



**Ministério da Saúde**  
**Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva**  
**Coordenação de Pós-graduação *Stricto sensu***



**Programa de Doutorado Interinstitucional**  
**Instituto de Medicina Integral Prof. Fernando Figueira**

**MECNEIDE MENDES LINS**

**Perfil epidemiológico, incidência, mortalidade e sobrevida de  
crianças e adolescentes com leucemias em Pernambuco**

**Orientadoras**

Prof Dra. Beatriz de Camargo - INCA

Prof Dra. Maria Júlia Gonçalves de Mello - IMIP

Dra. Marceli de Oliveira Santos - INCA

Rio de Janeiro

2017



**Ministério da Saúde**  
**Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva**  
**Coordenação de Pós-graduação *Stricto sensu***



**Programa de Doutorado Interinstitucional**  
**Instituto de Medicina Integral Prof. Fernando Figueira**

MECNEIDE MENDES LINS

**PERFIL EPIDEMIOLÓGICO, INCIDÊNCIA, MORTALIDADE E SOBREVIVÊNCIA DE  
CRIANÇAS E ADOLESCENTES COM LEUCEMIAS EM PERNAMBUCO**

Tese apresentada ao Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva como parte dos requisitos para obtenção do título de Doutora em Oncologia.

**Orientadoras**

Prof Dra. Beatriz de Camargo - INCA

Prof Dra. Maria Júlia Gonçalves de Mello - IMIP

Dra. Marceli de Oliveira Santos - INCA

Rio de Janeiro

2017

L759m Lins, Mecneide Mendes.

Perfil epidemiológico, incidência, mortalidade e sobrevida de crianças e adolescentes com leucemias em Pernambuco / Mecneide Mendes Lins. – Rio de Janeiro: INCA, 2017.

115 f. il.

Tese (Doutorado em Oncologia) – Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva, 2017.

Programa de Doutorado Interinstitucional em convênio com o Instituto de Medicina Integral Professor Fernando Figueira através do Programa DINTER.

Orientador: Beatriz de Camargo; Maria Júlia Gonçalves de Mello; Marceli de Oliveira Santos.

1. Leucemia. 2. Criança. 3. Adolescente. 4. Leucemia-Linfoma Linfoblástico de Células Precursoras. 5. Leucemia Mieloide Aguda. I. Camargo, Beatriz de (Orient.). II. Mello, Maria Júlia Gonçalves de (Orient.). III. Santos, Marceli de Oliveira (Orient.). IV. Título.

CDD 616.994



**Ministério da Saúde**  
**Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva**  
**Coordenação de Pós-graduação *Stricto sensu***



**Programa de Doutorado Interinstitucional**  
**Instituto de Medicina Integral Prof. Fernando Figueira**

MECNEIDE MENDES LINS

**PERFIL EPIDEMIOLÓGICO, INCIDÊNCIA, MORTALIDADE E SOBREVIVÊNCIA DE  
CRIANÇAS E ADOLESCENTES COM LEUCEMIAS EM PERNAMBUCO**

**ORIENTADORAS:**

Beatriz de Camargo - INCA

Maria Júlia Gonçalves de Mello - IMIP

Marceli de Oliveira Santos - INCA

**Aprovada em:** \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_

**EXAMINADORES:**

Prof. Dra. Maria do Socorro Pombo-de-Oliveira

Prof. Dra. Elaine Sobral da Costa

Prof. Dr. Luiz Fernando Lopes

Prof. Dra. Claudete Klumb

Prof. Dra. Cynthia Braga - Suplente externo

Prof. Dra. Liz Almeida - Suplente interno

**Rio de Janeiro**

**2017**

Aos meus pequenos pacientes pelos ensinamentos diários e aos seus pais, que nos confiam o seu bem mais precioso. Vocês são as maiores fontes de inspiração e incentivo na busca do conhecimento.

## AGRADECIMENTOS

A Deus, pela presença constante na minha vida e nas minhas escolhas.

Aos meus pais, Pedro e Maria José, pelo exemplo de superação, por me ensinarem a lutar pelos meus sonhos e por não medirem esforços para me apoiar.

A Flávio, meu esposo e companheiro de vida, pela cumplicidade, incentivo e envolvimento nos meus projetos. Por dividir problemas e somar alegrias na construção da nossa família.

Aos nossos queridos filhos: Felipe, Danilo e Victor, pelo amor e compreensão que tornam os meus dias mais leves.

Aos meus irmãos Mecciene, Mecleine e Pedro, por momentos compartilhados, pelo apoio e confiança constantes

À Musa, minha segunda mãe, que não mede esforços para me apoiar.

À minha orientadora Beatriz de Camargo, pela disponibilidade, apoio e presença constantes.

À querida Júlia Mello, Coordenadora do DINTER e Co-Orientadora deste trabalho, pela amizade, presença, incentivo e mansidão nos momentos difíceis.

À Marceli, pelo apoio, compreensão e incentivo constantes.

À querida Fátima Militão, pela confiança e disponibilidade em dividir conhecimentos

Aos professores do DINTER, especialmente Luiz Claudio Thuler e Anke Bergman, que nos acompanharam na construção do projeto, pela presença, apoio e disponibilidade.

À querida Nancy pelo apoio e disponibilidade em todos os momentos.

A todos os que fazem o RCBP do Recife, pela acolhida e disponibilidade

Aos serviços de oncologia e hematologia pediátrica do Recife, pelo apoio e disponibilidade na conferência dos dados. Meu agradecimento especial e gratidão: HEMOPE, principalmente a minha amiga-irmã Jaqueline Peres e ao amigo Alexandre Caetano; HUOC, principalmente à amiga Adriana Moraes; Hospital do Câncer, em nome do amigo Tadeu Calheiros, e ao Instituto de radioterapia Ernesto Hoesler.

À amiga Kaline Maciel, Coordenadora da oncopediatria do IMIP, extensivo a todos os funcionários da oncoped e aos meus queridos colegas e amigos: Márcia Pedrosa, Tereza Fonseca, Ivanna Botelho, Érika Furtado, Mariana Andrade, Cinthya Rocha, Allam Oliveira, Roberta Gonçalves e Luciana Teixeira pelo apoio e compreensão.

À colega Norma Lucena, pelo incentivo e à toda a equipe do laboratório oncoped (Renã, Rossana e Laís), pelo apoio e disponibilidade.

Ao Dr Francisco Pedrosa, pela liberação para o doutorado, pelos ensinamentos e pelo exemplo de luta em prol da oncologia pediátrica em Pernambuco.

Aos amigos e colegas do DINTER: Carla Rameri, Coeli Ximenes, Guilherme Costa, Gustavo Carneiro Leão, Iram Costa, Jurema Telles, Kátia Simone Vasconcelos, Márcia Pedrosa e Rodrigo Pinto pela amizade, incentivo, apoio e pelos inesquecíveis momentos compartilhados.

À Rose, parte da minha família, pelo cuidado constante com todos na minha casa.

À toda a minha família e amigos pelo incentivo e compreensão nos momentos de ausência.

A todos que fazem o IMIP e o INCA, pela oportunidade de crescimento pessoal e profissional.

“Protegei-me da sabedoria que não chora,  
da filosofia que não ri e da grandeza que não  
se inclina perante as crianças”.

Khalil Gibran



**Perfil epidemiológico, incidência, mortalidade e sobrevida de crianças e adolescentes com leucemias em Pernambuco, Brasil**

Mecneide Mendes Lins

**RESUMO**

**Introdução:** Leucemia é o câncer mais comum em crianças e a principal causa de óbito relacionada ao câncer na infância. A sobrevida das crianças com leucemia tem melhorado de forma significativa, entretanto, ainda permanece abaixo de 50% na maioria dos países com recursos limitados. **Objetivo:** Descrever o perfil epidemiológico, incidência, mortalidade, sobrevida das leucemias agudas e os fatores de risco para o óbito em crianças e adolescentes com leucemia mieloide aguda (LMA) em Pernambuco. **Metodologia:** a) coorte retrospectiva com crianças e adolescentes (0-19 anos), a partir das informações do Registro de Câncer de Base Populacional (RCBP) do Recife (período de 1998 - 2007). As tendências da incidência e da mortalidade foram avaliadas utilizando-se o método *Joinpoint*. A sobrevida relativa foi calculada, utilizando-se a tábua completa de mortalidade disponível no Instituto Brasileiro de Geografia Estatística (IBGE) para o Brasil em 2010. b) Foram analisados o risco cumulativo de óbito precoce (até 6 semanas do diagnóstico) e a sobrevida global (SG) e livre de eventos (recidiva, segunda neoplasia ou óbito) pelo método de Kaplan Meier para leucemia promielocítica aguda (LPA), LMA da síndrome de Down (LMA-SD) e outros subtipos (exceto LMA-SD e LPA) e os fatores preditivos para o óbito, por características do diagnóstico utilizando-se a regressão multivariada de Cox, distintamente para leucemia promielocítica aguda (LPA) e para outros subtipos de LMA a partir de uma coorte de crianças diagnosticadas entre 2000-2014 com LMA e acompanhadas no Instituto de Medicina Integral Prof. Fernando Figueira (IMIP). **Resultados:** a) o estudo de base populacional envolveu 175 casos. A taxa de incidência para leucemias foi de 41,1/milhão de habitantes menores de 20 anos, com pico de incidência de 78,3/milhão na faixa de 1 a 4 anos. A sobrevida relativa em 5 anos para todas as leucemias foi 61,6 %, sendo para LLA 76,2% e para LMA 38,4%. A taxa de mortalidade ajustada por idade foi 11,34/milhão. Observou-se uma tendência significativa de diminuição da mortalidade durante todo o período (AAPC = -2,8%). b) dos 220 pacientes com LMA, na coorte do IMIP, a sobrevida global foi 45,6% (38,5-52,4). O risco cumulativo de óbito precoce foi 12,5% (IC95% 8,5-18,4%); sendo 21,7% (IC95% 11,7-40,5) para LPA; 6,2% (IC95% 0,9-44,4) para LMA-SD e 10,2% (IC95% 6,2-17,0) para os outros subtipos. Para crianças com LPA, LMA-SD e outros subtipos a SLE foi 63,9% (IC95% 47,0-76,7), 62,5% (IC95% 34,9-81,1) e 30,8% (IC95% 23,5-38,4) respectivamente. O fator de risco para o óbito, para as crianças com LPA foi a contagem de leucócitos  $\geq 10.000$  enquanto para os outros subtipos de LMA, o risco de óbito foi maior em crianças de raça negra. **Conclusão:** a incidência e a sobrevida populacional de crianças com LLA no Recife são comparáveis àquelas descritas nos países de alta renda, enquanto a sobrevida populacional de LMA foi 38,4%. Houve tendência significativa de redução da mortalidade durante todo o período analisado. Na coorte de crianças com LMA no IMIP, a sobrevida das crianças com LPA e das com síndrome de Down foi melhor que dos outros subtipos. Os fatores de risco para o óbito foram a leucometria maior ou igual a 10.000 para LPA e a raça negra para os outros subtipos.

**Palavras-chave:** Leucemias, crianças, adolescentes, LLA, Incidência, base populacional, LMA, Sobrevida.



Ministério da Saúde  
Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva  
Coordenação de Pós-graduação *Stricto sensu*



Programa de Doutorado Interinstitucional  
Instituto de Medicina Integral Prof. Fernando Figueira

## Epidemiological Profile, Incidence, Mortality, and Survival of Children and Adolescents Diagnosed with Leukemia in Pernambuco, Brazil

Mecneide Mendes Lins

### ABSTRACT

**Introduction** Leukemia is the most common cancer in children and the leading cause of cancer-related death in childhood, with a variable incidence worldwide. The survival rates for children with leukemia have significantly improved. However, it remains below 50% in most countries with limited resources. **Objective** The aim of the study was to describe the epidemiological profile, incidence, mortality, survival, and risk factors for death in children and adolescents with acute myeloid leukemia (AML) in Pernambuco, Brazil. **Methodology** Two studies were conducted. a) The first study included a retrospective cohort of children and adolescents aged 0–19 years, based on the data obtained from the population-based cancer registry in Recife (1998–2007). Joinpoint method was used to evaluate the incidence and mortality trends. The relative survival was calculated using the complete mortality table available at the Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística for Brazil in 2010. b) The second study included a cohort of children who were diagnosed with AML between 2000 and 2014 and treated at the Instituto de Medicina Integral Prof. Fernando Figueira - IMIP. The cumulative risk of early death (until 6 weeks of diagnosis), overall survival (OS), and event-free survival (EFS) considered as recurrence, second neoplasia, or death for acute promyelocytic leukemia (APL), AML with Down syndrome (AML-DS), and other subtypes (except AML-DS and APL) were analyzed using the Kaplan-Meier method. Cox multivariate regression model was used to identify factors predictive of death, by the characteristics of the diagnosis, distinctly for APL and for the other subtypes of AML. **Results** a) The population-based study included 175 cases. The incidence rate for leukemia was 41.1 per million of inhabitants under the age of 20 years, with a peak incidence of 78.3 per million in children between 1 and 4 years. The relative 5-year survival rate was 61.6% for all types of leukemia, 76.2% for acute lymphoblastic leukemia (ALL), and 38.4% for AML. The age-adjusted mortality rate was 11.34 per million. A significant trend of decreasing mortality was observed throughout the period (Average Annual Percent Change = -2.8%). b) In the IMIP cohort, of the 220 patients with AML, the overall survival was 45.6% (38.5–52.4). The cumulative risk of early death was 12.5% (95% CI, 8.5–18.4%), 21.7% (95% CI, 11.7–40.5) for APL, 6.2% (95% CI, 0.9–44.4) for AML-DS, and 10.2% (95% CI, 6.2–17.0) for the other subtypes. For children with APL, AML-DS, and other subtypes, EFS was 63.9% (95% CI, 47.0–76.7), 62.5% (95% CI, 34.9–81.1), and 30.8% (95% CI, 23.5–38.4), respectively. A leukocyte count of  $\geq 10,000$  was a risk factor for death among children with APL. For other AML subtypes, the risk of death was higher in black children. **Conclusion** The incidence and the population survival of children with ALL in Recife are comparable to that described in high-income countries, while the population survival for AML was 38.4%. Over the entire study period, a significant trend of reducing mortality was observed. In the cohort of children with AML seen at IMIP, the survival of children with APL and those with Down syndrome was significantly better than that for other subtypes. The early death was high mainly for APL and relapses was the more frequent events for AML-other subtypes.

