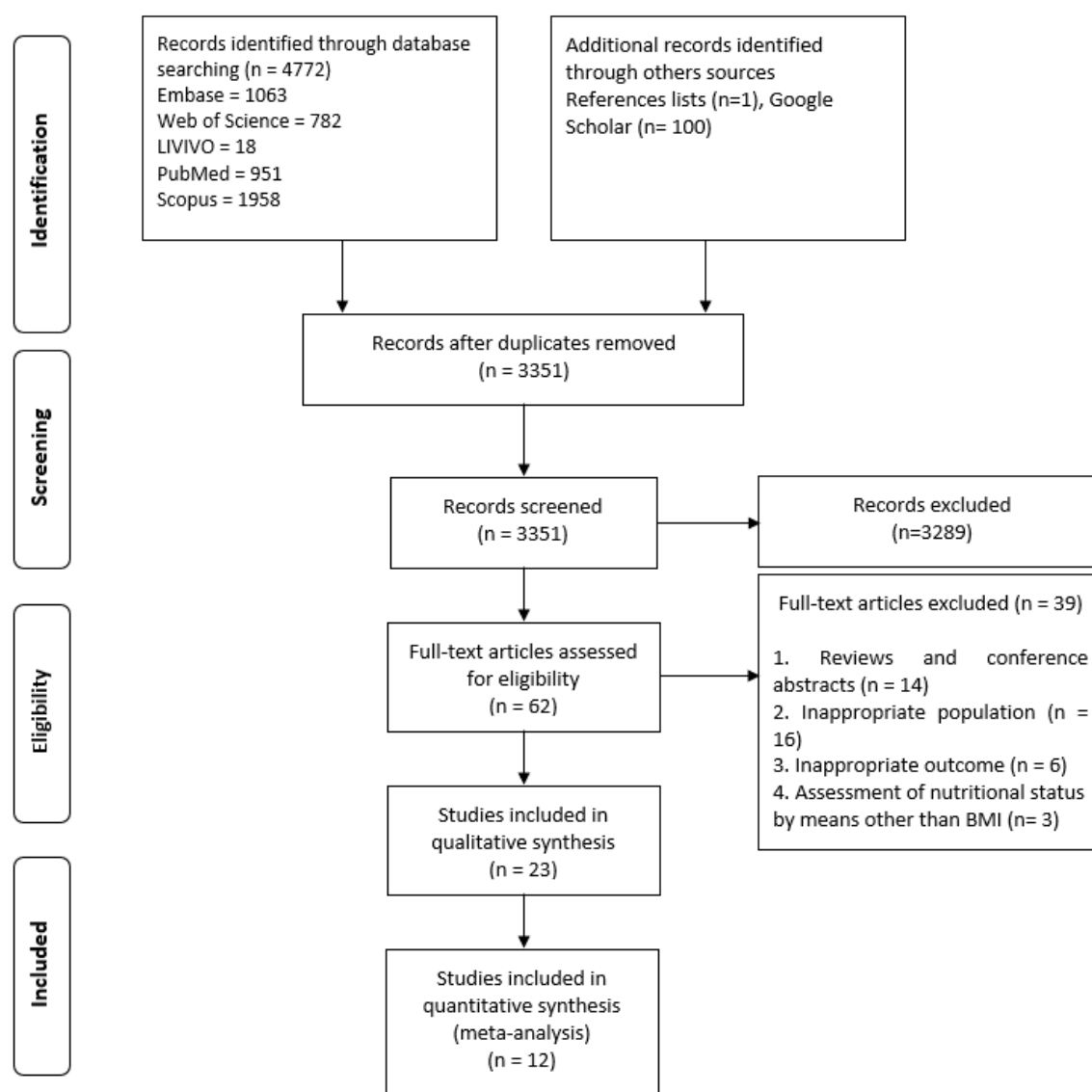


Figure 1 - Flow diagram of literature search and selection criteria (adapted from Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analysis).

2.3.2. Characteristics of included studies

The characteristics of the included studies are summarized in Table 1 and Table 2. Most included studies were conducted in North America (13, 15-19, 22, 25, 28, 30-32, 34). Fewer were conducted in South America (14, 27), Asia (23, 24), and Europe (21, 26, 29, 33). Two studies were multicentric, including European and Asian countries (20, 35). Most included studies were conducted in North America (13, 15-19, 22, 25, 28, 30-32, 36). Fewer were conducted in South America (14, 27), Asia (23, 24), and Europe [(21, 26, 29, 33). Two studies were multicentric, including European and Asian countries (20, 35) .

Seventeen studies (14-17, 19, 21-23, 26-33, 36), included children with ALL, five studies included children with AML (13, 18, 20, 24, 35) and 1 study included both children with ALL or AML (25). Sample sizes ranged from 54 to 4260.

All studies used BMI to assess the nutritional status. Only 6 studies (13, 16, 22, 27, 30, 35) classified BMI according to the 4 groups described by the World Health Organization (underweight, normal weight, overweight/pre-obesity and obesity) (18, 37) whereas the others classified children as obese/overweight or not obese/overweight.

Most studies adjusted the association between nutritional status and outcomes in pediatric leukemia for age and blood cell count and presented the hazard ratio for the association between nutritional status and event-free survival and/or overall survival for children with ALL (14-17, 31, 34, 38) or AML (13, 20).

Table 1 - Characteristics of the included studies involving children with acute lymphoblastic leukemia (n = 18)

Authors, year, country	Study design and median follow-up time	Source population	Age (Years)	Sample size	Type of leukemia and treatment regimen	Nutritional assessment	Obese/overweight children proportion	Outcome of interest and adjustment factors	Main findings
Gelelete et al., 2011, Brazil	Retrospective (1990 -2009) 4.8 years (3.2 – 6.3)	IPPMG/ UFRJ	0-14	181	BFM protocols; ALL	BMI - WHO	35,9%	EFS Age, WBC, prednisone response and/or BFM risk	Overweight/obesity is related with relapse rate. Lower EFS in overweight/obesity patients vs non-overweight/obesity patients. Overweight/obesity was an independent prognostic risk factor for the EFS.
Orgel et al., 2014, USA	Retrospective (2008 - 2013) 1.9 years (máx. 5.4)	Children's Cancer Group/ Childre'n Oncology Group	1- 21	198	SR-ALL: CCG-1991, AALL0331, AALL0932; HR-ALL: CCG-1961, AALL08P1, AALL0232, AALL1131; ALL	BMI - CDC	25,7%	EFS and MRD NCI risk group and end induction minimal residual disease after stepwise selection of predictors (nonsignificant: age, sex, ethnicity, trisomy 21, WBC, and cytogenetic risk group)	Children who were obese at diagnosis had a poorer response to induction therapy. Overweight or obesity may continue to exert an adverse impact on EFS even after the induction phase. The effect of adiposity on survival is present and significant from the time of diagnosis.

Authors, year, country	Study design and median follow-up time	Source population	Age (Years)	Sample size	Type of leukemia and treatment regimen	Nutritional assessment	Obese/overweight children proportion	Outcome of interest and adjustment factors	Main findings
Batturini et al., 2007, USA	Retrospective (1988 - 1995) 7.8 years (range, 0.1 to 13.3 years)	Children's Cancer Group/Children's Oncology Group	2 - 20	4260	CCG-1881,4 CCG-1922,5 CCG-1891,6 CCG-1882,7,8 and CCG-19019; ALL	BMI - CDC	8%	EFS and relapse Age, sex, race, T phenotype, WBC, bone marrow response at day 7	Obesity at diagnosis independently predicts likelihood of relapse and cure. Higher EFS rate and risk of relapse in obese vs in nonobese patients. The effect of obesity was prominent in the ≥ 10 years old at diagnosis.
Eissa et al., 2017, USA	Prospectively (2000 - 2007) 10.1 years (range, 3.2–14.1 years)	St. Jude Hospital	2- 18	373	Total XV protocol; ALL	BMI - CDC	27,6%	MRD, Relapse, EFS and OS Total XV risk, sex, race and receipt of a hematopoietic stem cell transplant as a time-dependent variable	Higher BMI was associated with higher treatment risk. There was no association between BMI and CIR or EFS. Obese patients had worse OS vs non-obese due to treatment-related mortality and less salvage after refractory disease or bone marrow relapse. No association between BMI change during remission induction and MRD, CIR, EFS or OS. BMI at diagnosis does not predict poorer response or relapse in a contemporary MRD

Authors, year, country	Study design and median follow-up time	Source population	Age (Years)	Sample size	Type of leukemia and treatment regimen	Nutritional assessment	Obese/overweight children proportion	Outcome of interest and adjustment factors	Main findings
Ethier et al., 2012, Canada	Restrospective (2001 - 2006)	Hospital for Sick Children in Toronto	2 - 18	238	COG AALL0232; COG AALL0331; POG 9904; POG 9905; POG 9906 ; COG A5971; ALL	BMI - CDC	33%	EFS and OS Age, WBC, cytogenetics, B-precursor subgroup, immunophenotype	Inferior EFS and OS in Obese patients vs patients who are not obese. Weight gain during induction was associated with better survival.
Orgel et al., 2014, USA	Retrospective (1996-2002) 8.5 years	Children's Cancer Group/ Childre'n Oncology Group	≥ 1	2008	COG; ALL	BMI and WFL - CDC	14%	EFS and treatment related toxicity Sex, and CNS disease after stepwise selection of predictors (nonsignificant: age, raceethnicity, WBC, phenotype, and disease response)	Worse EFS for patients who were either obese or underweight at diagnosis. Children who were diagnosed obese or underweight but normalized their weight for half of premaintenance therapy had similar risk as compared with children who were never obese or underweight. A protective effect for those who started in the normal weight category at diagnosis but became underweight for half the premaintenance period. Both hepatic and pancreatic toxicities were more common among obese patients

Authors, year, country	Study design and median follow-up time	Source population	Age (Years)	Sample size	Type of leukemia and treatment regimen	Nutritional assessment	Obese/overweight children proportion	Outcome of interest and adjustment factors	Main findings
Carvalho et al., 2016, Brazil	Retrospective (2004-2009)	Instituto Nacional do Câncer José Alencar Gomes da Silva	1-18	54	BFM-95 / GBTLI-99; ALL	BMI- OMS	22,2%	Relapse, EFS and OS Sex, age, chemotherapy protocol, risk group, leucometry, hospitalization for febrile neutropenia	No difference was observed between patients who relapsed or not regarding overweight at diagnosis. Lower survival in those patients who were not overweight at diagnosis, but without statistical difference. No influence of overweight at diagnosis was observed on disease-free survival.
Adhafiri et al., 2014, UK	Retrospective (1985-1990)	UKALL X	2-14.9	917	MRC UKALL-X; ALL	BMI international norms	10,2%	Time to first relapse Age, sex, WBC, intensive therapy and ethnicity	Being overweight/ obese at diagnosis was not significantly associated with risk of relapse.
Weir et al., 1998, UK	Retrospective (1985 - 1991)	UKALL X	0 – 15	1025	MRC UKALL-X; ALL	BMI- UK reference	24%	Relapse/no relapse and time to first relapse. Gender, age, ethnicity, WBC, intensification schedule, age	There was no evidence that body mass index was related to clinical outcomes.

Authors, year, country	Study design and median follow-up time	Source population	Age (Years)	Sample size	Type of leukemia and treatment regimen	Nutritional assessment	Obese/overweight children proportion	Outcome of interest and adjustment factors	Main findings
Hijjiya et al., 2006, USA	Retrospective (1988-2000) 10.5 years (2.4-16.9).	St. Jude Children's Hospital	1 - 18	621	Total XII, XIII A, XIII B, XIV; ALL	BMI ou WFL - CDC	19%	Influence of body mass index (BMI) on the outcome, toxicity, and pharmacokinetics of chemotherapy agents. Age, WBC, immunophenotype, presence of Philadelphia Chromosome, DNA index and NCI risk category	OS estimates did not differ significantly across the weight groups BMI was not an independent predictor of EFS, OS, or CIR. No evidence that abnormal BMI adversely affected the outcome or toxicity of treatment.
Baillargeon et al., 2006, USA-	Retrospective (1990-2002)	South Texas Pediatric Minority-Based Community Clinical Oncology Program Institutions	2-18	322	Pediatric Oncology Group Legacy protocols; ALL	BMI - CDC	26%	OS, EFS Sex, age, WBC and ethnicity	Obesity was not associated with decreased overall or event-free survival.

Authors, year, country	Study design and median follow-up time	Source population	Age (Years)	Sample size	Type of leukemia and treatment regimen	Nutritional assessment	Obese/overweight children proportion	Outcome of interest and adjustment factors	Main findings
Surapolchai et al., 2011, Thailand	Retrospective (1997 -2008) 7.7 years (0.2 – 12.0)	Ramathibodi Hospital	0 - 18	94	SJCHRH: XIII B protocol, XV protocol; ALL	BMI- CDC	6,4%	EFS, OS Not reported	Obesity was not associated with decreased OS or EFS.
Saenz et al., 2018, USA	Retrospective (2005-2014) 57.04 months (0.42-260.75)	Johns Hopkins All Children's Hospital	2-18	181	AALL0932, AALL0434, AALL1131, and AALL0631 for ALL and AAML0531 and AAML1031 for AML; ALL, AML AND CML	BMI- CDC	29%	Relapse free survivor, OS Age, sex, WBC, insurance type	The association for children ≥10 years showed a trend towards increased risk of relapse for overweight/obese patients that was not evident among children <10 years. No association between relapse or mortality and obesity status
Núñez-Enríquez et al., 2019, Mexico	Retrospective (2010-2013) 24 months	Mexican Interinstitutional Group for the Identification of the causes of Childhood Leukemia (MIGICCL)	1-15	1070	According to the chemotherapy protocol used in the hospital where they received medical care ALL	BMI -WHO BMI- CDC	WHO classification = 13% CDC classification = 25%	Early Mortality and relapse. Age, sex, socioeconomic status, immunophenotype, NCI risk classification and chemotherapy protocol.	Overweight/obesity at diagnosis were predictors of early mortality. No associations between overweight and obesity with early relapse were observed.

Authors, year, country	Study design and median follow-up time	Source population	Age (Years)	Sample size	Type of leukemia and treatment regimen	Nutritional assessment	Obese/overweight children proportion	Outcome of interest and adjustment factors	Main findings
Meenan, et al, 2018, USA	Retrospective (2006-2012)	Children's Hospital of Pittsburgh	2- 22	232	BFM Pre-B and T-cell ALL	BMI - CDC	25,8%	Infections, treatment requiring hypertension, insulin-requiring hyperglycemia, pancreatitis, pediatric intensive care unit admissions, sepsis, febrile neutropenia admissions, thrombosis, hepatotoxicity, and nephrotoxicity Age and NCI risk status	Adverse events occurring significantly more frequently in obese patients by univariate analysis included treatment-requiring and insulin-requiring hyperglycemia. Obese patients had greater incidence rates for recurrent admission-requiring infections and recurrent febrile neutropenia. Accounting for combined age and NCI risk status, obesity was a risk factor for treatment-requiring), insulin requiring hyperglycemia, and febrile neutropenia admission.

Authors , year, country	Study design and median follow-up time	Source population	Age (Years)	Sample size	Type of leukemia and treatment regimen	Nutritional assessment	Obese/oveweight children proportion	Outcome of interest and adjustment factors	Main findings
Mogens en, et al, 2018, Denmar k	Prospective 300 days	Nordic and Baltic countries	1- 17,9	1273	Nordic Society of Pediatric Haematology Oncology 2008 ALL	Danish references based on the LMS method	14%	Pancreatitis Not reported	For BMI z-score and the other baseline characteristics, the cumulative incidence of pancreatitis did not differ between groups. The results from simple (unadjusted) Cox regressions were similar (not shown). Simple Cox regressions with age and BMI z-score as continuous variables similarly showed a significant association with age but not with BMI z-score. In a multiple Cox regression with age group and BMI group (obese vs. nonobese), there was no significant interaction between the two, and the adjustment of one variable did not change the (non)significance of the other.

Authors, year, country	Study design and median follow-up time	Source population	Age (Years)	Sample size	Type of leukemia and treatment regimen	Nutritional assessment	Obese/overweight children proportion	Outcome of interest and adjustment factors	Main findings
Egnell, et al., 2020, Sweden	Retrospective (1992 -2016) 6.6 years (5 days – 23,9 years)	Nordic Society of Pediatric Hematology and Oncology. Nordic countries (Sweden, Norway, Denmark, Finland, and Iceland)	2 -17.9	2558	NOPHO ALL1992, ALL2000 or ALL2008 protocols ALL	BMI – WHO and IOTF	12,6%	Relapse, EFS, risk of death, OS, events, toxicities. Age, protocol, risk group, and sex,	Obese patients had significantly poorer outcomes than those with healthy BMI, including higher risk of secondary malignancy higher risk of death during first complete remission Obese children had a tendency to higher risk of relapse and a significant higher risk of death and lower EFS, than healthy weight children. In the older age group, obese patients had significantly higher cumulative probability of relapse and OS between than healthy weight children.
Meenan, et al., 2019	Retrospective (2006 -2012)	Children's Hospital of Pittsburgh	2–22	155	Modified BFM backbone Pre-B and T-cell ALL	BMI –CDC	25,8%	Infections, treatment-requiring hypertension, insulin-requiring hyperglycemia, pancreatitis, Pediatric Intensive Care Unit	Obese patients were more likely to require treatment for hypertension, insulin treatment for hyperglycemia, and recurrent admission for infection and FN treatment.

admissions,
sepsis,
febrile
neutropenia
admissions,
thrombosis,
hepatotoxicit
y, and
nephrotoxicit
y.

AML: acute myeloid leukemia; BMI: body mass index; CDC: Centers for Disease Control and Prevention; OS: overall survival; EFS: event free survival; WBC: white blood cells count; ALL: acute lymphoid leukemia; NCI: National Cancer Institute; CCG: Children's Cancer Group; COG: Children's Oncology Group; MRC: Medical Research Council; NSPHO: Nordic Society of Pediatric Hematology and Oncology; POG: Pediatric Oncology Group; SJRC: St. Jude Research Consortium; WFL: weight-for-length; CIR, cumulative incidence of relapse; MRD: Minimal residual disease; CNS: central nervous system; NCI: National cancer institute.

Table 2- Characteristics of the included studies involving children with acute myeloid leukemia (n = 6)

Authors, year, country	Study design and median follow-up time	Source population	Age	Sample size	Type of leukemia and treatment regimen	Nutritional assessment	Obese/overweight children proportion	Outcome of interest and adjustment factors	Main findings
Inaba et al., 2012, USA	Prospective (1987-2008)	St. Jude Hospital	2 - 20	314	AAML87/AML91/AML97/ and AML02; AML	BMI - CDC	27,3%	OS and EFS of obese vs. nonobese Age, WBC, and French-American-British classification of acute myeloid leukemia by morphology.	Lower OS in underweight and overweight/obese vs healthy weight patients Higher treatment-related mortality in underweight and overweight/obese vs healthy weight patients
Lange et al., 2005, USA	Retrospective (1996-2002) 31 months (range, 0-78 months)	Children's Cancer Group	0-20	768	CCG2961; AML	BMI - CDC	14,8%	Remission status after courses 1 and 2 of chemotherapy, overall survival, and treatment-related mortality Age, WBC, race, cytogenetics and bone marrow transplantation	There was a trend for a reduced remission rate and an increased death rate among overweight patients. Underweight patients showed a reduction in remission rate and increase in death rate. Overweight and underweight groups were still less likely to survive than middleweight patients Treatment-related complications significantly reduce survival in overweight and underweight children.

Authors, year, country	Study design and median follow-up time	Source population	Age	Sample size	Type of leukemia and treatment regimen	Nutritional assessment	Obese/overweight children proportion	Outcome of interest and adjustment factors	Main findings
Lohmann et al., 2016, Nordic countries (Denmark, Finland, Iceland, Norway, and Sweden) and in Hong Kong	Prospective Nordic countries (2004-2013) and in Hong Kong (2007-2013) 5.0 years (range 0.8-10.7 years)	Nordic Society of Pediatric Hematology and Oncology	2-18	318	NSPHO-AML 2004 protocol; AML	BMI- OMS	23,4%	Toxicity, Treatment-related mortality, EFS and OS Age, sex and ethnicity	Overweight children were at higher risk of several grade 3-4 toxicities. Overweight children had higher risk of being bedridden and requiring supplemental oxygen and showed a trend for higher risk of several other toxicities. For children aged 2-9 years, being overweight at diagnosis did not appear to influence prognosis. In children aged 10-17 years, there was a trend for improved outcome in overweight patients, EFS and OS.
Shih-Hsiang Chen, et al., 2015, Taiwan	Retrospective (2003-2011)	Chang Gung Memorial Hospital	0-18	58	Taiwan Pediatric Oncology Group (TPOG)-AML-97 protocol; AML	BMI-OMS	25,8%	EFS, OS Age, sex, cytogenetic leukemic cells.	No difference on the rate of documented infection in overweight vs non-overweight patients There was a significantly low frequency of high leukocyte count at diagnosis in children with healthy weight. The OS was not significantly different among the BMI groups. Overweight patient did not have worse outcome.

Authors, year, country	Study design and median follow-up time	Source population	Age	Sample size	Type of leukemia and treatment regimen	Nutritional assessment	Obese/overweight children proportion	Outcome of interest and adjustment factors	Main findings
Saenz et al., 2018, USA	Retrospective (2005-2014) 57.04 months (0.42-260.75)	Johns Hopkins All Children's Hospital	2-18	181	AALL0932, AALL0434, AALL1131, and AALL0631 for ALL and AAML0531 and AAML1031 for AML; ALL, AML AND CML	BMI- CDC	29%	Relapse free survivor, OS Age, sex, WBC, insurance type	The association for children ≥10 years showed a trend towards increased risk of relapse for overweight/obese patients that was not evident among children <10 years. No association between relapse or mortality and obesity status
Lohmann et al., 2019, Nordic countries, the Netherlands, Belgium, Hong Kong, Canada and USA	Retrospective (1995- 2016) 3.9 years (range: 0.1-13.3 years)	Nordic countries (Sweden, Denmark, Norway, Finland and Iceland), the Netherlands, Belgium, Hong Kong, Canada and USA	2-18	867	Patients were treated on 17 different protocols with AAML0531, COG9421, NOPHO-AML 2004, DB AML-01, and NOPHO-DBH AML 2012. AML	BMI-OMS	23,4%	Relapse, treatment related mortality, overall mortality and cytogenetic abnormalities Age, sex, country group and year of diagnosis.	There was no difference in relapse risk, treatment-related mortality or overall mortality across BMI groups. The frequency of t(8;21) and inv(16) increased with increasing BMI.

AML: acute myeloid leukemia; BMI: body mass index; CDC: Centers for Disease Control and Prevention; OS: overall survival; EFS: event free survival; WBC: white blood cells count; ALL: acute lymphoid leukemia; NCI: National Cancer Institute; CCG: Children's Cancer Group; COG: Children's Oncology Group; MRC: Medical Research Council; NSPHO: Nordic Society of Pediatric Hematology and Oncology; POG: Pediatric Oncology Group; SJRC: St. Jude Research Consortium; WFL: weight-for-length; CIR, cumulative incidence of relapse; MRD: Minimal residual disease; CNS: central nervous system; NCI: National cancer institute.

2.3.3. Risk of bias within studies

Twenty studies were classified as having a low RoB [(13-23, 25, 26, 28-30, 32, 33, 35, 36) , three as having a moderate RoB (24, 27, 31) and none as having a high RoB. The questions “Was follow-up complete, and if not, were the reasons to loss to follow-up described and explored?” and “Were strategies to address incomplete follow-up utilized?” from the RoB assessment tool were considered as “not applicable”, because most of studies collected the data retrospectively and were observational studies (Supplementary Table 2).

2.3.4. Results from individual studies on acute lymphoblastic leucemia

A total of 18 studies addressed the association between excess body weight at the diagnosis of pediatric ALL and its prognosis, by assessing various outcomes such as event-free survival, overall survival, number of relapses and time to first relapse, treatment-related toxicity, postinduction minimal residual disease, and drug pharmacokinetics (Table 1).

Event-free survival was assessed in 11 studies, and was considered “zero” when there was failure to induce remission (14, 15, 17, 19, 22, 23), or defined as the date from complete remission to the date of treatment failure of any kind, such as disease progression (36), relapse (14-17, 19, 22, 23, 27, 31, 33, 34), ALL lineage switch (22), secondary malignancy (16, 17, 19, 22, 23, 33, 34), abandonment of treatment before completion of therapy (23), or death by any cause [(14-17, 19, 22, 23, 31, 33, 34). Six studies reported that children who were overweight or obese at the diagnosis of ALL had significantly poorer 5 or 10-year event-free survival (14, 15, 17, 19, 33, 34). Among the latter studies, three compared obese children with non-obese (15, 17, 19), one grouped overweight and obese children and compared them with normal-weight children (14), and two assessed overweight and obese children separately and found that both weight status categories had poorer event-free survival when compared with normal-weight children (33, 34). All six studies were considered as having a low risk of bias and three of them included over 2000 children. Five studies reported there was no association between body weight status at diagnosis and poorer event-free survival in children with ALL (16, 22, 23, 27, 31). Despite reporting no significant association between weight status at diagnosis and event-free survival, Eissa et

al. (2017) found that children with obesity had a trend towards lower 10-year event-free survival when compared with non-obese children ($77.1 \pm 7.9\%$ versus $86.4 \pm 2.8\%$, $p = 0.054$) (16). Notably, the studies that did not report the association between body weight status at diagnosis and overall survival in ALL included fewer children (ranging from 54 to 373) or reported a lower frequency of overweight and obesity. Moreover, two of them were rated as having a moderate risk of bias (27, 31).

Four out of nine studies reported that excess body weight at the diagnosis of pediatric ALL was associated with poorer overall survival [(16, 17, 32, 33)]. All four studies were considered as having a low risk of bias and varied considerably regarding the number of participants, ranging from 161 to 2558. Five studies did not find this association (22, 23, 25, 27, 31). Two of them were rated as having moderate risk of bias (27, 31).

Relapse of ALL was considered to assess event-free survival and addressed as a separate outcome in ten studies. Seven studies involving a total of 4241 children reported that there was no association between excess body weight at the diagnosis and changes in pediatric ALL relapse rates [(16, 21, 22, 25-27, 30)]. On the other hand, three studies comprising 6989 children found that overweight (33) and obesity [(19, 32, 33)] at the diagnosis of ALL were associated with higher rates of relapse. Interestingly, only one study assessed whether age affected this association, and described that overweight and obesity at diagnosis predicted higher risk of relapse for children aged 10 years or over, but not for younger children (33).

Five studies investigated whether body weight status at diagnosis of pediatric ALL was associated with treatment-related outcomes (15, 22, 28, 29, 33), and three indicated that overweight or obesity predicted higher treatment-related toxicity [(15, 28, 29)]. Only one study assessed the risk of postinduction minimal residual disease and reported that it was positively associated with overweight or obesity at the diagnosis of pediatric ALL (34). Drug pharmacokinetics was investigated in one study, that found it was not associated with body weight status at the diagnosis of pediatric ALL (22).

Notably, the studies involving the higher number of participants reported that the association between body weight status at diagnosis and the prognosis of pediatric ALL was dependent upon the age at diagnosis. Butturini et al. (2007)

retrospectively assessed 4260 subjects aged 2 to 20 years and found that obesity at the diagnosis of ALL was associated with an overall higher risk for relapse and poorer event-free survival, and that this association was more prominent among children aged 10 years or over at diagnosis (19). Similarly, the study from Egnell et al. (2020) included 4260 children aged 2 to 17.9 years and reported that overweight or obesity at the diagnosis of ALL was associated with higher risk of relapse and poorer event-free survival, and that obesity at diagnosis was also associated with poorer overall survival (33).

Two studies also assessed whether being underweight at the diagnosis of ALL affected ALL prognosis and found that it was associated with poorer event-free survival overall (15) or higher relapse rates among children aged 10 years or over (33).

