

**INSTITUTO DE MEDICINA INTEGRAL PROF. FERNANDO
FIGUEIRA – IMIP**

**PERFIL CLÍNICO, EPIDEMIOLÓGICO, IMUNOFENOTÍPICO,
GENÉTICO E SOBREVIDA DAS CRIANÇAS COM LEUCEMIAS
LINFÓIDE AGUDA NO IMIP**

**CLINICAL PROFILE, EPIDEMIOLOGICAL, IMMUNOPHENOTYPIC
GENETIC AND SURVIVAL OF CHILDREN WITH LEUKEMIAS
ACUTE LYMPHOBLASTIC IN IMIP**

Priscila Evangelista Rêgo

Bolsista do Programa Institucional de Bolsas
de Iniciação Científica (PIBIC)
Av. Jean Emile Favre, N°422 Imbiribeira-Recife
Discente da Faculdade Pernambucana de Saúde
Curso de Medicina

Colaborador:

Rayssa Queiroz de Albuquerque
Discente da Faculdade Pernambucana de Saúde
Av. Jean Emile Favre, N°422 Imbiribeira- Recife
Curso de Medicina

Orientadora: Profa. Dra. Maria Júlia G. de Mello
Rua dos coelhos, 300 Boa Vista- Reife- PE

Co-orientadora: Mecneide Mendes Lins
Mestre em Saúde materno infantil pelo IMIP e
Doutoranda em Oncologia pelo INCA/IMIP
Rua dos coelhos, 300 Boa Vista- Reife- PE

Projeto âncora: Perfil epidemiológico, incidência, mortalidade e sobrevida de crianças e adolescentes com diagnóstico de leucemias em Recife: estudo de base populacional.

Recife, 2014

RESUMO

Objetivo: entender o perfil clínico, epidemiológico, genético e imunofenotípico da Leucemia Linfoblástica Aguda (LLA) com a finalidade de possibilitar o diagnóstico precoce e tratamento eficaz, minimizando assim a mortalidade e as complicações dessa doença.

Métodos: estudo descritivo retrospectivo do tipo corte transversal envolvendo 257 crianças com diagnóstico de leucemia linfóide aguda admitidas no serviço de oncologia pediátrica do Instituto de Medicina Integral Prof. Fernando Figueira no período entre 1 de agosto de 2005 a 31 de julho de 2011. As variáveis estudadas incluíram variáveis sociodemográficas, características biológicas do paciente e características clínicas motivando a primeira consulta (sinais e sintomas) e evolutivas. Os dados coletados em planilha Excel foram analisados através do programa Epi-Info 3.5.4.

Resultados: dos 257 pacientes estudados 147(57,2%) eram do sexo masculino e 79% tinham idade inferior a 10 anos; 38,53% foram classificados de alto risco e (61,47%) de baixo risco; 65,8% eram provenientes do Interior de Pernambuco. Do total de pacientes, 22,2% evoluíram para óbito. A sobrevida global em 5 anos foi de aproximadamente 78%.

Conclusão: a sobrevida global em 5 anos foi semelhante a observada em países desenvolvidos.

Palavras-chaves: Neoplasia, Leucemia, Leucemia Linfoblástica Aguda, Crianças

ABSTRACT

Objectives: Understand the clinical, epidemiological, genetic and immunophenotypic profile, in order to enable early diagnosis and effective treatment, minimizing complications and mortality of this disease. **Methods:** Retrospective descriptive study of concurrent cohort involving 257 children diagnosed with acute lymphoblastic leukemia (LLA) hospitalized at the High Pediatric Complexity Center in Oncology from August 1, 2005 to July 31, 2011. The exposures included sociodemographic variables, biological characteristics of the patient and clinical reasons that motivated the first consult. **Results:** 147 of 257 patients (57.2%) were male and 79% were younger than 10 years; 38.53% were classified as high-risk and 61.47% as low risk; 65.8% were from the country side of Pernambuco. Of all patients, 22.2% died. The overall 5-year survival was approximately 78%. **Conclusion:** Overall survival at 5 years was similar to the one observed in developed countries.