**Keywords:** Leukemias, Children, Adolescents, ALL, Incidence, Population base, AML, Survival.

## SUMÁRIO

<b>LISTA DE QUADROS.....</b>	<b>xii</b>
<b>LISTA DE TABELAS.....</b>	<b>xiii</b>
<b>LISTA DE FIGURAS.....</b>	<b>xiv</b>
<b>LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS .....</b>	<b>xv</b>
<b>1 INTRODUÇÃO .....</b>	<b>17</b>
<b>2.REVISÃO DE LITERATURA.....</b>	<b>21</b>
<b>2.1 Leucemias na infância .....</b>	<b>21</b>
2.1.1 Etiologia .....	22
2.1.2 Aspectos clínicos das leucemias infantis.....	25
2.1.3 Diagnóstico, classificação e prognóstico das leucemias agudas .....	26
2.1.3.1 <i>Leucemia Linfóide Aguda (LLA)</i> .....	27
2.1.3.2 <i>Leucemia Mieloide Aguda</i> .....	30
2.1.4 Tratamento das leucemias .....	34
<b>2.2 Registro de Câncer de Base Populacional (RCBP) no Brasil.....</b>	<b>35</b>
<b>3 JUSTIFICATIVA .....</b>	<b>37</b>
<b>4 OBJETIVOS .....</b>	<b>38</b>
<b>4.1 Objetivos gerais .....</b>	<b>38</b>
<b>4.2 Objetivos específicos.....</b>	<b>38</b>
<b>5 CASUÍSTICA E METODOLOGIA .....</b>	<b>39</b>
<b>5.1 Estudo de base populacional (RCBP).....</b>	<b>39</b>
5.1.1 Delineamento do estudo .....	39
5.1.2 População, local e período do estudo .....	39
5.1.3 Fontes de informação.....	39
5.1.4 Variáveis analisadas .....	39
5.1.5 Estratégia para avaliação da completude, inclusão e exclusão dos casos .....	40
5.1.6 Casuística analisada.....	41
5.1.7 Métodos estatísticos.....	43

<b>5.2 Estudo em serviço de referência na cidade do Recife.....</b>	<b>44</b>
5.2.1 Delineamento do estudo .....	44
5.2.2 Período, local e população do estudo .....	44
5.2.3 Critérios de elegibilidade.....	45
5.2.4 Fontes de informação.....	45
5.2.5 Variáveis estudadas .....	45
5.2.6 Tempo de seguimento.....	46
5.2.7 Desfechos estudados: óbito, recidiva, segunda malignidade.....	47
5.2.8 Casuística analisada.....	47
5.2.9 Métodos estatísticos.....	48
5.2.10 Aspectos éticos .....	49
<b>6 RESULTADOS .....</b>	<b>50</b>
<b>6.1 Artigo 1 .....</b>	<b>50</b>
<b>6.2 Artigo 2 .....</b>	<b>56</b>
<b>7 CONSIDERAÇÕES FINAIS.....</b>	<b>78</b>
<b>8 CONCLUSÕES.....</b>	<b>81</b>
<b>REFERÊNCIAS .....</b>	<b>82</b>
<b>APÊNDICE A – FORMULÁRIO DE PESQUISA.....</b>	<b>101</b>
<b>APÊNDICE B – DISPENSA DO TERMO DE CONSENTIMENTO 1 .....</b>	<b>103</b>
<b>APÊNDICE C – DISPENSA DO TERMO DE CONSENTIMENTO 2.....</b>	<b>104</b>
<b>APÊNDICE E – STROBE .....</b>	<b>105</b>
<b>ANEXO A – APROVAÇÃO DO COMITÊ DE ÉTICA.....</b>	<b>113</b>
<b>ANEXO B – CARTA DE ANUENCIA DO RCBP.....</b>	<b>114</b>
<b>ANEXO C – CARTA DE AUTORIZAÇÃO DO RCBP .....</b>	<b>115</b>

## LISTA DE QUADROS

Quadro 2.1 – Classificação citomorfológica das leucemias linfóides agudas.....	28
Quadro 2.2 – Classificação do grupo Franco-Americano-Britânico (FAB) da leucemia mieloide aguda.....	31
Quadro 2.3 – Classificação WHO para leucemia mielóide aguda e neoplasmas relacionados	32

## LISTA DE TABELAS

<b>Tabela 5.1</b> – Frequência dos casos de leucemia e diferentes tipos notificados anualmente no RCBP* no Recife, no período de 1998 a 2007 .....	42
<b>Tabela 5.2</b> – Frequência absoluta e relativa das características sociodemográficas dos casos registrados no RCBP no Recife, no período de 1998 a 2007. ....	43
<b>Artigo 1. Table 1</b> – Clinical and diagnostic characteristics of children with leukemia .....	51
<b>Artigo 1. Table 2</b> – Specific and age-adjusted incidence (ASIR/AAIR) rates for children and adolescents with leukemia in Recife from 1998 to 2007 .....	52
<b>Artigo 1. Table 3</b> – Relative survival according subtypes of leukemia, hospital unit and gender .....	52
<b>Artigo 1. Table 4</b> – Childhood leukemia: Brazilian population-based survival data .....	53
<b>Artigo 2. Table 1</b> – Demographic and clinical characteristics of patients with AML by subtype (APL, AML-DS, and other AML subtypes) at IMIP, Recife, 2000–2014 .....	72
<b>Artigo 2. Table 2</b> – Early death by time period of treatment and remission status in patients by AML subtype (APL, AML-DS, and other AML subtypes) at IMIP, Recife, 2000–2014...	73
<b>Artigo 2. Table 3</b> – Crude and adjusted risk of death by Cox regression analysis for patients with APL and other AML subtypes at IMIP, Recife, 2000–2014, according to demographics and clinical characteristics.....	74

## LISTA DE FIGURAS

<b>Figura 2.1</b> – Patogenia das leucemias.....	21
<b>Figura 5.1</b> – Fluxograma da avaliação de completude, inclusão e exclusão dos casos do estudo de base populacional (RCBP), Recife, 1998-2007.....	41
<b>Figura 5.2</b> – Plano diretor de regionalização de Pernambuco .....	46
<b>Figura 5.3</b> – Distribuição de frequência do diagnóstico e tipo de leucemia por ano no IMIP (Instituto Medicina Integral Prof. Fernando Figueira), Recife, no período de 2000–2014.....	48
<b>Artigo 2. Figure 1</b> – Flow chart showing outcome events of children with AML by subtype (APL, AML-DS, and other AML subtypes) at IMIP, Recife, 2004–2014.....	75
<b>Artigo 2. Figure 2</b> – Cumulative hazard risk of death until 6 weeks after diagnosis among children with AML, APL, AML-DS, and other AML subtypes at IMIP, Recife, 2000–2014.	76
<b>Artigo 2. Figure 3</b> – Kaplan–Meier analysis of 5-year event-free survival and overall survival in children with AML by subtype (APL, DS-AML, and other AML subtypes) in Recife, 2000–2014. ....	77

## LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

AAPC	Varição Média Percentual Anual
ACCIS	<i>Automated Childhood Cancer Information System</i>
AML	Acute Myeloid Leukemia
AML-DS	AML with Down Syndrome
AML-NOS	Acute Myeloid Leukemia- not otherwise specified (NOS)
APL	Acute Promyelocytic Leukemia
ATRA	Trans-Retinoic Acid
BFM	Berlin-Frankfurt-Muenster group
CALGB	Cancer and Leukemia Group B
CICI	Classificação Internacional do Câncer na Infância
CID	Classificação Internacional das Doenças
CID-10	Classificação Internacional das Doenças, 10 <sup>a</sup> . Edição
CR	Complete Remission
DCNT	Doenças Crônicas Não Transmissíveis
DO	Declaração de Óbito
DRM	Doença Residual Mínima
EAPC	Mudança Percentual anual Estimada
ED	Early Death
EFS	Event-Free Survival
ER	Erro Padrão
EUA	Estados Unidos da América do Norte
EUROCARE	Estudo europeu do registro de câncer, do inglês <i>European Cancer Registry-Based Study of Survival and Care of Cancer Patients</i>
FAB	Franco-Americano-Britânico
HDI	Human Development Index
HSCT	Hematopoietic Stem Cell Transplantation



IARC	International Agency for Research on Cancer
IBGE	Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística
IC	Intervalo de Confiança
IICC	Incidência Internacional de Câncer na Infância
IMIP	Instituto de Medicina Integral Prof. Fernando Figueira
INCA	Instituto Nacional de Câncer
LLA	Leucemia Linfóide Aguda
LMA	Leucemia Mieloide Aguda
LMC	Leucemia Mieloide Crônica
LMIC	Low-to-Middle Income Countries
LNA (LNLA)	Leucemia não Linfoblástica Aguda
LPA	Leucemia Promielocítica Aguda
NCI	Instituto Nacional de Câncer dos Estados Unidos
OS	Overall Survival
RCBP	Registro de Câncer de Base Populacional
SDO	Somente por Declaração de Óbito
SEER	Registros populacionais dos Estados Unidos, do inglês <i>Surveillance, Epidemiology and End results</i>
SIM	Sistema de Informação sobre Mortalidade
SNC	Sistema Nervoso Central
SOBOPE	Sociedade Brasileira de Oncologia Pediátrica
VM	Verificação Microscópica
WHO	Organização Mundial de Saúde (OMS), do inglês <i>World Health Organization</i>

## 1 INTRODUÇÃO

Leucemia é o câncer mais comum em crianças, correspondendo à aproximadamente 30% das neoplasias malignas abaixo de 15 anos e a 19% abaixo de 20 anos de idade, com algumas diferenças étnicas e geográficas. Na África, Europa, Américas, Canadá, Ásia e Oceania, a incidência padronizada por idade foi 46,4, variando entre 12,5-56,4 casos por milhão por ano (STELIAROVA-FOUCHER *et al.*, 2017). Nos Estados Unidos da América do Norte (EUA), a incidência é de 49,87 por milhão de crianças menores de 15 anos e de 31,91 por milhão na faixa etária de 15-19 anos (SIEGEL *et al.*, 2014). Na Europa, segundo um estudo realizado pelo EURO CARE com base em 62 registros populacionais de câncer, a incidência é de 44 casos/milhão na faixa etária abaixo de 15 anos e 22,6/milhão, para a faixa etária de 15 a 19 anos (COEBERGH *et al.*, 2006). Na América Central, a Costa Rica apresentou uma das maiores taxas de incidência do mundo no período de 1981-1996, com 56/milhão abaixo de 15 anos (MONGE *et al.*, 2002). Na Argentina, a incidência foi de 47,5/milhão para o período de 2000-2008 (MORENO *et al.*, 2013) e na cidade do México, 49,5/milhão para o período de 2006-2007 (PÉREZ-SALDIVAR *et al.*, 2011).

Na população branca da Europa, América do Norte, América do Sul e Oceania, a leucemia linfóide aguda (LLA) responde por aproximadamente 80% dos casos e a leucemia mieloide aguda (LMA) corresponde a cerca de 15%. Essa proporção apresenta variação com a idade. Em crianças com LLA, a maior incidência é descrita na faixa etária entre 1 e 4 anos, com percentual ao redor de 70% e predomínio do sexo masculino (BONAVENTURE *et al.*, 2017). Nos EUA, é descrito uma menor incidência de LLA entre a população negra americana e uma maior incidência entre a população branca hispânica (GLAZER *et al.*, 1999). Esses dados foram recentemente confirmados por outros estudos (GIDDINGS *et al.*, 2016), (STELIAROVA-FOUCHER *et al.*, 2017).