Moreover, three studies investigated whether weight changes during treatment influenced ALL prognosis. Ethier et al. (2012) assessed 238 children aged 2 to 18 years and reported that weight gain of 1.1 kg or over (median) during induction therapy was an independently associated with better survival (17). The study from Orgel et al. (2014) included 2008 children aged 1 year or over and reported that obese or underweight children at diagnosis who normalized weight during at least half of the pre-maintenance treatment had event-free survival comparable to that of children who were never obese or underweight (15). Moreover, Orgel et al. (2014) assessed 198 subjects aged 1 to 21 years and found that weight change during induction was not associated with the risk of postinduction minimal residual disease after adjustment for weight status at diagnosis (36).

2.3.5. Results from individual studies on acute myeloblastic leukemia

Fewer studies investigated the association between body weight status at the diagnosis of AML and its prognosis (Table 2). They included outcomes such as overall survival (13, 20, 24, 25, 39), event-free survival [(13, 20, 24), treatment-related toxicity and mortality (20, 35)]. Two studies involving a total of 1082 children found that excess body weight at the diagnosis of AML was associated with poorer overall survival (13, 18), whereas three studies involving 577 children did not find this association (20, 24, 25). Additionally, one study assessing 314 children found

that overweight or obesity at the diagnosis of AML was associated with reduced event-free survival (13), and two studies involving a total of 376 studies found no association (20, 24). Only three studies assessed treatment-related toxicity (20) or mortality (18), and their findings were varied (Table 2).

2.3.6. Synthesis of results

We compared the effect of overweight and obesity as a single category with the effect of not being overweight or obese on event-free survival and overall survival of children with ALL or AML. Since most studies reported the effect of overweight/obesity on the outcomes, we could not examine a dose-effect of weight status by delineating groups comprising children with underweight, normal weight, overweight or obesity.

Among the twenty-three studies that addressed the association between weight body status and the prognosis of pediatric acute leukemia, a total of twelve studies reported data on event-free survival or overall survival that could be included in the meta-analysis. Nine studies out of eighteen studies involving children with ALL reported data on the association between body weight and event-free survival (14-17, 19, 25, 31, 33, 34), three of which also reported data for overall survival (16, 17, 25, 31, 33). Three out of seven studies involving children with AML reported data on the association between body weight event-free survival and overall survival (13, 18, 20). The heterogeneity between studies varied from 52 to 72%, and, therefore, we chose a random effects model.

Data from 8708 children with ALL were pooled to summarize the association between overweight/obesity and event-free survival (Fig. 2). Children with overweight/obesity, compared with those with healthy body weight, had a significantly increased rate of poorer event-free survival in 5- or 10-year (random-effects HR 1.44, 95%CI 1.16–1.79, $p = 0.0008$). On the other hand, there was no difference in overall survival between children with overweight/obesity and healthy weight (random-effects HR 1.33, 95% CI 0.77–2.29, $p = 0.31$, total sample of 618 children, Fig. 3). We observed no difference in the risk of poorer event-free survival between the subgroup of studies with low risk of bias (HR 1.49, 95%CI 1.19–1.99, $p = 0.0006$; $n = 8$) and all studies ($n = 9$) involving children with ALL and included in the meta-analysis for the association between being overweight or obese and

having poorer event-free survival. Similarly, there was also no difference in the risk of poorer event-free survival between the subgroups of studies including 1000 children or over (1.38, 95%CI 1.03–1.87, $p = 0.03$; $n = 6$) or less than 1000 children (HR 1.55, 95%CI 1.05–2.31, $p = 0.03$; $n = 3$). There was also no difference in the risk of poorer overall survival between the subgroups according to risk of bias (HR 1.32, 95%CI 0.65–2.71, $p = 0.44$, $n = 4$ for studies with low risk of bias versus HR 1.33, 95%CI 0.77–2.29, $p = 0.31$, $n = 5$ for all studies), and number of participants (HR 1.35, 95%CI 0.57–3.20, $p = 0.40$, $n = 4$ for studies involving less than 1000 children). Moreover, there was no evidence of small studies effect (publication bias) for the outcomes assessed and body weight status ($p = 0.69$ for event-free survival and 0.979 for OS, Supplementary Figs. 1A and 1B).

We found no association between overweight/obesity at diagnosis of AML and poorer event-free survival (random-effects HR 0.88, 95%CI 0.48–1.59, Fig. 4) or overall survival (random-effects HR 1.40, 95%CI 0.78–2.49, Fig. 5). We could not conduct subgroup analysis according to risk of bias or number of participants due to the small number of studies addressing the association between body weight status at diagnosis of pediatric AML and its prognosis. Moreover, all studies addressing this association and included in the meta-analysis were considered as having low risk of bias and all, but one involved less than 1000 participants. We found a significant small studies effect (publication bias) for the outcomes assessed and body weight status ($p = 0.037$ for event-free survival and 0.011 for OS, Supplementary Figs. 1C and 1D).

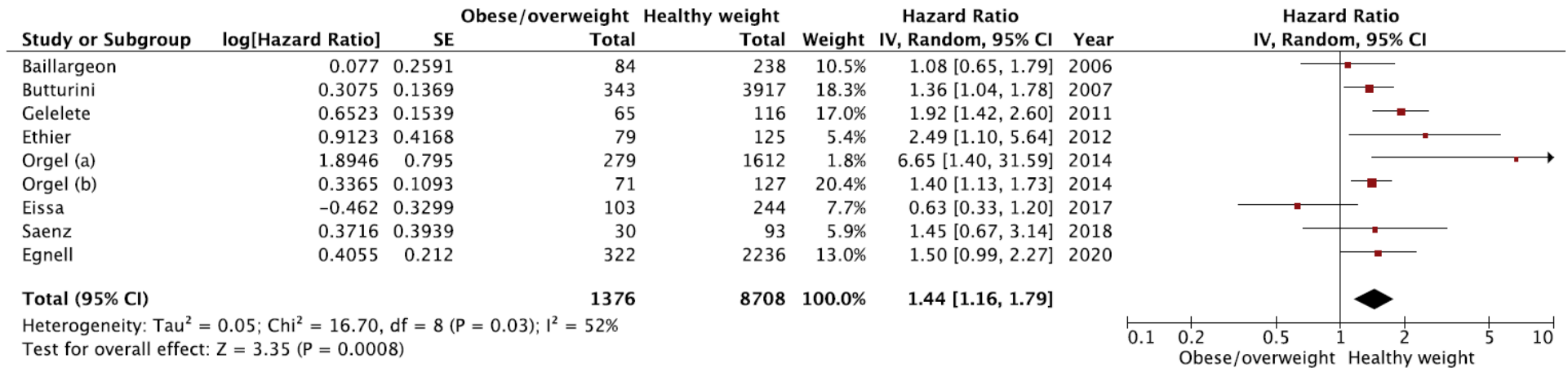


Figure 2- Adjusted hazard ratios for the association between overweight/obesity at diagnosis and event free survival (EFS) for acute lymphoblastic leukemia (ALL). Studies are ordered by publication year

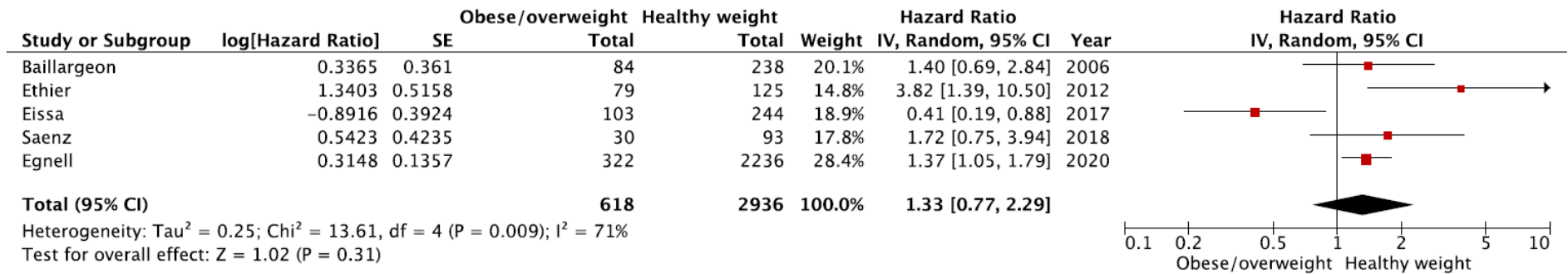


Figure 3- Adjusted hazard ratios for the association between overweight/obesity at diagnosis and overall survival (OS) for acute lymphoblastic leukemia (ALL). Studies are ordered by publication year.

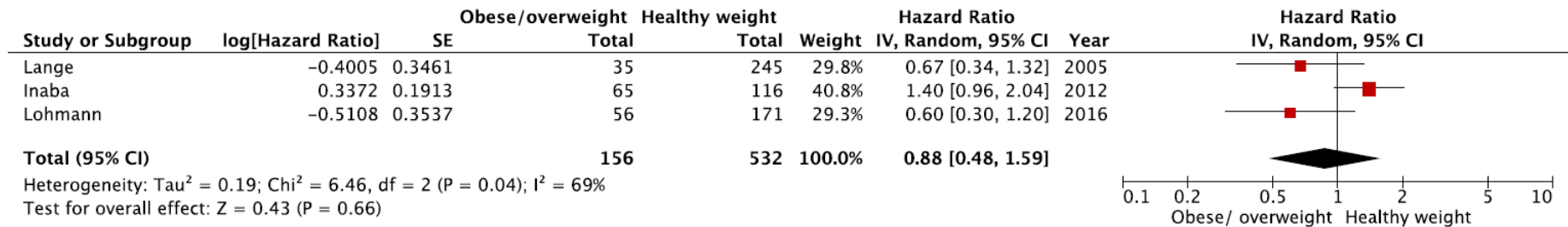


Figure 4- Adjusted hazard ratios for the association between overweight/obesity at diagnosis and event free survival (EFS) for acute myeloid leukemia (AML). Studies are ordered by publication year.

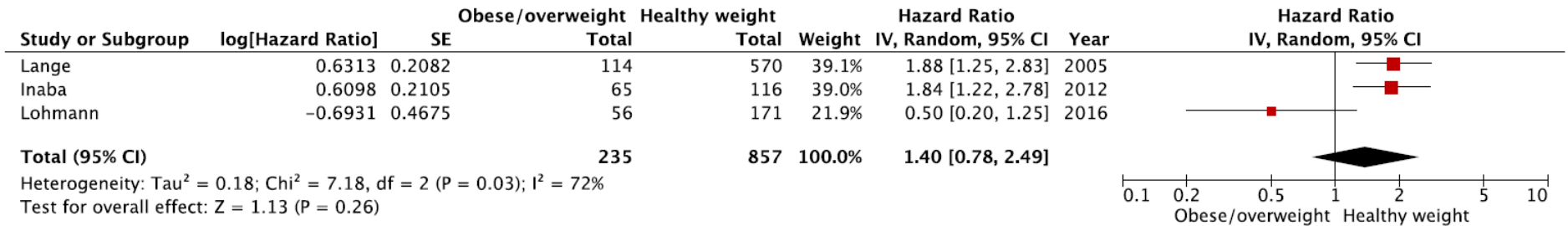


Figure 5- Adjusted hazard ratios for the association between overweight/obesity at diagnosis and overall survival (OS) for acute myeloid leukemia (AML). Studies are ordered by publication year.

2.4 Discussion

This systematic review and meta-analysis found an association between overweight/obesity at the diagnosis of pediatric ALL and poorer event-free survival, although increased body weight status was not significantly associated with poorer OS. However, there was no association between being overweight/obesity at the diagnosis of pediatric AML with poorer event-free survival or overall survival. It is important to note that the analyses were conducted separately for each subtype of acute leukemia since they have different physiopathologic mechanisms, risk factors, and treatment regimens. Therefore, predictors of response to treatment are also likely to be different.

Some studies additionally investigated outcomes other than overall survival and event-free survival. However, the results could not be pooled in the quantitative synthesis due to their insufficient number and heterogeneity. Specifically, persistent MRD in the bone marrow is an important early prognostic indicator (40), but its association with weight status was assessed in only two studies, with conflicting findings (16, 36). Likewise, treatment-related toxicity and its association with overweight/obesity were investigated in few studies involving children with ALL (15, 22, 28, 29, 33) or AML (20, 35) and their findings were also conflicting.

Notably, fewer studies addressed the association between excess body weight and prognosis in AML, most likely due to the lower prevalence of AML compared with that of ALL (8). Although our findings indicate no association between being overweight or obese at the diagnosis of AML and poorer event-free survival or overall survival, it should be pointed that a definite conclusion regarding this association is precluded by the limited number of studies. Moreover, some studies indicate that being overweight at the diagnosis of AML is associated with increased treatment-related toxicity. It has also been hypothesized that children with higher BMI may be more prone to developing immunological abnormalities contributing to increased mortality caused by infections (8, 39).

The association between excess body weight and poorer leukemia prognosis is most likely multifactorial, and findings from preclinical models have suggested some plausible biological mechanisms. Pramanik et al. (2013)

observed in vitro that ALL cells are attracted to the adipose tissue microenvironment and that this leads to protection against the action of daunorubicin and vincristine (41). Therefore, the presence of leukemia cells in the adipose tissue may contribute to drug resistance and disease relapse. Likewise, Behan et al. (2009) developed an in vivo model by injecting obese mice with highly malignant pre-B lymphoblastic leukemia cells and found leukemic cells in their adipose tissue (42). They also found that obesity was associated with leukemia progression despite treatment with vincristine. Moreover, the authors described that co-culture of ALL cells and adipocytes prevented chemotherapy-induced apoptosis of murine and human leukemia cells in a manner that was not dependent upon cell-cell contact (42).

Accordingly, a recent review summarized the evidence that adipocytes can interact with neoplastic cells to actively promote invasion, proliferation, and drug resistance of ALL and AML cells (42). The possible mechanisms underlying the latter effects are alteration of pharmacokinetic properties of chemotherapy agents and induction of resistance to chemotherapy by adipokines; secretion of growth factors by the adipose tissue, which may favor the survival of tumor cells; and the production of pro-inflammatory adipokines and cytokines that may be associated with cancer progression (41, 43). More recently, data from cell-based studies indicated that adipocytes could uptake and metabolize daunorubicin to daunorubicinol, reducing its antileukemia effect in the local microenvironment. Adipose tissue conversion of daunorubicin to daunorubicinol leading to reduced drug concentration in the tumoral microenvironment was confirmed in vivo (44).

Two previous systematic reviews and meta-analyses addressed the association between body weight status at the diagnosis of pediatric leukemia and outcomes, including studies published until February 2015 (10) and March 2015 (45). Amankwah et al. (2015) included 11 studies involving children with ALL, AML, or other hematologic malignant diseases (the latter when most study participants had acute leukemia). The authors used two approaches to summarize the results. First, they pooled data from 7 studies including children with ALL, AML, or other hematologic malignancies and found that children with overweight or obesity (considered as a single group) had a higher risk for poorer overall survival (hazard ratio of 1.30, 95%CI 1.16 to 1.46, pooled data from 7274 children) and poorer event-free survival (hazard ratio of 1.46, 95%CI 1.29 to 1.64,

pooled data from 9047 children) when compared with children without overweight or obesity. Second, they pooled data from studies including only children with ALL and found associations of higher magnitude: children with overweight or obesity at diagnosis had a higher risk for poorer overall survival (hazard ratio of 2.25, 95%CI 1.33 to 3.82, 3 studies, 654 children) and for poorer event-free survival (hazard ratio of 1.49, 95%CI 1.30 to 1.71, 6 studies, 7207 children), when compared with children without overweight or obesity (10).

Orgel et al. (2016) examined a total of 11 studies addressing the association between overweight and obesity at the diagnosis of ALL or AML and prognostic measures. Studies conducted in middle- or low-income countries were excluded to reduce study heterogeneity related to varying degrees of access to medical and nutritional supportive care. The authors pooled data from 3 to 6 studies (varying with the outcome that was assessed) and reported that children with ALL who were overweight or obese at diagnosis had poorer overall survival (hazard ratio of 1.31, 95%CI 1.09 to 1.58, 4 studies) and poorer event-free survival (hazard ratio of 1.35, 95%CI 1.20 to 1.51, 6 studies), when compared with children who were not overweight or obese. There were fewer studies involving children with AML but pooled data from 3 studies also indicated that being overweight or obese at the diagnosis was associated with poorer overall survival (hazard ratio of 1.56, 95%CI 1.32 to 1.86) and poorer event-free survival (hazard ratio of 1.36, 95%CI 1.16 to 1.60) (9).

The current review has some differences compared with the previous meta-analyses investigating the association between BMI at diagnosis and pediatric acute leukemia outcomes measures (9, 10). This meta-analysis included only the studies that presented association measures adjusted for confounding factors and used the most adjusted data for conducting the meta-analysis. We considered this strategy essential to interpret data, given that many clinical and laboratory features are correlated with leukemia prognosis, such as age, gender, white blood cell count at diagnosis, and ethnicity (46). In addition, there was no restriction with respect to the economic status of the country in which the study was conducted. Although we acknowledge that patients from lower-income countries may face difficulties in access to supportive oncology care (47), it is important to point out that all included studies from middle and low-income countries were conducted in national reference centers, in which children

had access to standard leukemia treatment and supportive oncologic care. Moreover, the proportion of children with leukemia and overweight/obese in studies conducted in lower-income countries was not different from that of higher-income countries. Lastly, we did not include studies in which children underwent bone marrow transplantation or in which the data from children undergoing chemotherapy or bone marrow transplantation were combined since these different treatment modalities have different prognosis predictors (48).

Additionally, the previous meta-analysis assessing the association between body weight status and prognostic indicators of pediatric leukemia included studies published until the beginning of 2015 and used data from children receiving acute leukemia treatment from 1985 to 2004 (10, 45). After that, seven studies investigated this association, and we viewed that it would be important to incorporate new evidence and provide up-to-date information on the association between body weight status and pediatric leukemia prognosis. Moreover, in recent years, there have been changes in acute leukemia treatment protocols concerning drug dosing, chemotherapeutic agent combinations, and treatment redirection by minimal residual disease. All these factors may contribute to improved outcomes and could potentially lead to changes in how weight status may affect prognosis in childhood leukemia (40, 49). In view of this, we considered it important to reassess the association between overweight/obesity and outcome measures in pediatric leukemia, including the availability of more recent studies. Notably, the findings from the current meta-analysis were similar to those from the previous systematic reviews and meta-analyses (9, 10). Therefore, the evidence available after 2015 reinforces that overweight and obesity at the diagnosis of pediatric acute leukemia is associated with poorer prognosis. Furthermore, the association between excess body weight at the diagnosis of ALL and poorer event-free survival persisted after subgroup analysis considering study risk of bias and the number of participants.

The studies included in this review have several strengths that should be considered when assessing the clinical relevance of the association between overweight and obesity and poorer prognosis in pediatric leukemia, particularly ALL. Despite the variable number of children in each study, all of them assessed body weight status by clinically validated tools. Most of them provided measures of association between body weight and leukemia prognosis adjusted for other

variables potentially affecting prognosis. Accordingly, all but three studies were rated as having a low risk of bias. Moreover, in studies included in the meta-analysis, there was no evidence of publication bias, despite the limitations of publication bias assessment due to the small number of included studies.

This review and meta-analysis has some limitations and considerations for future studies should be made. First, studies addressing the association between BMI and acute pediatric leukemia treatment outcomes had different follow-up length, assessed different endpoints, and provided different association measures for them. Therefore, considering the heterogeneity between studies, we could not synthesize data for all outcomes, and findings from some studies could not be included in the meta-analysis results of the association between body weight at diagnosis and event-free survival and overall survival. Second, most studies did not describe in detail the treatment protocol that was used; hence, it was not possible to assess whether treatment protocol changes over time influenced the association between excess body weight and prognosis, and this may be considered a bias factor for reviews including studies involving different treatment protocols. Third, most studies grouped overweight and obese children in a single category. Considering that there may be an adiposity threshold above which leukemia prognosis is adversely impacted, it would be interesting that future studies addressed whether overweight and obesity affect leukemia outcomes in different degrees. It would also be of great value to assess nutritional status and adiposity level with more accurate measuring body composition methods, such as bioelectrical impedance analysis or even dual-energy x-ray absorptiometry. Finally, patient stratification by age should also be considered in future studies since adolescence is a period of body fat accumulation for puberal development (50).

2.5 Conclusion

The present review and meta-analysis support that overweight/ obesity negatively affects event-free survival in children with ALL treated with chemotherapy. However, we could not find a significant effect on ALL overall survival or AML prognosis. Since childhood obesity has shown increasing rates worldwide and acute leukemia is the most common neoplasia in this population,

studies investigating how these conditions affect the response to treatment as therapeutic protocols evolve are crucial for developing strategies for relapse prevention, mortality reduction, and reassessment of treatments strategies.

2.6 Future considerations

ALL is the most common type of cancer in children, and there is increasing evidence from observational studies that obesity, a current worldwide pandemic among adults and children, negatively affects leukemia prognosis. The association between obesity and adverse leukemia outcome is most likely a causal one. Mechanistically, it may be explained by the interaction of cancer cells and adipocytes leading to leukemia cell survival, proliferation, invasion, and chemotherapy resistance (42, 51).

Given the data supporting that excess body weight is a potentially modifiable prognostic factor in pediatric ALL, future studies should address whether incorporating nutritional status into risk group stratification could improve initial response to therapy. In other words, it is reasonable to speculate that children with excess body weight may benefit from a more intensive ALL treatment approach. Also, it would be crucial to determine whether weight normalization on the course of leukemia therapy would positively affect prognosis and investigate the best strategies to achieve this in children with ALL. It should be pointed that this has been recently tested in a proof-of-concept nonrandomized controlled The Improving Diet and Exercise in ALL (IDEAL) trial conducted by Orgel et al. (2021). A total of 40 patients aged 10 to 21 years with newly diagnosed B-ALL underwent education intervention, caloric restriction, and increased physical activity, and were compared with 80 historical controls. Interestingly, the interventions lead to a significant decrease in the risk of postinduction minimal residual disease, with an odds ratio of 0.30 (95% CI 0.09–0.92, $p = 0.02$) (37). Although the authors highlight the need for prospective randomized trials to validate the findings for the early phase IDEAL trial, the results strengthen the plausibility of a causal association between excess body weight and ALL prognosis and point to a potential feasible and safe strategy to improve chemotherapy efficacy in ALL.

Lastly, further dissecting the mechanisms underlying the actions of adipocytes to support the survival and function of leukemic cells may unravel novel targets for developing therapeutic strategies for AL.

2.7 References

1. NCD Risk Factor Collaboration (NCD-RisC). Worldwide trends in body-mass index, underweight, overweight, and obesity from 1975 to 2016: a pooled analysis of 2416 population-based measurement studies in 128.9 million children, adolescents, and adults. *Lancet*. 2017;390(10113):2627-42.
2. World Health Organization (WHO). Obesity and overweight <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/obesity-and-overweight>: WORLD HEALTH ORGANIZATION; 2018.
3. Calle EE, Rodriguez C, Walker-Thurmond K, Thun MJ. Overweight, obesity, and mortality from cancer in a prospectively studied cohort of U.S. adults. *N Engl J Med*. 2003;348(17):1625-38.
4. Ross JA, Parker E, Blair CK, Cerhan JR, Folsom AR. Body mass index and risk of leukemia in older women. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2004;13(11 Pt 1):1810-3.
5. Larsson SC, Wolk A. Overweight and obesity and incidence of leukemia: a meta-analysis of cohort studies. *Int J Cancer*. 2008;122(6):1418-21.
6. Nieman KM, Romero IL, Van Houten B, Lengyel E. Adipose tissue and adipocytes support tumorigenesis and metastasis. *Biochim Biophys Acta*. 2013;1831(10):1533-41.
7. Ward E, DeSantis C, Robbins A, Kohler B, Jemal A. Childhood and adolescent cancer statistics, 2014. *CA Cancer J Clin*. 2014;64(2):83-103.
8. Inaba H, Greaves M, Mullighan CG. Acute lymphoblastic leukaemia. *Lancet*. 2013;381(9881):1943-55.
9. Orgel E, Genkinger JM, Aggarwal D, Sung L, Nieder M, Ladas EJ. Association of body mass index and survival in pediatric leukemia: a meta-analysis. *American Journal of Clinical Nutrition*. 2016;103(3):808-17.
10. Amankwah EK, Saenz AM, Hale GA, Brown PA. Association between body mass index at diagnosis and pediatric leukemia mortality and relapse: a systematic review and meta-analysis. *Leuk Lymphoma*. 2016;57(5):1140-8.
11. Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, Altman DG, Group P. Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: the PRISMA statement. *Int J Surg*. 2010;8(5):336-41.

12. Institute JB. Joanna Briggs Institute Critical Appraisal Checklist for Studies Reporting Prevalence Data. The Joanna Briggs Institute; 2014. p. 182-8.
13. Inaba H, Surprise HC, Pounds S, Cao XY, Howard SC, Ringwald-Smith K, et al. Effect of body mass index on the outcome of children with acute myeloid leukemia. *Cancer*. 2012;118(23):5989-96.
14. Gelelete CB, Pereira SH, Azevedo AMB, Thiago LS, Mundim M, Land MGP, et al. Overweight as a Prognostic Factor in Children With Acute Lymphoblastic Leukemia. *Obesity*. 2011;19(9):1908-11.
15. Orgel E, Sposto R, Malvar J, Seibel NL, Ladas E, Gaynon PS, et al. Impact on Survival and Toxicity by Duration of Weight Extremes During Treatment for Pediatric Acute Lymphoblastic Leukemia: A Report From the Children's Oncology Group. *Journal of Clinical Oncology*. 2014;32(13):1331-+.
16. Eissa HM, Zhou Y, Panetta JC, Browne EK, Jeha S, Cheng C, et al. The effect of body mass index at diagnosis on clinical outcome in children with newly diagnosed acute lymphoblastic leukemia. *Blood Cancer Journal*. 2017;7.
17. Ethier MC, Alexander S, Abla O, Green G, Lam R, Sung L. Association between obesity at diagnosis and weight change during induction and survival in pediatric acute lymphoblastic leukemia. *Leukemia & Lymphoma*. 2012;53(9):1677-81.
18. Lange BJ, Gerbing RB, Feusner J, Skolnik J, Sacks N, Smith FO, et al. Mortality in overweight and children with acute myeloid underweight leukemia. *Jama-Journal of the American Medical Association*. 2005;293(2):203-11.
19. Butturini AM, Dorey FJ, Lange BJ, Henry DW, Gaynon PS, Fu C, et al. Obesity and outcome in pediatric acute lymphoblastic leukemia. *Journal of Clinical Oncology*. 2007;25(15):2063-9.
20. Lohmann DJA, Abrahamsson J, Ha SY, Jonsson OG, Koskenvuo M, Lausen B, et al. Effect of age and body weight on toxicity and survival in pediatric acute myeloid leukemia: results from NOPHO-AML 2004. *Haematologica*. 2016;101(11):1359-67.
21. Weir J, Reilly JJ, McColl JH, Gibson BES. No evidence for an effect of nutritional status at diagnosis on prognosis in children with acute lymphoblastic leukemia. *Journal of Pediatric Hematology Oncology*. 1998;20(6):534-8.
22. Hijiya N, Panetta JC, Zhou YM, Kyzer EP, Howard SC, Jeha S, et al. Body mass index does not influence pharmacokinetics or outcome of treatment in children with acute lymphoblastic leukemia. *Blood*. 2006;108(13):3997-4002.
23. Surapolchai P, Pakakasama S, Sirachainan N, Anurathapan U, Songdej D, Chuansumrit A, et al. Comparative outcomes of Thai children with acute lymphoblastic leukemia treated with two consecutive protocols: 11-year experience. *Leukemia & Lymphoma*. 2012;53(5):891-900.