Keywords: Neoplasia, Leukemia, Acute Lymphoblastic Leukemia, Children

SUMÁRIO

INTRODUÇÃO	5
MÉTODOS	8
RESULTADOS	10
DISCUSSÃO	12
CONCLUSÃO	16
REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	17

INTRODUÇÃO

O câncer já representa a primeira causa de morte por doença entre crianças e adolescentes de 1 a 19 anos, para todas as regiões brasileiras. Os casos de leucemia, correspondem a 30% das neoplasias na infância, seguidos dos linfomas (5% a 25%) e tumores do sistema nervoso central (5% a 22%)¹. No Brasil, são estimados mais de 9.000 casos novos de câncer infanto-juvenil por ano de acordo com o Registro de Câncer com Base Populacional (RCBP)². Do ponto de vista clínico, os tumores pediátricos apresentam menores períodos de latência, geralmente, crescem rapidamente e são mais invasivos, porém respondem melhor ao tratamento³.

Segundo o Instituto Nacional do Câncer, leucemia é uma doença maligna dos glóbulos brancos (leucócitos) de origem, na maioria das vezes, não conhecida. Tem como principal característica o acúmulo de células jovens (blásticas) anormais na medula óssea, que substituem as células sanguíneas normais. A leucemia aguda é dividida em duas categorias dependendo do tipo celular envolvido: a linfóide (LLA) e a mielóide (LMA), as quais são divididas em subtipos².

A LLA é a doença maligna mais comum na criança, correspondendo a 75% das leucemias na infância. A faixa etária de maior incidência de LLA é de 3 a 5 anos de idade, sendo um pouco mais frequente nos meninos e nas crianças de raça branca⁴⁻⁵.

O quadro clínico da LLA na infância reflete o grau de infiltração medular e a extensão extramedular da doença. Os sinais e sintomas clínicos mais comuns são: palidez, fadiga, sangramentos e febre, decorrentes da anemia, plaquetopenia e neutropenia, secundários à infiltração da medula óssea⁶.

As crianças com LLA podem, tipicamente, apresentar sintomas não específicos

que mimetizam condições não malignas, como infecções virais, púrpura trombocitopênica idiopática, anemia aplástica, osteomielite e, principalmente, doenças reumáticas⁷.

A caracterização morfológica da leucemia linfóide aguda é a célula indiferenciada, conhecida como *linfoblasto*. O hemograma é o exame mais simples, capaz de identificar os blastos, que devem ser confirmados com a análise do aspirado de medula óssea (mielograma). Considera-se LLA quando existe uma infiltração medular pela célula imatura (linfoblasto) superior a 25% do total de células nucleadas⁷.

A diferenciação morfológica das leucemias é realizada segundo os critérios de classificação do grupo FAB (Franco-Americano-Britânico). De acordo com as características dos linfoblastos podem ser subdivididas em L1 (85% dos casos), L2 (14%) e L3 (1%), entretanto não define a linhagem e o grau de maturação⁸⁻¹².

A imunofenotipagem classifica a leucemia linfóide em linhagem B ou T. A linhagem B é subdividida em: pré B comum, pré B precoce e B maduro de acordo com a presença ou ausência do Ag citoplasmático e de superfície⁸⁻¹².

A citogenética e a biologia molecular são importantes na identificação de alterações genéticas das células blásticas, contribuindo não só para o diagnóstico, mas também para a definição de critérios de risco e a orientação terapêutica de acordo com a classificação prognóstica da doença¹³⁻¹⁶.

Os fatores prognósticos mais relevantes são a idade do paciente e o número de leucócitos no momento do diagnóstico, somados à resposta terapêutica inicial. Os fatores que estão associados a um pior prognóstico incluem: idade menor que 1 ano ou maior que 10 anos, número de leucócitos acima de 50.000/mm³, envolvimento do SNC, má resposta ao tratamento inicial, imunofenotipo T e determinadas alterações citogenéticas, como as translocações t(9;22), t(4;11) e t(1;19)⁸⁻¹².

O imunofenotipo B, os blastos hiperdiploides e a translocação t(12;21) a qual está presente em aproximadamente 25% dos casos, está associada à bom prognóstico⁸⁻¹². Com todos esses avanços no diagnóstico e tratamento, os percentuais de sobrevida em 5 anos para a leucemia linfóide aguda (LLA) em crianças tem aumentado muito ao longo do tempo e está agora em patamares de mais de 80% nos países desenvolvidos¹⁸⁻

MÉTODOS

Estudo descritivo retrospectivo do tipo corte transversal envolvendo crianças com diagnóstico de leucemia linfóide aguda admitidas no serviço de oncologia pediátrica do Instituto de Medicina Integral Prof. Fernando Figueira –IMIP no período entre 1 de agosto de 2005 a 31 de julho de 2011.