Para crianças com LMA, a maior incidência ocorre nos 2 primeiros anos de vida, mantendo-se estável após essa idade, apresentando uma maior incidência na adolescência e não há diferença entre os sexos. (PARKIN *et al.*, 1988). A proporção nas taxas de incidência LLA/LMA tem variado entre 4 e 5,5 em crianças brancas, na Europa e América do Norte, com modificações de acordo com a incidência em cada faixa etária, sendo ao redor de 1 para crianças abaixo de 1 ano, aumentando para oito na faixa etária de 1 a 4 anos e diminuindo para cerca de 1,7 de 15 a 19 anos. Na Ásia, há uma maior incidência de LMA, com redução na proporção LLA/LMA, variando de 1,5 a 3,5 (COEBERGH *et al.*, 2006; LI *et al.*, 2008).

No Brasil, a incidência mediana de leucemia em menores de 15 anos no período de 1997 a 2004, obtida a partir de 14 centros de Registro de Cancer de Base Populacional

(RCBP) nas diversas regiões, foi 55,3/milhão. No Recife, a incidência foi de 55,8/milhão em menores de 15 anos, semelhante à mediana da incidência para o Brasil (DE CAMARGO *et al.*, 2010). O tipo mais comum foi a LLA (de 61 a 87% em todos os RCBP). Em 3 dos 16 RCBP, as desordens mieloproliferativas ocorreram num percentual que correspondeu a mais de 25%. Não houve correlação entre incidência e índice de desenvolvimento humano (IDH) (DE SOUZA REIS *et al.*, 2011; REIS *et al.*, 2016)

Variações na incidência, de acordo com a idade do aparecimento da LLA, são bem reconhecidas (FORMAN *et al.*, 2014), sendo descrito principalmente aumento na incidência na faixa etária entre 2 e 5 anos, em países desenvolvidos (GREAVES *et al.*, 1993). Um estudo realizado no México mostrou um pico de incidência de LLA em crianças entre 2 e 3 anos de idade, sendo a LLA de células precursoras B que mais contribuiu para o pico de incidência nesta faixa etária. (BERNALDEZ-RIOS *et al.*, 2008). No Brasil, foi observado uma taxa de incidência de LLA de 12,8/milhão, no primeiro ano de vida, com aumento progressivo, para atingir o pico de incidência com taxa de 67,7/milhão na faixa etária entre 4 e 5 anos de idade (REIS *et al.*, 2016). Nos últimos 30 anos, a incidência das leucemias manteve-se inalterada, enquanto que as taxas de mortalidade declinaram acentuadamente, refletindo melhora no tratamento, evidenciada principalmente nos países desenvolvidos (SIERRA; PARKIN; LEIVA, 1989; STELIAROVA-FOUCHER *et al.*, 2017; BONAVENTURE *et al.*, 2017).

No Brasil, as leucemias correspondem a principal causa de óbito por câncer na faixa etária de 1-19 anos, com taxa média ajustada por idade de 14,94/milhão de crianças e adolescentes para o período de 2009-2013. A análise de tendência mostrou estabilidade para essa faixa etária, com algumas variações regionais (INSTITUTO NACIONAL DE CÂNCER JOSÉ ALENCAR GOMES DA SILVA, 2016)

No período de 1979 a 2008, a taxa de mortalidade ajustada por idade mostrou uma tendência à estabilidade para todos os tipos de câncer e uma discreta redução para as leucemias. Observou-se declínio de 1% ao ano para ambos os sexos no Brasil, porém com diferença nas diversas regiões: aumento de 2% na região Norte e Nordeste, redução na região Sul e Sudeste e estabilidade na região Centro-Oeste (FERMAN *et al.*, 2013). As variações regionais na tendência de mortalidade por leucemia têm sido correlacionadas às desigualdades sociais, com redução da mortalidade nas regiões brasileiras com menor exclusão social. (RIBEIRO; LOPES; DE CAMARGO, 2007). No estado do Rio de Janeiro, a tendência da mortalidade por leucemia durante o período de 1980 a 2006, apresentou um padrão decrescente e constante, sendo mais acentuado na capital (COUTO *et al.*, 2010).

O sucesso no tratamento das leucemias teve início no final da década de 1940, quando observou-se que as crianças com leucemias tratadas com ácido fólico evoluíam com uma

rápida progressão da doença. A partir dessa observação foram iniciadas as pesquisas com inibidores do ácido fólico para tratamento das leucemias agudas e, entre muitos análogos, a aminopterina foi efetiva com uma toxicidade considerada tolerável. Em 1948, Sidney Farber relatou remissão temporária em 5 crianças de um grupo inicial de 16 submetidas ao tratamento com aminopterina. Pela primeira vez, foi publicada a possibilidade de remissão, entretanto, ainda não se falava em cura para as leucemias (FARBER *et al.*, 1948).

Em 1961, foi publicada uma experiência com um esquema terapêutico para crianças com LLA, utilizando associação de metotrexato (MTX) com mercaptopurina (MP), apresentando uma taxa de remissão completa (RC) de 59% e sobrevida em 2 anos de 20%. Ficou demonstrado que a associação de drogas levava à remissões mais duradouras, porém a doença ainda persistia fatal na maioria dos pacientes (FREIRECH *et al.*, 1961). A possibilidade de associação de drogas levando à remissão mais duradoura, associada à raridade da doença, levou a formação de grupos cooperativos, para aumentar a casuística e fazer uso combinado dos recursos disponíveis.

A LLA vem sendo considerada modelo para estudos de patogênese e tratamento de câncer. As taxas de sobrevida e cura, a partir de 2000, se situam acima de 80%, nos países desenvolvidos. Infelizmente, em alguns países com recursos limitados, as taxas de cura estão abaixo de 60% (ALLEMANI *et al.*, 2015). A identificação das variáveis envolvidas nestas evidências e o desenvolvimento de estratégias para melhorar a sobrevida são desafios para os profissionais dos centros de tratamento especializados em oncologia pediátrica, nos países com recursos limitados, que têm trabalhado para reduzir essas diferenças. (RIBEIRO; BONILLA, 2000).

No Recife, a sobrevida das crianças com LLA em um centro de referência, passou de 32% (1980-1989) para 47% (1994-1997) e para 63% (1997-2002). As principais falhas no tratamento identificadas no primeiro período foram recaídas e abandono do tratamento. As ações direcionadas para solucionar esses problemas, o apoio da sociedade civil e a colaboração internacional foram os principais responsáveis por essa melhora na sobrevida. (HOWARD *et al.*, 2004). O retardo para o diagnóstico/início de tratamento tem sido apontado como uma das causas de falha no tratamento das crianças com câncer em geral, entretanto não tem sido associado à piora na sobrevida de crianças com leucemias (LINS *et al.*, 2012; BAKER *et al.*, 2014; CHUKWU *et al.*, 2015).

No Brasil, a maioria dos estudos de sobrevida apresenta os resultados de serviços isolados ou de protocolos terapêuticos específicos (BRANDALISE *et al.*, 1993; HOWARD *et al.*, 2004; LEITE *et al.*, 2007). A sobrevida de base populacional é um indicador de qualidade do sistema de saúde, porém existem poucos estudos brasileiros de base populacional que

envolvam crianças com leucemias. Apesar de diferentes métodos utilizados para a análise, observa-se melhora da sobrevida no decorrer dos anos estudados (BRAGA; LATORRE; CURADO, 2002; MIRRA; LATORRE; VENEZIANO, 2004; FERREIRA, 2010; RANGEL *et al.*, 2013).

Recentemente foram publicados dados de sobrevida populacional de crianças com leucemias de 53 países, para o período de 1996-2009. O Brasil participou com dados de 5 registros, totalizando 678 casos. A sobrevida populacional das crianças com LLA variou de 66,2 a 72,9% e para LMA, de 38,6% a 53,1% (BONAVENTURE *et al.*, 2017).

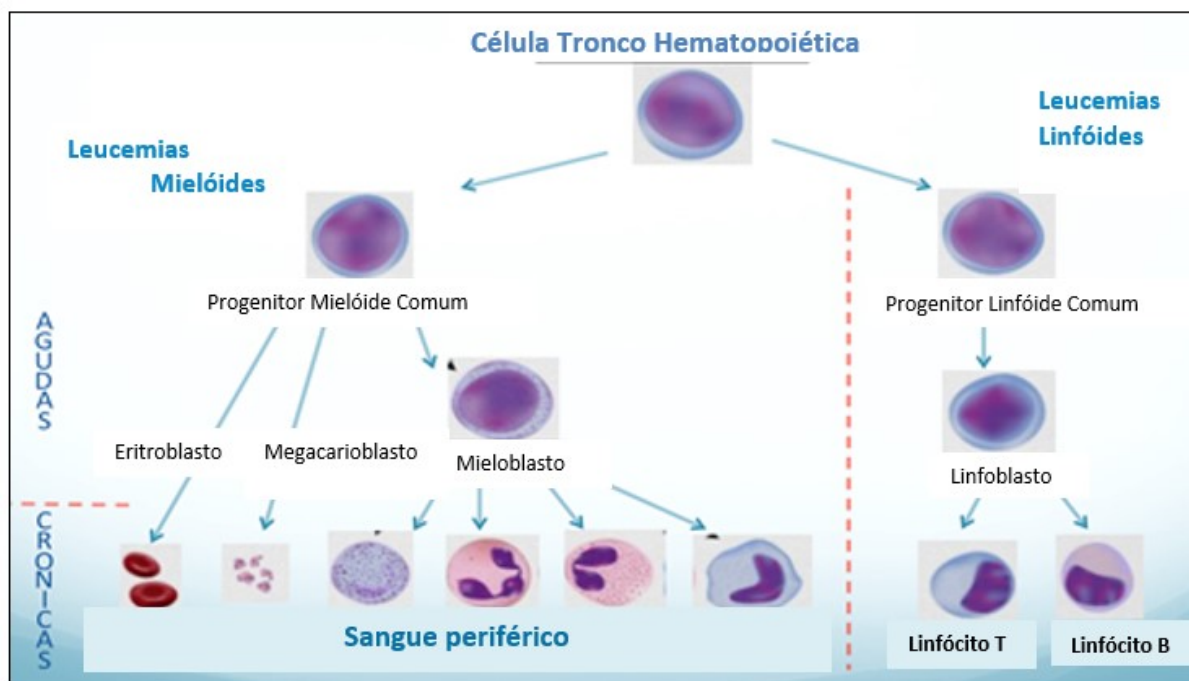
No Recife, não havia dados publicados de sobrevida populacional das crianças com diagnóstico de leucemias e nem características e fatores associados ao óbito e sobrevida, o que motivou a realização deste estudo. O primeiro estudo refere-se aos dados do Registro de Base Populacional e visa descrever a incidência, o perfil da mortalidade populacional e analisar fatores clínicos relacionados à sobrevida relativa das crianças e adolescentes com leucemias, residentes no Recife. O segundo estudo refere-se à análise da sobrevida, de acordo com o perfil clínico, molecular e imunofenotípico e identifica os fatores preditivos do óbito em crianças com LMA acompanhadas no período de janeiro de 2000 a dezembro de 2014 no local de atuação da pesquisadora, que é o centro de referência com maior número de casos notificados no registro de base populacional.

## 2.REVISÃO DE LITERATURA

### 2.1 Leucemias na infância

As leucemias são neoplasias do sistema hematopoiético, classificadas como agudas, quando há rápida proliferação celular, com predomínio de células imaturas na medula óssea, com liberação posterior para o sangue periférico e outros órgãos (NIEMEYER; SALLAN, 2003). As leucemias crônicas são representadas pelas desordens mieloproliferativas e linfoproliferativas, cujas células tumorais predominantes mostram graus variados de diferenciação a partir do estágio inicial imaturo (blasto). De acordo com a linhagem celular envolvida, as leucemias são agrupadas em duas grandes categorias: leucemia linfóide e leucemia mieloide (Figura 2.1). Um pequeno grupo de pacientes não apresenta fidelidade de linhagem, revelando antígenos de linhagem mieloide e linfóide, essa última podendo expressar antígenos B e T. Essas são classificadas como leucemias bifenotípicas, quando apresentam na mesma célula marcadores de ambas as linhagens, ou bilinhagem, quando apresentam duas populações celulares bem definidas (BÉNÉ; PORWIT, 2012).

Figura 2.1 – Patogenia das leucemias



Fonte: adaptado de Grigoropoulos (2013).

As leucemias infantis correspondem ao Grupo I na Classificação Internacional do Câncer na Infância (CICI) que apresenta os seguintes subgrupos em: I.a. Leucemia Linfóide;

I.b. Leucemia Não Linfocítica Aguda (LNLA); I.c. Leucemia Mieloide Crônica (LMC); I.d. Outras leucemias especificadas; I.e. Leucemias não especificadas (STELIAROVA-FOUCHER *et al.*, 2005).