24. Chen SH, Jaing TH, Hung IJ, Yang CP, Chang TY. High body mass index did not result in poor outcome in Taiwanese children with acute myeloid leukemia: a single-institution experience. *International Journal of Hematology*. 2015;102(1):48-52.
25. Saenz AM, Stapleton S, Hernandez RG, Hale GA, Goldenberg NA, Schwartz S, et al. Body Mass Index at Pediatric Leukemia Diagnosis and the Risks of Relapse and Mortality: Findings from a Single Institution and Meta-analysis. *J Obes*. 2018;2018:7048078.
26. Aldhafiri FK, McColl JH, Reilly JJ. Prognostic significance of being overweight and obese at diagnosis in children with acute lymphoblastic leukemia. *J Pediatr Hematol Oncol*. 2014;36(3):234-6.
27. de Carvalho A, Schramm M, Murad L, Saraiva D. Nutritional Status and Clinical Outcomes in Pediatric Patients with Acute Lymphoblastic Leukemia. *Revista Brasileira de Cancerologia* 2016. p. 329-36.
28. Meenan CK, Kelly JA, Wang L, Ritchey AK, Maurer SH. Obesity in pediatric patients with acute lymphoblastic leukemia increases the risk of adverse events during pre-maintenance chemotherapy. *Pediatr Blood Cancer*. 2019;66(2):e27515.
29. Mogensen PR, Wolthers BO, Grell K, Schmiegelow K, Frandsen TL. Association between body mass index and pancreatitis in children with acute lymphoblastic leukemia. *Pediatr Blood Cancer*. 2018;65(8):e27071.
30. Núñez-Enríquez JC, Gil-Hernández AE, Jiménez-Hernández E, Fajardo-Gutiérrez A, Medina-Sansón A, Flores-Lujano J, et al. Overweight and obesity as predictors of early mortality in Mexican children with acute lymphoblastic leukemia: a multicenter cohort study. *BMC Cancer*. 2019;19(1):708.
31. Baillargeon J, Langevin AM, Lewis M, Estrada J, Mullins J, Pitney A, et al. Obesity and survival in a cohort of predominantly Hispanic children with acute lymphoblastic leukemia. *J Pediatr Hematol Oncol*. 2006;28(9):575-8.
32. López Facundo NA, Tejocote Romero I, Rodríguez Castillejos C, Jaimes García Y. Impacto de la obesidad en el pronóstico de supervivencia y recaída en niños con leucemia aguda linfoblástica del estado de México. *Gaceta Mexicana de Oncología*. 2015;14(5):242-9.
33. Egnell C, Ranta S, Banerjee J, Merker A, Niinimäki R, Lund B, et al. Impact of body mass index on relapse in children with acute lymphoblastic leukemia treated according to Nordic treatment protocols. *Eur J Haematol*. 2020;105(6):797-807.
34. Orgel E, Tucci J, Alhushki W, Malvar J, Sposto R, Fu CH, et al. Obesity is associated with residual leukemia following induction therapy for childhood B-precursor acute lymphoblastic leukemia. *Blood*. 2014;124(26):3932-8.
35. Løhmann DJA, Asdahl PH, Abrahamsson J, Ha SY, Jónsson Ó, Kaspers GJL, et al. Associations between pretherapeutic body mass index, outcome, and

cytogenetic abnormalities in pediatric acute myeloid leukemia. *Cancer Med.* 2019;8(15):6634-43.

36. Orgel E, Tucci J, Alhushki W, Malvar J, Sposto R, Fu CH, et al. Obesity is associated with residual leukemia following induction therapy for childhood B-precursor acute lymphoblastic leukemia. *Blood.* 2014;124(26):3932-8.

37. Orgel E, Framson C, Buxton R, Kim J, Li G, Tucci J, et al. Caloric and nutrient restriction to augment chemotherapy efficacy for acute lymphoblastic leukemia: the IDEAL trial. *Blood Adv.* 2021;5(7):1853-61.

38. Butturini AM, Dorey FJ, Lange BJ, Henry DW, Gaynon PS, Fu C, et al. Obesity and outcome in pediatric acute lymphoblastic leukemia. *J Clin Oncol.* 2007;25(15):2063-9.

39. de Onis M, Onyango AW, Borghi E, Siyam A, Nishida C, Siekmann J. Development of a WHO growth reference for school-aged children and adolescents. *Bull World Health Organ.* 2007;85(9):660-7.

40. Campana D, Pui CH. Minimal residual disease-guided therapy in childhood acute lymphoblastic leukemia. *Blood.* 2017;129(14):1913-8.

41. Pramanik R, Sheng X, Ichihara B, Heisterkamp N, Mittelman SD. Adipose tissue attracts and protects acute lymphoblastic leukemia cells from chemotherapy. *Leuk Res.* 2013;37(5):503-9.

42. Behan JW, Yun JP, Proektor MP, Ehsanipour EA, Arutyunyan A, Moses AS, et al. Adipocytes impair leukemia treatment in mice. *Cancer Res.* 2009;69(19):7867-74.

43. Samimi A, Ghanavat M, Shahrabi S, Azizidoost S, Saki N. Role of bone marrow adipocytes in leukemia and chemotherapy challenges. *Cell Mol Life Sci.* 2019;76(13):2489-97.

44. Sheng X, Parmentier JH, Tucci J, Pei H, Cortez-Toledo O, Dieli-Conwright CM, et al. Adipocytes Sequester and Metabolize the Chemotherapeutic Daunorubicin. *Mol Cancer Res.* 2017;15(12):1704-13.

45. Orgel E, Genkinger JM, Aggarwal D, Sung L, Nieder M, Ladas EJ. Association of body mass index and survival in pediatric leukemia: a meta-analysis. *Am J Clin Nutr.* 2016;103(3):808-17.

46. Hunger SP, Mullighan CG. Acute Lymphoblastic Leukemia in Children. *N Engl J Med.* 2015;373(16):1541-52.

47. Murphy AJ, Mosby TT, Rogers PC, Cohen J, Ladas EJ. An international survey of nutritional practices in low- and middle-income countries: a report from the International Society of Pediatric Oncology (SIOP) PODC Nutrition Working Group. *Eur J Clin Nutr.* 2014;68(12):1341-5.

48. Moore TB, Sakamoto KM. Topics in pediatric leukemia--hematopoietic stem cell transplantation. *MedGenMed.* 2005;7(1):19.

49. Pui CH, Evans WE. A 50-year journey to cure childhood acute lymphoblastic leukemia. *Semin Hematol.* 2013;50(3):185-96.

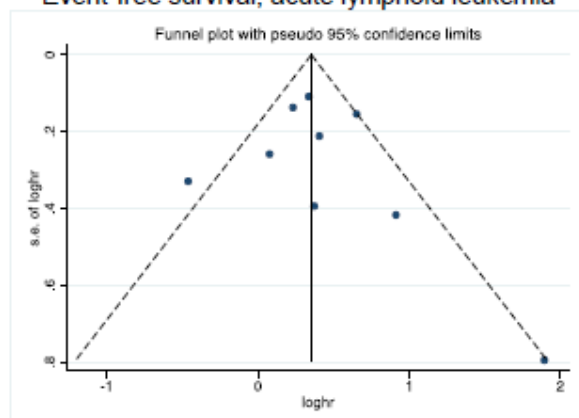
50. Siervogel RM, Demerath EW, Schubert C, Remsberg KE, Chumlea WC, Sun S, et al. Puberty and body composition. *Horm Res.* 2003;60(Suppl 1):36-45.

51. Zinngrebe J, Debatin KM, Fischer-Posovszky P. Adipocytes in hematopoiesis and acute leukemia: friends, enemies, or innocent bystanders? *Leukemia.* 2020;34(9):2305-16.

2.8 Anexos

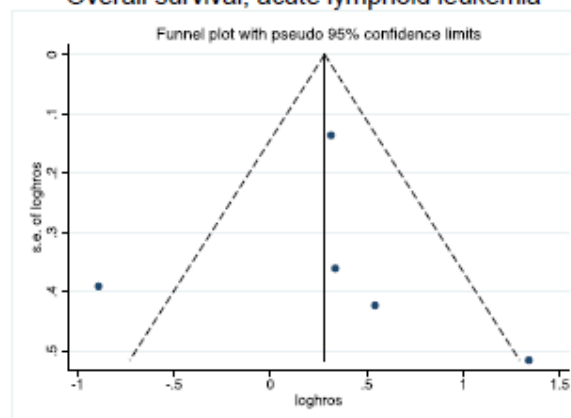
A

Event-free survival, acute lymphoid leukemia



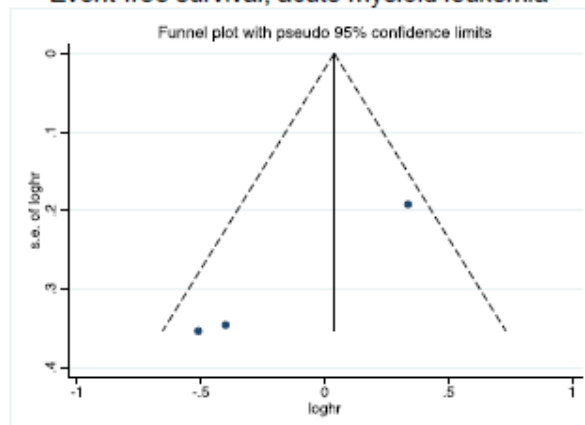
B

Overall survival, acute lymphoid leukemia



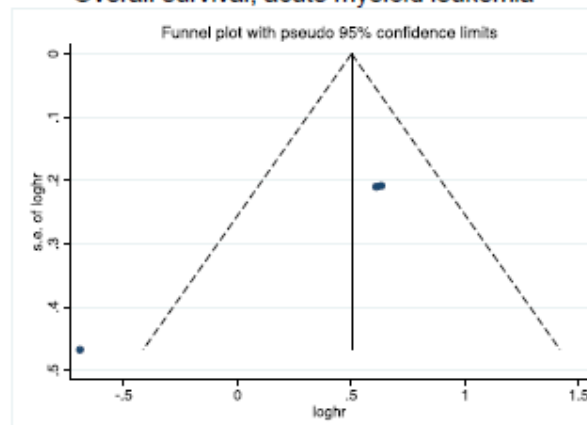
C

Event-free survival, acute myeloid leukemia



D

Overall survival, acute myeloid leukemia



Supplementary figure 1- Funnel plot analysis for the association between overweight of obesity and poorer event-free survival (A) and overall survival (B) in children with acute lymphoid leukemia, and for the association between overweight of obesity and poorer event-free survival (C) and overall survival (D) in children with acute myeloid leukemia

Supplementary table 1- Search strategies with appropriated keywords and MeSH terms.

Database	Search
PubMed (September 25, 2019; Updated in January 22, 2021)	<p>#1: ("acute lymphoblastic leukemia" OR "precursor cell lymphoblastic leukemia lymphoma"[MeSH Terms] OR "acute lymphoid immunoblastic leukaemia" OR "acute lymphoid laeukemia" OR "acute lymphoid leukaemia" OR "acute lymphoid leukaemia cases" OR "acute lymphoid leukaemia in remission" OR "acute lymphoid leukaemia patients" OR "acute lymphoid leukaemias" OR "acute lymphoid leukemia" OR "leukemia acute lymphocytic" OR "acute lymphoid immunoblastic leukaemia" OR "acute lymphoid laeukemia" OR "acute lymphoid leukaemia" OR "acute lymphoid leukaemia cases" OR "acute lymphoid leukaemia in remission" OR "acute lymphoid leukaemia patients" OR "acute lymphoid leukaemias" OR "acute lymphoid leukemia" OR "leukemia acute lymphocytic" OR "leukemia, myeloid, acute"[MeSH Terms] OR "acute myeloid leukemia" OR "acute myelogenous leukaemia" OR "acute myelogenous leukemia" OR "acute myeloid leukaemia" OR "Leukemia"[MeSH Terms] OR "childhood cancer" OR "pediatric malignancy" OR "pediatric oncology")</p> <p>#2: ("obesity"[MeSH Terms] OR "body mass index"[MeSH Terms] OR "nutritional status"[MeSH Terms] OR "body weights and measures"[MeSH Terms] OR "body fat distribution"[MeSH Terms] OR "body weight"[MeSH Terms] OR "body weight changes"[MeSH Terms] OR "overweight"[MeSH Terms] OR obesity OR "body mass index" OR overweight OR obese OR "body composition" OR "body mass index" OR "bmi" OR overnutrition)</p> <p>#3: (survival OR "disease free survival" OR "event free survival" OR "overall survival" OR "Prognosis"[MeSH Terms])</p> <p>#4: #1 AND #2 AND #3</p>
Scopus (September 25, 2019; Updated in January 22, 2021)	<p>TITLE-ABS-KEY ("survival" OR "disease free survival" OR "event free survival" OR "overall survival" OR "Prognosis" AND "obesity" OR "body mass index" OR "nutritional status" OR "body weights and measures" OR "body fat distribution" OR "body weight" OR "body weight changes" OR "overweight" OR obesity OR "body mass index" OR overweight OR obese OR "body composition" OR "body mass index" OR "bmi" OR overnutrition AND "acute lymphoblastic leukemia" OR "precursor cell lymphoblastic leukemia lymphoma" OR "acute lymphoid immunoblastic leukaemia" OR "acute lymphoid laeukemia" OR "acute lymphoid leukaemia" OR "acute lymphoid leukaemia cases" OR "acute lymphoid leukaemia in remission" OR "acute lymphoid leukaemia patients" OR "acute lymphoid leukaemias" OR "acute lymphoid leukemia" OR "leukemia acute lymphocytic" OR "acute lymphoid immunoblastic leukaemia" OR "acute lymphoid laeukemia" OR "acute lymphoid leukaemia" OR "acute lymphoid leukaemia cases" OR "acute lymphoid leukaemia in remission" OR "acute lymphoid leukaemia patients" OR "acute lymphoid leukaemias" OR "acute lymphoid leukemia" OR "leukemia acute lymphocytic" OR "leukemia, myeloid, acute" OR "acute myeloid leukemia" OR "acute myelogenous leukaemia" OR "acute myelogenous leukemia" OR "acute myeloid leukaemia"</p>

	OR "Leukemia" OR "childhood cancer" OR "pediatric malignancy" OR "pediatric oncology")
WEB OF SCIENCE (September 25, 2019; Updated in January 22, 2021)	<p>#1: TS=("acute lymphoblastic leukemia" OR "precursor cell lymphoblastic leukemia lymphoma" OR "acute lymphoid immunoblastic leukaemia" OR "acute lymphoid laekemia" OR "acute lymphoid leukaemia" OR "acute lymphoid leukaemia cases" OR "acute lymphoid leukaemia in remission" OR "acute lymphoid leukaemia patients" OR "acute lymphoid leukaemias" OR "acute lymphoid leukemia" OR "leukemia acute lymphocytic" OR "acute lymphoid immunoblastic leukaemia" OR "acute lymphoid laekemia" OR "acute lymphoid leukaemia" OR "acute lymphoid leukaemia cases" OR "acute lymphoid leukaemia in remission" OR "acute lymphoid leukaemia patients" OR "acute lymphoid leukaemias" OR "acute lymphoid leukemia" OR "leukemia acute lymphocytic" OR "leukemia, myeloid, acute" OR "acute myeloid leukemia" OR "acute myelogenous leukaemia" OR "acute myelogenous leukemia" OR "acute myeloid leukaemia" OR "Leukemia" OR "childhood cancer" OR "pediatric malignancy" OR "pediatric oncology")</p> <p>#2: TS=("obesity" OR "body mass index" OR "nutritional status" OR "body weights and measures" OR "body fat distribution" OR "body weight" OR "body weight changes" OR "overweight" OR obesity OR "body mass index" OR overweight OR obese OR "body composition" OR "body mass index" OR "bmi" OR overnutrition)</p> <p>#3: TS=("survival" OR "disease free survival" OR "event free survival" OR "overall survival" OR "Prognosis")</p> <p>#4: #1 AND #2 AND #3</p>
LIVIVO (September 25, 2019; Updated in January 22, 2021)	<p>TI=("survival" OR "disease free survival" OR "event free survival" OR "overall survival" OR "Prognosis") AND "obesity" OR "body mass index" OR "nutritional status" OR "body weights and measures" OR "body fat distribution" OR "body weight" OR "body weight changes" OR "overweight" OR obesity OR "body mass index" OR overweight OR obese OR "body composition" OR "body mass index" OR "bmi" OR overnutrition) AND "acute lymphoblastic leukemia" OR "precursor cell lymphoblastic leukemia lymphoma" OR "acute lymphoid immunoblastic leukaemia" OR "acute lymphoid laekemia" OR "acute lymphoid leukaemia" OR "acute lymphoid leukaemia cases" OR "acute lymphoid leukaemia in remission" OR "acute lymphoid leukaemia patients" OR "acute lymphoid leukaemias" OR "acute lymphoid leukemia" OR "leukemia acute lymphocytic" OR "acute lymphoid immunoblastic leukaemia" OR "acute lymphoid laekemia" OR "acute lymphoid leukaemia" OR "acute lymphoid leukaemia cases" OR "acute lymphoid leukaemia in remission" OR "acute lymphoid leukaemia patients" OR "acute lymphoid leukaemias" OR "acute lymphoid leukemia" OR "leukemia acute lymphocytic" OR "leukemia, myeloid, acute" OR "acute myeloid leukemia" OR "acute myelogenous leukaemia" OR "acute myelogenous leukemia" OR "acute myeloid leukaemia" OR "Leukemia" OR "childhood cancer" OR "pediatric malignancy" OR "pediatric oncology")</p>

EMBASE (September 25, 2019; Updated in January 22, 2021)	<p>(('precursor cell lymphoblastic leukemia lymphoma'/exp OR 'precursor cell lymphoblastic leukemia lymphoma' OR 'leukemia, acute lymphoblastic'/exp OR 'leukemia, acute lymphoblastic' OR 'acute lymphoblastic leukemia'/exp OR 'acute lymphoblastic leukemia' OR 'leukemia, lymphoblastic' OR 'leukemia, lymphoblastic, acute' OR 'leukemia, lymphocytic, acute'/exp OR 'leukemia, lymphocytic, acute' OR 'lymphoblastic leukemia'/exp OR 'lymphoblastic leukemia' OR 'lymphoblastic leukemia, acute'/exp OR 'lymphoblastic leukemia, acute' OR 'lymphoblastic lymphoma'/exp OR 'lymphoblastic lymphoma' OR 'lymphocytic leukemia, acute' OR 'acute lymphocytic leukemia'/exp OR 'acute lymphocytic leukemia' OR 'acute lymphoid leukemia'/exp OR 'acute lymphoid leukemia' OR 'leukemia, lymphocytic, acute, I1'/exp OR 'leukemia, lymphocytic, acute,' OR 'lymphocytic leukemia,' OR 'lymphoblastic leukemia, acute, childhood' OR 'all, childhood' OR 'childhood all' OR 'leukemia, lymphocytic, acute, I2'/exp OR 'leukemia, lymphocytic, acute, I2' OR leukemias OR leucocythaemia OR leucocythaemias OR leucocythemia OR leucocythemias OR 'leukemia'/exp OR leukemia OR 'pediatric acute lymphoblastic') AND ('chemotherapies, induction' OR 'induction chemotherapy'/exp OR 'induction chemotherapy' OR 'chemotherapy, induction'/exp OR 'chemotherapy, induction' OR 'induction chemotherapies' OR 'induction, remission' OR 'remission induction'/exp OR 'remission induction' OR 'induction of remission' OR 'remission inductions') OR 'antineoplastic chemotherapy protocols') AND ('obesity'/exp OR obesity OR 'body weight'/exp OR 'body weight' OR 'weights, body' OR 'overweight'/exp OR overweight OR 'pediatric obesity'/exp OR 'pediatric obesity' OR 'obesity, pediatric' OR 'childhood obesity'/exp OR 'childhood obesity' OR 'obesity, childhood' OR 'childhood onset obesity' OR 'obesity, childhood onset' OR 'child obesity'/exp OR 'child obesity' OR 'obesity, child' OR 'childhood overweight' OR 'childhood overweights' OR 'obesity in childhood' OR 'infant obesity' OR 'obesity, infant' OR 'infant overweight' OR 'overweight, infant' OR 'infantile obesity' OR 'adolescent obesity'/exp OR 'adolescent obesity' OR 'obesity in adolescence'/exp OR 'obesity in adolescence' OR 'adolescent overweight' OR 'overweight, adolescent')</p>
Google Scholar (September 25, 2019; Updated in January 22, 2021)	"obesity" AND "leukemia" AND "prognostic"

Supplementary table 2 - Risk of bias summary, assessed by Joanna Briggs Institute Critical Appraisal Checklist for Cohort Studies: author's judgments for each included study

Author, year	Q1	Q2	Q3	Q4	Q5	Q6	Q7	Q8	Q9	Q10	Q11	Total	Risk of bias
Saenz et al., 2018	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	NA	NA	Y	100	LOW
Ethier et al., 2012	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	U	NA	NA	Y	88,8	LOW
Lohmann et al., 2016	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	NA	NA	Y	100	LOW
Eissa et al., 2017	Y	Y	Y	U	U	Y	Y	Y	NA	NA	Y	77,7	LOW
Carvalho et al., 2017	Y	Y	Y	U	U	Y	Y	U	NA	NA	Y	66,6	MODERATE
Weir et al., 1998	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	U	NA	NA	Y	88,8	LOW
Surapolchai et al.,2011	Y	Y	Y	U	U	Y	Y	Y	NA	NA	Y	77,7	LOW
Hijiya et al., 2006	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	NA	NA	Y	100	LOW
Aldhafiri et al., 2014	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	U	NA	NA	Y	88,8	LOW
Chen et al., 2015	Y	Y	Y	N	N	Y	Y	U	NA	NA	Y	66,6	MODERATE
Butturini et al., 2017	Y	Y	Y	U	U	Y	Y	Y	NA	NA	Y	77,7	LOW
Orgel et al., 2014	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	N	NA	NA	Y	88,8	LOW
Gelelete et al., 2010	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	NA	NA	Y	100	LOW
Inaba et al., 2012	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	U	NA	NA	Y	88,8	LOW
Baillargeon et al., 2006	Y	Y	Y	U	U	Y	Y	U	NA	NA	Y	66,6	MODERATE
Lange et al., 2005	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	N	NA	NA	Y	88,8	LOW
Orgel et al., 2014	Y	Y	Y	U	U	Y	Y	Y	NA	NA	Y	77,7	LOW
Mogensen et al., 2018	Y	Y	Y	N	N	Y	Y	Y	Y	Y	Y	81,8	LOW
Meenan et al.,2018	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	N	NA	NA	Y	88,8	LOW
Nuñez-Enríquez et al., 2019	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	NA	NA	Y	100	LOW
Lohmann et al., 2019	Y	Y	Y	Y	U	Y	Y	Y	NA	NA	Y	88,8	LOW
Egnell, et al., 2020	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	NA	NA	Y	100	LOW
Meenan, et al., 2019	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	U	NA	NA	Y	88,8	LOW

Legend: Y= Yes; N= No; U= Unclear; NA= Not applicable

- Q1- Were the two groups similar and recruited from the same population?
 Q2- Were the exposures measured similarly to assign people to both exposed and unexposed groups?
 Q3- Was the exposure measured in a valid and reliable way?
 Q4- Were confounding factors identified?
 Q5- Were strategies to deal with confounding factors stated?
 Q6- Were the groups/participants free of the outcome at the start of the study (or at the moment of exposure)?
 Q7- Were the outcomes measured in a valid and reliable way?
 Q8- Was the follow up time reported and sufficient to be long enough for outcomes to occur?
 Q9- Was follow up complete, and if not, were the reasons to loss to follow up described and explored?
 Q10- Were strategies to address incomplete follow up utilized?
 Q11- Was appropriate statistical analysis used?

Total= ΣY /Applicable Items (the Not Applicable (NA) items were excluded from the sum).

Risk of bias was categorized as high when the study reaches up to 49% score “yes”, moderate when the study reached 50% to 69% score “yes”, and low when the study reached more than 70% score “yes

Supplementary tabela 3- Excluded articles and reasons for exclusion (n=32)

Author, Year	Reason for exclusion
1. Aldhafiri et al., 2014	4
2. Amankwah et al., 2016	1
3. Araceli et al., 2015	6
4. Borim et al., 2000	5
5. Breccia et al., 2011	2
6. Breccia et al., 2012	2
7. Burhani et al., 2013	2
8. Butturini et al., 2004	1
9. Butturini et al., 2005	2
10. Capovilla et al., 2015	2
11. Crysandt et al., 2012	1
12. Crysandt et al., 2016	2
13. Dave et al., 2013	2
14. Dombrowski et al., 2017	2
15. Eissa et al., 2015	1
16. Facundoa et al., 2015	6
17. Heiblig et al., 2015	2
18. Jeddi et al., 2010	2
19. Khan et al., 2006	3
20. Lee et al., 2012	2
21. Lee et al., 2014	1
22. Li et al., 2017	1
23. Lin et al., 2013	2
24. Lohmann et al., 2017	1
25. Orgel et al., 2011	1
26. Orgel et al., 2014	1
27. Orgel et al., 2016	1
28. Ramammorthy et al., 2015	1
29. Reilly et al., 1994	3
30. Sung et al., 2016	1
31. Tavitian et al., 2016	2
32. Thompson et al., 2009	3
33. Comisar, et al., 2019	1
34. Dhakal, et al., 2019	2
35. Chaber et al., 2019	6
36. Ghosh et al., 2020	1
37. Van de Louw et al., 2020	2
38. Foster et al., 2019	4
39. Nirmal et al., 2020	4

1. Reviews and conference abstracts (n = 13)
2. Population not included in the review (adult) (n = 15)
3. Assessment of nutritional status by means other than BMI (n = 3)
4. Assessment of prevalence of obesity not of the impact of obesity on clinical outcomes in children with acute leukemia (n=3)
5. Assessment of malnutrition in clinical outcomes in children with acute leukemia (n=1)
6. Article not found (n=3)
7. Assessment of the risk of developing leukemia (n=1)

References (excluded articles)

Aldhafiri, F.K.; McColl, J.H.; Reilly, J.J. Prevalence of being underweight and overweight and obesity at diagnosis in UK patients with childhood acute lymphoblastic leukaemia 1985-2002. *Hum Nutr Diet. J* 2014;27:76–9.