O IMIP é um hospital de ensino e pesquisa que atende exclusivamente usuários do Sistema Único de Saúde (SUS). Na oncologia pediátrica, são atendidos em média 180 pacientes novos por ano, dos quais aproximadamente 30% têm diagnóstico de leucemia aguda (linfóide e mielóide).

Os dados secundários dos pacientes a serem incluídos neste estudo fazem parte de um projeto de doutorado. Foram elegíveis as crianças com idade até 19 anos com diagnóstico de LLA no período pré determinado. Foram excluídas do estudo as crianças que não obedeciam a esses critérios.

As variáveis estudadas incluíram variáveis sociodemográficas (procedência, idade materna, escolaridade do paciente), características biológicas do paciente (idade, sexo, cor e estado nutricional) e características clínicas motivando a primeira consulta (sinais e sintomas). Também foram incluídas características biológicas no momento do diagnóstico (imunofenotipagem, leucometria e translocação), evolutivas da leucemia (remissão, resposta ao tratamento e óbito) e as causas do óbito.

O estado nutricional foi avaliado através do escore z, utilizando como padrão as curvas do National Center for Health Statistics, sendo considerados desnutridos os pacientes que apresentavam escore z abaixo de -2 da mediana do grupo de referência, conforme a orientação da Organização Mundial de Saúde (OMS)²².

Os dados coletados em planilha Excel foram analisados através do programa Epi-Info 3.5.4. Foram construídas tabelas de distribuição de frequência para análise de

algumas variáveis categóricas e de medidas de dispersão e de tendência central para as variáveis contínuas. O método de Kaplan-Meier foi utilizado para estimar a sobrevida global (tempo decorrido entre a data do diagnóstico e o óbito) e a sobrevida livre de eventos²³. O tempo para a censura para os pacientes que não foram a óbito foi o dia da análise (18/07/2014).

Este estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética e Pesquisa em Seres Humanos do IMIP , e obteve-se a dispensa do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido.

RESULTADOS

No período do estudo, 257 pacientes foram admitidos no Serviço de Oncologia Pediátrica do IMIP com diagnóstico de LLA. Destes, 147 são do sexo masculino e 110 do sexo feminino. A idade variou de 1,1 a 17,6 com média de aproximadamente 6,4 anos (mediana de 5,3 anos), tendo a maioria dos pacientes (79%) idade inferior a 10 anos (tabela 1).

Apenas 83 pacientes (32,3%) eram procedentes da capital (Recife) e da região Metropolitana, sendo 169 (65,8%) provenientes do Interior de Pernambuco e o restante (1,9%) de outros estados (tabela 1).

Dezessete pacientes foram considerados desnutridos, o que correspondeu a 6,6% dos pacientes (tabela 1).

De acordo com dados obtidos, os sinais e sintomas mais comuns foram febre (52,9%), palidez (43,2%), dor óssea (26,1%) e manchas hemorrágicas (22,6%) (tabela 2).

Na distribuição dos pacientes entre os grupos de risco pelos critérios de classificação do NCI: 99 foram de alto risco (38,53%) e 158 de baixo risco (61,47%) (tabela 3).

Em relação à imunofenotipagem, 58% correspondem a LLA pré-pré B, 25,7% a LLA pré B e 16,3% a T (tabela 3). Quanto a avaliação molecular, as translocações cromossômicas mais encontradas foram a t(12;21) e a t(1;19) e 76,7% das crianças não apresentavam translocações. Dentre os 257 pacientes do estudo, 3 pacientes tinham Síndrome de Down (tabela 3).

Do total de pacientes estudados, 241 entraram em remissão e 57 evoluíram para o óbito. Daqueles que entraram em remissão, 39 tiveram recidiva e 43 foram a óbito (tabela 3).

A sobrevida global do nosso estudo foi aproximadamente 78% (figura 1).

DISCUSSÃO

O presente estudo descreve as características clínicas, epidemiológicas, imunofenotípicas e genéticas de 257 pacientes admitidos com LLA no Serviço de Oncologia Pediátrica do nordeste do Brasil, além de analisar a sobrevida dessas crianças. Evidenciamos que 65,8% dos pacientes diagnosticados com LLA eram procedentes do interior de Pernambuco, refletindo a abrangência do IMIP como hospital de referência em nossa região.