Nas crianças predominam as leucemias agudas, sendo a leucemia linfóide aguda (LLA) a mais comum, responsável por quase 80% de todos os casos, enquanto a leucemia mieloide aguda ou leucemia não linfocítica aguda (LMA/LNLA) corresponde a aproximadamente 15 a 20% dos casos. Das leucemias crônicas, a leucemia mieloide crônica (LMC) representa apenas 2% das leucemias infantis e a leucemia linfóide crônica é relatada raramente em crianças (LANINGHAM *et al.*, 2007).

### 2.1.1 Etiologia

As causas determinantes das leucemias agudas ainda permanecem desconhecidas. Entretanto, vários estudos epidemiológicos têm avaliado possíveis fatores que podem estar envolvidos na etiologia da doença. Os principais fatores estudados são os genéticos, os ambientais, a exposição às infecções e os relacionados às características maternas/paternas e da criança ao nascimento. Alguns desses fatores podem contribuir isoladamente ou em conjunto, para o desenvolvimento da doença. Existem evidências que subtipos específicos de leucemias podem ter anormalidades moleculares ligadas a mecanismos causais distintos.

Fatores genéticos: a hipótese do fator genético como possível contribuinte para o desenvolvimento da leucemia surgiu baseada no estudo de gêmeos idênticos (GREAVES, 2003a); Um gêmeo idêntico tem uma chance duas vezes maior de desenvolver leucemia, se a sua dupla desenvolveu a doença antes dos sete anos de idade (MILLER, 1967). Após os 15 anos de idade, o risco do gêmeo idêntico torna-se igual ao da população em geral (GREAVES *et al.*, 2003). **A origem intra-útero das leucemias** advém de estudos genéticos que encontraram translocações leucemogênicas ou sequências de fusão gênica na ocasião do diagnóstico de LLA e retrospectivamente estas translocações já estavam presentes em amostras de sangue obtidas no período neonatal (GREAVES, 2003). Esses dados têm indicado que nas leucemias infantis, as translocações cromossômicas e os clones pré-leucêmicos têm origem durante a hematopoese fetal, como evento inicializador. No entanto, os estudos têm demonstrado que as translocações cromossômicas e os clones pré-leucêmicos se originam numa frequência substancialmente maior (aproximadamente 100 vezes), que a incidência da LLA, inferindo que um segundo evento seria necessário para o desenvolvimento da doença (MORI *et al.*, 2002). Este segundo evento pode acontecer ainda na vida intrauterina, como nas leucemias do lactente. Para a maioria das crianças, acontece após o

nascimento, pois a latência para o desenvolvimento da doença é variável podendo atingir até 15 anos (RAVINDRANATH, 2003; WIEMELS, 2012).

Algumas **síndromes genéticas** estão associadas a um maior risco para leucemias na infância, como a anemia de Fanconi, a síndrome de Bloom, ataxia telangiectasia, Síndrome de Down, Síndrome de Shwachman e Neurofibromatose. Essas doenças hereditárias são caracterizadas por defeito no reparo do DNA, aneuploidia cromossômica ou anormalidades cromossômicas, como as translocações. A LMA tem maior incidência durante o período neonatal que a LLA, entre as crianças com anemia de Fanconi, síndrome de Bloom e síndrome de Down (SEIF, 2011; SPINELLA *et al.*, 2015).

A **variabilidade genética individual** no metabolismo dos xenobióticos, via de reparo do DNA e funções de checagem do ciclo celular, pode influenciar no desenvolvimento da leucemia. A maioria dos carcinógenos requer uma ativação metabólica antes de alterar o DNA. Polimorfismos de diversos genes podem alterar as vias do metabolismo de diferentes substâncias carcinogênicas e estão correlacionados à suscetibilidade individual. Por exemplo, dados brasileiros demonstraram que as crianças de mães que receberam a droga dipirona durante a gestação apresentavam maior risco de leucemia (POMBO-DE-OLIVEIRA *et al.*, 2006). Em seguida, os autores analisaram, nas mães e nas crianças, o polimorfismos do gene N-acetyltransferase 2 (NAT 2) responsável pela metabolização da dipirona e demonstraram que o haplótipo de baixa acetilação está associado a um risco de leucemia independentemente da administração da dipirona (ZANROSSO *et al.*, 2010). Diversos estudos têm pesquisado a interação genética e ambiental. A associação entre os polimorfismos do metabolismo do ácido fólico e o risco de leucemias na infância tem sido amplamente estudada, com resultados conflitantes, a maioria indicando associação entre MTHFR C677T e risco reduzido de LLA. Um estudo de caso controle realizado em várias regiões do Brasil demonstrou que o genótipo MTHFR C677T foi associado a uma diminuição no risco de LMA, enquanto o MTHFR 1298 AC foi associado a um maior risco de LMA em crianças não brancas (DA COSTA RAMOS *et al.*, 2006; WANG *et al.*, 2012). São necessários mais estudos relacionando a interação genética e ambiental na leucemogênese das leucemias agudas.

Fatores ambientais: **a radiação ionizante** é uma das poucas exposições para a qual a relação causal com leucemia na infância, particularmente LMA, tem sido estabelecida. A magnitude do risco depende da dose e da duração da radiação e idade do indivíduo, quando ocorreu a exposição. O efeito potencial da radiação ionizante pode ocorrer durante a pré-concepção, gravidez e no período pós-natal (BELSON; KINGSLEY; HOLMES, 2007).

Em relação às **radiações não ionizantes**, muitos estudos epidemiológicos têm sido realizados para analisar a associação entre campos eletromagnéticos e leucemias na infância,



porém, nenhum conseguiu demonstrar uma forte associação. Estudos em animais com grandes exposições a campos eletromagnéticos, em doses maiores que as observadas nos humanos, não têm mostrado maior risco para neoplasias hematopoiéticas (BRAIN *et al.*, 2003). Um estudo realizado no Estado de São Paulo não demonstrou a associação entre proximidade dos campos eletromagnéticos e aumento de risco de leucemia na infância (WÜNSCH-FILHO *et al.*, 2011). Os **agentes químicos** mais comumente associados às leucemias infantis são os pesticidas e os hidrocarbonetos (gasolina e removedores de manchas), os quais são encontrados em muitos produtos domésticos e industriais, incluindo removedores de tintas. A associação causal poderia ser devida à exposição direta a essas substâncias (uso doméstico de pesticidas) (WARD *et al.*, 2009), ou de forma indireta, por meio da exposição dos pais a hidrocarbonetos (VAN MAELE-FABRY *et al.*, 2010). Estudo brasileiro revelou que a exposição aos pesticidas durante a gravidez apresenta risco duas vezes maior para LLA e cinco vezes maior para LMA, em crianças menores de 12 meses (FERREIRA *et al.*, 2013). A exposição ao **álcool, ao cigarro e às drogas ilícitas** também tem sido investigada. Alguns estudos têm mostrado associação entre consumo de álcool materno durante a gravidez e maior risco para leucemia, principalmente em crianças muito jovens. O risco foi quase duas vezes maior para LMA que para LLA. O consumo de álcool pelo pai, antes da concepção não parece aumentar o risco de leucemia na prole (SHU *et al.*, 1996). Estudo brasileiro demonstrou que os filhos de mulheres que fumavam mais de 20 cigarros durante a gravidez apresentaram um risco cinco vezes maior de leucemia do que o grupo controle (FERREIRA *et al.*, 2012). Ainda é controversa a associação estabelecida entre o hábito de fumar dos pais, antes ou durante a gravidez e o risco de leucemias na prole (SHU *et al.*, 1996).

A faixa etária comum onde ocorre com maior frequência as infecções na infância e as leucemias agudas (crianças entre 2 e 5 anos) tem sido foco de várias pesquisas que sugerem que os **agentes infecciosos** estão potencialmente envolvidos no processo oncogênico das leucemias infantis. Existem duas hipóteses principais para explicar essa associação e ambas se referem ao segundo evento no clone pré-leucêmico desenvolvido na vida intrauterina. Uma das hipóteses propõe que **o retardo na exposição a infecções comuns na infância** determinaria problemas na **modulação do sistema imune**, levando a uma proliferação celular exacerbada em resposta à infecção, com maior risco da segunda mutação e conseqüentemente ao desenvolvimento de LLA (GREAVES, 1988; GREAVES; ALEXANDER, 1993). A outra hipótese propõe que as leucemias infantis sejam causadas por uma **resposta a um agente não identificado, com alto poder infectante mas pouco patogênico**, introduzido nas populações sem imunidade a esse agente, onde os indivíduos infectados e susceptíveis tivessem um nível elevado de contato, o que poderia levar a **uma ação direta do agente no clone pré-**

**leucêmico** (KINLEN, 1995; KINLEN, 1998). As duas hipóteses propõem que as leucemias são causadas por uma resposta imune anormal às infecções. A hipótese de Greaves enfatiza o tempo de exposição e não o agente infeccioso específico, enquanto a hipótese de Kinlen é favorável a um agente infeccioso específico (MA *et al.*, 2010; WIEMELS, 2012).

Com relação à associação entre **vacinação** e leucemia, é descrito que a vacinação contra difteria, coqueluche, tétano, pólio, sarampo, caxumba e rubéola não está associada ao risco de LLA na infância. No entanto, a vacinação contra hemófilos influenza tipo b foi descrita como fator de proteção para leucemias (MA *et al.*, 2005).

Aspectos relacionados às características dos pais e da criança ao nascimento: com relação à **idade dos genitores**, os estudos têm demonstrado aumento na incidência de LLA em recém nascidos de mães com mais de 35 anos e pais com mais de 40 anos (DOCKERTY *et al.*, 2001; MAULE *et al.*, 2007). **O peso ao nascer** também tem sido associado ao risco de leucemia e a idade ao diagnóstico. As crianças com alto peso ao nascer têm maior risco para leucemias, particularmente entre aquelas diagnosticadas antes dos seis anos de idade (KOIFMAN; POMBO-DE-OLIVEIRA; BRAZILIAN COLLABORATIVE STUDY GROUP OF INFANT ACUTE LEUKEMIA, 2008). Algumas teorias tentam explicar esta associação entre câncer e peso de nascimento. Crianças com maior peso ao nascimento teriam maior número de células susceptíveis, maior índice de divisão celular e, conseqüentemente, maior risco de câncer (ALBANES; WINICK, 1988). Outro fator contribuinte seria os altos níveis de IGF1 (fator de crescimento insulina like), o qual levaria ao aumento de peso no feto e contribuiria para a leucemogênese por estresse proliferativo no clone pré-leucêmico (O'NEILL *et al.*, 2015).

### 2.1.2 Aspectos clínicos das leucemias infantis

O quadro clínico da leucemia na infância é resultante da infiltração da medula óssea e sítios extra-medulares por células blásticas e muitas vezes manifesta-se clinicamente como sintomas relacionados a outras doenças comuns na faixa etária pediátrica. Febre é o sintoma mais comum, presente em 50 a 60% dos pacientes. Palidez e astenia são manifestações decorrentes da anemia. Dor óssea e articular, por infiltração leucêmica do periósteo, osso ou articulações, está presente em cerca de 30% dos casos, principalmente nas crianças pequenas, que podem ter dificuldade para deambular (MARWAHA *et al.*, 2010). Essas crianças podem apresentar hemograma apenas com pequenas alterações, o que pode contribuir para retardo no diagnóstico. No Instituto de Medicina Integral Professor Fernando Figueira (IMIP), no Recife, o sintoma inicial mais frequente foi febre e o mais relacionado à demora para o

diagnóstico foi dor osteoarticular (LINS *et al.*, 2012). O exame físico pode revelar hepatoesplenomegalia e linfonodomegalias em mais de 50% dos casos acompanhados ou não de manchas hemorrágicas, hipertrofia gengival e infiltrações cutâneas. Estudo realizado no Hospital A. C. Camargo em São Paulo demonstrou que a queixa mais comum foi febre, seguida por adenomegalia. (RODRIGUES; DE CAMARGO, 2003).