- Amankwah, E.K.; Saenz, A.M.; Hale, G.A.; Brown, P.A. Association between body mass index at diagnosis and pediatric leukemia mortality and relapse: A systematic review and meta-analysis. *Leuk Lymphoma*. 2016; 57:1140-1148.
- Araceli, L.; Tejocote, I.; Rodriguez, C.C.; Jaimes, Y. Obesity impact on survival prognostic and relapse in Mexico's state linfoblastic leukemia acute children's.
- Borim, N.B.; Ruiz, M.A.; Conte, C.F.; Camargo, B. Estado nutricional como fator prognóstico em crianças portadoras de leucemia linfocítica aguda. *Rev Bras Hematol Hemoter*. 2000;22(1):47-53.
- Breccia, M.; Mazzearella, L.; Bagnardi, V.; Disalvatore, D.; Ciccone, L.; Latagliata, R.; Pelicci, P.G.; Lo-Coco, F. Higher body mass index at diagnosis is associated with increased risk of differentiation syndrome and relapse in acute promyelocytic leukemia. *Haematologica*. 2011;96(0):52.
- Breccia, M.; Mazzearella, L.; Bagnardi, V.; Disalvatore, D.; Loglisci, G.; Cimino, G.; Testi, A. M.; Avvisati, G.; Petti, M. C.; Minotti, C.; Latagliata, R.; Foa, R.; Pelicci, P. G.; Lo-Coco, F. Increased BMI correlates with higher risk of disease relapse and differentiation syndrome in patients with acute promyelocytic leukemia treated with the AIDA protocols. *Blood*. 2012;119 (1):49-54.
- Burhani, M.; Dave, M. J.; Venugopal, P.; Larson, M. L. Influence of BMI on outcomes of high-dose cytarabine and mitoxantrone induction therapy for AML. *Journal of Clinical Oncology*. 2013; 31 (15): suppl. 1.
- Butturini, A.; Dorey, F.; Gaynon, P.; Fu, C.; Franklin, J.; Siegel, S.; Sacks, N.; Siebel, N.; Henry, D.; Rogers, P.; Lange, B.; Sather, H.; Trigg, M.; Bleyer, A. Obesity and body weight independently predict relapse and survival in preadolescents and teenagers with acute lymphoblastic leukemia (ALL). A retrospective analysis of five children cancer group (CCG) studies. *Blood*. 2004; 104 (11): 284A-284A.
- Butturini, A.; Vignetti, M.; Gubbiotti, S.; Meloni, G.; Recchia, M.; Di Rairnondo, F.; Morra, E.; Palmieri, S.; Fabbiano, F.; Liso, V.; Pizzolo, G.; Marmont, F.; Cantore, N.; Cascavilla, N.; Luppi, M.; Camera, A.; Ronco, F.; Sora, F.; Peta, A.; Tabilio, A.; Foa, R.; Mandelli, F. Obesity independently predicts event free survival (EFS) in adults with BCR-ABL-negative acute lymphoblastic leukemia (ALL) - A retrospective analysis of two GIMEMA studies. *Blood*. 2005;106 (11): 520A-520A.
- Capovilla, S.; Herold, T.; Sauerland, C.; Berdel, W.; Wörmann, B.; Büchner, T.; Hiddemann, W.; Fiegl, M. Overweight is an independent adverse prognostic factor in acute myeloid leukemia (AML) in younger patients. *Annals of Hematology*. 2015; 94 (1): S76-S77.
- Chaber, R.; Latos-Grażyńska, E.; Ciebiera, K.; Łach, K.; Tokar, B.; Cebulski, J.; Trybucka, K.; Mazur, A. Body Mass Index (BMI) and Infectious/Febrile Episodes in Children with Intermediate Risk Acute Lymphoblastic Leukemia (IR ALL). *Nutr Cancer*. 2019;71(4):701-707.
- Comisar, L.; Schenck, E.; Hoffman, K.; Oromendia, C.; Siempos, I.; Sanchez, E.; Choi, A.; Plataki, M. Impact of BMI on outcome of patients with hematologic malignancies in the ICU. *Chest Journal*. 2019; 156 (4): A1143 - A1144.
- Crysanndt, M.; Jost, E.; Isfort, S.; Brümmendorf, T. H.; Wilop, S. Response and overall survival is impaired in obese patients with acute myelogenous leukemia. *Blood*. 2012; 120 (21).
- Crysanndt, M.; Kramer, M.; Ehninger, G.; Bornhäuser, M.; Berdel, W. E.; Serve, H.; Röllig, C.; Kaifie, A.; Jost, E.; Brummendorf, T. H.; Wilop, S. A high BMI is a risk factor in younger patients with de novo acute myelogenous leukemia. *Eur.J.Haematol*. 2016; 97 (1): 17-24.
- Dave, M. J. ; Burhani, M.; Venugopal, P.; Larson, M. L. The effect of BMI on systemic toxicity in AML patients receiving chemotherapy. *Journal of Clinical Oncology*. 2013; 31(15).
- Dhakal, P.; Lyden, E.; Lee, A.; Michalski, J.; Al-Kadhimi, Z.S.; Maness, L.J.; Gundabolu, K.; Bhatt, V.R. Effects of obesity on overall survival (OS) of patients

- with acute myeloid leukemia (AML). *Journal of Clinical Oncology*. 2019; 37(15):18510-18510.
- Dombrowski, L. M.; Mohassel, L.; Ershler, W.B. Outcomes in obese patients undergoing induction therapy for acute leukemia. *Blood*.2017;130(0).
- Eissa, H.; Zhou, Y.; Panetta, J. C.; Browne, E.; Jeha, S.; Campana, D.; Evans, W. E.; Pui, C. H.; Relling, M. V.; Inaba, H. Body mass index is not associated with early treatment response or clinical outcome in children with acute lymphoblastic leukemia. *Blood*.2015; 126(23):1299.
- Facundoa, N. A. L.; Romero, L. T.; Castillejos, C. R.; Garcia, Y. J. Impact of obesity on survival and relapse prognosis in children with Acute Lymphoblastic Leukaemia in Mexico State *Gac. Mex. Oncol*.2015;14(5): 242-249.
- Foster, K.L.; Kern, K.D.; Chambers, T.M.; Lupo, P.J.; Kamdar, K.Y.; Scheurer, M.E.; Brown, A.L. Weight trends in a multiethnic cohort of pediatric acute lymphoblastic leukemia survivors: A longitudinal analysis. *PLoS One*. 2019 May 31;14(5):e0217932.
- Ghosh, T.; Richardson, M.; Gordon, P.M.; Ryder, J.R.; Spector, L.G.; Turcotte, L.M. Body mass index associated with childhood and adolescent high-risk B-cell acute lymphoblastic leukemia risk: A Children's Oncology Group report. *Cancer Med*. 2020 Sep;9(18):6825-6835.
- Heiblig, M.; Elhamri, M.; L'Héritier, V.; Labussière-Wallet, H.; Barraco, F.; Ducastelle-Leprêtre, S.; Wattel, E.; Michallet, M.; Nicolini, F. E.; Thomas, X. Impact of initial body mass index (BMI) on survival outcome of patients with acute leukemia (AL): Myth or reality? *Blood*.2014;124 (21).
- Jeddi, R.; Achour, B.; Guerci-Bresler, A.; Ghédira, H.; Dombret, H.; Huguet, F.; Chevallier, P.; Vey, N.; De Botton, S.; Bordessoule, D.; Muller, B. U.; Eclache, V.; Gardin, C.; Meddeb, B. ; Adès, L.; Fenaux, P. High body mass index (BMI) as a predictor of differentiation syndrome (DS) in acute promyelocytic leukemia (APL). *Blood*.2010; 116(21).
- Khan, A. U. R.; Sheikh, M. U. H.; Intekhab, K. Does weight for age have prognostic significance in children with acute lymphoblastic leukemia? *Pakistan Journal of Medical Sciences*.2006; 22 (2):167-170.
- Lee, H. J.; Licht, A. S.; Hyland, A. J.; Ford, L. A.; Sait, S. N.; Block, A. W.; Barcos, M.; Baer, M. R.; Wang, E. S.; Wetzler, M. Is obesity a prognostic factor for acute myeloid leukemia outcome? *Annals of hematology*.2012; 91(3): 359-65.
- Lee, J. H.; Rademaker, A. W.;Powell, B. L.; Geyer, S.; Larson, R. A.; Gregory, J.; Hijiya, N.; Feusner, J. H. Obesity Does Not Affect the Recurrence Free Survival Rates in Children Less Than 20 Years of Age in Acute Promyelocytic Leukemia (APL). *Blood*.2014;124 (21).
- Li, S.; Chen, L.; Wang, K. Influence of body mass index on incidence and prognosis of acute myeloid leukemia and acute promyelocytic leukemia: A systematic review and meta-analysis. *Blood*.2017; 130 (0).
- Lin, A.; Othus, M.; McQuary, A.; Chi, M.; Estey, E. Influence of obesity on efficacy and toxicity of induction chemotherapy in patients with newly diagnosed acute myeloid leukemia *Leukemia & Lymphoma*.2013;54(3):541-546.
- Løhmann, D. J. A.; Abrahamsson, J.; Ha, S. Y.; Jonsson, O. G.; Kaspers, G. J. L.; Koskenvuo, M. M.; Lausen, B.; De Moerloose, B.; Palle, J.; Zeller, B.; Hasle, H.; Sung, L. Obesity is associated with favorable cytogenetic abnormalities in pediatric acute myeloid leukemia. *Blood*. 2017; 130 (0).
- Nirmal, G.; Thankamony, P.; Chellapam Sojmani, G.; Nair, M.; Rajeswari, B.; Varikkattu Rajendran, P.; Krishna, K. M. J. Prevalence and Risk Factors for Metabolic Syndrome Among Childhood Acute Lymphoblastic Leukemia Survivors: Experience From South India. *J Pediatr Hematol Oncol*. 2020
- Orgel, E.; Sposto, R.; Malvar, J.; Seibel, N. L.; Ladas, E. J.; Gaynon, P.; Freyer, D. R. Extremes of weight are associated with increased treatment-related toxicity in

- high-risk acute lymphoblastic leukemia: A report from the Children's oncology group. *Blood*.2011;118(21).
- Orgel, E.; Tucci, J.; Alhushki, W.; Freyer, D. R.; Abdel-Azim, H.; Mittelman, S. D. Childhood obesity is associated with persistent minimal residual disease (MRD) following induction therapy for pediatric acute lymphoblastic leukemia. *Cancer Research*. 2014;74(19).
- Orgel, E.; Genkinger, J. M.; Aggarwal, D.; Sung, L.; Nieder, M.; Ladas, E. J. Association of body mass index and survival in pediatric leukemia: a meta-analysis. *American Journal of Clinical Nutrition*.2016;103(3):808-817.
- Ramamoorthy, J.; Trehan, A.; Bansal, D.; Jain, R. Is nutritional status at diagnosis related to clinical outcome in acute lymphoblastic leukemia? *Pediatric Blood and Cancer*.2015;62(0): S258.
- Reilly, J. J.; Odame, I.; McColl, J. H.; McAllister, P. J.; Gibson, B. E. S.; Wharton, B. A. Does weight for height have prognostic significance in children with acute lymphoblastic leukemia? *J.Pediatr.Hematol.Oncol*.1994;16 (3):225-230.
- Sung, L. ; Gerbing, R.; Alonzo, T. A.; Wang, Y. C.; Orgel, E.; Gamis, A. S.; Aplenc, R. Excess treatment-related mortality in obese children and adolescents with acute myeloid leukemia on AAML0531: A report from the children's oncology group. *Blood*.2016;128(22).
- Tavitian, S.; Denis, A.; Vergez, F.; Berard, E.; Sarry, A.; Huynh, A.; Delabesse, E.; Luquet, I.; Huguët, F.; Recher, C.; Bertoli, S. Impact of obesity in favorable-risk AML patients receiving intensive chemotherapy. *Am.J.Hematol*. 2016; 91(2):193-198.
- Thompson, P. A.; Rosner, G. L.; Matthay, K. K.; Moore, T. B.; Bomgaars, L. R.; Ellis, K. J.; Renbarger, J.; Berg, S. L. Impact of body composition on pharmacokinetics of doxorubicin in children: A Glaser Pediatric Research Network study *Cancer Chemother. Pharmacol*. 2009;64(2):243-251.
- Van de Louw, A.; Zhu, X; Frankenfield, D. Obesity and malnutrition in critically ill patients with acute myeloid leukemia: Prevalence and impact on mortality. *Nutrition*, 2020; 79-80(6):110956

3. CAPÍTULO 2: Trajetória do índice de massa corporal de crianças e adolescentes com leucemia linfoblástica aguda do diagnóstico ao final do tratamento.

2.1 Introdução

O aumento da prevalência de sobrepeso e obesidade em vários países tem sido descrito como uma pandemia, uma vez que houve um aumento de 857 milhões no ano de 1980 para 2,1 bilhões em 2013. Esta estatística inclui a população infantil, que também vem sendo atingida por proporções alarmantes de excesso de peso (1).

A obesidade tem sido associada ao aumento de doenças crônicas como o câncer, porém os mecanismos que envolvem esta relação ainda não estão totalmente elucidados (2-5). O tecido adiposo e as células adiposas têm demonstrado exercerem um papel importante na progressão de diversos tipos de neoplasias, bem como na resistência ao tratamento e nas recaídas após a remissão da doença (6).

Dentre os tipos de câncer que a obesidade pode influenciar estão as neoplasias hematológicas. Dados de diversos estudos indicam que a Leucemia Linfoblástica Aguda (LLA), câncer mais comum na população pediátrica (7), tem seu prognóstico influenciado pela presença de obesidade, uma vez que há maior risco de recidiva e redução de sobrevida livre de evento em crianças obesas (8-11).

A associação entre o excesso de peso corporal e pior prognóstico da leucemia aguda é multifatorial, e os estudos de modelos pré-clínicos sugerem alguns possíveis mecanismos biológicos envolvidos. Pramanik et al. (2013) observaram *in vitro* que as células da LLA são atraídas para o tecido adiposo e isso pode protegê-las contra a ação da daunorrubicina e da vincristina, contribuindo para a resistência aos medicamentos e recidiva da doença (12). Mais recentemente, um estudo em células indicou que os adipócitos podem captar e metabolizar daunorrubicina em daunorrubicinol, reduzindo seu efeito antileucêmico no microambiente local (12). A conversão pelo tecido adiposo da daunorrubicina em daunorrubicinol levando à redução da concentração da droga no microambiente tumoral foi confirmada *in vivo* (13).

Da mesma forma, Behan et al. (2009) desenvolveram um modelo *in vivo* injetando camundongos obesos com células de leucemia linfoblástica pré-B e encontraram tais células em seu tecido adiposo (14). Eles também observaram que a obesidade estava associada à progressão da leucemia, apesar do tratamento com vincristina (14). Além disso, os autores descrevem que a cocultura de células de LLA e adipócitos preveniu a apoptose induzida por quimioterapia de células de leucemia de camundongos e humana de uma maneira que não dependia do contato célula-célula (12).

Evidências de que os adipócitos podem interagir com as células neoplásicas para promover ativamente a invasão, proliferação e resistência a drogas de células de LLA e LMA, foram publicadas em uma revisão recentemente. Os possíveis mecanismos subjacentes a estes últimos efeitos são a alteração das propriedades farmacocinéticas dos agentes quimioterápicos e a indução de resistência à quimioterapia pelas adipocinas; secreção de fatores de crescimento pelo tecido adiposo, o que pode favorecer a sobrevivência das células tumorais e a produção de adipocinas e citocinas pró-inflamatórias, que podem estar associadas à progressão do câncer (15).

Porém, existem evidências limitadas entre a associação do índice de massa corpórea (IMC) ao diagnóstico e as taxas de recaída de crianças com leucemia aguda o que sugere que mais estudos são necessários (16).

Além dos efeitos do excesso de peso no prognóstico das leucemias agudas, tem-se descrito na literatura o efeito obesogênico do tratamento quimioterápico das LLAs. Com o surgimento de protocolos quimioterápicos mais eficazes, a LLA pode ser curável em mais de 90% dos casos (17) e com o aumento da sobrevivência, o interesse em estudos sobre a saúde a longo prazo dos sobreviventes também tem aumentado.

A terapia curativa está associada ao surgimento de doenças crônicas entre os sobreviventes (7, 18). Dentre elas, a obesidade pode se desenvolver devido ao próprio tratamento oncológico, devido à redução da atividade física, fatores familiares, alimentação não saudável, alterações hormonais e exposição prolongada ao uso de corticosteróides (19, 20).

Diversos estudos demonstram que os pacientes com LLA ganham peso rapidamente durante os primeiros 30 dias de terapia devido ao uso de altas doses de esteróides durante a terapia de indução da remissão (21-24). Esbenschade et

al. (2011) observaram que os pacientes podem apresentar aumento do IMC em todas as fases do tratamento (22). Outro estudo constatou que o peso no momento do diagnóstico e o escore-z de IMC são dois importantes preditores de sobrepeso e obesidade ao final do tratamento. Em uma metanálise com sobreviventes de LLA constatou-se que a obesidade é prevalente nesse grupo e não depende das características dos pacientes, como sexo ou idade no diagnóstico (24).

Uma vez que a obesidade infantil tem apresentado índices crescentes em todo mundo e que a LLA é a neoplasia mais comum nesta população, é imprescindível os estudos que investigam a associação entre estas duas condições. Ademais, o câncer e o excesso de peso têm grande impacto na saúde pública, pois seus efeitos tardios resultam em maiores demandas e gastos para os serviços de saúde. Desta forma, estudos que avaliam a associação entre excesso de peso e a leucemia em diversas fases do tratamento e sob diversas perspectivas ajudará na elaboração de estratégia de prevenção de recaídas, óbitos, reavaliação do tratamento, alvos terapêuticos e qualidade de vida pós-tratamento.

3.2 Objetivos

3.2.1 Objetivo geral

Analisar retrospectivamente a evolução ponderal ao longo do tratamento antineoplásico, bem como a associação entre o estado nutricional com a sobrevida livre de eventos e sobrevida global em crianças e adolescentes com LLA.

3.2.2 Objetivos específicos

- Avaliar o estado nutricional do momento do diagnóstico, do final da terapia de indução da remissão da LLA e do final do tratamento.
- Associar o estado nutricional à sobrevida livre de eventos e sobrevida global;

- Associar o estado nutricional com sobrevida e recaída em quatro anos de seguimento.

3.3 Métodos

3.3.1 Sujeitos do estudo

Este foi um estudo de coorte retrospectivo utilizando dados secundários de pacientes de 1 a 18 anos com diagnóstico de LLA, que foram acompanhadas no Hospital da Criança de Brasília José Alencar, entre janeiro de 2012 e janeiro de 2020. Foram excluídos pacientes com leucemia do infante, leucemia aguda de linhagem ambígua, leucemia do cromossomo Filadélfia, LLA de células T, síndrome de Down e encefalopatia crônica não progressiva. Também foram excluídos aqueles sem dados de peso e altura ao diagnóstico de LLA, que abandonaram o tratamento, faleceram antes da primeira indução da remissão ou foram transferidos para outro hospital. O estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Faculdade de Ciências da Saúde da Universidade de Brasília (protocolo número 04495418.9.0000.5553).

3.3.2 Coleta de dados

Foram coletados dados do momento do diagnóstico, do período de tratamento e de seguimento pós tratamento. As variáveis coletadas foram: idade ao diagnóstico; sexo; contagem inicial de glóbulos brancos; doença do sistema nervoso central; protocolo de tratamento quimioterápico; classificação de risco da doença; dados antropométricos antes do tratamento, após a indução da remissão e ao final do tratamento (peso, altura); sobrevida livre de eventos (falha na indução da remissão, recidiva, malignidade secundária ou morte); número de internações por neutropenia febril; radioterapia e sobrevida global.

Os pacientes foram tratados com os protocolos do Grupo Europeu Berlim-Frankfurt-Munique (BFM) (25) e do Grupo Brasileiro para o Tratamento da Leucemia Infantil (GBTLI) (26). Nesses protocolos, características clínicas e laboratoriais são utilizadas para estratificar os pacientes de acordo com o risco de recidiva. Os pacientes foram estratificados em três grupos de risco diferentes

(baixo risco, risco intermediário e alto risco), com base em seus riscos estimados de recaída.

Para análise dos dados o estado nutricional foi categorizado em baixo peso, peso normal (risco de sobrepeso e eutrófico) e excesso de peso (sobrepeso e obesidade). Utilizou-se os indicadores antropométricos Peso/Idade e IMC/idade para as crianças menores de 5 anos e IMC/I para crianças maiores de 5 anos de idade e adolescentes, segundo sexo, tomando-se como base o padrão de referência da Organização Mundial de Saúde (27) para classificação do estado nutricional. Os resultados foram expressos em escores-z. O IMC, estado nutricional e escore-z do IMC/I foram calculados utilizando o software da Organização Mundial da Saúde (OMS) Anthro versão 3.2.2 (menores de 5 anos) e AnthroPlus versão 1.0.4 (5 a 18 anos).

3.3.3 Análise estatística

As variáveis contínuas foram apresentadas como mediana e intervalo interquartil (IQR), por não apresentarem distribuição normal, e as variáveis categóricas foram apresentadas como frequências. Os dados demográficos e clínicos de pacientes sem sobrepeso/obesas e com sobrepeso/obesidade foram comparados por meio dos testes Mann-Whitney, exato de Fisher ou qui-quadrado. O escore- z de IMC/I no diagnóstico, pós-indução da remissão e final do tratamento foram comparados por análise de variância seguida pelo teste de comparação múltipla de Tukey. O escore- z de IMC /I em cada ponto de tempo foi comparado de acordo com sexo, idade no diagnóstico de LLA e regime de quimioterapia usando teste t não pareado.

A análise de regressão linear múltipla foi usada para avaliar a associação entre variáveis demográficas e clínicas no escore- z do IMC em 1 mês (final da indução da remissão) e 2 anos (final do tratamento) após o diagnóstico de LLA.

Para examinar o impacto da categoria de peso e outros preditores na sobrevida livre de eventos e sobrevida global, usamos modelos de regressão de Cox ajustados para tempo de recidiva da doença ou ocorrência de morte associada à categoria de IMC no diagnóstico (abaixo do peso, peso normal ou sobrepeso/obesidade) ajustados para dados demográficos e covariáveis clínicas usando a razão de risco como medida de efeito. O tempo (em meses) para a

ocorrência de recidiva da doença ou óbito foi considerado a variável dependente. A categoria de IMC foi considerada a variável independente e as covariáveis selecionadas como possíveis confundidoras foram sexo, idade (< 10 anos, ≥ 10 anos), estratificação de risco da doença (baixo, intermediário, alto), protocolo de quimioterapia (BFM, GBTLI), contagem de glóbulos brancos (< 10.000; 10.000 a 49.000; 50.000 a 99.999, > 100.000) e doença do SNC (negativo, positivo). A análise foi realizada em duas etapas. Primeiramente, modelos de regressão de Cox simples foram ajustados para cada covariável, e aqueles associados à variável dependente com nível de significância < 0,25 foram incluídos na análise de regressão múltipla de Cox (28). Posteriormente, foram feitos ajustes para essas variáveis e aquelas associadas à variável dependente com nível de significância < 0,05 permaneceram no modelo final. Por fim, foi incluída a categoria IMC (variável independente de interesse) para verificar seu grau de associação com tempo de recaída ou tempo de óbito após ajuste para possíveis fatores de confusão. As razões de risco (HR) e seus respectivos intervalos de confiança de 95% (IC 95%) foram calculados.

A multicolinearidade entre as variáveis independentes foi avaliada. Um indicador de tolerância > 0,60 foi considerado como limite para a presença de multicolinearidade (29). A significância foi considerada em valores de $p < 0,05$. As análises foram realizadas no software SAS, versão 9.4.

3.4 Resultados

Um total de 315 crianças e adolescentes foram diagnosticadas com LLA durante o período avaliado e, após a exclusão de pacientes inelegíveis, 208 compuseram a coorte final (Figura 1).

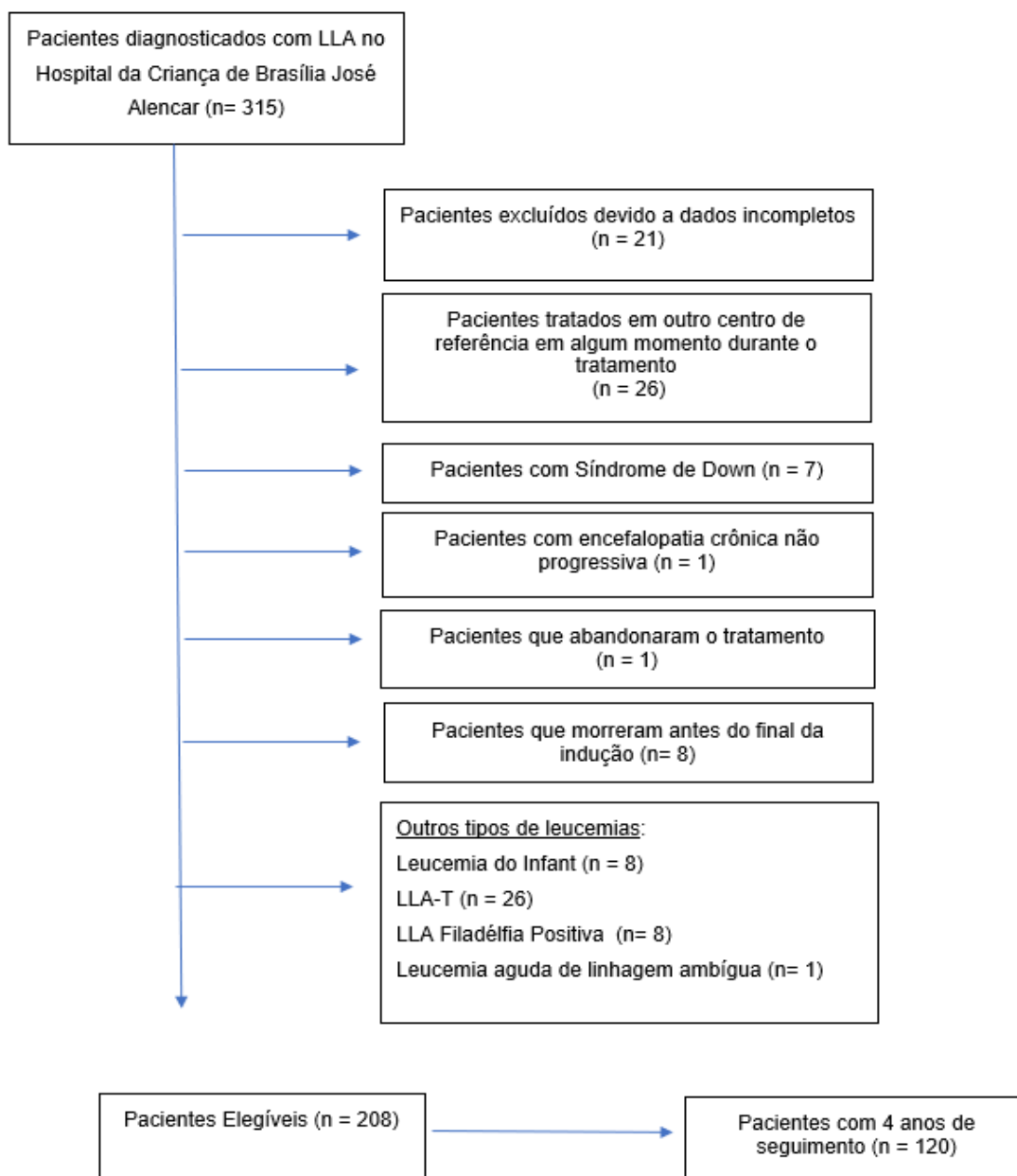


Figura 1. Fluxo de elegibilidade dos pacientes.

As características demográficas, clínicas e relacionadas ao tratamento são apresentadas na Tabela 1. A idade mediana ao diagnóstico de LLA foi de $4,75 \pm 4$ anos e houve discreta preponderância do sexo masculino (57%) ($n = 119$). A maioria dos pacientes incluídos foi tratada de acordo com o protocolo GBTLI (69%), classificados como risco intermediário (42%) ou de alto risco (39%) e não tinha doença no SNC (96%). Apenas 7% dos participantes estavam acima do peso no momento do diagnóstico. As crianças/adolescentes com excesso de peso eram significativamente mais velhas ao diagnóstico (Tabela 1).

Não foram encontradas diferenças significativas em sexo, doença do SNC, estratificação de risco, contagem de glóbulos brancos no diagnóstico ou protocolo de quimioterapia entre os dois grupos de IMC.

Tabela 1 - Características clínicas e demográficas dos participantes no momento do diagnóstico.