Em nosso estudo a idade variou de 1,1 a 17,6 com média de aproximadamente 6,4 anos (mediana de 5,3 anos), sendo um pouco maior que o descrito na literatura, a qual descreve que a faixa etária de maior incidência de LLA é de 3 a 5 anos de idade.

Quanto ao sexo, encontramos maior prevalência no sexo masculino, o que está de acordo com o descrito na literatura⁴⁻⁵.

Quanto ao quadro clínico, os principais sinais e sintomas iniciais foram febre, (52,9%), palidez (43,2%), dor ósteo-articular (33,8%), manchas hemorrágicas (22,6%) e dor abdominal, os quais são inespecíficos e comuns em outras doenças prevalentes na infância, o que muitas vezes dificulta o diagnóstico. No estudo realizado no Hospital do Câncer de São Paulo a queixa mais frequente foi febre, seguida de linfadenopatia, equimoses e palidez²⁴.

Algumas características clínicas e laboratoriais dos pacientes com LLA têm valor prognóstico, por isso são estratificados, ao diagnóstico, subgrupos com evolução favorável e desfavorável, orientando o tratamento. A contagem leucocitária inicial é o fator de maior significado quanto ao prognóstico²⁹. No atual estudo, observou-se que 24,9% dos pacientes apresentavam-se com contagem de leucócitos maior que 50.000/mm³, o que está superior a porcentagem encontrada em estudo internacional o

qual menos de 20% dos casos de LLA possuem mais de 50.000/mm³ leucócitos ao diagnóstico³⁰.

Analisando a sobrevida, com relação ao número de leucócitos, foi observado que os pacientes com leucometria acima de 100.000 /mm³ tiveram probabilidade de sobrevida em 5 anos menor (em torno de 45%) quando comparados àqueles com contagem de leucócitos em níveis inferiores (79% para os que têm entre 50.000 e 100.000 e 85% para os com menos de 50.000), enfatizando a importância da leucometria para a estimativa global da sobrevida dos pacientes.

Com relação a características cromossômicas, destaca-se o melhor prognóstico condicionado pela presença da t(12;21). Por outro lado, determinadas translocações cromossômicas são associadas a altas taxas de falha terapêutica e recaída precoce, tais como: t(9;11), t(4;11) e t(9;22)⁸⁻¹². Nesta análise, do total de pacientes que possuíam LLA de células B, apenas 24 (11,16%) tinham t(12;21), representando um percentual bastante reduzido com relação ao descrito na literatura, a qual mostra que aproximadamente 25% dos casos de LLA de precursor B apresentam o gene de fusão TEL-AML1²⁵. Foram encontrados, nessa pesquisa, 8 pacientes que apresentaram a t(9;22) (3,3%) o que está de acordo com o descrito na literatura. A translocação t(1;19) é vista em diferentes tipos de LLA de linhagem B, e está presente em 5% a 6% de todos os casos de LLA²⁶. Em nossa análise, encontramos um percentual maior (11,16%) do que descrito na literatura.

Crianças com idade inferior a 1 ano ou maiores que 10 anos, igualmente têm pior prognóstico. Devido facilidade na avaliação, a contagem leucocitária e a idade ao diagnóstico se tornaram bases confiáveis na estratificação de risco para pacientes

portadores de LLA²⁹. Observou-se, na atual pesquisa, que 21% das crianças tinham idade maior que 10 anos com sobrevida em 5 anos de aproximadamente 68%.

De acordo com a imunofenotipagem, o imunofenótipo T apresentou sobrevida em torno de 60% em 5 anos, enquanto os pacientes com imunofenótipo precursor B (Pré-pré B e Pré B) neste mesmo período apresentaram sobrevida de aproximadamente 82% (figura 2).

Em relação ao óbito e recidiva, observou-se que 65% dos pacientes que recidivaram foram a óbito. Isso ratifica o que dizem alguns autores, que apesar de LLA responder bem ao tratamento quimioterápico, a recidiva permanece o problema maior, pois ainda que os regimes de resgates consigam boas taxas de remissão completa os resultados permanecem insatisfatórios em todo o mundo, principalmente em recidivas precoces e em pacientes intensamente pré-tratados²⁷⁻²⁸. Com relação aos óbitos observou-se 39 mortes por infecção de um total de 57 óbitos, sendo esta a principal causa de óbito.