### 2.1.3 Diagnóstico, classificação e prognóstico das leucemias agudas

O diagnóstico preciso é essencial para o planejamento e o sucesso terapêutico das leucemias. O padrão ouro inclui achados citomorfológicos, imunofenotipagem, citogenética e biologia molecular. A morfologia estabelece o diagnóstico e classifica as leucemias, de acordo com a linhagem e o grau de diferenciação. Nas leucemias agudas, a infiltração medular frequentemente se traduz no sangue periférico por anemia e trombocitopenia, enquanto a contagem dos leucócitos pode estar normal, diminuída ou aumentada. Os blastos podem ser as células predominantes no esfregaço periférico, como também podem estar presentes em percentuais pequenos ou mesmo estarem ausentes. As alterações displásicas estão em geral associadas à LMA ou síndromes mielodisplásicas. As leucemias crônicas estão associadas a graus variáveis de leucocitose e neutrofilia, com aumento dos precursores mielóides, incluindo mieloblastos. A correlação entre os achados do sangue periférico e a amostra da medula é importante. A avaliação medular deve conter a relação entre as células mielóides e eritróides, a presença e o percentual de blastos, o percentual de monócitos e os achados morfológicos de todas as linhagens celulares. As leucemias agudas são por definição caracterizadas por substituição das células da medula por blastos ou promielócitos anômalos. O percentual mínimo de blastos na medula óssea para estabelecer o diagnóstico de leucemia aguda varia com a linhagem e o sistema de classificação adotado. Para o diagnóstico de LLA, o mínimo de infiltração medular por blastos linfóide corresponde a 25%. Para o diagnóstico de LMA, a classificação do grupo Franco-Americano-Britânico (FAB) requer no mínimo 30%, enquanto que para a OMS o diagnóstico de LMA pode ser estabelecido com 20% ou mais de mieloblastos (BENNETT *et al.*, 1976; HASLE *et al.*, 2003).

O diagnóstico diferencial entre síndrome mielodisplásica e leucemia mieloide aguda pode ser difícil em crianças que apresentam baixo percentual de blastos na medula óssea. Essa diferença é importante para orientação terapêutica, já que pacientes com síndrome mielodisplásicas são curados apenas com transplante de medula óssea. Em adultos, o ponto de corte de 20% de blastos é usado para diferenciar entre essas doenças, mas em crianças percentuais de blastos entre 20 e 30% podem ser vistos em SMD avançadas (anemia refratária

com excesso de blastos em transformação) (HASLE *et al.*, 2003). As síndromes mielodisplásicas ou as desordens mieloproliferativas como a leucemia mieloide crônica em fase acelerada devem ser consideradas como possíveis diagnósticos nos casos em que o percentual de blastos representa menos que 20% das células medulares. Doença extramedular, hiperleucocitose, alterações genéticas específicas e progressão em curto espaço de tempo (2–4 semanas) são mais indicativos de LMA (DE ROOIJ; ZWAAN; VAN DEN HEUVEL-EIBRINK, 2015).

Crianças com Síndrome de Down que apresentam evidências de blastos leucêmicos na medula óssea, mesmo com percentuais menores que 20%, são consideradas portadoras de LMA da Síndrome de Down (AML-DS) (CREUTZIG *et al.*, 2012). A mesma exceção é válida para pacientes sem síndrome de Down com baixo percentual de blastos e anormalidades genéticas recorrentes t(15;17), t(8;21), inv(16) ou t(16;16). Para diferenciar entre LMA e SMD com baixa contagem de blastos recomenda-se realizar aspirados de medula óssea em série e considerar a biópsia de medula e a análise citogenética detalhada (CREUTZIG *et al.*, 2012). Nas doenças mieloproliferativas e síndromes mielodisplásicas de baixo grau, a medula óssea mostra-se com hiper celularidade e hiperplasia das séries mieloide e megacariocítica ou displasia desses setores.

De uma forma geral, a avaliação morfológica e citoquímica é ainda considerada como o padrão ouro para estabelecer o diagnóstico e direcionar os estudos subsequentes. A atual classificação das leucemias é obtida por meio da integração do exame morfológico, com a imunofenotipagem, a citogenética e os achados moleculares (DE ROOIJ; ZWAAN; VAN DEN HEUVEL-EIBRINK, 2015).

#### *2.1.3.1 Leucemia Linfóide Aguda (LLA)*

A classificação das leucemias, de acordo com os aspectos morfológicos das células imaturas na medula óssea, foi proposta pelo grupo Franco-Americano-Britânico (FAB), em 1976. Essa classificação obedece a características morfológicas dos blastos de acordo com os seguintes critérios: diâmetro da célula, padrão da cromatina, forma do núcleo e tamanho relativo ao citoplasma, número e protuberância dos nucléolos, padrão de basofilia citoplasmática e presença de vacúolos (Quadro 2.1).

Quadro 2.1 – Classificação citomorfológica das leucemias linfóides agudas

<b>FAB</b>	<b>L1</b>	<b>L2</b>	<b>L3</b>
<b>Tamanho celular</b>	células pequenas	Variável	Células grandes
<b>Padrão cromatina</b>	Homogêneo	Variável	Variável
<b>Forma do núcleo</b>	Regular	Irregular, Clivado	Variável/Ovalado
<b>Nucléolo</b>	Não identificado	Proeminente	Proeminente
<b>Relação N/C</b>	Aumentada	Variável	Baixa
<b>Basofilia citoplasmática</b>	Fraca	Variável	Intensa
<b>Vacuolização</b>	Variável	Variável	Proeminente

Fonte: Bennett *et al.* (1976)

A maioria das Leucemias linfóides apresentam morfologia L1 ou L2. O subtipo L3 pode representar a célula B madura do Linfoma não Hodgkin de alto grau, com um padrão imunofenotípico de célula madura e caracterização molecular.

**A imunofenotipagem na LLA** contribui na classificação de risco e direcionamento terapêutico. O subtipo mais comum, responsável por cerca de 80% dos casos, é o precursor de células B, no qual a imunoglobulina citoplasmática poderá estar ausente (pré-pré B) ou presente (pré-B) e as imunoglobulinas de superfície de cadeia leve, são negativas ( kappa e lambda). A OMS reconhece os dois subtipos mais comuns: Leucemia/linfoma linfoblástico precursores de células B e precursores de células T. O imunofenótipo linfoblástico B é tipicamente caracterizado pela expressão de Tdt, CD34 e HLA-DR, bem como os antígenos de células B, CD19 e CD79a citoplasmático. A maioria das LLA de células B é também positiva para CD10 e outros antígenos de células B incluindo CD 22, CD 24 e CD 20 (o último com intensidade variável). As leucemias de células B maduras não expressam Tdt, nem CD 34 e expressam imunoglobulinas de cadeia leve na superfície das células leucêmicas. As leucemias de células T, são positivas para Tdt, CD34, CitCD3, CD7 de superfície e mostram expressão de outros antígenos associados às células T, como CD2, CD4, CD5 e CD1a. Da mesma forma que as leucemias de células B, as de células T também são classificadas de acordo com o estágio de maturação. Um subgrupo imunofenotípico de LLA de células T, mais imatura (early T precursor) recentemente descrito e caracterizado por apresentar negatividade para CD1a e CD8, positividade fraca ou ausente para CD5 e expressão de antígenos mieloides (CD33 ou CD13), tem-se mostrado com resultados inferiores, com tendência a recidivas locais e necessitando quimioterapia mais agressiva. (COUSTAN-SMITH *et al.*, 2009).

**Classificação Molecular das Leucemias Linfóides:** o estudo genético é de grande utilidade para o diagnóstico, classificação, orientação terapêutica e prognóstico das leucemias.

Com uma análise molecular padrão, as anormalidades genéticas primárias podem ser identificadas em 75 a 80% das crianças com LLA (PUI *et al.*, 2011). As alterações genéticas nas células leucêmicas, incluem anormalidades no número de cromossomos (numéricas), ou estruturais (deleções, duplicações, inversões e translocações cromossômicas). Essas alterações são adquiridas, confinadas ao clone maligno e desaparecem com a remissão da doença (GREAVES, 1999). Das anormalidades numéricas, a hiperdiploidia (> 50 cromossomos e índice de DNA >1,16), é a mais comum ocorrendo em 25 a 30% das crianças com precursor de células B e está associada a prognóstico favorável, pela propensão destas células para entrarem em apoptose. Hiperdiploidia com índice de DNA >1,60 não tem significado prognóstico bem definido e não é considerado como de prognóstico favorável. Hipodiploidia (células com número de cromossomos < 44) é incomum e está associado a um pobre resultado (ARICÒ *et al.*, 2008). As translocações cromossômicas ocorrem quando há quebra na dupla fita de DNA em cromossomos diferentes e ligação não homóloga de parte de um cromossomo à parte de outro, envolvendo principalmente genes que codificam para fatores de transcrição hematopoiéticos, modificadores epigenéticos, receptores de citocinas e tirosinoquinases. As fusões gênicas dependem do tipo de leucemia e da idade ao diagnóstico (lactentes, crianças ou adultos). Os rearranjos mais comuns na LLA de linhagem B são a t(12;21) (p13;q22) codificando *ETV6-RUNX1(TEL-AML)*, a t(1;19)(q23;p13), codificando *TCF3-PBX1(E2APBX1)*, t(9;22), que resulta na formação do cromossomo Ph que codifica BCR/ABL1, os rearranjos do gene *MLL (KMT2A)*, 11q23 para uma variedade de parceiros de fusão, sendo os mais frequentes: *AF4*, *AF9*, *ENL*, *AF10*, *ELL* e *AF6* e o rearranjo do gen receptor de citocinas *CRFL2*, na região pseudoautossômica 1 (PAR 1) no Xp22.3/yp11.3 (INABA; GREAVES; MULLIGHAN, 2013). Cerca de 20% dos casos de LLA B na infância não apresentam uma dessas alterações e têm lesões genéticas alternativas, incluindo alterações que conduzem à sinalização das kinases na LLA Ph-like (GREAVES, 1999). A LLA T é caracterizada por ativar mutações do *NOTCH* e rearranjos de fatores de transcrição *TLX1 (HOX 11)*, *TLX3 (HOX 11 L2)*, *LyLi*, *TAL1* e *MLL*. A prevalência desses subtipos varia com a idade. Hiperdiploidia e *ETV6-RUNX1* são as alterações genéticas mais frequentes nas LLA em crianças, correspondendo cada uma a 25-30% dos casos, porém ocorrem em menos de 3% na idade adulta. Da mesma forma *BCR/ABL1* está presente em apenas 2-5% das crianças e em 25% dos adultos. LLA Ph like, varia em torno de 10% das crianças com LLA de baixo risco a mais de 25% nos adultos jovens (MULLIGHAN, 2012).

**Fatores prognósticos na Leucemia linfóide Aguda:** a estratificação de risco para tratamento das crianças com LLA tem sido de grande importância, uma vez que permite tratamentos menos intensivos para as crianças com melhor prognóstico identificando as

crianças de pior prognóstico as quais necessitam de tratamentos intensificados. A falta de uniformização dos critérios de risco nos diferentes estudos dificultava a comparação dos resultados, embora os fatores prognóstico tais como idade e o número de leucócitos fossem dados comuns a todos os estudos. Em 1993, pesquisadores do *National Institute of Cancer* (NCI) se reuniram e, baseados nas características dos pacientes com LLA precursor B e nos resultados nos diferentes estudos, definiram critérios de risco. Os critérios de baixo risco foram definidos como idade de 1 a 9 anos e o número de leucócitos ao diagnóstico menor que 50.000. Desta forma, os atuais sistemas de classificação continuam a usar esses critérios, em adição a alguns outros achados, para estratificação dos grupos de risco (PUI; BEHM; CRIST, 1993). Posteriormente, outros fatores prognósticos foram sendo agregados ao sistema NCI, como os achados da imunofenotipagem, que considera as leucemias precursoras B como de menor risco, comparadas as leucemias T e B madura, as quais necessitam de tratamentos diferenciados (CEPPI *et al.*, 2015). Algumas características genéticas como a avaliação numérica do DNA (índice de DNA maior que 1,16), alterações estruturais t(12;21) (*ETV6-RUNX1*) representam fatores de melhor prognóstico, enquanto o rearranjo *MLL*, as t(9;22) e atualmente as Ph-like, com expressão do *CFRL2*, *Ikarus* e *JAK* apresentam pior prognóstico (LOH; MULLIGHAN, 2012). Outros fatores descritos nos demais estudos e considerados como de pior prognóstico são: doença no sistema nervoso central (SNC) ao diagnóstico, doença residual mínima (DRM) positiva a partir do D15 da indução e falha para obter a remissão completa ao final da indução (PUI *et al.*, 2011).

### 2.1.3.2 Leucemia Mieloide Aguda

O diagnóstico e classificação da LMA requer avaliação da medula óssea ou do sangue periférico se as condições clínicas contra-indicarem um aspirado de medula óssea para caracterização morfológica, citotóxica imunofenotípica, avaliação citogenética e biologia molecular. A classificação morfológica da LMA é baseada nas características de cada linhagem (indiferenciada, mieloide, monoblástica, eritroblástica ou megacarioblástica), definida de acordo com a classificação do grupo Franco-Americano-Britânico (FAB) (BENNETT *et al.*, 1991) (vide Quadro 2.2).

Quadro 2.2 – Classificação do grupo Franco-Americano-Britânico (FAB) da leucemia mieloide aguda

<b>Subtipo</b>	<b>Critérios de diagnóstico</b>
M0	Leucemia Mieloide minimamente diferenciada
M1	Leucemia Mieloide sem maturação
M2	Leucemia Mieloide com maturação
M3 M3v	Leucemia Promielocítica Variante microgranular
M4 M4 Eo	Leucemia Mielomonocítica Com eosinofilia medular
M5	Leucemia Monocítica Pobremente diferenciada – M5A Diferenciada – M5B
M6	Eritroleucemia
M7	Leucemia Megacarioblástica

Fonte: Bennett *et al.* (1991).