Características	Estado nutricional ao diagnóstico			p-valor
	Todos (n = 208)	Sobrepeso/ obesidade ausente (n = 193)	Sobrepeso/ obesidade presente (n = 15)	
Sexo (%)				0,7911*
Feminino	43	42,5	46,7	
Masculino	57	57,5	53,3	
Idade ao diagnóstico – anos (mediana, IQR)	4,75 (3-7,8)	2,8 (1,9-4,8)	4,6 (3-8,2)	0,0041**
< 10 anos (%)	80	81,3	60	
≥ 10 anos (%)	20	18,7	40	
Classificação do estado nutricional (%)				
Baixo peso (< -2)	7			
Eutrofia (-1.9 to 0.9)	86			
Sobrepeso (2 to 2.9)	4			
Obesidade (≥ 3)	3			
Doença em SNC (%)	4	4,2	0	0,8931*
Estratificação de risco (%)				
Baixo	19	19,2	20	
Intermediário	42	41,5	46,7	
Alto	39	39,3	33,3	
Protocolo de Quimioterapia (%)				> 0,9999*
BMF-95	31	69	66,6	
GBTLI-93	69	31	33,4	
Contagem de glóbulos brancos no diagnóstico (x 10⁹/L)	Mediana e IRQ	Mediana e IRQ	Mediana e IRQ	
< 10	52,8	52,8	46,6	0,8608*
10-49.9	30	29	40	
50-99.9	8,2	8,8	6,7	
≥ 100	9	9,3	6,7	

* Teste exato de Fisher ou qui-quadrado

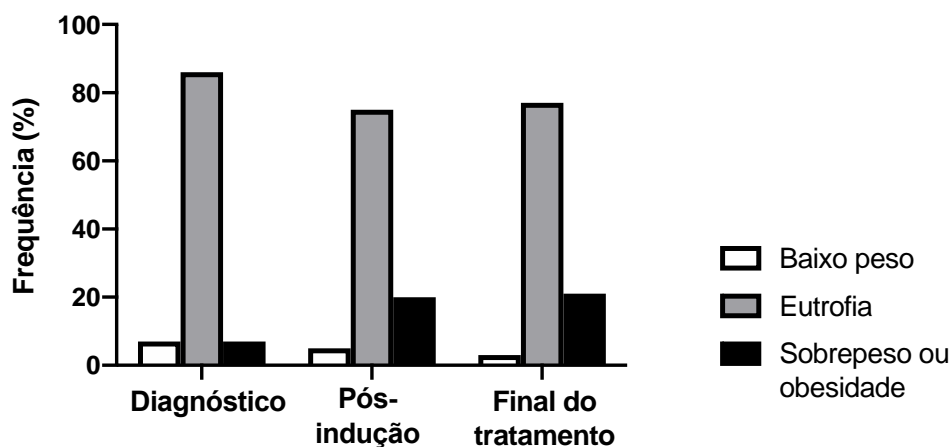
** Teste de Mann-Whitney

BFM: European Group Berlin-Frankfurt-Munich protocol; IMC: índice de massa corporal; GBTLI: Brazilian Group for the Treatment of Childhood Leukemia; IQR: intervalo interquartil

3.4.1 Trajetória do índice de massa corporal desde o diagnóstico até a conclusão do tratamento

A maioria das crianças/adolescentes incluídos tinha peso normal ao diagnóstico (85,6%). Apenas 7,2% eram obesos e 7,2% estavam abaixo do peso. Após a terapia de indução da remissão, houve aumento significativo na frequência de sobrepeso/obesidade (19,7%), que persistiu ao final do tratamento, afetando 20,8% dos pacientes, conforme mostra a Figura 2A. Assim, a trajetória do escore- z do IMC/I desde o diagnóstico até o final do tratamento, aos 24 meses, indicou um aumento significativo após a terapia de indução da remissão (1 mês), que persistiu no final do tratamento (Figura 2B). A trajetória do escore z do IMC/I foi semelhante ao comparar meninos com meninas (Figura 2C) e os protocolos de quimioterapia BFM e GBTLI (Figura 2D). No entanto, eles foram significativamente diferentes ao comparar pacientes com diagnóstico de LLA antes e após os 10 anos de idade. As crianças diagnosticadas antes dos 10 anos ganharam peso significativamente após a terapia de indução da remissão, que persistiu ao final do tratamento. Por outro lado, as crianças adolescentes diagnosticados com idade igual ou superior a 10 anos apresentaram diminuição não significativa no escore-z do IMC/I após a indução da remissão e recuperação do peso após o término da terapia (Figura 2E).

A



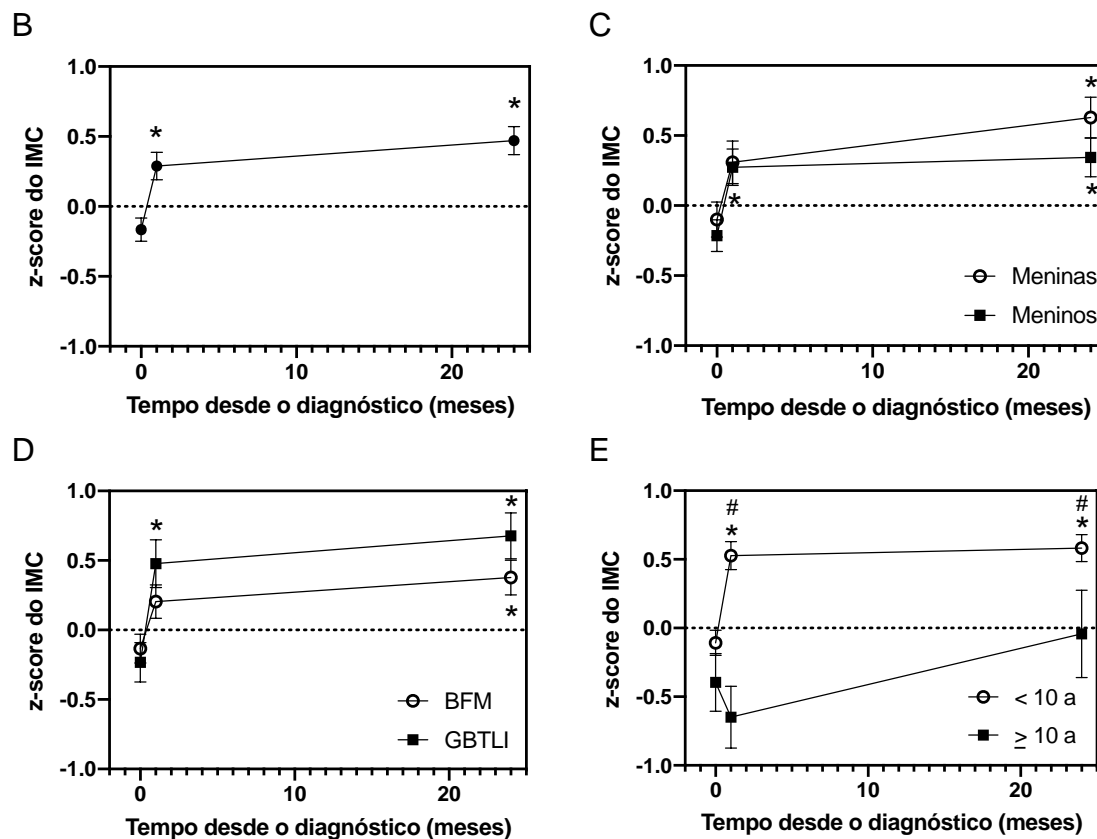


Figura 2 - Trajetória do escore z do índice de massa corporal de crianças e adolescentes com leucemia linfoblástica aguda desde o diagnóstico até o final do tratamento. (A) Estado nutricional por categoria de índice de massa corporal ao diagnóstico (n = 208), pós-indução (n = 208) e final do tratamento (n = 135). (B) Trajetória do escore z do índice de massa corporal de todas as crianças e adolescentes incluídos (n = 208 no diagnóstico, n = 208 em 1 mês e n = 135 em 24 meses) e de acordo com (C) sexo (n = 89 meninas e 119 meninos ao diagnóstico e 1 mês, e n = 60 meninas e 75 meninos aos 24 meses), (D) regime de tratamento (BFM vs GBTLI) e (E) idade ao diagnóstico (n = 166 < 10 anos e 42 > 10 anos em diagnóstico e 1 mês, e n = 111 < 10 anos e 24 > 10 anos aos 24 meses). * p < 0,05 vs escore z ao diagnóstico, pela análise de variância seguida do teste de comparação múltipla de Tukey

p < 0,05 pelo teste t não pareado (meninos vs meninas ou idade ao diagnóstico < 10 anos vs > 10 anos).

Dados apresentados como média \pm erro padrão da média.

Utilizou-se um modelo de regressão multivariável para investigar os preditores do z-score de IMC/I pós-indução da remissão e no final do tratamento. Observou-se que o sexo, a idade ao diagnóstico, o escore-z de IMC/I no diagnóstico, a contagem de glóbulos brancos no diagnóstico, a estratificação de risco e o protocolo de quimioterapia explicaram 55,2% da variação no escore-z de IMC/I pós-indução da remissão. A idade ao diagnóstico, o escore-z do IMC/I ao diagnóstico e o protocolo de quimioterapia foram preditores significativos do escore-z do IMC/I, de modo que para cada aumento de 1 mês na idade ao diagnóstico e aumento de 1 unidade no escore-z do IMC no diagnóstico, o escore-

z do IMC/I pós-indução da remissão diminuiu 0,008 e aumentou 0,706, respectivamente.

O tratamento com protocolo BFM foi associado a uma diminuição do escore z do IMC/I pós-indução da remissão em 0,416 (Tabela 2). As mesmas variáveis explicaram 36,6% da variação do escore-z do IMC/I ao final da terapia. O único preditor significativo do escore-z do IMC/I neste momento foi o escore- z do IMC no diagnóstico, de modo que para cada aumento de 1 unidade do escore- z do IMC no diagnóstico, o escore-z do IMC/I ao final da terapia aumentou 0,374 (Tabela 2).

Tabela 2 - Associação entre fatores demográficos e clínicos e o escore- z do IMC/I após a terapia de indução da remissão da LLA (1 mês) e ao final do tratamento (24 meses).

	Escore-z IMC/I pós- indução (n = 208)		Escore-z IMC/I pós o término do tratamento (n = 135)	
	β (95% IC)	p-valor	β (95% IC)	p-valor
Sexo				
Feminino	Ref		Ref	
Masculino	0,127 (-0,145 a 0,399)	0,357	-0,185 (-0,526 a 0,155)	0,283
Idade ao diagnóstico (meses)	-0,008 (-0,011 a 0,005)	< 0,001	-0,003 (-0,007 a 0,001)	0,209
Protocolo de quimioterapia				
GBTLI	Ref		Ref	
BFM	-0,416 (-0,763 a - 0,069)	0,019	-0,151 (-0,633 a 0,331)	0,536
Contagem de Glóbulos brancos ao diagnóstico	-0,001 (-0,002 a 0,001)	0,437	0,000 (-0,001 a 0,002)	0,547
Estratificação de risco				
Baixo risco	Ref		Ref	
Risco intermediário	-0,103 (-0,532 a 0,326)	0,636	0,415 (-0,214 a 1,044)	0,194
Alto risco	0,117 (-0,274 a 0,508)	0,557	-0,173 (-0,674 a 0,329)	0,497
IMC escore-z no diagnóstico	0,706 (0,594 a 0,819)	< 0,001	0,374 (-0,007 a 0,001)	< 0,001

95%IC: 95% Intervalo de confiança; BFM: European Group Berlin-Frankfurt-Munich protocol; IMC: Índice de massa corporal; GBTLI: Brazilian Group for the Treatment of Childhood Leukemia;

3.4.2 Associação entre estado nutricional, sobrevida livre de eventos e sobrevida global.

Avaliou-se a associação entre estado nutricional e o prognóstico em 120 pacientes que faleceram ou completaram o acompanhamento até 4 anos após o tratamento inicial. A análise univariada indicou que nenhuma das variáveis demográficas, clínicas e relacionadas ao tratamento foram associadas ao risco de pior sobrevida livre de evento em 4 anos de seguimento (Tabela 3). A análise de regressão múltipla de Cox, incluindo as covariáveis idade ao diagnóstico, doença do SNC e contagem de glóbulos no diagnóstico, indicou que o estado nutricional avaliado pelo IMC não estava associado ao risco de pior sobrevida livre de evento em 4 anos (Tabela 3). No entanto, idade igual ou superior a 5 anos ao diagnóstico (versus menos de 5 anos) e doença do SNC aumentaram em 2,23 e 6,50 vezes, respectivamente, o risco de pior sobrevida livre de evento aos 4 anos (Tabela 3).

A análise univariada indicou que idade de 5 anos ou mais ao diagnóstico (versus menos de 5 anos), tratamento com BFM (versus protocolo GBTLI) e contagem de glóbulos brancos ao diagnóstico entre 10.000 e 49.000 (versus $< 10.000 \times 10^9/L$) foram significativamente associados com o risco de pior sobrevida global em 4 anos de seguimento (Tabela 3). A análise de regressão múltipla de Cox, incluindo as covariáveis idade ao diagnóstico, protocolo de quimioterapia, doença do SNC e contagem de glóbulos brancos no diagnóstico, indicou que o estado nutricional avaliado pelo IMC não foi associado ao risco de pior sobrevida global em 4 anos (Tabela 3). No entanto, idade igual ou superior a 5 anos ao diagnóstico (versus menos de 5 anos) e tratamento com BFM (versus protocolo GBTLI) aumentaram em 2,24 e 2,11 vezes, respectivamente, o risco de pior sobrevida global em 4 anos (Tabela 3).

Tabela 3 - Regressão logística multivariada para sobrevida global e sobrevida livre de eventos em 4 anos de acompanhamento (n = 120).

	Sobrevida Global				Sobrevida Livre de eventos				
	Análise Univariada		Análise Multivariada*		Análise Univariada		Análise Multivariada*		
	HR (IC 95 %)	p-valor	HR (IC 95 %)	p-valor	HR (IC 95 %)	p-valor	HR (IC 95 %)	p-valor	
Sexo		0,8743							
Feminino	1	-			1				
Masculino	1,06 (0,52; 2,14)	0,8743			1,09 (0,53; 2,27)	0,8126			
Idade									
< 5 anos	1		1		1		1		
≥ 5 anos	2,63 (1,21; 5,72)	0,0145	2,24 (1,00; 5,00)	0,0486	2,01 (0,95; 4,28)	0,0688	2,23 (1,00; 5,02)	0,0426	
Protocolo de quimioterapia									
BFM	2,47 (1,16; 5,26)	0,0184	2,11 (1,00; 4,55)	0,0461	1,48 (0,70; 3,12)	0,3003			
GBTLI	1	-	1		1				
Estratificação de risco									
Alto	2,06 (0,70; 6,04)	0,1859			2,17 (0,73; 6,45)	0,1618			
Baixo	1	-			1				
Intermediário	1,81 (0,53; 6,18)	0,3447			2,16 (0,62; 7,53)	0,2252			
Contagem de glóbulos brancos ao diagnóstico (x 10⁹/L)		0,0759							
< 10,000	1	-			1				
10,000 - 49,999	2,58 (1,15; 5,77)	0,0208			2,02 (0,82; 4,99)	0,1259			
50,000 - 99,999	0,87 (0,19; 3,94)	0,6809			2,50 (0,85; 7,33)	0,0939			
≥ 100,000	2,43 (0,84; 7,02)	0,0992			2,93 (1,00; 8,57)	0,0502			
Doença no SNC									
Negativa	1	-			1				
Positiva	2,57 (0,61; 10,80)	0,1962			4,16 (0,99; 17,61)	0,0525	6,50 (1,42; 29,71)	0,0159	
Classificação do estado nutricional IMC/I									
Magreza	1,13 (0,27; 4,76)	0,8713	1,03 (0,24; 4,36)	0,9672	1,13 (0,26; 4,80)	0,8698	1,09 (0,25; 4,70)	0,9035	
Eutrofia	1		1		1		1		
Sobrepeso/Obesidade	1,44 (0,50; 4,14)	0,4987	1,09 (0,37; 3,20)	0,8730	1,62 (0,56; 4,71)	0,3706	1,31 (0,44; 3,93)	0,6293	

* 95%IC: 95% intervalo de confiança; BFM: European Group Berlin-Frankfurt-Munich protocol; IMC: índice de massa corporal; GBTLI: Grupo Brasileiro de Tratamento da Leucemia Infantil; HR: hazard ratio.

3.5 Discussão

Este estudo retrospectivo de uma coorte de pacientes pediátricos com LLA demonstrou que o aumento de peso é comum durante a terapia e ao final do tratamento e que está associado ao IMC ao diagnóstico, idade e protocolo de quimioterapia. Esta observação tem implicações clínicas potenciais para monitorar e intervir no ganho de peso durante o tratamento da doença. Além disso, não foram encontradas associações entre o estado nutricional ao diagnóstico e os desfechos clínicos.

Nossos resultados são consistentes com estudos anteriores da população pediátrica com LLA demonstrando aumentos no IMC durante e ao final do tratamento (21, 24, 29). O ganho de peso em crianças com LLA tem sido atribuído a vários fatores, em particular, a exposição prolongada a corticosteróides que tem sido associada ao aumento da ingestão de energia, estimulação do acúmulo de lipídios celulares pela indução da diferenciação de pré-adipócitos em adipócitos e aumento da resistência à insulina (21, 30-33).

Outros agentes quimioterápicos, como antraciclinas e vincristina, também podem contribuir para a alteração do estado nutricional afetando o gasto energético ao interferir na força cardiovascular ou muscular (34, 35).

Além dos efeitos dos agentes quimioterápicos, os pacientes pediátricos com LLA apresentam hábitos alimentares não saudáveis associados à inatividade física e apresentam dificuldade em reverter esses hábitos após o tratamento, contribuindo para o ganho de peso nessa população (36-38).

Neste estudo, o escore-z do IMC/I ao diagnóstico foi associado ao sobrepeso/obesidade ao final do tratamento. O mesmo resultado foi observado por Zhang et al. (2014) que verificaram que pacientes com sobrepeso/obesidade ao diagnóstico tinham mais chances de apresentar sobrepeso/obesidade ao final de tratamento em relação aqueles que estavam abaixo do peso ou tinham peso saudável ao diagnóstico (39). Da mesma forma, resultados semelhantes já foram relatados na literatura (22, 40).

Pacientes com idade de 1 a 10 anos ao diagnóstico apresentaram escore-z de IMC/I maiores em comparação com pacientes com idade superior a 10 anos ao diagnóstico, mas observou-se que crianças mais jovens ganharam mais peso na fase de indução da remissão e mantiveram até o final do tratamento. Os mais

velhos apresentaram redução nos escores- z do IMC/I na indução da remissão, mas maior ganho de peso durante e até o final do tratamento. Alguns estudos demonstraram associação entre idade ao diagnóstico e risco aumentado de obesidade (40-43), embora outros estudos não tenham observado relação entre as variáveis (44-47). Uma metanálise sobre obesidade em sobreviventes pediátricos de LLA não encontrou associação entre idade ao diagnóstico e obesidade (24).

Além das variáveis escore-z de IMC/I e idade ao diagnóstico, também foi avaliado o protocolo de quimioterapia utilizado para cada paciente por meio de análise de regressão linear. Observou-se que os pacientes submetidos ao BFM apresentaram redução nos escores- z do IMC/I após a indução da remissão quando comparados aos pacientes submetidos ao protocolo GBTLI. Estudos recentes não encontraram diferenças no ganho de peso em pacientes submetidos a diferentes protocolos de quimioterapia.(19, 48).

O protocolo quimioterápico também foi associado a piores desfechos. O protocolo BFM apresentou maior risco de óbito quando comparado ao GBTLI. No protocolo BFM, os quimioterápicos são administrados em maior quantidade e de forma mais intensa na fase de indução da remissão, refletindo em maior toxicidade. Além disso, durante a fase de manutenção, os pacientes submetidos ao protocolo quimioterápico BFM recebem mais glicocorticóide (49).

Assim como em outros estudos publicados (50-53), o presente estudo não encontrou evidências estatísticas para apoiar a hipótese inicial de que o excesso de peso ao diagnóstico levará a uma diminuição da sobrevida livre de evento e sobrevida global em pacientes tratados para LLA infantil. Apesar disso, existem revisões sistemáticas e metanálises (52, 54) que demonstram que o excesso de peso ao diagnóstico está associado a piores desfechos em pacientes pediátricos com LLA. Além disso, existem estudos *in vitro* que demonstram uma série de mecanismos plausíveis pelos quais o sobrepeso e a obesidade podem aumentar o risco de recaída (12, 14, 15).

As razões para a inconsistência nas conclusões entre os estudos que abordam a questão do impacto do excesso de peso a piores prognósticos na LLA infantil não são totalmente claras. É possível que a falta de associação no presente trabalho possa ser atribuída, em parte, ao tamanho amostral relativamente pequeno de 120 indivíduos e ao pequeno número de pacientes com

sobrepeso/obesidade na população estudada. Será importante para estudos futuros confirmar se essa falha em alcançar significância estatística entre obesidade e piores prognósticos persiste em coortes maiores com maior tempo de acompanhamento. Isso não foi possível neste estudo devido ao fato de o centro estudado ter pouco tempo de existência (10 anos).

Outro ponto importante a ser destacado é que o presente estudo encontrou baixa prevalência de excesso de peso entre as crianças e adolescentes com LLA. Apesar de coincidir com a prevalência de excesso de peso na população brasileira (55), o percentual de crianças com excesso de peso é inferior ao encontrado em estudos realizados em outros países (52).

Este estudo apresenta algumas limitações e considerações para estudos futuros devem ser feitas. Em primeiro lugar, a análise do escore-z do IMC/I também não considera a influência de algumas variáveis que podem afetar o peso das crianças, incluindo genética, dieta, atividade física e fatores psicológicos (56). Embora este estudo tenha um número significativo de pacientes desde o diagnóstico até o final do tratamento, ele é limitado em pacientes que ainda não haviam atingido 4 anos do diagnóstico no momento da coleta de dados. Estudos longitudinais são necessários para investigar melhor os resultados a longo prazo para esta coorte de pacientes. Isso é importante para melhorar a compreensão atual da etiologia das mudanças do estado nutricional das crianças e adolescentes, que ocorrem durante e após o tratamento.

Dado que aproximadamente 90% das crianças e adolescentes tratados para LLA serão curados (17), os resultados desse trabalho têm implicações importantes para os cuidados a longo prazo de sobreviventes da LLA, visto que o sobrepeso ou obesidade na infância têm consequências importantes e evidências sugerem que crianças com sobrepeso ou obesidade permanecem nessa condição na vida adulta (57). A longo prazo, o excesso de peso aumenta o risco de desenvolver doenças cardiovasculares, diabetes, alguns tipos de câncer e distúrbios musculoesqueléticos na idade adulta, podendo levar à incapacidade e morte prematura (58-60).

3.6 Conclusão

Em conclusão, este estudo sugere que pacientes pediátricos com LLA

correm o risco de se tornarem obesos ou com sobrepeso no início do tratamento, e o aumento do peso provavelmente ocorrerá até o final do tratamento. Tais resultados demonstram a necessidade de avaliar e realizar intervenções nutricionais em todas as fases do tratamento, principalmente para pacientes com sobrepeso ou obesidade ao diagnóstico, na tentativa de prevenir o excesso de peso mais precocemente possível.

3.7 Referências bibliográficas

1. World Health Organization (WHO). Obesity and overweight <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/obesity-and-overweight>: WORLD HEALTH ORGANIZATION; 2018
2. Calle EE, Rodriguez C, Walker-Thurmond K, Thun MJ. Overweight, obesity, and mortality from cancer in a prospectively studied cohort of U.S. adults. *N Engl J Med.* 2003;348(17):1625-38.
3. McTiernan A. Obesity and cancer: the risks, science, and potential management strategies. *Oncology (Williston Park).* 2005;19(7):871-81; discussion 81-2, 85-6.
4. Ross JA, Parker E, Blair CK, Cerhan JR, Folsom AR. Body mass index and risk of leukemia in older women. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2004;13(11 Pt 1):1810-3.
5. Larsson SC, Wolk A. Overweight and obesity and incidence of leukemia: a meta-analysis of cohort studies. *Int J Cancer.* 2008;122(6):1418-21.
6. Nieman KM, Romero IL, Van Houten B, Lengyel E. Adipose tissue and adipocytes support tumorigenesis and metastasis. *Biochim Biophys Acta.* 2013;1831(10):1533-41.
7. Ward E, DeSantis C, Robbins A, Kohler B, Jemal A. Childhood and adolescent cancer statistics, 2014. *CA Cancer J Clin.* 2014;64(2):83-103.
8. Butturini AM, Dorey FJ, Lange BJ, Henry DW, Gaynon PS, Fu C, et al. Obesity and outcome in pediatric acute lymphoblastic leukemia. *Journal of Clinical Oncology.* 2007;25(15):2063-9.
9. Gelelete CB, Pereira SH, Azevedo AMB, Thiago LS, Mundim M, Land MGP, et al. Overweight as a Prognostic Factor in Children With Acute Lymphoblastic Leukemia. *Obesity.* 2011;19(9):1908-11.
10. Ethier MC, Alexander S, Abla O, Green G, Lam R, Sung L. Association between obesity at diagnosis and weight change during induction and survival in pediatric acute lymphoblastic leukemia. *Leukemia & Lymphoma.* 2012;53(9):1677-81.

11. Orgel E, Sposto R, Malvar J, Seibel NL, Ladas E, Gaynon PS, et al. Impact on Survival and Toxicity by Duration of Weight Extremes During Treatment for Pediatric Acute Lymphoblastic Leukemia: A Report From the Children's Oncology Group. *Journal of Clinical Oncology*. 2014;32(13):1331-+.
12. Pramanik R, Sheng X, Ichihara B, Heisterkamp N, Mittelman SD. Adipose tissue attracts and protects acute lymphoblastic leukemia cells from chemotherapy. *Leuk Res*. 2013;37(5):503-9.
13. Sheng X, Parmentier JH, Tucci J, Pei H, Cortez-Toledo O, Dieli-Conwright CM, et al. Adipocytes Sequester and Metabolize the Chemotherapeutic Daunorubicin. *Mol Cancer Res*. 2017;15(12):1704-13.
14. Behan JW, Yun JP, Proektor MP, Ehsanipour EA, Arutyunyan A, Moses AS, et al. Adipocytes impair leukemia treatment in mice. *Cancer Res*. 2009;69(19):7867-74.
15. Samimi A, Ghanavat M, Shahrabi S, Azizidoost S, Saki N. Role of bone marrow adipocytes in leukemia and chemotherapy challenges. *Cell Mol Life Sci*. 2019;76(13):2489-97.
16. Amankwah EK, Saenz AM, Hale GA, Brown PA. Association between body mass index at diagnosis and pediatric leukemia mortality and relapse: a systematic review and meta-analysis. *Leuk Lymphoma*. 2016;57(5):1140-8.
17. Hunger SP, Lu X, Devidas M, Camitta BM, Gaynon PS, Winick NJ, et al. Improved survival for children and adolescents with acute lymphoblastic leukemia between 1990 and 2005: a report from the children's oncology group. *J Clin Oncol*. 2012;30(14):1663-9.
18. Hudson MM, Ness KK, Gurney JG, Mulrooney DA, Chemaitilly W, Krull KR, et al. Clinical ascertainment of health outcomes among adults treated for childhood cancer. *JAMA*. 2013;309(22):2371-81.
19. Touyz LM, Cohen J, Neville KA, Wakefield CE, Garnett SP, Mallitt KA, et al. Changes in body mass index in long-term survivors of childhood acute lymphoblastic leukemia treated without cranial radiation and with reduced glucocorticoid therapy. *Pediatr Blood Cancer*. 2017;64(4).
20. Zhang FF, Parsons SK. Obesity in Childhood Cancer Survivors: Call for Early Weight Management. *Adv Nutr*. 2015;6(5):611-9.
21. Browne EK, Zhou Y, Chemaitilly W, Panetta JC, Ness KK, Kaste SC, et al. Changes in body mass index, height, and weight in children during and after therapy for acute lymphoblastic leukemia. *Cancer*. 2018;124(21):4248-59.
22. Esbenshade AJ, Simmons JH, Koyama T, Koehler E, Whitlock JA, Friedman DL. Body mass index and blood pressure changes over the course of treatment of pediatric acute lymphoblastic leukemia. *Pediatr Blood Cancer*. 2011;56(3):372-8.