Os percentuais de sobrevida em 5 anos para a leucemia linfóide aguda (LLA) em crianças tem aumentado muito ao longo do tempo e está agora em patamares de mais de 80% nos países desenvolvidos¹⁸⁻¹⁹. Nossa pesquisa mostra que, em 5 anos, a sobrevida foi de aproximadamente 78%, dado compatível com a literatura. A estimativa da sobrevida estratificada em risco foi de aproximadamente 67% para o grupo de alto risco e de 86% para o grupo de baixo risco.

Esse estudo é importante por contribuir com um melhor conhecimento das características clínicas e epidemiológicas, bem como por demonstrar os resultados do tratamento das crianças com leucemia linfóide na nossa região. Além de alertar que a leucemia geralmente se inicia com sintomas inespecíficos, agilizando o diagnóstico e

evitando a ideia de que é uma doença rara e que o paciente só se apresenta com quadro clínico grave de sangramentos, grandes visceromegalias e leucocitoses acentuadas.

CONCLUSÃO

Do total de pacientes avaliados na atual estudo, 147 foram do sexo masculino e 110 do sexo feminino. A idade variou de 1,1 a 17,6 com média de aproximadamente 6,4 anos (mediana de 5,3 anos). Crianças com idade superior a 10 anos, apresentaram sobrevida em 5 anos de aproximadamente 68%. A sobrevida global do nosso estudo foi aproximadamente 78%.

De acordo com a análise, os sinais e sintomas mais comuns, ao diagnóstico da LLA, foram febre (52,9%), palidez (43,2%), dor óssea (26,1%) e manchas hemorrágicas (22,6%).

O imunofenótipo mais frequente foi LLA pré-pré B. O imunofenótipo T apresentou sobrevida em torno de 60% em 5 anos, enquanto os pacientes com imunofenótipo precursor B (Pré-pré B e Pré B) neste mesmo período apresentaram sobrevida de aproximadamente 82%. As alterações genéticas mais comuns foram t(12;21) e t(1;19). A taxa de sobrevida com a t(12;21) foi de aproximadamente 79%, enquanto a t(1;19) teve em torno de 69%.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Parkin DM, Stiller CA, Draper GJ, Bieber CA, Terracini B, Young JL, editors. International incidence of childhood cancer. Lyon (France): International Agency for Research on Cancer; 1988 (IARC. Scientific Publications n°87). 2.
Zago AM, Falcão RP, Pasquini R. Hematologia: fundamentos e prática. Rio de Janeiro: Atheneu; 2001. p.433- 47, 487-507.
2. BRASIL. MINISTÉRIO DA SAÚDE. INSTITUTO NACIONAL DE CÂNCER (INCA). Disponível em: <<http://www.inca.gov.br>>.
3. Malkin D. Cancer of childhood. In: DeVita VT Jr, Hellman S, Rosenberg SA, editors. Cancer: principles and practice of oncology. 5th ed. New York: Lippincott-Raven; 1997:2083-2091.
4. Pui C-H, Evans WE. Acute Lymphoblastic Leukemia. The New England Journal of Medicine 1998; 339(9): 605-615.
5. Pui C-H, Sandlund JT, Pei D, Rivera GK, Hoard SC, Ribeiro RC, Rubnitz JE, Razzouk BI, Hudson MM, Cheng C, Raimond SC. Results of therapy for Acute Lymphoblastic Leukemia in Black and White Children. JAMA. 2003 Oct 15;290(15):2001-7.
6. Kenneth A. Starling, MD Dell A. Shepherd, MD Symptoms and Signs of Câncer in the School-Age Child. The journal of School health March 1977; 47: 144-146.
7. Margolin JF, Poplack DG. Acute lymphoblastic Leukemia. In: Pizzo PA, Poplack DG. Principles and Practice of Pediatric Oncology. 3 Edition. Raven: Lippincott, 1997. p. 409-62.
8. Zago AM, Falcão RP, Pasquini R. Hematologia: fundamentos e prática. Rio de Janeiro: Atheneu; 2001. p.433-47, 487-507.
9. Pui CH. Childhood leukemias. N Eng J Med 1995;332:1618-29.