A morfologia avalia a celularidade medular e as características celulares, com identificação da linhagem, presença de grânulos, bastonetes de Auer ou aspectos displásicos associados. A citoquímica auxilia na definição da linhagem celular, de acordo com a positividade para MPO (mieloperoxidase) e diferenciação monoblástica (estearase não específica positiva). Nos casos em que a morfologia e a citoquímica deixam dúvidas, a imunofenotipagem poderá identificar a linhagem celular. A classificação puramente morfológica vem sendo atualmente substituída pela classificação da Organização Mundial da Saúde (OMS), que também considera os achados genéticos e moleculares (ARBER *et al.*, 2016; DE KOUCHKOVSKY; ABDUL-HAY, 2016) (vide Quadro 2.3).



Quadro 2.3 – Classificação WHO para leucemia mielóide aguda e neoplasmas relacionados

<b>Tipos</b>	<b>Anormalidades Genéticas</b>
LMA com Anormalidades genéticas recorrentes	LMA com t(8;21)(q22;q22); <i>RUNX1-RUNX1T1</i> LMA com inv(16)(p13.1q22) or t(16;16)(p13.1;q22); <i>CBFB-MYH11</i> LPA com <i>PML-RARA</i> LMA com t(9;11)(p21.3;q23.3); <i>MLLT3-KMT2A</i> LM com t(6;9)(p23;q34.1); <i>DEK-NUP214</i> LMA com inv(3)(q21.3q26.2) or t(3;3)(q21.3;q26.2); <i>GATA2, MECOM</i> LMA (megacarioblástica) com t(1;22)(p13.3;q13.3); <i>RBM15-MKLI</i> LMA com <i>BCR-ABL1</i> (Entidade provisória) LMA com <i>NPM1</i> mutado LMA com mutações bialélicas de <i>CEBPA</i> LMA com <i>RUNX1</i> mutado (entidade provisória)
LMA com alterações relacionadas à mielodisplasia  Neoplasmas mieloides relacionados à terapia	LMA com diferenciação mínima LMA sem maturação LMA com maturação Leucemia mielomonocítica aguda Leucemia monoblástica aguda / monocítica Leucemia eritróica aguda Leucemia eritróide pura Leucemia megacariótica aguda Leucemia basofílica aguda Panmielosis aguda com mielofibrose
Sarcoma mielóide  Proliferações mieloides relacionadas à síndrome de Down	Mielopoiese anormal transitória LM associado à síndrome de Down

Fonte: Adaptado De Kouchkovsky e Abdul-Hay (2016, p. 2)

A citocímica e imunofenotipagem são usadas para distinguir LMA de LLA, de acordo com a origem da linhagem celular e o grau de diferenciação. Na LMA, a imunofenotipagem tem um papel importante no diagnóstico de LMA minimamente diferenciada (LMA M0) e na leucemia megacarioblástica (LMA-M7). Na primeira, o aspecto morfológico apresenta semelhanças entre LMA M0 e LLA L2, e a avaliação citocímica pode ser negativa para MPO, sendo positiva por imunofenotipagem para marcadores mieloides como MPO e/ou CD13, CD 33 e CD117. Nas leucemias megacarioblásticas (LMA M7), a imunofenotipagem apresenta positividade para marcadores plaquetários como CD41 e ou CD61 (CREUTZIG *et al.*, 2012). A maioria das anormalidades cromossômicas na LMA é detectada por citogenética convencional e complementada pela técnica de FISH ou pela RT-PCR), para detectar translocações ocultas relevantes, fusões gênicas ou perdas cromossômicas.

A citogenética convencional pode detectar anormalidades estruturais e numéricas em 70 a 80% das crianças com LMA e é importante para ajudar na definição prognóstica e orientação terapêutica (CREUTZIG *et al.*, 2012). As anormalidades cromossômicas mais frequentes em crianças com LMA incluem a t(8;21) e a Inv(16), juntas referidas como *core binding factor* LMA(CBF-LMA), a t(15;17) *PML-RARa* e anormalidades 11q23/*MLL*, as

quais juntas respondem por cerca de 50% das LMA's pediátricas, uma frequência muito maior que a observada em adultos (HARRISON *et al.*, 2010). A translocação  $t(1;22)(p13;q13)/RBM15(OTT)-MKLI(MAL)$  é específica para crianças pequenas e raramente ou nunca é vista em adultos. Apenas 20 a 25% dos casos de LMA pediátrica são citogeneticamente normais (TORRES *et al.*, 2011). Os cariótipos complexos -5,  $del(5q)$ , -7 e anormalidades do 3q são preditores de pior prognóstico em adultos, mas são raros em pacientes pediátricos. A classificação WHO 2008 categoriza a  $t(9;11)(p22;q23)/MLL-MLLT3(AF9)$  como uma entidade e recomenda que os pares nas translocações *MLL* devam ser identificados. Anormalidades citogenéticas têm forte correlação com a idade. Aproximadamente 50% dos lactentes têm rearranjo *MLL*, enquanto *CBF-LMA* ocorre mais frequentemente em crianças mais velhas (CREUTZIG *et al.*, 2008).

**Genética Molecular:** genes aberrantes na LMA pediátrica resultam de duas classes de mutações caracterizadas como mutações que induzem a anormalidades na tirosina quinase (tipo I) e mutações tipo II, que inibem a maturação celular e compreendem a maioria das translocações. A frequência e associações não aleatórias de mutações tipo I e tipo II em LMA pediátrica diferem dos adultos. Em LMA com citogenética normal (LMA-CN), várias mutações, como *NPM1*, *FLT3*, *WT1* e mutações de *CEBPA* bialélicas são clinicamente relevantes e devem ser incluídas no diagnóstico padrão. A frequência e a distribuição dos subtipos das mutações do *NPM1* diferem entre crianças e adultos. As mutações no gene *WT1* são encontradas principalmente em LMA-CN e frequentemente estão associadas à mutações *FLT3-ITD*. A frequência de mutações ativadoras de genes do receptor de tirosina quinase, aumenta com a idade. As alterações genéticas observadas na LMA incluem mutações e fusões de genes que alteram a função de proteínas envolvidas em uma variedade de vias, incluindo sinalização, regulação transcricional, modificação da cromatina e *shutting* nucleocitoplasmático.

**Fatores Prognósticos da LMA e Estratificação de Grupo de Risco:** os fatores prognósticos mais importantes para a sobrevivência da LMA pediátrica são a idade, a resposta inicial ao tratamento e as alterações moleculares e genéticas subjacentes.

São considerados como de **bom prognóstico:** leucemia megacarioblástica da síndrome de Down, pacientes com translocações *CBF-LMA*  $t(8;21)$  e *Inv(16)*, pacientes com LMA M3  $t(15;17)$ . Apesar de raro em crianças, as LMAs com citogenética normal e mutações nos genes *NPM1* e *CEBPA*, ou em ambos, têm sido consideradas como prognósticos favoráveis, com sobrevivência comparável ao grupo *CBF*, enquanto que mutações no gene *FLT3-ITD* possuem prognóstico desfavorável (ZWAAN *et al.*, 2015; HO *et al.*, 2009).

São classificados como de **prognóstico intermediário** os pacientes com citogenética normal, ou anormalidades citogenéticas não caracterizadas como favorável ou adversa, pacientes não Down com t(1;22)(q13;q13), \**MLL*, t(9;11), a qual é categorizada na classificação WHO 2008, como uma entidade específica. São considerados de **mau prognóstico** as leucemia rearranjo *MLL*, com t(6;11)(q27;q23) e t(10;11) (p12;q23) e as megacarioblásticas agudas em pacientes não Down, na ausência da t(1;22), as com monossomia do 7 e deleção 7q (ARBER *et al.*, 2016). A fusão entre os genes *DEK* and *NUP234* resulta da t(6;9)(p22;q34). Essa anormalidade ocorre em crianças mais velhas, e os resultados terapêuticos insatisfatórios podem melhorar com transplante de medula óssea (TARLOCK *et al.*, 2014). A translocação t (8;16) (p11; p13) tem impacto prognóstico dependente da idade. Em crianças muito novas (28% dos pacientes são diagnosticados no primeiro mês de vida), esta translocação está associada à remissão espontânea, e a estratégia inicial pode ser apenas observação com quimioterapia, apenas para os casos que não entram em remissão. As crianças mais velhas requerem quimioterapia intensiva (COENEN *et al.*, 2013).

Atualmente, a doença residual mínima (DRM) vem sendo aplicada como avaliação de resposta ao tratamento e orientação terapêutica também em LMA (YIN *et al.*, 2012).

#### 2.1.4 Tratamento das leucemias

Os esquemas terapêuticos com intenção curativa foram inicialmente estabelecidos pelo *St Jude Children's Research Hospital* em meados da década de 1960 com os protocolos denominados "TOTAL". Em 1968, foram publicados os resultados do TOTAL V, demonstrando uma sobrevida de 50%. Posteriormente, investigadores europeus de Berlim, Frankfurt e Munique (BFM) demonstraram que a intensificação do tratamento após a indução (consolidação), e utilização de vários agentes quimioterápicos de forma cíclica, resultaria numa melhora significativa na sobrevida, principalmente para pacientes com alto risco de recidiva (SEIBEL, 2008). A partir de então, houve a formação de vários ensaios clínicos, com propostas inovadoras em todo o mundo, que determinaram uma melhora significativa na sobrevida para as crianças com LLA (PINKEL, 1987; COLE, 2015). Atualmente, o planejamento terapêutico da leucemia linfóide aguda da criança é baseado em protocolos com associação de drogas, divididos em fases definidas como indução da remissão, consolidação da terapia (intensificação), manutenção do tratamento, intensificação tardia e terapia direcionada ao SNC.

No Brasil, o primeiro protocolo terapêutico multicentro foi iniciado em 1980. O protocolo do Grupo Cooperativo Brasileiro de Tratamento da Leucemia Linfóide Aguda na

Infância (GBTLI), coordenado por Brandalise e cols. incluiu 994 crianças provenientes de 80 instituições brasileiras, nos três estudos pioneiros (GBTLI80, 82 e 85). Essa iniciativa levou a uma melhora progressiva e significativa nos percentuais de cura para as crianças brasileiras com diagnóstico de LLA, passando de 50% de sobrevida no GBTLI 80 para 70% no GBTLI - 85 (BRANDALISE *et al.*, 1993). O GBTLI 2009 apresenta taxas de SG e SLE para todos os pacientes de 74 e 68%. O desafio atualmente é incluir o maior número de casos no Brasil para que possamos melhorar a sobrevida populacional das crianças com leucemia (BRANDALISE *et al.*, 2010).

A identificação de determinadas características clínicas e biológicas permite caracterizar as leucemias como de melhor ou pior prognóstico (CEPPI *et al.*, 2015). Tais fatores prognósticos têm se mostrado importantes pré-requisitos na seleção da terapia, assegurando, que o paciente receba tratamento individualizado direcionado para o risco, evitando super ou subtratamento. Os fatores mais relevantes são a idade, número de leucócitos no momento do diagnóstico, caracterização imunofenotípica da doença e presença de translocações cromossômicas, somados à resposta terapêutica inicial (RAVINDRANATH, 2003).

O tratamento das crianças com LMA deve ser direcionado a cada subgrupo, porém, de uma forma geral, requer cursos intensivos de quimioterapia baseados em antraciclinas e citarabina. A indicação de transplante de medula óssea como consolidação da terapia em primeira remissão depende do subtipo, fatores prognósticos e da resposta a quimioterapia. A intensificação da quimioterapia convencional, associada a melhoria nos cuidados de suporte tem melhorado a sobrevida das crianças com LMA, embora efeitos colaterais e toxicidade ainda persistam como o maior desafio. Tratamentos mediados por anticorpos direcionados a subtipos específicos poderão ser efetivos e com menos toxicidade, como já ocorre atualmente em alguns subtipos de LMA (CREUTZIG *et al.*, 2012; ILAND *et al.*, 2012).

## **2.2 Registro de Câncer de Base Populacional (RCBP) no Brasil**

Os RCBP são centros sistematizados de coleta, armazenamento e análise da ocorrência e das características de casos novos (incidentes) de câncer na população, em uma área geográfica delimitada, possibilitando investigações epidemiológicas e estudos específicos. A meta de um RCBP é registrar 100% dos casos, possibilitando avaliar o impacto do câncer em uma determinada população. As informações também auxiliam no delineamento e na avaliação das ações de controle de câncer e na avaliação de novas técnicas diagnósticas.