23. Esbenshade AJ, Simmons JH, Koyama T, Lindell RB, Friedman DL. Obesity and insulin resistance in pediatric acute lymphoblastic leukemia worsens during maintenance therapy. *Pediatr Blood Cancer*. 2013;60(8):1287-91.
24. Zhang FF, Kelly MJ, Saltzman E, Must A, Roberts SB, Parsons SK. Obesity in pediatric ALL survivors: a meta-analysis. *Pediatrics*. 2014;133(3):e704-15.
25. Brasil. Instituto Nacional do Câncer (INCA). BMdSINdCJAGdS. Condutas do INCA. Leucemia Agudas na Infância e na Adolescência. *Revista Brasileira de Cancerologia [Internet]*. 2001; 47:[245-57 pp.].
26. Cazé MO, Bueno D, dos Santos MEF. Estudo referencial de um protocolo quimioterápico para leucemia linfocítica aguda infantil. *Revista Hospital das Clínicas de Porto Alegre [Internet]*. 2010; 30:[5-12 pp.].
27. World Health Organization (WHO). In: WHO, editor. *Child Growth Standards: Length/ Height-for-Age, Weight-for-Age, Weight-for-Length, Weight-for-Height and Body Mass Index-for-Age Methods and Development*. Geneva2006.
28. Hosmer DW, Lemeshow S. *Applied Logistic Regression*. New York: Wiley 1989.
29. Zhang FF, Liu S, Chung M, Kelly MJ. Growth patterns during and after treatment in patients with pediatric ALL: A meta-analysis. *Pediatr Blood Cancer*. 2015;62(8):1452-60.
30. Jansen H, Postma A, Stolk RP, Kamps WA. Acute lymphoblastic leukemia and obesity: increased energy intake or decreased physical activity? *Support Care Cancer*. 2009;17(1):103-6.
31. Reilly JJ, Brougham M, Montgomery C, Richardson F, Kelly A, Gibson BE. Effect of glucocorticoid therapy on energy intake in children treated for acute lymphoblastic leukemia. *J Clin Endocrinol Metab*. 2001;86(8):3742-5.
32. Oeffinger KC, Adams-Huet B, Victor RG, Church TS, Snell PG, Dunn AL, et al. Insulin resistance and risk factors for cardiovascular disease in young adult survivors of childhood acute lymphoblastic leukemia. *J Clin Oncol*. 2009;27(22):3698-704.
33. Galitzky J, Bouloumié A. Human visceral-fat-specific glucocorticoid tuning of adipogenesis. *Cell Metab*. 2013;18(1):3-5.
34. Ness KK, DeLany JP, Kaste SC, Mulrooney DA, Pui CH, Chemaitilly W, et al. Energy balance and fitness in adult survivors of childhood acute lymphoblastic leukemia. *Blood*. 2015;125(22):3411-9.
35. Ness KK, Leisenring WM, Huang S, Hudson MM, Gurney JG, Whelan K, et al. Predictors of inactive lifestyle among adult survivors of childhood cancer: a report from the Childhood Cancer Survivor Study. *Cancer*. 2009;115(9):1984-94.

36. Arroyave WD, Clipp EC, Miller PE, Jones LW, Ward DS, Bonner MJ, et al. Childhood cancer survivors' perceived barriers to improving exercise and dietary behaviors. *Oncol Nurs Forum*. 2008;35(1):121-30.
37. Florin TA, Fryer GE, Miyoshi T, Weitzman M, Mertens AC, Hudson MM, et al. Physical inactivity in adult survivors of childhood acute lymphoblastic leukemia: a report from the childhood cancer survivor study. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2007;16(7):1356-63.
38. Stern M, Lamanna J, Russell C, Ewing L, Thompson A, Trapp S, et al. Adaptation of an obesity intervention program for pediatric cancer survivors (NOURISH-T). *Clinical Practice in Pediatric Psychology*. 2013;1(3):264-75.
39. Zhang FF, Rodday AM, Kelly MJ, Must A, MacPherson C, Roberts SB, et al. Predictors of being overweight or obese in survivors of pediatric acute lymphoblastic leukemia (ALL). *Pediatr Blood Cancer*. 2014;61(7):1263-9.
40. Razzouk BI, Rose SR, Hongeng S, Wallace D, Smeltzer MP, Zacher M, et al. Obesity in survivors of childhood acute lymphoblastic leukemia and lymphoma. *J Clin Oncol*. 2007;25(10):1183-9.
41. Baillargeon J, Langevin AM, Lewis M, Estrada J, Grady JJ, Mullins J, et al. Demographic correlates of body size changes in children undergoing treatment for acute lymphoblastic leukemia. *Pediatr Blood Cancer*. 2007;49(6):793-6.
42. Reilly JJ, Ventham JC, Newell J, Aitchison T, Wallace WH, Gibson BE. Risk factors for excess weight gain in children treated for acute lymphoblastic leukaemia. *Int J Obes Relat Metab Disord*. 2000;24(11):1537-41.
43. Withycombe JS, Post-White JE, Meza JL, Hawks RG, Smith LM, Sacks N, et al. Weight patterns in children with higher risk ALL: A report from the Children's Oncology Group (COG) for CCG 1961. *Pediatr Blood Cancer*. 2009;53(7):1249-54.
44. Asner S, Ammann RA, Ozsahin H, Beck-Popovic M, von der Weid NX. Obesity in long-term survivors of childhood acute lymphoblastic leukemia. *Pediatr Blood Cancer*. 2008;51(1):118-22.
45. Chow EJ, Pihoker C, Hunt K, Wilkinson K, Friedman DL. Obesity and hypertension among children after treatment for acute lymphoblastic leukemia. *Cancer*. 2007;110(10):2313-20.
46. Nathan PC, Jovcevska V, Ness KK, Mammone D'Agostino N, Staneland P, Urbach SL, et al. The prevalence of overweight and obesity in pediatric survivors of cancer. *J Pediatr*. 2006;149(4):518-25.
47. Sklar CA, Mertens AC, Walter A, Mitchell D, Nesbit ME, O'Leary M, et al. Changes in body mass index and prevalence of overweight in survivors of childhood acute lymphoblastic leukemia: role of cranial irradiation. *Med Pediatr Oncol*. 2000;35(2):91-5.

48. Foster KL, Kern KD, Chambers TM, Lupo PJ, Kamdar KY, Scheurer ME, et al. Weight trends in a multiethnic cohort of pediatric acute lymphoblastic leukemia survivors: A longitudinal analysis. *PLoS One*. 2019;14(5):e0217932.
49. Figliolia SLC. Fatores de risco para mucosite bucal em pacientes com leucemia linfóide aguda submetidos a diferentes protocolos de tratamento. Bauru: Universidade de São Paulo; 2006.
50. Aldhafiri FK, McColl JH, Reilly JJ. Prognostic significance of being overweight and obese at diagnosis in children with acute lymphoblastic leukemia. *J Pediatr Hematol Oncol*. 2014;36(3):234-6.
51. Baillargeon J, Langevin AM, Lewis M, Estrada J, Mullins J, Pitney A, et al. Obesity and survival in a cohort of predominantly Hispanic children with acute lymphoblastic leukemia. *J Pediatr Hematol Oncol*. 2006;28(9):575-8.
52. Galati PC, Ribeiro CM, Pereira LTG, Amato AA. The association between excess body weight at diagnosis and pediatric leukemia prognosis: A systematic review and meta-analysis. *Blood Rev*. 2022;51:100870.
53. Saenz AM, Stapleton S, Hernandez RG, Hale GA, Goldenberg NA, Schwartz S, et al. Body Mass Index at Pediatric Leukemia Diagnosis and the Risks of Relapse and Mortality: Findings from a Single Institution and Meta-analysis. *J Obes*. 2018;2018:7048078.
54. Orgel E, Genkinger JM, Aggarwal D, Sung L, Nieder M, Ladas EJ. Association of body mass index and survival in pediatric leukemia: a meta-analysis. *Am J Clin Nutr*. 2016;103(3):808-17.
55. Ferreira CM, Reis NDD, Castro AO, Höfelmann DA, Kodaira K, Silva MT, et al. Prevalence of childhood obesity in Brazil: systematic review and meta-analysis. *J Pediatr (Rio J)*. 2021;97(5):490-9.
56. Sahoo K SB, Choudhury KA, Sofi NY, Kumar R, Bhadoria AS. Childhood obesity: Causes and consequences. *J Family Med Prim Care*. 2015;4(2):187–192.
57. Singh AS, Mulder C, Twisk JW, van Mechelen W, Chinapaw MJ. Tracking of childhood overweight into adulthood: a systematic review of the literature. *Obes Rev*. 2008;9(5):474-88.
58. Abdullah A, Wolfe R, Stoelwinder JU, de Courten M, Stevenson C, Walls HL, et al. The number of years lived with obesity and the risk of all-cause and cause-specific mortality. *Int J Epidemiol*. 2011;40(4):985-96.
59. Freedman DS, Khan LK, Dietz WH, Srinivasan SR, Berenson GS. Relationship of childhood obesity to coronary heart disease risk factors in adulthood: the Bogalusa Heart Study. *Pediatrics*. 2001;108(3):712-8.
60. Park MH, Falconer C, Viner RM, Kinra S. The impact of childhood obesity on morbidity and mortality in adulthood: a systematic review. *Obes Rev*. 2012;13(11):985-1000.

4. CAPÍTULO 3: Comprimento telomérico relativo de células da medula óssea no diagnóstico e sua associação com doença residual mínima na leucemia linfoblástica aguda infantojuvenil

4.1 Introdução

A leucemia aguda é o câncer mais comum em crianças em todo o mundo. No Brasil esta doença corresponde a 26% do total de casos de câncer infantojuvenil. Apesar da suscetibilidade genética e fatores ambientais poderem desempenhar papéis potenciais no desenvolvimento das leucemias agudas, sua etiologia não está bem estabelecida (1).

A taxa de sobrevivência de pacientes pediátricos com leucemia linfoblástica aguda (LLA) tem sido de 90% nos últimos anos, especialmente para grupos com bom prognóstico (2). A estratificação em grupos de risco é baseada em uma variedade de características clínicas, biológicas e genéticas, como idade e sexo, contagem de leucócitos no diagnóstico, características imunofenotípicas, citogenéticas e moleculares e resposta medular precoce à terapia de indução da remissão (3-5). A identificação dos fatores prognósticos, a melhor estratificação dos grupos de risco e a análise de sobrevida possibilitam identificar as características de apresentação da doença e avaliar o desfecho do tratamento (6).

Um possível indicador de prognóstico das leucemias agudas que tem sido estudado é o comprimento dos telômeros, que constitui-se em repetições de hexanucleotídeos (TTAGGG) e um complexo de proteínas localizado no final dos cromossomos, cuja função é preservar a integridade do genoma (7). O comprimento dos telômeros reflete a história da proliferação celular e concomitantemente limita a expectativa de vida média da célula somática normal (8). O seu encurtamento pode desencadear senescência celular, apoptose, instabilidade genômica e a crescente probabilidade de ocorrência de transformações malignas (9-11).

Estudos têm evidenciado que o encurtamento telomérico de células mononucleares da medula óssea de pacientes com leucemia aguda no momento do diagnóstico está correlacionado com a progressão da doença, com a incidência de recaídas e pior prognóstico da doença (12-14).

Atualmente, o melhor preditor de resposta à quimioterapia e de sobrevida livre de doença é a pesquisa de doença residual mínima (DRM) da medula óssea (15), que é feita durante o tratamento. Desta forma, estudos que investigam novos indicadores de prognóstico devem utilizar a DRM como parâmetro de comparação.

Uma vez que a leucemia aguda é a neoplasia mais comum nesta população, os estudos que investigam os indicadores de prognóstico desta doença são cruciais para a elaboração de estratégias de prevenção de recaídas, óbitos e reavaliação do tratamento e dos alvos terapêuticos. Desta forma, estudos que avaliam novos indicadores de prognóstico são essenciais para que o direcionamento do tratamento seja feito de forma mais eficiente. Não existem até o momento trabalhos que correlacionem o comprimento telomérico de células mononucleares da medula óssea de pacientes pediátricos com a avaliação de DRM.

4.2 Objetivos

4.2.1 Objetivo geral

Investigar a associação entre o comprimento telomérico de células mononucleares da medula óssea de crianças e adolescentes com LLA no momento do diagnóstico e a avaliação de DRM nos dias 15, 33 e 78 após início da terapia de indução da remissão.

4.2.2 Objetivo específico

- Relacionar características clínicas e sobrevida em um ano com comprimento telomérico de células da medula óssea ao diagnóstico;

4.3 Métodos

4.3.1 Sujeitos do estudo

Este foi um estudo prospectivo utilizando dados de pacientes de 1 a 18 anos casos novos de LLA, que foram diagnosticados e tratados no Hospital da Criança de Brasília José Alencar, entre junho de 2018 e novembro 2021. Foram excluídos pacientes com leucemia do infant, leucemia aguda de linhagem ambígua, leucemia do cromossomo Filadélfia, LLA de células T, portadores de síndrome de Down e encefalopatia crônica não progressiva. Também foram excluídos aqueles sem dados de DRM no D33, sem amostras de DNA coletadas no momento do diagnóstico, que faleceram antes da primeira indução da remissão ou foram transferidos para outro hospital. O estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Fundação de Ensino e Pesquisa em Ciências de Saúde - FEPECS (protocolo número 06624819.2.0000.5553).

4.3.2 Extração de DNA e qPCR para comprimento telomérico

Para determinação do comprimento telomérico foi utilizado uma amostra de aspirado de medula óssea. Para extração de DNA será utilizado o Kit Gentra Puregene Blood® (Qiagen) seguindo as instruções do fabricante com modificações. Os seguintes passos foram realizados: (i) centrifugação das amostras a 2000xg por 4 minutos e desprezar o sobrenadante; (ii) suspender em 300 µL de Solução de Lise de GB e homogeneizar vigorosamente; (iii) adicionar 200 µL da Solução de Precipitação de Proteínas e homogeneizar vigorosamente (Vortex) por 20 segundos; (iv) centrifugar a 2000xg por 5 minutos; (v) transferir o sobrenadante (cerca de 400 µL) isento de contaminantes para um tubo novo; (vi) para a precipitação do DNA, utilizar 500 µL (ou volume/volume) de isopropanol absoluto gelado; (vii) homogeneizar as amostras por inversão até a visualização de um precipitado; (viii) centrifugar as amostras a 2000xg por 3 minutos; (ix) descartar o sobrenadante; (x) após a precipitação, lavar o DNA em 500 µL de Etanol 70%, invertendo o tubo algumas vezes; (xi) centrifugar novamente a 2000xg por 3 minutos; (xii) descartar o sobrenadante, apoiar os tubos invertidos sobre um papel absorvente e esperar 10 minutos para secagem; (xiii) por último, adicionar de 30 a 50 µL de Solução de Hidratação (Hydration Solution), de acordo com o tamanho do precipitado. As amostras foram mantidas na geladeira a 4°C por pelo menos 24 horas antes da quantificação.

O comprimento telomérico foi determinado pelo método quantitativo da reação em cadeia da polimerase em tempo real (qPCR), baseado na descrição de Cawthon (2002) com algumas modificações. Este método é realizado por meio de duas reações, uma para o telômero (T), usando o seguinte par de primers: “*forward*” 5′CGGTTTGTGGTTGGGTTGGG TTTGGGTTTGGGTT3′ e “*reverse*” 5′GGCTTGCCTTACCCTTACCCTTACC CTTACCCTTACCCT3′; e outra para o “*single copy gene*” (S) ou gene de cópia única, utilizando os primers: “*forward*”5′CAGCAAGTGGGAAGGTGTAATCC3′e “*reverse*”5′CCCATTCTATCAT CAACGGGTACAA3′. Cada amostra foi analisada em triplicata com volume final da reação de 24 µL composto por 1,6 ng de DNA genômico em um 34 volume de 8 µL, 300 nM de cada *primer* (exceto para o *primer reverse* do SG, que conteve 500nM) em 4 µL e 12 µL de “Rotor-Gene SYBR Green PCR Master Mix” (Qiagen). Todos os reagentes e amostras foram pipetadas em discos de 100 poços utilizando a plataforma QIAgility (Qiagen). A reação dos telômeros foi realizada em 25 ciclos, sob as seguintes condições: 95°C por 5 minutos de desnaturação e ciclos de 98°C por 7 segundos e 60°C por 10 segundos. A reação do *single gene* foi realizada em 35 ciclos, sendo 95°C por 5 minutos para desnaturação e ciclos de 98°C por 7 segundos e 58°C por 10 segundos. Todas as reações foram realizadas com o termociclador Rotor-Gene Q (Qiagen).

O comprimento telomérico de cada amostra foi obtido pelo cálculo da razão T/S, divisão dos valores de Ct (ciclo em que a curva de amplificação atravessa o limiar) do ensaio específico para telômeros, normalizados pelo gene de cópia única, [Ct(T)/Ct(S)]. O comprimento telomérico foi expresso em razão T/S relativa, normalizada pela razão média T/S da amostra de referência, proveniente da curva padrão ($2^{-(\Delta C_{tx} - \Delta C_{tr})} = 2^{-\Delta \Delta C_{t}}$). Para amostra referência utilizou-se células mononucleares de 3 pacientes sem diagnóstico de leucemia e com idade mediana igual a do grupo estudo. A construção da curva-padrão de todos os ensaios foi realizada utilizando um mesmo DNA referência em 6 diluições seriadas, com quantidades finais entre 0,3125 e 10 ng. Para uma mesma amostra, foi aceito um coeficiente de variação para os valores de Ct nas reações do telômero e SG inferiores a 2 e 1%, respectivamente.

4.3.3 Coleta de dados

Amostras de aspirado de medula óssea foram coletadas nos dias 15, 33 e 78 após o início da quimioterapia de indução da remissão, conforme indicação clínica e protocolo terapêutico utilizado na instituição (protocolo do Grupo Europeu Berlim-Frankfurt-Munique - BFM). No momento da punção, foram coletados 4 mL de medula óssea em tubo com heparina sódica para realização de pesquisa de doença residual mínima por imunofenotipagem por citometria de fluxo (16). Os resultados das DRMs foram coletados em prontuário médico. Para o D15 considerou-se um valor de DRM $<0,1\%$ como baixo risco, DRM $>10\%$ alto risco e DRM $\leq 10\%$ e $\geq 0,1\%$ risco intermediário. Para o D33 e D78 os valores de DRM $< 0,01\%$ foram considerados como negativos e $\geq 0,01\%$ valores positivos.

Foram coletados também dados de peso, altura e idade no diagnóstico, sexo, contagem inicial de glóbulos brancos, classificação de risco da doença e sobrevida global até março de 2022.

O diagnóstico nutricional foi realizado a partir dos indicadores antropométricos: Peso/Idade e IMC/idade, segundo sexo e idade, tomando-se como base o padrão de referência da Organização Mundial de Saúde. Os resultados foram expressos em escore-z (23). O índice de massa corporal para idade (IMC) e o escore-z do IMC/I foram calculados utilizando os *softwares* da *World Health Organization (WHO) Anthro* versão 3.2.2 (menores de 5 anos) e *AnthroPlus* versão 1.0.4 (5 a 18 anos). Os pontos de corte para classificação do estado nutricional, conforme idade e sexo, foram de acordo com a referência da WHO para crianças e adolescentes. O diagnóstico nutricional foi categorizado de acordo com a faixa etária entre magreza, eutrofia, risco de sobrepeso, sobrepeso e obesidade (17).

4.3.4 Análise estatística

As variáveis contínuas foram descritas como mediana e intervalo interquartil e as variáveis categóricas foram descritas como frequência relativa e erro padrão. A distribuição da positividade da DRM foi comparada de acordo com as características dos participantes por meio do teste exato de Fisher (variáveis categóricas) ou teste de Mann-Whitney (variáveis contínuas). As covariáveis associadas à razão BM TS relativa foram rastreadas por análises de regressão linear univariada. Aqueles significativos em $p < 0,15$ foram incluídos inicialmente no

modelo multivariado e depois removidos por regressão *stepwise* reversa. A análise dos dados foi realizada no Stata 16.0. Todas as análises aplicaram testes bilaterais, definindo o valor de p de 0,05 para significância.

4.4 Resultados

Após a exclusão de pacientes inelegíveis (N= 39), 79 pacientes compuseram a amostra final do estudo (Figura 1).

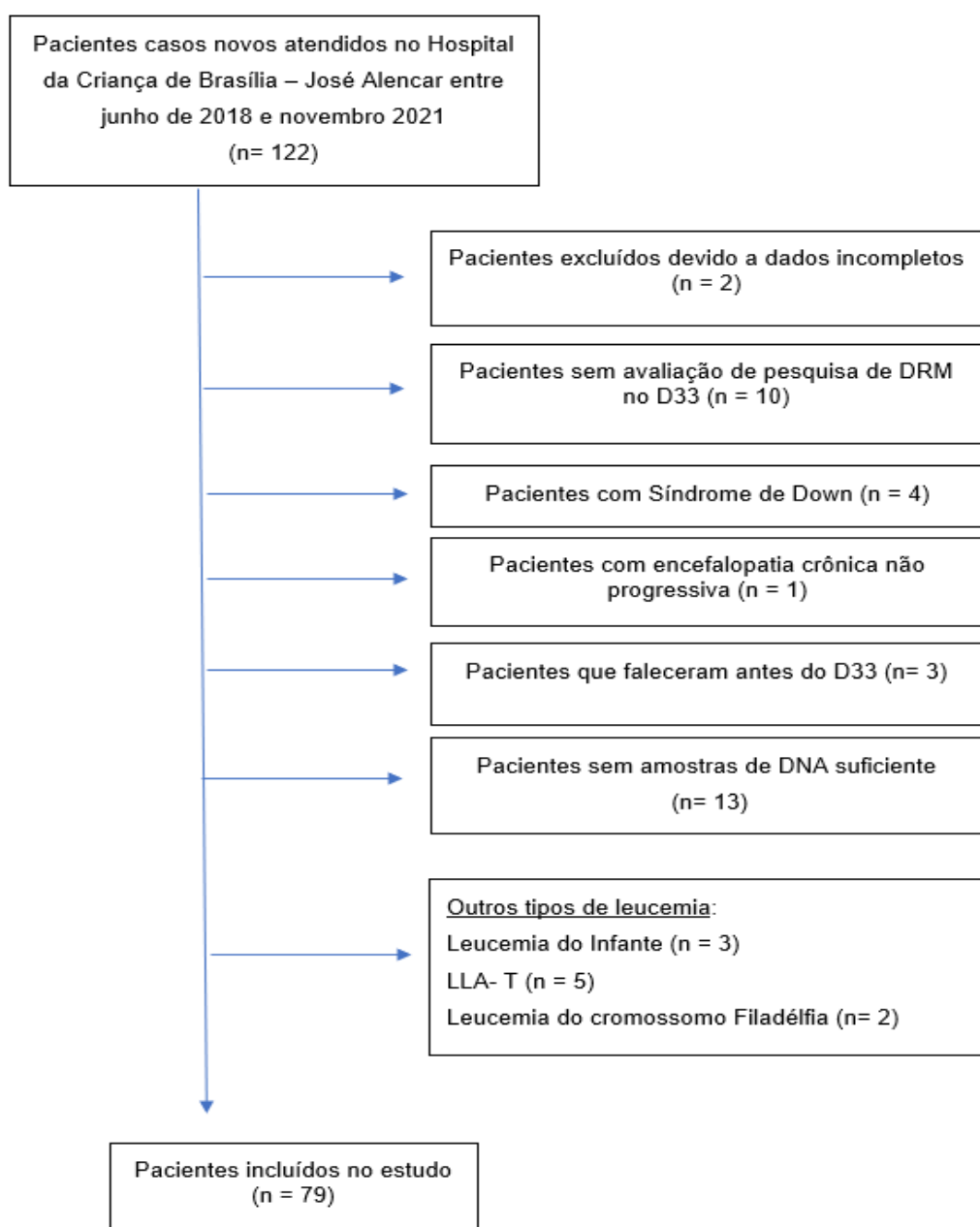
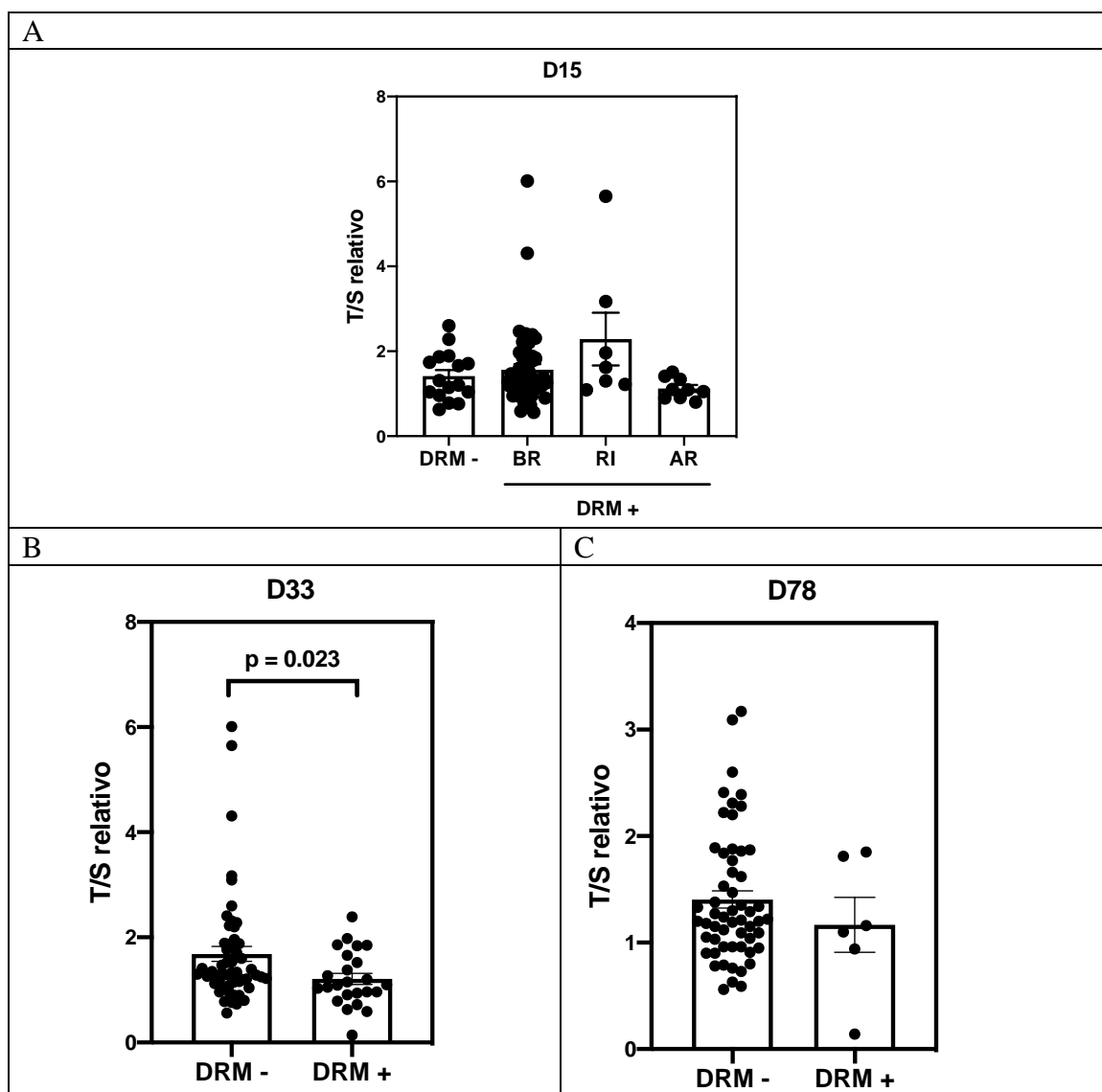


Figura 1- Fluxo de elegibilidade dos pacientes

As características dos participantes de acordo com a DRM no D33 estão apresentadas na Tabela 1. A idade mediana ao diagnóstico de LLA foi de 53 meses e houve discreta preponderância do sexo masculino (55,7%). A maioria das crianças e adolescentes incluídos foi classificada como risco intermediário (69,6%). Não foram encontradas diferenças significativas em idade ao diagnóstico, sexo, escore-z de IMC/I, contagem de leucócitos no diagnóstico, porcentagem de blastos ao diagnóstico e sobrevida global em 12 meses entre os pacientes com DRM positiva e negativa no D33 (Tabela 1).