10. Pui CH, Evans WE, Pharm D. Acute lymphoblastic leukemia. *N Eng J Med* 1998;339:605-15.
11. Rubnitz JE, Pui CH. Childhood acute lymphoblastic leukemia. *Oncologist* 1997;2:374-80.
12. Tsuganezawa K, Kiyokawa N, Matsuo Y, Kitamura F, Toyama-Sorimachi N, Kuida K, et al. Flow cytometric diagnosis of the cell lineage and developmental stage of acute lymphoblastic leukemia by novel monoclonal antibodies specific to human Pre-B-Cell receptor. *Blood* 1998;92:4317-24.
13. Colby-Graham MF, Chordas C. The Childhood Leukemias. *J Pediatr Nursing* 2003, 18(2):87-95.
14. Kaleem Z et al. Flow Cytometric Analysis of Acute Leukemias Diagnostic utility and critical analyses of data. *Arch Pathol Lab Med.* 2003 Jan;127(1):42-8.
15. Lo coco F, Santis S de, Esposito A, Divona M, Diverio D. Molecular monitoring of hematologic malignancies: Current and Future Issues. *Semin Hematol.* 2002 Apr;39(2 Suppl 1):14-7.
16. (EGIL): Bene MC, Bernier M, Castoldi G, Knapp W, Ludwig WD, Matutes E, Orfao A, van'tVeer MB: Proposals for the immunological classification of acute leukaemias. *Leukemia* 1995; 9:1783.
17. Orudjev E, Lange BJ, Evolving Concepts Of Management Of Febrile Neutropenia in Children With Cancer *Med Pediatr Oncol* 2002; 39: 77-85.
18. Pui CH. Childhood leukemias. *N Engl J Med* 1995; 332(24):1618-1630.
19. Schorin MA, Blattner S, Gelber RD, Tarbell NJ, Donnelly M, Dalton V et al. Treatment of childhood acute lymphoblastic leukemia: results of Dana-Farber Cancer Institute/Children's Hospital Acute Lymphob

20. Mecneide Mendes Lins, MD, MSc,* Melania Amorim, MD, PhD,w Paulo Vilela, MD, PhD,w, Michelle Viana, MD,*Raul C. Ribeiro, MD et al, Delayed Diagnosis of Leukemia and Association With Morbid-Mortality in Children in Pernambuco, Brazil
21. BRASIL. Ministério da Saúde, Secretaria de Vigilância em Saúde, Departamento de Análise de Situação de Saúde, Coordenação Geral de Doenças e Agravos Não Transmissíveis. Plano de ações estratégicas para o enfrentamento das doenças crônicas não transmissíveis (DCNT) no Brasil 2011-2022. Brasília, DF;2011[citado 2011 dez 23].Disponível em: http://portal.saude.gov.br/portal/arquivos/pdf/cartilha_plano.pdf
22. Use and interpretation of anthropometric indicators of nutritional status. WHO Working Group. Bull World Health Organ. 1986; 64:929-41.
23. Bustamante-Teixeira MT, Faerstein E, Latorre MR. Técnicas de análise de sobrevida. Cad Saude Publica. 2002;18:579-94
24. Rodrigues KE, De Camargo B. Diagnóstico precoce de câncer infantil: responsabilidade de todos. Rev. Assoc. Méd. Bras. 2003;49(1).
25. Ferrando AA, Look AT. Clinical implications of recurring chromosomal and associated molecular abnormalities in acute lymphoblastic leukemia. Semin Hematol 2000; 37(4):381-395.
26. Farias M. G.; Castro S. M.de Diagnóstico laboratorial das leucemias Linfóides agudas. Disponível em:<http://www.scielo.br/scielo.php?pid=S167624442004000200008&script=sci_arttext> Acesso:02/03/2010
27. Gaynon PS. Childhood acute lymphoblastic leukaemia and relapse. Br J Haematol. 2005 Dec; 131(5);579-87.
28. Tzortzatou-Stathopoulou F, Papadopoulou AL, Moschovi MMD, Botsonis A, Tsangaris GT. Low Relapse Rate in Children With Acute Lymphoblastic Leukemia After Risk-Directed Therapy. J Pediatr Hematol Oncol. 2011 Dec; 23(9):591-7.