Pesquisas sobre incidência de câncer requerem estimativas confiáveis do número de indivíduos na população de interesse e informações quantitativas dos casos de câncer nesta população (HOWARD *et al.*, 2008). Os registros são partes essenciais de qualquer programa de controle de câncer. Os dados dos registros populacionais de câncer e dos registros de óbito possibilitam avaliações estatísticas que irão fornecer informações para avaliar o impacto do câncer na comunidade. Essas informações são necessárias para o planejamento de estratégias de controle, além de gerar dados que auxiliarão nas pesquisas epidemiológicas de causalidade do câncer (RODRIGUEZ-GALINDO *et al.*, 2013).

No final dos anos 60, surgiram no Brasil os primeiros registros de câncer, como resultado de iniciativas isoladas. Em 1980, o Instituto Nacional do Câncer (INCA) estabeleceu oficialmente o Registro de Câncer de Base Populacional (RCBP). Nos últimos 20 anos, tem havido um investimento progressivo na obtenção das informações sobre câncer, com ações de supervisão e assessoria técnica, o que tem contribuído para a melhor qualidade das informações sobre câncer em todo o país. Vinte e cinco RCBP foram implementados, dos quais 14 têm pelo menos 8 anos de informação. Esse investimento, com consequente melhora das informações têm possibilitado a inclusão de RCBP, brasileiros nas publicações da Agência Internacional para Pesquisa em Câncer – IARC (PARKIN *et al.*, 2002; CURADO *et al.*, 2007; BRAY *et al.*, 2015).

Atualmente, existem 27 centros de registros distribuídos principalmente nas capitais e contemplando todas as regiões do Brasil (BRASIL, 2003), entretanto, mais registros de câncer são necessários, para cobertura principalmente nas áreas rurais, para refletir mais fidedignamente a situação nacional (MAGRATH *et al.*, 2013). O RCBP de Pernambuco tem como área de cobertura o município do Recife, foi criado em 1967 e, após longo período de inatividade, foi reativado em 1996, com dados referentes ao ano de 1995. Está sediado na Secretaria de Saúde do município e tem suporte financeiro do Ministério da Saúde<sup>1</sup>. Os indicadores de qualidade na faixa etária pediátrica são considerados bons (FERLAY *et al.*, 2014).

Toda a área física do Recife, em torno de 218 Km<sup>2</sup>, é considerada como urbana e nela residem 1.537.704 habitantes (INSTITUTO BRASILEIRO DE GEOGRAFIA ESTATÍSTICA, 2016). As informações para o RCBP no Recife são coletadas ativamente em 22 fontes notificadoras: um hospital especializado, dois hospitais universitários, 12 hospitais gerais, um laboratório de anatomia patológica, um serviço de hematologia, duas clínicas oncológicas, dois serviços de radioterapia e um de quimioterapia (BRASIL, 2003).

---

<sup>1</sup> <http://www.inca.gov.br/cgi/cisbasepop.asp>

### 3 JUSTIFICATIVA

Excluídas as causas externas e após o controle das doenças infecciosas, as neoplasias já representam a primeira causa de morte na faixa etária de 1 a 19 anos, sendo consideradas um importante problema de saúde pública. O estudo da incidência de leucemias, a partir de registros de câncer de base populacional, é importante para a assistência clínica e organização dos serviços de saúde, com planejamento de recursos humanos e financeiros, que são necessários para o bom atendimento das crianças com câncer.

A avaliação da mortalidade e sobrevida, principalmente dos pacientes com LLA, é importante para avaliação local dos serviços que tratam crianças com câncer, pois essa é uma neoplasia com altas taxas de cura, demonstrando o impacto da assistência especializada na sobrevida. Pesquisas de base populacional, com o objetivo de documentar esses aspectos, têm sido pouco realizadas no Brasil.

No Recife, a última publicação sobre incidência de leucemias de base populacional envolveu o período de 1997-2004, e com relação à sobrevida, não há nenhum estudo de base populacional. A melhora da sobrevida tem sido demonstrada somente a partir de serviços isolados.

Além disso, em 2011 foi estabelecido o Plano de Ações Estratégicas para o Enfrentamento das Doenças Crônicas Não Transmissíveis (DCNT) no Brasil, que visa preparar o país para enfrentar, nos próximos dez anos, as doenças crônicas entre as quais está o câncer<sup>2</sup>. O plano de enfrentamento não é específico para o câncer na faixa etária pediátrica, mas a criança está inserida no projeto que visa identificar os determinantes sociais das DCNT, como as desigualdades sociais, as diferenças no acesso aos bens e aos serviços, a baixa escolaridade, as desigualdades no acesso à informação, além dos fatores de risco modificáveis para definir diretrizes e ações em vigilância e informação em saúde visando o cuidado integral destes pacientes.

---

<sup>2</sup> [portal.saude.gov.br/.../plano\\_acoes\\_estrategicas2020](http://portal.saude.gov.br/.../plano_acoes_estrategicas2020)

## **4 OBJETIVOS**

### **4.1 Objetivos gerais**

Descrever o perfil epidemiológico, incidência, mortalidade e sobrevida das leucemias em crianças e adolescentes em Pernambuco

### **4.2 Objetivos específicos**

1. Analisar a incidência, mortalidade e sobrevida das crianças e adolescentes com leucemias no Recife, utilizando dados do RCBP do Recife (ARTIGO 1)
  - Calcular as taxas específica, bruta e ajustada da incidência e da mortalidade e suas tendências. (ARTIGO 1)
  - Analisar a sobrevida relativa das crianças e adolescentes com diagnóstico de leucemias, de acordo com o tipo de leucemia, sexo e unidade hospitalar. (ARTIGO 1)
  - Descrever a distribuição dos óbitos precoces e analisar a sua associação com o tipo de leucemia, sexo, idade, unidade hospitalar e quinquênio do diagnóstico, em crianças e adolescentes residentes no Recife. (ARTIGO 1)
  
2. Determinar a sobrevida global e livre de eventos e os fatores preditivos do óbito, de acordo com as características sócio-demográficas, clínicas, biológicas e período de tratamento nas crianças e adolescentes com diagnóstico de leucemia mieloide aguda tratadas em um serviço de referência na cidade do Recife. (ARTIGO 2)

## 5 CASUÍSTICA E METODOLOGIA

A casuística e metodologia estão descritas de acordo com cada estudo

### 5.1 Estudo de base populacional (RCBP)

#### 5.1.1 Delineamento do estudo

Foi realizado um estudo de coorte não concorrente (histórico).

#### 5.1.2 População, local e período do estudo

Pacientes residentes na cidade do Recife, menores de 19 anos com diagnóstico de leucemia no período de 1998 a 2007. Foram analisadas as tendências da incidência para o período de 1998-2007 e da mortalidade para o período de 1979 a 2012.

#### 5.1.3 Fontes de informação

As informações sobre incidência foram obtidas a partir da base de dados secundários provenientes do RCBP do Município do Recife para o período de 1998 a 2007. Foram selecionados todos os pacientes notificados com leucemia, de acordo com a Classificação Internacional de Câncer na Infância (CICI) utilizada pelo RCBP.

Para a mortalidade, as informações de óbitos desse município foram provenientes do SIM (Sistema de Informação sobre Mortalidade) do DATASUS, para o Estado de Pernambuco para os anos de 1979 a 2012. Para as causas do óbito, o SIM utiliza a Classificação Estatística Internacional doenças e problemas relacionados a saúde sendo que para o período de 1979 a 1995 utilizou-se a 9ª Edição (CID-9) e a partir de 1996, a 10ª edição (CID-10). As informações populacionais utilizadas como denominadores para a estimativa de pessoa-tempo para o cálculo das taxas de incidência e mortalidade foram provenientes da Fundação Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE)<sup>3</sup> e obtidas no DATASUS<sup>4</sup>.

#### 5.1.4 Variáveis analisadas

---

<sup>3</sup> <http://www.ibge.gov.br/home>

<sup>4</sup> <http://www.datasus.gov.br>



Foram analisadas as seguintes variáveis coletadas pelo RCBP em ficha padrão :

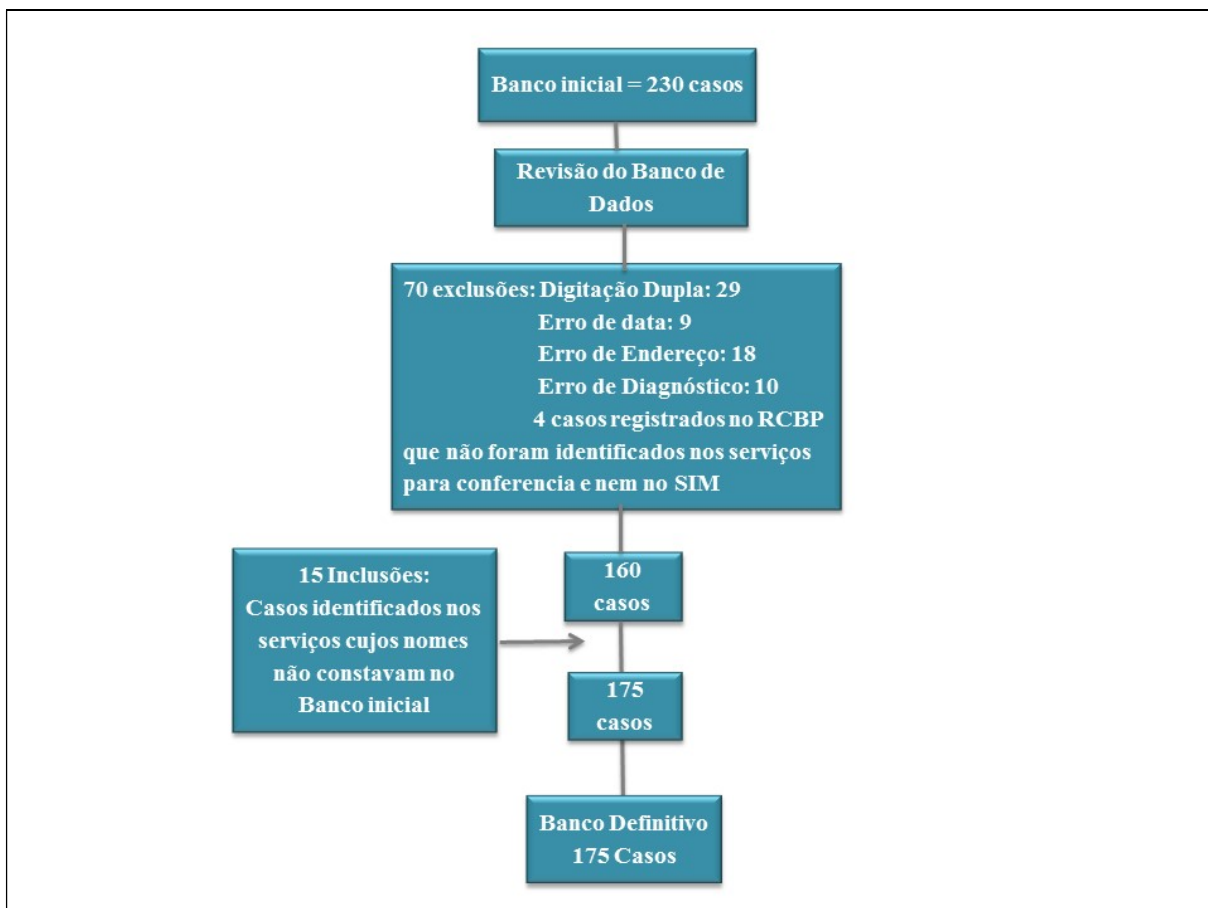
- Variáveis de identificação: nome do paciente, nome da mãe, número do prontuário;
- Variáveis demográficas: sexo, data de nascimento, idade na data do diagnóstico e origem da notificação, a qual foi classificada da seguinte forma: serviços de oncohematologia pediátrica da cidade (unidades A, B, C), Unidades não especializadas (D) e Declaração de óbito (E);
- Variáveis referentes ao diagnóstico: data do diagnóstico, morfologia, meio de diagnóstico, conforme informação obtida no RCBP: verificação microscópica ou declaração de óbito e classificação morfológica CICI, adotada pelo RCBP: I.a. Leucemia linfóide; I.b. Leucemia não linfocítica aguda (LNLA); I.c. Leucemia mieloide crônica (LMC); I.d. Síndromes mielodisplásicas e outras doenças mieloproliferativas; I.e. Leucemias não especificadas (STELIAROVA-FOUCHER *et al.*, 2005);
- Variáveis referentes ao óbito: data do óbito, período de ocorrência do óbito (sendo óbito precoce o que ocorre em até 30 dias do diagnóstico), causa do óbito.