Entretanto, pode-se observar que pacientes com DRM negativa no D33 apresentam comprimento teloméricos significativamente maior ($p = 0,02$), quando comparado com aqueles com DRM positiva no D33 (Figura 2B). Não houve diferença significativa entre o comprimento telomérico de pacientes com DRM positiva e negativa no D15 (Figura 2A) e D78 (Figura 2C). Ademais, conforme o esperado os pacientes classificados como alto risco apresentaram maior frequência de DRM positiva no D33 ($p < 0,01$) (Tabela 1).



*DRM:Doença Residual mínima; BR: Baixo risco; RI:Risco intermediário; AR: alto risco; T/S relativo: comprimento telomérico relativo.

Figura 2- Comprimento teloméricos de células da medula óssea no momento do diagnóstico da LLA em pacientes pediátricos. (A) Comparação do comprimento telomérico entre pacientes com DRM positiva com diferentes estratificações de risco e DRM negativa no D15. (B) Comparação do comprimento telomérico entre pacientes com DRM positiva e negativa no D33. (C) Comparação do comprimento telomérico entre pacientes com DRM positiva e negativa no D78.

Tabela 1 - Características dos participantes do estudo de acordo com a doença residual mínima no D33.

Variável	Todos os paciente (N = 79)	DRM no D33 negativa (N = 55)	DRM no D33 positiva (N = 24)	p- valor
Idade no diagnóstico (meses)	53 (34 – 125)	52 (34 – 125)	58 (35,5 – 126)	0,56
Sexo				0,08
Feminino	44,3 (5,6)	50,9 (6,7)	49,1 (6,7)	
Masculino	55,7 (5,6)	29,2 (9,3)	70,8 (9,3)	
z-escore IMC/I no diagnóstico	0,18 (-1,12 – 0,79)	0,12 (-1,2 – 0,83)	0,255 (-0,63 – 0,7)	0,91
Contagem de glóbulos brancos ao diagnóstico (x 10⁹/L)	8,100 (3,740 – 26,640)	7,600 (3,600 – 18,730)	12,700 (4,280 – 42,870)	0,15
% de blastos no diagnóstico	86,85 (71,4 – 91,3)	86,5 (71,9 – 91,4)	87,6 (68,8 – 91,3)	0,96
DRM positiva no D78 (n = 64) ²	9,8 (3,8)	4,9 (3,7)	19,0 (8,6)	0,17
Estratificação de risco				<0,01
Baixo	12,7 (3,7)	18,2 (5,2)	0	
Intermediário	69,6 (5,2)	78,2 (5,6)	50 (10,2)	
Alto	17,7 (4,3)	3,6 (2,5)	50 (10,2)	
Sobrevida Global (12 meses)	92,5 (3,0)	96,4 (2,5)	83,3 (7,6)	0,07
Razão TS relativa	1,28 (1,04 – 1,84)	1,33 (1,15 – 1,88)	1,10 (0,93 – 1,59)	0,02

DRM: Doença residual mínima; IMC: índice de massa corporal; TS: comprimento telomérico relativo

¹ N = 77

² N = 62

Variáveis contínuas: mediana e intervalo Inter-quartil

Variáveis Categóricas: porcentagem e erro padrão

Mann-Whitney for continuous

Two-sided Fisher's exact test

Utilizou-se um modelo de regressão linear para investigar os preditores do comprimento telomérico. Observou-se que apenas a DRM positiva no D33 foi preditora de menor comprimento telomérico no momento do diagnóstico, de modo que a presença de DRM positiva no D33 está associada a uma diminuição de

0,474 do comprimento relativo dos telômeros das células da medula óssea no diagnóstico ($p = 0,04$) (Tabela 2).

Tabela 2- Associação entre a razão TS relativa e as características dos participantes.

Variáveis	Coefficiente β (IC95%)	p-valor
Idade no diagnóstico (meses)	0,002 (-0,001 – 0,006)	0,15
Sexo ^a	-	
Feminino	1 (reference)	
Masculino	-0,359 (-0,782 – 0,064)	0,09
Escore-z IMC/I no diagnóstico	-0,096 (-0,268 – 0,076)	0,27
Contagem de glóbulos brancos ao diagnóstico ($\times 10^9/L$)	0,000 (0,000 – 0,000)	0,43
% de blastos no diagnóstico	-0,004 (-0,015 – 0,006)	0,42
DRM positiva no D15 (n = 79)	-0,404 (-1,119 – 0,310)	0,26
DRM positiva no D33 (n = 79)	-0,474 (-0,927 – -0,021)	0,04
DRM positiva no D78 (n = 64)	-0,238 (-0,761 – 0,285)	0,37
Estratificação de risco		
Baixo	1 (reference)	
Intermediário	0,207 (-0,434 – 0,848)	0,52
Alto	-3,612 (-1,134 – 0,410)	0,35
Óbito em 12 meses	0,430 (-0,372 – 1,232)	0,29

DRM: doença residual mínima; IC 95%: intervalo de confiança de 95%; IMC: índice de massa corporal.

A análise de regressão logística multivariada para DRM positiva ao final da indução da remissão (D33), incluindo as covariáveis idade ao diagnóstico, sexo, escore-z de IMC/I, classificação do estado nutricional, contagem de glóbulos brancos, porcentagem de blastos no diagnóstico, DRM positiva no D15 e D78, estratificação de risco e óbito em 12 meses, indicou que tais variáveis não foram associadas ao risco de DRM positiva no D33 (Tabela 3).

Tabela 3- Regressão logística multivariada para DRM positiva ao final da indução da remissão (D33; DRM > 0,01%).

Variável	Análise univariada	p-valor	Modelo multivariado ¹	p-valor
	OR (IC 95%)		OR (IC 95%)	
Idade no diagnóstico (meses)	1,00 (0,99 – 1,01)	0,76		
Sexo				
Feminino	1 (reference)			
Masculino	2,52 (0,90 – 7,03)	0,08		
Escore-z IMC/I no diagnóstico	1,08 (0,73 – 1,59)	0,71		
Classificação do estado nutricional no diagnóstico				
Magreza	1,15 (0,19 – 6,80)	0,88		
Eutrofia	1 (reference)			
Sobrepeso/ obesidade	0,92 (0,16 – 5,15)	0,92		
Contagem de glóbulos brancos ao diagnóstico (x 10⁹/L)	1,00 (0,99 – 1,00)	0,10		
% de blastos no diagnóstico	1,00 (0,97 – 1,02)	0,91		
DRM positiva no D78 (n = 64)	4,59 (0,77 – 27,49)	0,10		
Óbito em 12 meses	5,3 (0,90 – 31,22)	0,07	8,84 (0,96 – 84,4)	0,058
Razão TS relativa	0,37 (0,14 – 0,98)	0,046	0,39 (0,14 – 1,07)	0,046

1 Variáveis incluídas no modelo multivariável: idade, sexo, contagem de glóbulos brancos ao diagnóstico e sobrevida global em 12 meses e razão TS relativa ao diagnóstico.

DRM: doença residual mínima; IC 95%: intervalo de confiança de 95%; IMC: índice de massa corporal; OR: *odds ratio* (razão de chances).

4.5 Discussão

O presente estudo encontrou que pacientes pediátricos com LLA e presença de DRM negativa no D33 apresentam comprimento telomérico relativo de células da medula óssea no momento do diagnóstico maior em relação a

pacientes com DRM positiva no D33. Esta observação tem implicações clínicas potenciais para monitorar o prognóstico e o curso do tratamento da doença. Além disso, não foram encontradas associações entre o estado nutricional ao diagnóstico, presença de DRM positiva e comprimento telomérico de células da medula óssea.

O telômero é uma estrutura especializada que é essencial para a estabilidade do cromossomo (18). Os telômeros são encurtados a cada divisão celular, levando à instabilidade cromossômica e à morte celular (19). O comprimento telomérico geralmente sofre encurtamento progressivo até que a atividade da telomerase seja restaurada (20). As células em malignidades hematológicas regulam positivamente a atividade da telomerase para manter os telômeros, prevenindo desta forma a senescência replicativa ou a apoptose (21).

Um interesse considerável tem sido despertado na avaliação de prognóstico pelo comprimento telomérico. Seu potencial uso como marcador de prognóstico e para o desenvolvimento de terapias à base de telomerase tem sido avaliado em diversas neoplasias (22).

WANG et al. (2010) ao avaliar pacientes adultos com leucemia aguda, encontrou que o grupo recidivante apresentava comprimento telomérico mais curto, seguido pelo grupo de pacientes recém-diagnosticado e, finalmente, o grupo que encontrava-se em remissão completa (14). Este resultado indica que o comprimento telomérico se correlaciona com a progressão e recidiva da doença. Portanto, o telômero mais curto pode servir como fator prognóstico para pacientes com leucemia aguda com doença mais agressiva e pior evolução (14).

Da mesma forma, GHAFARI et al. (2006) observou que o comprimento telomérico de adultos com leucemia promielocítica aguda pode se correlacionar com o prognóstico da doença, uma vez que o grupo de pacientes com telômero encurtado apresentou pior sobrevida global, progressão e recidiva da doença (15).

Existem poucos estudos na literatura que associam o comprimento teloméricos de crianças e adolescentes com LLA com o prognóstico da doença. Em sua tese de doutorado BARBARO, (2019) avaliou retrospectivamente o comprimento dos telômeros de 352 pacientes com LLA de alto risco e concluiu que o comprimento dos telômeros diminuiu significativamente, sendo equivalente à perda de telômeros observada em 5,5 anos de envelhecimento natural. Os pacientes com o menor comprimento dos telômeros apresentaram taxas

significativamente mais altas de toxicidade hepática, infecções fúngicas e necessidade de transfusão de plaquetas. A sobrevida global, recaída e outras toxicidades específicas não foram diferentes com base no comprimento dos telômeros (23).

Ao avaliar o impacto do comprimento dos telômeros na duração da neutropenia pós-terapia em uma coorte pediátrica de LMA, GERBING et al. (2016) observaram que um menor comprimento telomérico esteve associado com neutropenia prolongada após o quarto e o quinto ciclos de quimioterapia. Os autores sugerem que o comprimento telomérico no final da indução da remissão da LMA está associado à capacidade de reconstituição hematopoiética independentemente da idade, e pode identificar aqueles com maior risco de recuperação tardia da medula óssea após a terapia instituída (24).

Os pacientes classificados como alto risco apresentaram maior frequência de DRM positiva no D33. Ademais, apesar de não ter sido encontrada diferença estatisticamente significativa, pode-se observar que pacientes com LLA de alto risco apresentam os menores comprimentos teloméricos ao diagnóstico. Esse resultado vai de encontro aos resultados recentes demonstrados por KAROW et al. 2021. Neste mesmo trabalho os pesquisadores sugerem que a utilização do comprimento telomérico pode complementar marcadores já estabelecidos para a identificação de pacientes com LLA de alto risco (25).

O prognóstico da LLA está correlacionado a diversas características clínicas, sendo que a pesquisa de DRM em diversos estágios da doença tem sido considerada um dos maiores preditores de risco de recaída e resposta ao tratamento (26). Até o momento não existem estudos na literatura que comparam o comprimento telomérico com a pesquisa de DRM. Este estudo apresenta como limitação o tamanho amostral, sendo necessário mais estudos que associem o comprimento telomérico ao diagnóstico a fatores prognósticos.

4.6 Conclusão

Em conclusão, este estudo sugere que o maior comprimento telomérico pode estar associado a um melhor prognóstico, uma vez que esses pacientes apresentam DRM negativa no D33. Esse resultado demonstra que a avaliação do comprimento telomérico de células da medula óssea de pacientes pediátricos com

LLA no momento do diagnóstico pode ser um potencial fator de prognóstico. Estudos com tamanho amostral maior são necessários e podem auxiliar a definir melhor essa associação, contribuindo para o direcionamento mais precoce de melhores protocolos de tratamento.

4.7 Referências Bibliográficas

1. Brasil. Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva (INCA) . Estimativa 2020: incidência de câncer no Brasil. Rio de Janeiro 2019. p. 122.
2. Hunger SP, Lu X, Devidas M, Camitta BM, Gaynon PS, Winick NJ, et al. Improved survival for children and adolescents with acute lymphoblastic leukemia between 1990 and 2005: a report from the children's oncology group. *J Clin Oncol.* 2012;30(14):1663-9.
3. Smith M, Arthur D, Camitta B, Carroll AJ, Crist W, Gaynon P, et al. Uniform approach to risk classification and treatment assignment for children with acute lymphoblastic leukemia. *J Clin Oncol.* 1996;14(1):18-24.
4. Friedmann AM, Weinstein HJ. The role of prognostic features in the treatment of childhood acute lymphoblastic leukemia. *Oncologist.* 2000;5(4):321-8.
5. Möricke A, Zimmermann M, Reiter A, Gadner H, Odenwald E, Harbott J, et al. Prognostic impact of age in children and adolescents with acute lymphoblastic leukemia: data from the trials ALL-BFM 86, 90, and 95. *Klin Padiatr.* 2005;217(6):310-20.
6. de Sousa DWL, Ferreira FVdA, Félix FHC, Lopes MVdO. Acute lymphoblastic leukemia in children and adolescents: prognostic factors and analysis of survival. *Revista Brasileira de Hematologia e Hemoterapia [Internet].* 2015; 37:[223–9 pp.].
7. de Lange T, Shiue L, Myers RM, Cox DR, Naylor SL, Killery AM, et al. Structure and variability of human chromosome ends. *Mol Cell Biol.* 1990;10(2):518-27.
8. Harley CB, Futcher AB, Greider CW. Telomeres shorten during ageing of human fibroblasts. *Nature.* 1990;345(6274):458-60.
9. Campisi J, Kim SH, Lim CS, Rubio M. Cellular senescence, cancer and aging: the telomere connection. *Exp Gerontol.* 2001;36(10):1619-37.
10. Artandi SE, Attardi LD. Pathways connecting telomeres and p53 in senescence, apoptosis, and cancer. *Biochem Biophys Res Commun.* 2005;331(3):881-90.
11. Feldser DM, Hackett JA, Greider CW. Telomere dysfunction and the initiation of genome instability. *Nat Rev Cancer.* 2003;3(8):623-7.

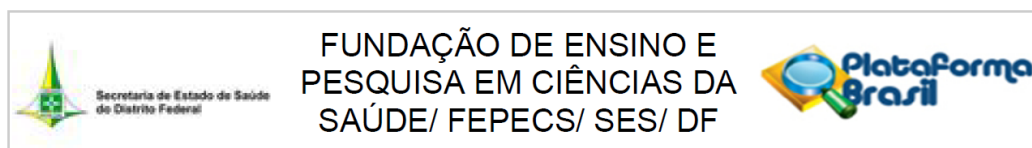
12. Baljevic M, Dumitriu B, Lee JW, Paietta EM, Wiernik PH, Racevskis J, et al. Telomere Length Recovery: A Strong Predictor of Overall Survival in Acute Promyelocytic Leukemia. *Acta Haematol.* 2016;136(4):210-8.
13. Ghaffari SH, Rostami S, Bashash D, Alimoghaddam K, Ghavamzadeh A. Real-time PCR analysis of PML-RAR alpha in newly diagnosed acute promyelocytic leukaemia patients treated with arsenic trioxide as a front-line therapy. *Ann Oncol.* 2006;17(10):1553-9.
14. Wang Y, Fang M, Sun X, Sun J. Telomerase activity and telomere length in acute leukemia: correlations with disease progression, subtypes and overall survival. *Int J Lab Hematol.* 2010;32(2):230-8.
15. Ghaffari, SH, Rostami S, D B, al e. Real-time PCR analysis of PML-RARa in newly diagnosed acute promyelocytic leukaemia patients treated with arsenic trioxide as a front-line therapy. *Ann Oncol [Internet].* 2006; 17:[1553–9 pp.].
16. Theunissen P, Mejstrikova E, Sedek L, van der Sluijs-Gelling AJ, Gaipa G, Bartels M, et al. Standardized flow cytometry for highly sensitive MRD measurements in B-cell acute lymphoblastic leukemia. *Blood.* 2017;129(3):347-57.
17. World Health Organization (WHO). In: Organization WH, editor. *Child Growth Standards: Length/ Height-for-Age, Weight-for-Age, Weight-for-Length, Weight-for-Height and Body Mass Index-for-Age Methods and Development.* Geneva2006.
18. Blackburn EH. Structure and function of telomeres. *Nature.* 1991;350(6319):569-73.
19. Counter CM, Avilion AA, LeFeuvre CE, Stewart NG, Greider CW, Harley CB, et al. Telomere shortening associated with chromosome instability is arrested in immortal cells which express telomerase activity. *EMBO J.* 1992;11(5):1921-9.
20. Engelhardt M, Mackenzie K, Drullinsky P, Silver RT, Moore MA. Telomerase activity and telomere length in acute and chronic leukemia, pre- and post-ex vivo culture. *Cancer Res.* 2000;60(3):610-7.
21. Counter CM, Gupta J, Harley CB, Leber B, Bacchetti S. Telomerase activity in normal leukocytes and in hematologic malignancies. *Blood.* 1995;85(9):2315-20.
22. Dahse R, Fiedler W, Ernst G. Telomeres and telomerase: biological and clinical importance. *Clin Chem.* 1997;43(5):708-14.
23. Barbaro P. *Telomere dynamics in children undergoing cancer treatment and the relationship between telomere length and treatment outcome.* Pasquale. Sidney: University of Sydney; 2019.
24. Gerbing RB, Alonzo TA, Sung L, Gamis AS, Meshinchi S, Plon SE, et al. Shorter Remission Telomere Length Predicts Delayed Neutrophil Recovery After Acute Myeloid Leukemia Therapy: A Report From the Children's Oncology Group. *J Clin Oncol.* 2016;34(31):3766-72.

25. Karow A, Haubitz M, Oppliger Leibundgut E, Helsen I, Preising N, Steiner D, et al. Targeting Telomere Biology in Acute Lymphoblastic Leukemia. *Int J Mol Sci.* 2021;22(13).

26. Silva KAS, Spagnol F, Farias MG, Alegretti AP, Michalowski MB, Daudt LE. Influence of minimal residual disease by multiparametric flow cytometry at day 15 of induction in risk stratification of children with B-cell acute lymphoblastic leukemia treated at a referral hospital in southern Brazil. *Hematol Transfus Cell Ther.* 2020;42(4):348-55.

5. ANEXOS

ANEXO I – APROVAÇÃO PELO COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA



FUNDAÇÃO DE ENSINO E PESQUISA EM CIÊNCIAS DA SAÚDE/ FEPECS/ SES/ DF

PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: Associação entre sobrepeso e obesidade com desfechos clínicos em pacientes pediátricos com leucemia aguda.

Pesquisador: PAULA CRISTINA GALATI

Área Temática:

Versão: 2

CAAE: 04495418.9.0000.5553

Instituição Proponente: Hospital da Criança de Brasília José Alencar

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 3.137.331

Apresentação do Projeto:

Projeto apresentado por servidora do HCB, para avaliação da Associação entre sobrepeso e obesidade com desfechos clínicos em pacientes pediátricos com leucemia aguda.

Objetivo da Pesquisa:

A pesquisadora relata como objetivos da pesquisa:

"Objetivo Primario:

Analisar retrospectivamente a associação entre o estado nutricional com a sobrevida livre de eventos em crianças e adolescentes com LLA e LMA.

Objetivo Secundario:

-Associar o estado nutricional a resposta a primeira indução de remissão;- Associar o estado nutricional a sobrevida livre de eventos (morte, tempo de progressão da doença, recaída, neoplasia secundária)- Associar o estado nutricional com sobrevida e recaída em cinco anos de seguimento."

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

A pesquisadora avalia como riscos e benefícios da pesquisa:

"Riscos:

Considerando que a Resolução 466/2012 traz que toda pesquisa possui riscos, o projeto de pesquisa em questão, por se tratar de análise de dados retrospectivos coletados em prontuários,

Endereço: SMHN 2 Qd 501 BLOCO A - FEPECS

Bairro: ASA NORTE

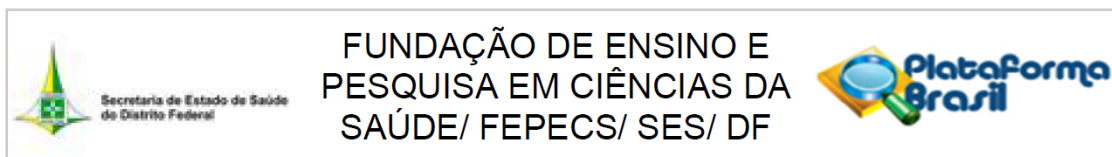
CEP: 70.710-904

UF: DF

Município: BRASÍLIA

Telefone: (61)2017-2127

E-mail: comitedeetica.secretaria@gmail.com



Continuação do Parecer: 3.137.331

oferece um risco classificado como mínimo para o participante, sendo este relacionado ao manuseio das informações e possibilidade de identificação dos pacientes. Entretanto as informações serão tratadas com sigilo e utilizadas somente para fins da pesquisa.

Benefícios:

O referido hospital, em funcionamento desde 2011, apresenta número considerável de crianças com leucemia aguda em acompanhamento neste período, de modo que a avaliação retrospectiva deste grupo, representaria uma valiosa fonte de informações a respeito da associação entre a obesidade e o prognóstico da leucemia. Além disso, irá fornecer informações importantes sobre a característica da população atendida, que poderão servir de subsídios para implementação de estratégias clínicas que promovam uma melhoria da resposta ao tratamento proposto."

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

"Sujeitos do estudo- Trata-se de um estudo observacional retrospectivo. Parar tanto os dados serão coletados em prontuários de pacientes entre 2 e 18 anos de idade, diagnosticados com LLA ou LMA, tratados no Hospital da Crianças de Brasília José de Alencar, entre janeiro de 2012 e dezembro de 2018. Coleta de dados - Serão coletados dados do momento do diagnóstico, do período de tratamento e de seguimento pós tratamento. As variáveis coletadas serão: idade, sexo, etnia, contagem inicial de glóbulos brancos, protocolo de tratamento quimioterápico, classificação de risco da doença, dados antropométricos (peso, altura, circunferência abdominal), fenotipo da leucemia, mortalidade associada ao tratamento, sobrevida livre de eventos (falha de indução, recaída, malignidade secundária ou morte), número de internações por neutropenia febril, ocorrência de remissão da doença, realização de radioterapia, e sobrevida global. O diagnóstico nutricional será realizado a partir dos indicadores antropométricos: Peso/Idade, Altura/Idade, Peso/Altura e IMC/idade, segundo sexo, tomando-se como base o padrão de referência da Organização Mundial de Saúde (WHO, 2006). Os resultados serão expressos em Escores-Z. A avaliação do estado nutricional será feita em diversas etapas do tratamento para avaliar o ganho de peso ao longo do tempo."

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

Foi encaminhada carta em resposta às pendências.

Apresentado o orçamento do projeto.

Recomendações:

Ressaltamos que o campo "N° do paciente" no modelo de formulário para coleta de dados não pode conter o número de prontuário dos pacientes. Deve ser elaborada outra forma de codificação

Endereço: SMHN 2 Qd 501 BLOCO A - FEPECS

Bairro: ASA NORTE

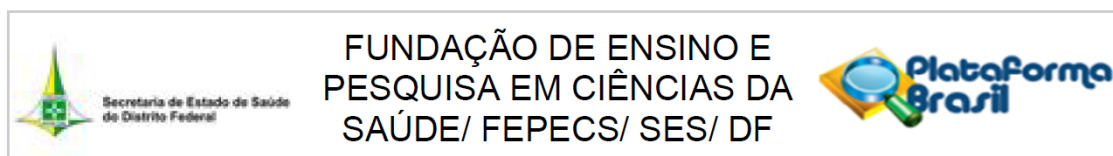
CEP: 70.710-904

UF: DF

Município: BRASÍLIA

Telefone: (61)2017-2127

E-mail: comitedeetica.secretaria@gmail.com



Continuação do Parecer: 3.137.331

para permitir identificação sem exposição de informações dos participantes da pesquisa.

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

Projeto aprovado com a recomendação mencionada.

O pesquisador assume o compromisso de garantir o sigilo que assegure o anonimato e a privacidade dos participantes da pesquisa e a confidencialidade dos dados coletados. Os dados obtidos na pesquisa deverão ser utilizados exclusivamente para a finalidade prevista no seu protocolo.

O pesquisador deverá encaminhar relatório parcial e final de acordo com o desenvolvimento do projeto da pesquisa, conforme Resolução CNS/MS nº 466 de 2012.

O presente Parecer de aprovação tem validade de até dois anos, mediante apresentação de relatórios parciais, e após decorrido esse prazo, caso necessário, deverá ser apresentada emenda para prorrogação do cronograma.

Considerações Finais a critério do CEP:

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_P ROJETO_1254446.pdf	15/01/2019 21:04:47		Aceito
Outros	carta_resposta.pdf	15/01/2019 21:03:10	PAULA CRISTINA GALATI	Aceito
Outros	formulario_dados.docx	15/01/2019 20:37:06	PAULA CRISTINA GALATI	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	Projeto.doc	15/01/2019 20:36:17	PAULA CRISTINA GALATI	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	Projeto.pdf	15/01/2019 20:35:57	PAULA CRISTINA GALATI	Aceito
Orçamento	CUSTOS.docx	15/01/2019 20:25:44	PAULA CRISTINA GALATI	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	Termo_dispenza_TCLE.docx	06/12/2018 20:12:17	PAULA CRISTINA GALATI	Aceito

Endereço: SMHN 2 Qd 501 BLOCO A - FEPECS

Bairro: ASA NORTE

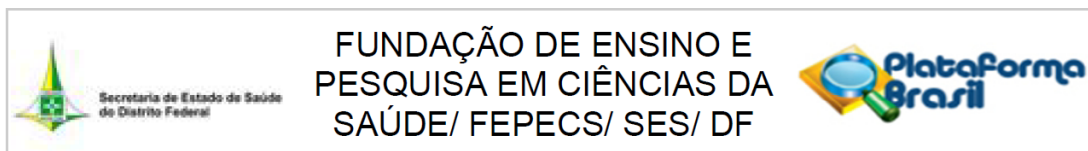
CEP: 70.710-904

UF: DF

Município: BRASILIA

Telefone: (61)2017-2127

E-mail: comitedeetica.secretaria@gmail.com



Continuação do Parecer: 3.137.331

Cronograma	cronograma.docx	06/12/2018 20:07:15	PAULA CRISTINA GALATI	Aceito
Outros	Curriculo_Lattes_Angelica.pdf	06/12/2018 20:07:00	PAULA CRISTINA GALATI	Aceito
Outros	Curriculo_Lattes_Felipe.pdf	06/12/2018 20:06:35	PAULA CRISTINA GALATI	Aceito
Outros	Curriculo_Lattes_Paula.pdf	06/12/2018 20:06:10	PAULA CRISTINA GALATI	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	Dispensa_TCLE.pdf	06/12/2018 20:05:21	PAULA CRISTINA GALATI	Aceito
Outros	carta_encaminhamento.pdf	06/12/2018 20:04:01	PAULA CRISTINA GALATI	Aceito
Declaração de Pesquisadores	termocompromisso.pdf	06/12/2018 20:02:31	PAULA CRISTINA GALATI	Aceito
Declaração de Instituição e Infraestrutura	termo_anuencia.pdf	06/12/2018 20:01:39	PAULA CRISTINA GALATI	Aceito
Cronograma	cronograma.pdf	06/12/2018 19:52:06	PAULA CRISTINA GALATI	Aceito
Folha de Rosto	folharosta_assinada.pdf	05/12/2018 22:04:09	PAULA CRISTINA GALATI	Aceito

Situação do Parecer:

Aprovado

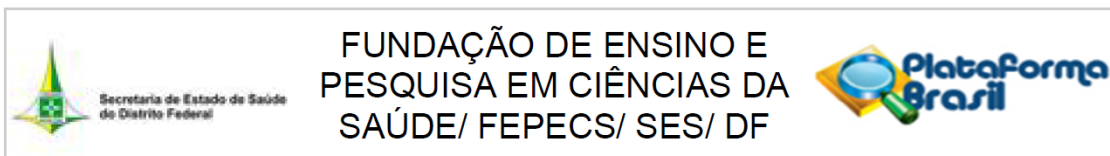
Necessita Apreciação da CONEP:

Não

BRASILIA, 08 de Fevereiro de 2019

Assinado por:
DILLIAN ADELAINÉ CESAR DA SILVA
(Coordenador(a))

ANEXO II – APROVAÇÃO PELO COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA



FUNDAÇÃO DE ENSINO E
PESQUISA EM CIÊNCIAS DA
SAÚDE/ FEPECS/ SES/ DF

PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: Comprimento telomérico e estado nutricional como fatores de prognóstico na leucemia aguda infanto-juvenil.