29.13 Cornacchioni ALB Cristófani LM, Almeida MTA, Maluf Júnior PT, Odone Filho V. Recidivas extramedulares em leucemia linfocítica aguda: impacto da quimioterapia e definição de um grupo particularmente favorável. *Pediatria*2004;26;27-33

30. 13. Paolucci G, Vecchi V, Favre C, Miniero R, Madon E, Pession A, Rondelli R, Rossi G, Lo Nigro L, Porta F, Santoro N, Indolfi P, Basso G, Conter V, Arico M. Treatment of childhood acute lymphoblastic leukemia. Long-term results of the AIEOP-ALL 87 study. *Haematology*. 2001; 86: 478-84.

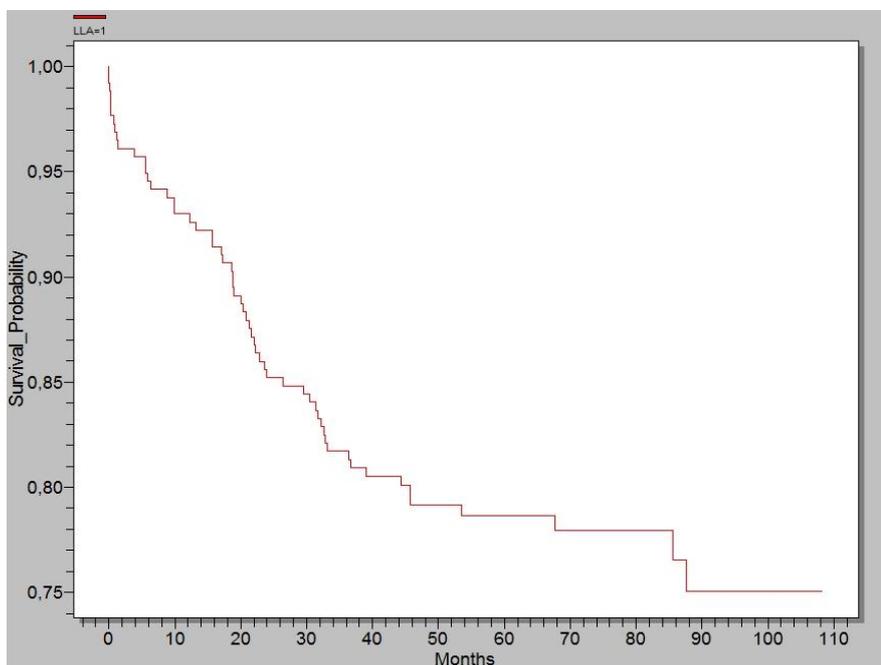


Figura 1- Sobrevida global de crianças portadoras de Leucemia Linfóide Aguda (LLA), método de Kaplan-Meier (Instituto de Medicina Integral Prof. Fernando Figueira, 2005-2011).

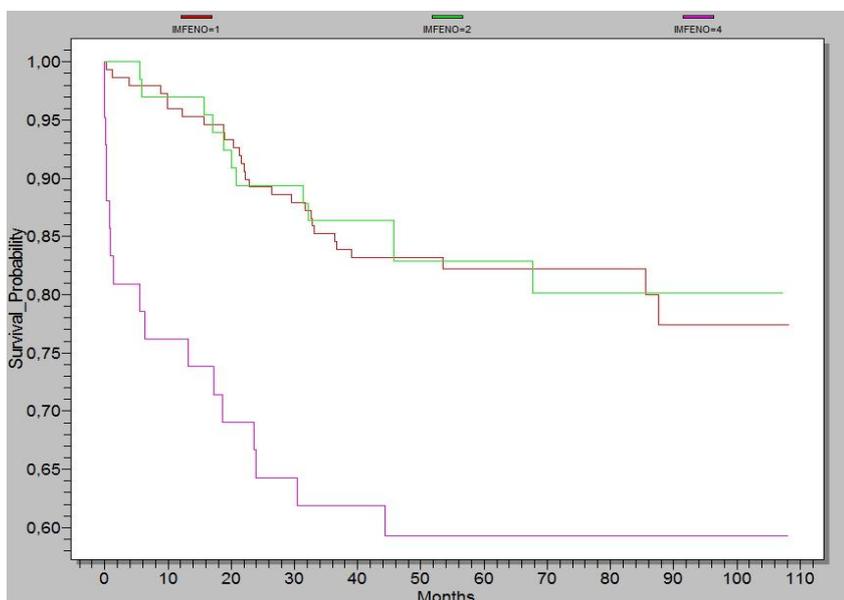


Figura 2- Sobrevida de crianças portadoras de Leucemia Linfóide Aguda (LLA) de acordo com a imunofenotipagem, método de Kaplan-Meier (Instituto de Medicina Integral Prof. Fernando Figueira, 2005-2011). IMFENO-1: Pré-pré B; IMFENO-2: Pré-B; IMFENO-4: LLA-T;