Pesquisador: PAULA CRISTINA GALATI

Área Temática: Genética Humana:

(Trata-se de pesquisa envolvendo Genética Humana que não necessita de análise ética por parte da CONEP;);

Versão: 2

CAAE: 06624819.2.0000.5553

Instituição Proponente: Hospital da Criança de Brasília José Alencar

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 3.199.052

Apresentação do Projeto:

Trata-se de avaliação de resposta a pendências anteriormente emitidas.

A obesidade tem demonstrado exercer um papel importante na progressão da leucemia aguda. Dados de diversos estudos indicam que crianças obesas no momento do diagnóstico da doença apresentam maior risco de recidiva e redução de sobrevida livre de eventos. Outro indicador de prognóstico das leucemias agudas que tem sido estudado é o comprimento dos telômeros. Objetivos: Correlacionar o comprimento telomérico de células mononucleares e o estado nutricional de crianças com leucemia aguda no momento do diagnóstico com a avaliação de doença residual mínima após a primeira indução de remissão. Métodos: Serão candidatos à participação no projeto cerca de 30 crianças e adolescentes, entre 2 e 18 anos, casos novos com diagnóstico de Leucemia Linfóide Aguda e Leucemia Mielóide Aguda, tratados no Hospital da Criança de Brasília José de Alencar (HCB). Para extração de DNA será coletado sangue periférico e aspirado de medula óssea no momento do diagnóstico da doença. O comprimento telomérico será determinado pelo método quantitativo da reação em cadeia da polimerase em tempo real (qPCR). Amostras de aspirado de medula óssea serão coletadas no dia 33 após o início da quimioterapia de indução,

Endereço: SMHN 2 Qd 501 BLOCO A - FEPECS

Bairro: ASA NORTE

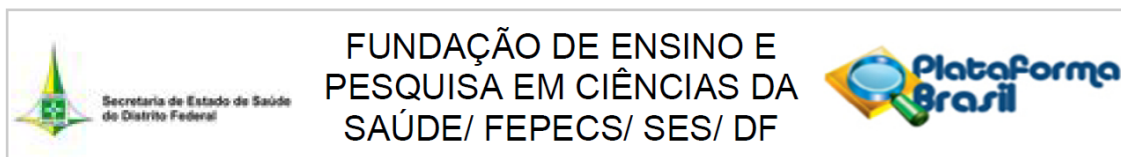
CEP: 70.710-904

UF: DF

Município: BRASILIA

Telefone: (61)2017-2127

E-mail: comitedeetica.secretaria@gmail.com



Continuação do Parecer: 3.199.052

para realização de pesquisa de doença residual mínima por imunofenotipagem. Os parâmetros antropométricos avaliados serão: peso, altura e composição corporal. Para obtenção dos parâmetros bioelétricos e dados de composição corporal será utilizado a Bioimpedância

Objetivo da Pesquisa:

Objetivo Primário:

Correlacionar o comprimento telomérico de células mononucleares de crianças com leucemia aguda no momento do diagnóstico com a avaliação de doença residual mínima após a primeira indução de remissão.

Objetivo Secundário:

Comparar o comprimento dos telômeros de crianças obesas com crianças eutróficas com leucemia aguda no momento do diagnóstico;

Relacionar os desfechos clínicos em um ano com comprimento telomérico ao diagnóstico;

Relacionar o comprimento telomérico com os subtipos de leucemias agudas;

Relacionar o diagnóstico nutricional no momento do diagnóstico da leucemia aguda com a avaliação de doença residual mínima.

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Riscos:

Os voluntários desta pesquisa serão pacientes em tratamento para leucemia linfoblástica aguda. O protocolo de quimioterapia a que estes pacientes serão submetidos prevê a realização de punção de medula óssea sob sedação independentemente da participação neste protocolo de pesquisa. Os pacientes não serão submetidos a nenhum procedimento adicional ao já previsto em protocolo de tratamento usual. Os riscos inerentes à sedação são anafilaxia, hipotensão e depressão respiratória, motivo pelo qual o procedimento é realizado em centro cirúrgico equipado para tratamento destes possíveis efeitos colaterais. Efeitos adversos secundários à aspiração de medula óssea são raros; as morbidades mais frequentes são hemorragia e infecção no sítio de punção. Os riscos decorrentes à coleta de sangue venoso podem variar em dor leve ou formação de pequeno hematoma (mancha roxa) no local puncionado. O hematoma, se ocorrer, é reabsorvido espontaneamente e não necessita de tratamento. O risco de contaminação e de transmissão de doenças é de probabilidade ínfima, uma vez que todo material utilizado é estéril e descartável, e a coleta será feita em condições de antisepsia, ou seja, de livres de germes. É importante frisar que os efeitos colaterais citados acima são raros e que os voluntários serão submetidos a tais procedimentos por indicação médica, independentemente da participação nesta pesquisa.

Endereço: SMHN 2 Qd 501 BLOCO A - FEPECS

Bairro: ASA NORTE

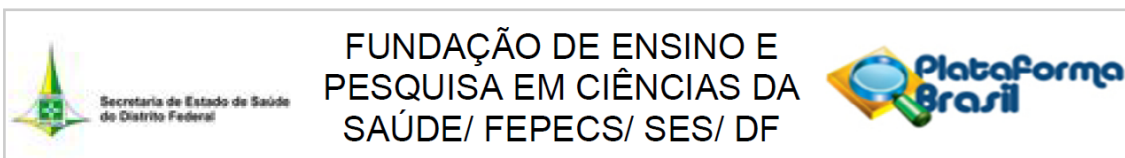
CEP: 70.710-904

UF: DF

Município: BRASÍLIA

Telefone: (61)2017-2127

E-mail: comitedeetica.secretaria@gmail.com



Continuação do Parecer: 3.199.052

Benefícios:

O benefício deste estudo será a contribuição para a determinação de fatores que podem predizer a resposta ao tratamento e assim ajudar para que no futuro tratamentos mais eficazes sejam implementados logo no início. Este estudo não terá nenhum benefício imediato para o participante.

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

Sujeitos do estudo Serão candidatos à participação no projeto cerca de 30 crianças e adolescentes, entre 2 e 18 anos, com diagnóstico de Leucemia Linfóide Aguda e Leucemia Mielóide Aguda. Os pacientes deverão estar em início do tratamento quimioterápico (casos novos) no Hospital da Crianças de Brasília José de Alencar (HCB). Os critérios de inclusão serão: pacientes maiores de 2 anos de idade e menores de 18 anos, que

aceitem participar da pesquisa e os responsáveis assinarem o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE) e a criança/adolescente assinar o Termo de Assentimento (TA). Os critérios de exclusão serão: pacientes com diagnóstico de leucemia do infante, leucemia aguda de linhagem ambígua, leucemia do cromossomo Philadelphia, LLA de células T, pacientes com alterações no cromossomo 21 ao diagnóstico, paciente com síndrome de Down e pacientes em quimioterapia por outras neoplasias. Extração de DNA e qPCR para comprimento telomérico. Para determinação do comprimento telomérico será utilizado uma amostra de sangue periférico e de medula óssea, que são rotineiramente coletado no momento do diagnóstico da doença, ou seja, esta não haverá uma coleta a mais no acompanhamento da criança, pois será realizada junto com a coleta que habitualmente é realizada no acompanhamento do tratamento da leucemia. Para extração de DNA utilizaremos o Kit Gentra Puregene Blood® (Qiagen) seguindo as instruções do fabricante com modificações.

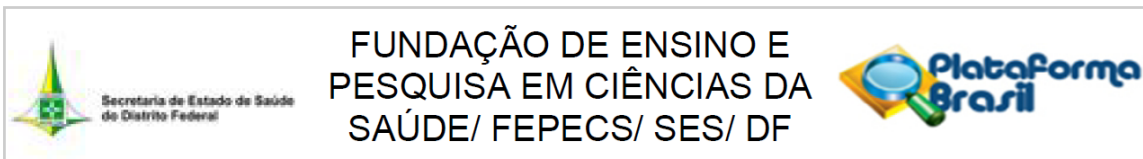
Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

"Encaminhamos resposta às pendências apontadas no Projeto de Pesquisa intitulado Associação entre sobrepeso e obesidade com desfechos clínicos em pacientes pediátricos com leucemia aguda. CAAE nº 06624819.2.0000.5553, para análise desse Comitê sob a emissão do Parecer.

Pendência Nº1: Os riscos biológicos, físicos, de sigilo de informação e descarte de material genético estão descritos no projeto (página 7, primeiro parágrafo), TALE (sexto parágrafo) e TCLE (quinto parágrafo).

Pendência Nº 2: A análise proposta é feita rotineiramente no laboratório de Farmacologia

Endereço: SMHN 2 Qd 501 BLOCO A - FEPECS
Bairro: ASA NORTE **CEP:** 70.710-904
UF: DF **Município:** BRASILIA
Telefone: (61)2017-2127 **E-mail:** comitedeetica.secretaria@gmail.com



Continuação do Parecer: 3.199.052

Molecular (experimentos com kits para extração de DNA genômico e PCR em tempo real). Assim, o material está disponível no referido laboratório e será disponibilizado para a execução do projeto de pesquisa. Pendência Nº3: Segue em anexo conforme, solicitado."

Recomendações:

-

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

Pendências atendidas, projeto Aprovado.

O pesquisador assume o compromisso de garantir o sigilo que assegure o anonimato e a privacidade dos participantes da pesquisa e a confidencialidade dos dados coletados. Os dados obtidos na pesquisa deverão ser utilizados exclusivamente para a finalidade prevista no seu protocolo.

O pesquisador deverá encaminhar relatório parcial e final de acordo com o desenvolvimento do projeto da pesquisa, conforme Resolução CNS/MS nº 466 de 2012.

O presente Parecer de aprovação tem validade de até dois anos, mediante apresentação de relatórios parciais, e após decorrido esse prazo, caso necessário, deverá ser apresentada emenda para prorrogação do cronograma.

Considerações Finais a critério do CEP:

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_PROJETO_1284477.pdf	12/02/2019 18:30:14		Aceito
Outros	anuencia_laboratorio.pdf	12/02/2019 18:29:31	PAULA CRISTINA GALATI	Aceito
Outros	Carta_resposta.pdf	12/02/2019 18:28:38	PAULA CRISTINA GALATI	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	Projeto.pdf	12/02/2019 18:27:41	PAULA CRISTINA GALATI	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de	TALE.docx	12/02/2019 18:26:48	PAULA CRISTINA GALATI	Aceito

Endereço: SMHN 2 Qd 501 BLOCO A - FEPECS

Bairro: ASA NORTE

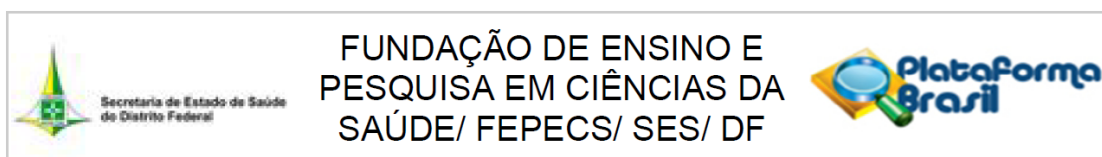
CEP: 70.710-904

UF: DF

Município: BRASILIA

Telefone: (61)2017-2127

E-mail: comitedeetica.secretaria@gmail.com



Continuação do Parecer: 3.199.052

Ausência	TALE.docx	12/02/2019 18:26:48	PAULA CRISTINA GALATI	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TALE.pdf	12/02/2019 18:26:26	PAULA CRISTINA GALATI	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLE.doc	12/02/2019 18:26:17	PAULA CRISTINA GALATI	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLE.pdf	12/02/2019 18:26:04	PAULA CRISTINA GALATI	Aceito
Outros	encaminhamento.pdf	25/01/2019 17:10:09	PAULA CRISTINA GALATI	Aceito
Outros	encaminhamento.doc	25/01/2019 17:09:52	PAULA CRISTINA GALATI	Aceito
Declaração de Instituição e Infraestrutura	declaracao_instituicao.pdf	25/01/2019 17:09:14	PAULA CRISTINA GALATI	Aceito
Orçamento	orcamento.pdf	25/01/2019 17:07:24	PAULA CRISTINA GALATI	Aceito
Orçamento	orcamento.docx	25/01/2019 17:07:15	PAULA CRISTINA GALATI	Aceito
Declaração de Pesquisadores	termo_compromisso.doc	25/01/2019 16:47:19	PAULA CRISTINA GALATI	Aceito
Declaração de Pesquisadores	termo_compromisso.pdf	25/01/2019 16:47:03	PAULA CRISTINA GALATI	Aceito
Cronograma	Cronograma.pdf	25/01/2019 16:42:08	PAULA CRISTINA GALATI	Aceito
Outros	Curriculo_Lattes_Angelica.pdf	25/01/2019 16:41:23	PAULA CRISTINA GALATI	Aceito
Outros	Curriculo_Lattes_Felipe.pdf	25/01/2019 16:41:03	PAULA CRISTINA GALATI	Aceito
Outros	Curriculo_Lattes_Paula.pdf	25/01/2019 16:40:48	PAULA CRISTINA GALATI	Aceito
Folha de Rosto	folha_de_rosto.pdf	25/01/2019 16:40:10	PAULA CRISTINA GALATI	Aceito

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

Endereço: SMHN 2 Qd 501 BLOCO A - FEPECS

Bairro: ASA NORTE

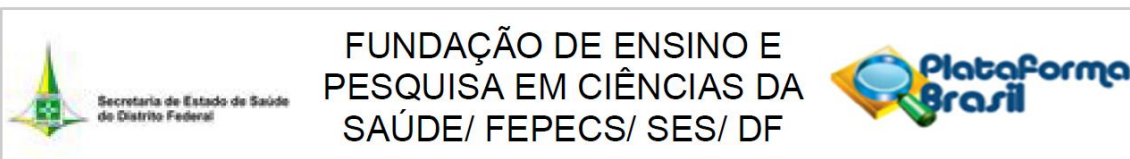
CEP: 70.710-904

UF: DF

Município: BRASILIA

Telefone: (61)2017-2127

E-mail: comitedeetica.secretaria@gmail.com



Continuação do Parecer: 3.199.052

BRASILIA, 14 de Março de 2019

Assinado por:
DILLIAN ADELAINÉ CESAR DA SILVA
(Coordenador(a))

Endereço: SMHN 2 Qd 501 BLOCO A - FEPECS

Bairro: ASA NORTE

CEP: 70.710-904

UF: DF

Município: BRASILIA

Telefone: (61)2017-2127

E-mail: comitedeetica.secretaria@gmail.com

ANEXO III – TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO



Secretaria de Saúde GOVERNO DO DISTRITO FEDERAL



TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

TÍTULO DA PESQUISA

Convidamos o(a) Senhor(a), juntamente com o seu filho(a) a participar **voluntariamente** do projeto de pesquisa “Comprimento telomérico e estado nutricional como fatores de prognóstico na leucemia aguda infanto-juvenil.”, sob a responsabilidade da pesquisadora **Paula Cristina Galati**.

JUSTIFICATIVA, OBJETIVO E PROCEDIMENTOS

A avaliação do comprimento dos telômeros e do estado nutricional antes do início do tratamento é importante para avaliação da gravidade da doença. Nós queremos saber se existe uma relação entre o comprimento dos telômeros com o estado nutricional e a resposta ao tratamento de crianças e adolescentes com leucemia aguda. O objetivo desta pesquisa é gerar melhor conhecimento sobre como os pacientes tratados nesse hospital evoluem de acordo com o resultado desse exame.

O(a) senhor(a) receberá todos os esclarecimentos necessários antes e no decorrer da pesquisa e lhe asseguramos que seu nome não aparecerá, sendo mantido o mais rigoroso sigilo pela omissão total de quaisquer informações que permitam identificá-lo(a).

A avaliação das crianças/adolescentes, durante o projeto envolverá 3 etapas:

- Primeira etapa: serão medidos o peso, a altura, e a circunferência abdominal e será medida a quantidade de gordura no corpo por um método chamado bioimpedância. A bioimpedância é uma avaliação que envolve apenas a colocação de adesivos em algumas regiões do corpo e não causa dor.
- Segunda parte: coleta de amostra de sangue. Esta coleta não será uma coleta a mais no acompanhamento da criança, pois será aproveitado o sangue que criança colhe para os exames de rotina no acompanhamento do tratamento da leucemia.
- Terceira parte: coleta de aspirado da medula óssea no dia 33 após o início do tratamento, os pacientes serão submetidos a punção de medula óssea, tal procedimento é realizado por indicação clínica independentemente da participação nessa pesquisa. O procedimento é realizado por médico qualificado, em centro cirúrgico, sob analgesia (sem dor) e sedação (dormindo) e com agulha própria.



Secretaria de Saúde GOVERNO DO DISTRITO FEDERAL



DESCONFORTOS E RISCOS E BENEFÍCIOS	<p>Todos os exames serão realizados no Hospital da Criança de Brasília – José de Alencar. Apenas a amostra de sangue será examinada em outro laboratório, no Laboratório de Farmacologia Molecular da Universidade de Brasília. Os riscos decorrentes da participação na pesquisa são relacionados à coleta de sangue e ao aspirado de medula óssea, podendo variar em dor leve ou formação de pequena mancha roxa no local punccionado, que se acontecer sumirá sozinho e não necessita de tratamento. O risco de contaminação e de transmissão de doenças é de probabilidade ínfima, uma vez que todo material utilizado é estéril e descartável, e a coleta será feita em condições livres de germes. Esse material será encaminhado para o laboratório de Farmacologia Molecular da Universidade de Brasília. Após análise todo material genético será devidamente descartado, não havendo armazenamento do material genético dos participantes. A criança não será submetida a procedimentos traumáticos e/ou dolorosos. Ressaltamos que a coleta de sangue e de medula óssea não representará nenhum procedimento a mais para a criança, pois são feitos rotineiramente no tratamento e acompanhamento da leucemia aguda. Em relação ao risco referente ao manuseio das informações e possibilidade de identificação dos pacientes, ressalta-se que as informações serão tratadas com sigilo e utilizadas somente para fins da pesquisa.</p> <p>Este estudo não trará benefício imediato para o participante, entretanto ele poderá ajudar a encontrar fatores que no futuro irão melhorar o tratamentos logo no início.</p>
---	--

FORMA DE ACOMPANHAMENTO E ASSISTÊNCIA:	<p>Os exames realizados não trarão prejuízo para o tratamento da criança/adolescente, que será o mesmo caso você concorde ou não que ele(a) participe, ou até mesmo caso queira retirar seu consentimento a qualquer tempo.</p>
---	---

GARANTIA DE ESCLARECIMENTO, LIBERDADE DE RECUSA E GARANTIA DE SIGILO:	<p>Você será esclarecido(a) sobre a pesquisa em qualquer aspecto que desejar. Você é livre para recusar-se a participar, retirar seu consentimento ou interromper a participação a qualquer momento. A participação é voluntária e a recusa em participar não irá acarretar qualquer penalidade ou perda de benefícios.</p> <p>O(s) pesquisador(es) irá(ão) tratar a identidade de seu filho(a) com padrões profissionais de sigilo. Os resultados (do exame clínico, laboratorial, de pesquisa, etc) serão entregues para você e permanecerão confidenciais. O nome de seu filho(a) ou o material que indique a participação não será liberado sem a sua permissão. Seu filho(a) não será identificado(a) em nenhuma publicação que possa resultar deste estudo.</p> <p>Este Termo de Consentimento Livre e Esclarecido é assinado em duas vias de igual teor: uma cópia deste consentimento informado será arquivada no Centro Integrado e Sustentável de Ensino e Pesquisa do Hospital da Criança de Brasília José Alencar e outra será fornecida a você.</p>
--	--



CUSTOS DA PARTICIPAÇÃO, O, RESSARCIMENTO E INDENIZAÇÃO POR EVENTUAIS DANOS:	A participação no estudo não acarretará custos para você e não será disponível nenhuma compensação financeira adicional.
--	--

DECLARAÇÃO DA PARTICIPANTE OU DO RESPONSÁVEL PELA PARTICIPANTE:	<p>Eu, _____ fui informado (a) dos objetivos da pesquisa acima de maneira clara e detalhada e esclareci minhas dúvidas. Sei que em qualquer momento poderei solicitar novas informações e motivar minha decisão se assim o desejar. A pesquisadora Paula Cristina Galati certificou-me de que todos os dados desta pesquisa serão confidenciais. Também sei que caso existam gastos adicionais, estes serão absorvidos pelo orçamento da pesquisa. Em caso de dúvidas poderei chamar a pesquisadora Paula Cristina Galati, no endereço SHCN Lt 4-B - Asa Norte, telefone (61) 981344557. Estou ciente que também poderei consultar a qualquer momento o Comitê de Ética em Pesquisa da FEPECS SES-DF, localizado no SMHN Quadra 03, conjunto A, Bloco 1 Edifício Fepecs, telefone (61)3325 4956 e a CONEP localizado no SEPN 510 NORTE, BLOCO A, 3º Andar Edifício Ex-INAN Unidade II Ministério da Saúde, telefone: (61) 3315-5878.</p>
--	--

DECLARAÇÃO	Declaro que concordo que meu(minha) filho(a) participe desse estudo. Recebi uma cópia deste termo de consentimento livre e esclarecido, feito em duas vias de igual teor e assinadas, e me foi dada a oportunidade de ler e esclarecer as minhas dúvidas.
-------------------	---

sinaturas	Nome: Paula Cristina Galati RG: 43481563 9 CPF: 358 829 358 22	Nome: RG: CPF:
------------------	--	----------------------

ANEXO IV – TERMO DE ASSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO



Secretaria de Saúde GOVERNO DO DISTRITO FEDERAL



TERMO DE ASSENTIMENTO PARA CRIANÇAS E ADOLESCENTES

Você está sendo convidado para participar da pesquisa **“Comprimento telomérico e estado nutricional como fatores de prognóstico na leucemia aguda infanto-juvenil”**. Seus responsáveis permitiram que você participasse.

Queremos saber se o comprimento de uma parte do seu cromossomo e o estado nutricional avaliado antes do início da quimioterapia podem indicar se a doença é mais grave.

As crianças/adolescentes que irão participar dessa pesquisa têm de idade entre 2 e 18 anos.

Você não precisa participar da pesquisa se não quiser, é um direito seu não terá nenhum problema se desistir, a qualquer momento.

A pesquisa será realizada aqui no Hospital da Criança de Brasília José Alencar, onde as crianças/adolescentes vão **ser** avaliadas em 3 etapas. Primeira etapa: serão medidos o peso, a altura, e a circunferência abdominal e será medida a quantidade de gordura no corpo por um método chamado bioimpedância. A bioimpedância é uma avaliação que envolve apenas a colocação de adesivos em algumas regiões do corpo e não causa dor. É feita em no máximo 10 minutos. Segunda parte: coleta de amostra de sangue. Esta coleta não será uma coleta a mais no seu tratamento, vamos aproveitar o sangue que você irá retirar para fazer os exames de rotina. Terceira parte: coleta de aspirado da medula óssea no dia 33 após o início do tratamento, esse procedimento é realizado por indicação do médico independentemente da participação nessa pesquisa. O procedimento é realizado em centro cirúrgico, sob analgesia e sedação, ou seja, você não irá sentir nada e estará dormindo. Em relação ao risco referente ao manuseio das informações e possibilidade de identificação dos pacientes, ressalta-se que as informações serão tratadas com sigilo e utilizadas somente para fins da pesquisa.

Para isso, será usado um pouco do seu sangue e da medula óssea. O uso do (a) **material coletado** é considerado (a) seguro(a), mas pode acontecer riscos e desconfortos relacionados à coleta de sangue e de aspirado de medula óssea que são mínimos, podendo variar em dor leve ou formação de mancha roxa no local em que a gulha entrar. Se aparecer mancha roxa, ela desaparece espontaneamente e não necessita de tratamento. Não há risco de contaminação, nem de transmissão de doenças, já que todo material utilizado é limpo e descartável, e a coleta será feita em condições livres de germes. Após análise todo material genético será devidamente descartado, não havendo armazenamento do material genético dos participantes. Em relação ao risco referente ao manuseio das informações e possibilidade de identificação dos pacientes, ressalta-se que as informações serão tratadas com sigilo e utilizadas somente para fins da pesquisa.. Caso aconteça algo errado, você pode nos procurar pelos telefones: 61 981344557 ou 61 981632686 do (a) pesquisador (a) Paula Cristina Galati Mas há coisas boas que podem acontecer como: ajudar para que no futuro tratamentos melhores sejam realizados logo no início.

Com sabemos que é difícil para você vir até o Hospital da Criança de Brasília, nós iremos fazer este estudo somente quando você estiver aqui no hospital para sua consulta, assim seus responsáveis não terão nenhum gasto a mais para participar deste estudo.

Ninguém saberá que você está participando da pesquisa, não falaremos a outras pessoas, nem daremos a estranhos as informações que você nos der. Os resultados da pesquisa vão ser publicados, mas sem identificar as crianças que participaram da pesquisa. Quando terminarmos a pesquisa, vamos divulgar os resultados no Centro de Ensino e pesquisa do HCB e também poderemos publica-los



Secretaria de Saúde GOVERNO DO DISTRITO FEDERAL



Se você tiver alguma dúvida, você pode me perguntar ou a pesquisador (a) Paula Cristina Galati, através do telefone 61 981344557. Este projeto foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da FEPECS-SES/DF. As dúvidas com relação a assinatura deste Termo de assentimento ou os direitos dos participantes da pesquisa podem ser obtidos através do telefone (61) 3325-4940 ou e-mail: comitedeetica.secretaria@gmail.com.

Eu, _____, aceito participar da pesquisa **“Comprimento telomérico e estado nutricional como fatores de prognóstico na leucemia aguda infanto-juvenil”**, que tem o(s) objetivos avaliar o comprimento de uma parte do DNA chamada telômero e o estado nutricional antes do início do tratamento para saber se esses dois fatores estão relacionados com a gravidade da doença. Entendi os benefícios e as coisas ruins que podem acontecer. Entendi que posso dizer “sim” e participar, mas que, a qualquer momento, posso dizer “não” e desistir. Os pesquisadores tiraram minhas dúvidas e conversaram com os meus responsáveis.

Eu entendi a informação apresentada neste TERMO DE ASSENTIMENTO.

Eu receberei uma cópia assinada e datada deste Documento DE ASSENTIMENTO INFORMADO.

Brasília, ____ de _____ de 20 ____.

Assinatura do menor (participante do estudo)

Assinatura do pesquisador