Tabela 1 – Distribuição percentual das variáveis sócio-demográficas, estado nutricional das crianças e adolescentes com idade entre 1 e 19 anos e diagnóstico de LLA (leucemia linfóide aguda) acompanhadas na Oncologia Pediátrica do IMIP, no período de 2005 a 2011.

Variáveis	N	%
Sócio-demográficas		
• Idade		
✓ <10	203	79%
✓ >10	54	21%
• Sexo		
✓ Masculino	147	57,2
✓ Feminino	110	42,8
• Procedência		
✓ Recife	32	12,5
✓ Região Metropolitana exceto Recife (RMR)	51	19,8
✓ Interior Pernambuco	169	65,8
✓ Outros estados	5	1,9
• Idade materna		
✓ < 30 anos	109	42,4
✓ > 30 anos	127	49,4
✓ Sem informação	21	8,2
Características clínicas		
• Estado nutricional		
✓ Desnutrido	17	6,6%
✓ Eutrófico	236	91,8%
✓ Sem avaliação	4	1,6%

Tabela 2 – Distribuição percentual dos sinais e sintomas iniciais das crianças e adolescentes com idade entre 1 e 19 anos e diagnóstico de LLA (leucemia linfóide aguda) acompanhadas na Oncologia Pediátrica do IMIP, no período de 2005 a 2011.

Variáveis	N	%
Sinais e sintomas iniciais		
• Febre		
✓ Sim	136	52,9
✓ Não	121	47,1
• Dor Óssea		
✓ Sim	67	26,1
✓ Não	190	73,9
• Dor articular		
✓ Sim	5	1,9
✓ Não	252	98,1
• Dor Abdominal		
✓ Sim	43	16,7
✓ Não	242	83,3
• Dor em membros inferiores		
✓ Sim	18	7
✓ Não	239	93
• Palidez		
✓ Sim	111	43,2
✓ Não	146	56,8
• Manchas hemorrágicas		
✓ Sim	58	22,6
✓ Não	199	77,4
• Dispneia		
✓ Sim	3	1,2
✓ Não	254	98,8
• Tosse		
✓ Sim	19	7,4
✓ Não	238	92,6
• Outros		
✓ Sim	208	80,9
✓ Não	49	19,1

Tabela 3– Distribuição percentual da classificação, alterações genéticas, laboratoriais e evolução das crianças e adolescentes com idade entre 1 e 19 anos e diagnóstico de LLA (leucemia linfóide aguda) acompanhadas na Oncologia Pediátrica do IMIP, no período de 2005 a 2011.

Variáveis	N	%
• Diagnóstico		
✓ LLA alto risco	99	38,53%
✓ LLA baixo risco	158	61,47%
• Leucometria na admissão		
✓ < 50.000	193	75,1
✓ 50.000 - 100.000	24	9,3
✓ >100.000	40	15,6
• Imunofenotipagem		
✓ LLA pré-pré B	149	58
✓ LLA pré-B	66	25,7
✓ B madura	0	0
✓ LLA T	42	16,3
• Translocação		
✓ t(12;21)	24	9,8
✓ t(1;19)	24	9,8
✓ t(4;11)	1	0,4
✓ t(9;22)	8	3,3
✓ Sem translocação	188	76,7
• Síndrome de Down		
✓ Sim	3	1,2
✓ Não	254	98,8
• Remissão (D28/D49)		
✓ Sim	241	96
✓ Não	10	4
• Resposta ao tratamento (D19)		
✓ Sim	217	87,1
✓ Não	32	12,9
• Final de tratamento		
✓ Sim	212	82,5
✓ Não	45	17,5
• Óbito		
✓ Sim	57	22,2
✓ Não	200	77,8
• Recidiva		
✓ Sim	40	15,6
✓ Não	217	84,4