#### 5.1.5 Estratégia para avaliação da completude, inclusão e exclusão dos casos

Após contato com o RCBP do Recife obteve-se um banco de dados composto de 230 casos de leucemia em crianças e adolescentes menores de 19 anos registrados no período de 1998 a 2007. Esse banco de dados foi revisado pela pesquisadora que excluiu inicialmente 29 casos por digitação dupla. No contato direto com os serviços de origem dos casos para conferência dos dados foram excluídos outros 41 casos: nove, tinham erro de data (sete estavam fora do período do estudo e dois tinham data do nascimento errada e não pertenciam a faixa etária de interesse para o estudo), 18 não eram residentes no Recife; 10 casos estavam com diagnóstico errado e 4 casos não foram identificados no serviço de origem registrado no RCBP ou em qualquer outra instituição de referência para tratamento de leucemia pediátrica do Recife e também não constavam no banco de dados do SIM do estado de Pernambuco até 2012. Desta forma foram excluídos 70 casos. Durante esta busca ativa, para conferência das informações e data do último contato nos serviços de referência, observou-se que 15 casos identificados nos hospitais de referência, residentes no Recife não constavam no banco do RCBP e estes pacientes foram incluídos no RCBP (Fig 5.1). Em relação ao tipo de leucemia, no banco inicial, haviam 12 casos de leucemias SOE e esse número foi reduzido para 6 após

verificação no serviço de origem e o diagnóstico correto foi especificado. Nos 12 casos registrados inicialmente pela declaração de obito (DO) os dados de 10 pacientes foram recuperadas nos serviços de referência. Todas essas informações foram repassadas ao RCBP.

Figura 5.1 – Fluxograma da avaliação de completude, inclusão e exclusão dos casos do estudo de base populacional (RCBP), Recife, 1998-2007



Fonte: Da autora (2017).

### 5.1.6 Casuística analisada

Foram analisadas as séries históricas da incidência para o período de 1998 a 2007 e da mortalidade para o período de 1979 a 2012.

Após a revisão minuciosa do banco, descrita acima, foram analisados 175 casos, sendo 50,5% do sexo feminino. Houve uma média de 17 casos notificados a cada ano, no período do estudo, com predomínio de LLA (Tab. 5.1). A média e a mediana da idade das crianças e adolescentes com leucemias foi 7,7 e 6 anos respectivamente sendo 1-4 anos (42,8%) a faixa etária com maior notificação seguido de 10-14 anos (20,6%). Do total de casos, 72,5% foram LLA. Vinte e um por cento eram LMA e 6,3% outros tipos. Sessenta e

seis pacientes (37,7%) evoluíram para o óbito. As características sociodemográficas dos casos estão demonstradas na tabela 5.2.

Tabela 5.1 – Frequência dos casos de leucemia e diferentes tipos notificados anualmente no RCBP\* no Recife, no período de 1998 a 2007

Ano do diagnóstico	n	Tipo de leucemia			
		LLA n	LMA n	LMC n	SOE n
1998	15	14	0	0	1
1999	22	14	6	0	2
2000	15	12	2	0	1
2001	19	13	5	0	1
2002	15	9	5	1	0
2003	20	15	5	0	0
2004	20	15	4	1	0
2005	18	10	6	2	0
2006	21	19	1	1	0
2007	10	6	3	0	1
Total	175	127	37	5	6

LLA – Leucemia linfóide aguda; LMA-leucemia mieloide aguda; LMC-leucemia mieloide crônica; SOE- outras leucemias não especificadas

Fonte: Da autora (2017).

Tabela 5.2 – Frequência absoluta e relativa das características sociodemográficas dos casos registrados no RCBP no Recife, no período de 1998 a 2007.

Variável	Frequência absoluta N	Frequência relativa %
<b>Origem da notificação*</b>		
• A	27	15,4
• B	101	57,7
• C	37	21,14
• D	8	4,5
• E	2	1,1
<b>Idade (anos)</b>		
• <1	2	1,1
• 1 - 4	75	42,8
• 5 – 9	33	18,8
• 10 – 14	36	20,6
• 15 - < 19	29	16,6
<b>Sexo</b>		
• Feminino	85	48,6
• Masculino	90	51,4
<b>Tipo de Leucemia<sup>β</sup></b>		
• LLA	127	72,6
• LMA	37	21,1
• LMC	5	2,8
• SOE	6	3,4
<b>Notificação</b>		
• Verificação microscópica	173	98,8
• Declaração de óbito	2	1,1
<b>Seguimento</b>		
• Vivos	105	60,0
• Mortos	66	37,7
• Perda de seguimento	4	2,3

\*A, B, C = Serviços especializados. D = outros E = Sistema de Informação de Mortalidade

<sup>β</sup> LLA – Leucemia linfóide aguda; LMA-leucemia mieloide aguda; LMC-leucemia mieloide crônica; SOE- outras leucemias não especificadas

### 5.1.7 Métodos estatísticos

As taxas de incidência e de mortalidade brutas e ajustadas por idade foram estimadas pelo método direto com a população mundial proposta por Segi (apud Doll *et al.*, 1960) e modificada por Doll *et al.* (1966) para os grupos de idade inferior a 20 anos.

Foram analisados o número de casos novos e óbitos, os valores absolutos e relativos à idade, razão entre sexos, as taxas de incidência e de mortalidade específicas de acordo com

faixa etária por 1.000.000 de crianças. A faixa etária foi estratificada em cinco grupos: menor de 1 ano, 1 a 4, 5 a 9, 10 a 14 e 15-19 anos.

Para a mortalidade foi utilizado todo o período disponível na base de dados do SIM (o período analisado disponível foi de 1979 a 2012). Para minimizar a variabilidade inerente ao pequeno número de observações, utilizou-se o logarítmo das taxas.

As tendências da incidência e da mortalidade foram avaliadas, utilizando-se o método do Joinpoint (KIM *et al.*, 2000). A direção e a magnitude dos resultados das tendências foram descritas pela variação média percentual anual (AAPC). A versão 3.5.4 do aplicativo joinpoint<sup>5</sup> foi utilizado (KIM *et al.*, 2000).

A análise da sobrevida relativa foi calculada através da razão entre a sobrevida observada e a sobrevida esperada. A sobrevida esperada foi extraída da tábua de mortalidade da população geral pelas probabilidades de sobrevida anual para as faixas etárias publicadas pelo Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE). Foi utilizada a tabua completa de mortalidade, disponível no IBGE para o Brasil em 2010. A sobrevida relativa em cinco anos foi restrita a coorte de pacientes diagnosticados de 1998 a 2007 e seguidos até 31/12/2012. A análise foi realizada para todas as leucemias. Para as leucemias agudas, a análise foi realizada por subtipo de acordo com o tipo de leucemia (leucemia linfóide aguda e leucemia mieloide aguda), sexo e instituição de tratamento. Na análise da sobrevida global, o óbito foi considerado o evento final e o tempo até o evento foi o tempo compreendido entre a data do diagnóstico até a data do óbito. Devido ao pequeno número de casos, as curvas de sobrevida foram realizadas apenas para os subtipos leucemia linfóide aguda e leucemia mieloide aguda, que são os subtipos mais comuns na faixa etária pediátrica. O cálculo dos estimadores da probabilidade de sobrevida foi realizado pelo método de Kaplan-Meier (1958) e as comparações entre as curvas pelo teste de log-rank (KAPLAN; MEIER, 1958).

## **5.2 Estudo em serviço de referência na cidade do Recife**

### **5.2.1 Delineamento do estudo**

Foi realizado um estudo de coorte não concorrente (retrospectivo).

### **5.2.2 Período, local e população do estudo**

---

<sup>5</sup> <http://srab.cancer.gov/joinpoint>

O estudo abrangeu o período de janeiro de 2000 a dezembro de 2014.

Pacientes acompanhados no Instituto de Medicina Integral Prof. Fernando Figueira, na cidade do Recife.

### 5.2.3 Critérios de elegibilidade

- Critérios de inclusão: Crianças e adolescentes com diagnóstico de leucemia mieloide aguda (LMA) “de novo” e idade entre 0 – 19 anos.
- Critérios de exclusão: foram excluídos os pacientes com diagnóstico de síndromes mielodisplásicas, leucemia mieloide aguda secundárias a tratamentos prévios, pacientes com LMA após recidiva.

### 5.2.4 Fontes de informação

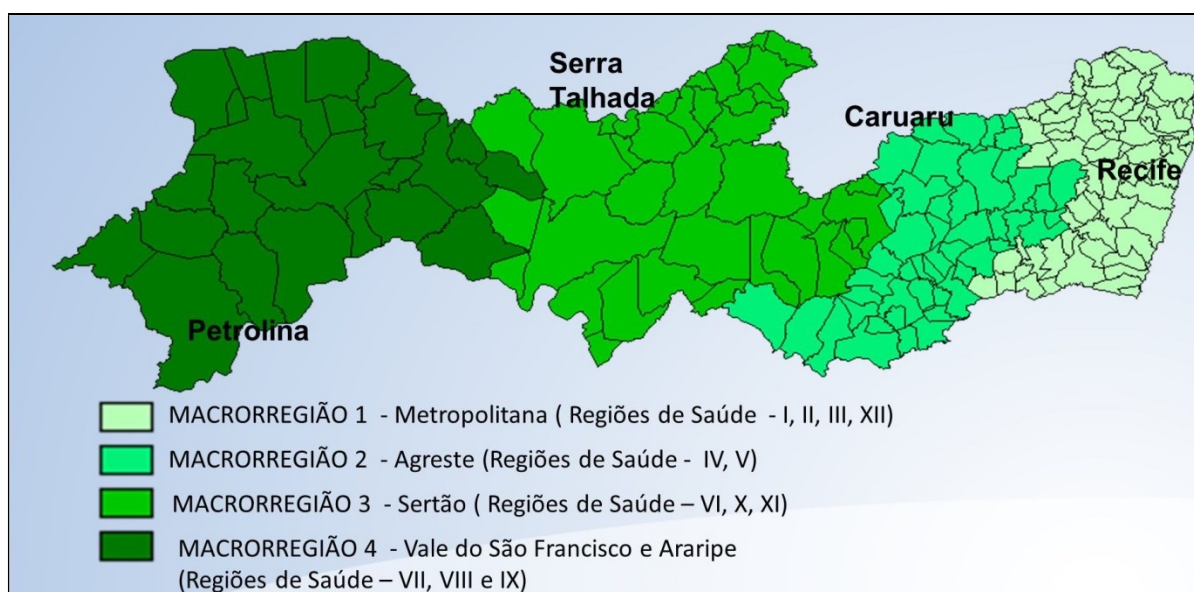
Foi construído formulário para coleta dos dados referentes ao estudo, preenchidos mediante consulta aos prontuários para a obtenção dos dados referentes aos pacientes (apêndice A)

### 5.2.5 Variáveis estudadas

- Macroregião de Pernambuco: variável categórica nominal policotômica, obtida a partir localização da cidade onde habitava o paciente (Fig 5.2). Para a análise esta variável foi categorizada de acordo com a distancia para o centro de tratamento (facilidade de acesso) no Recife e região metropolitana x outras regiões.
- IDH do local de origem: Índice de Desenvolvimento Humano, definido pelo IBGE e adaptado para o Estado de Pernambuco por estudo de análise de clusters (SOBEL; MUNIZ; COSTA, 2009). Categorizada em IDH baixo x médio/alto
- Sexo: variável categórica nominal dicotômica (masculino / feminino).
- Idade no momento do diagnóstico: variável numérica contínua expressa em anos, obtida a partir da data de nascimento. Para análise foi categorizada em  $< 10$  anos e  $\geq 10$  anos.
- Raça: variável nominal, policotômica, baseada no auto relato do paciente no momento do diagnóstico. Para a análise foi categorizada em afrodescendentes e outros.

- Diagnóstico de leucemia: Para a análise de sobrevida, a leucemia mieloide aguda foi subdividida em leucemia promielocítica aguda (LMA-FAB M3), Leucemia mieloide aguda da síndrome de Down (LMA M7) e outros subtipos. Para a análise dos fatores preditivos do óbito, as crianças com LMA síndrome de Down foram excluídas devido ao pequeno número de casos.
- Valor da Leucometria na admissão: variável numérica contínua. Para análise foi categorizada com pontos de corte diferentes para leucemia promielocítica aguda ( $< 10.000$  e  $\geq 10.000$ ) e para os outros subtipos FAB ( $< 100.000$  e  $\geq 100.000$ ).
- Ano do diagnóstico: a partir do ano do diagnóstico, foram analisados diferentes períodos de acordo com estratégias terapêuticas específicas: para APL período inicial de ATRA (2000-2006) e posterior período ATRA (2007-2014); Para outros subtipos AML antes (2000-2011) e após a introdução de antibióticos profiláticos (2012-2014).

Figura 5.2 – Plano diretor de regionalização de Pernambuco



Fonte: Secretaria de Saúde do Estado de Pernambuco. Secretaria Executiva de Regulação em Saúde.

### 5.2.6 Tempo de seguimento

- Tempo de sobrevida global: variável numérica contínua em dias, meses ou anos, calculada a partir da data do diagnóstico até a data do óbito (falha) ou do último acompanhamento (censura).
- Tempo de sobrevida livre de eventos: variável numérica contínua em dias, meses ou anos calculada a partir da data do diagnóstico até a última consulta sem recidiva,

excluídos os pacientes que não obtiveram remissão completa. Pacientes que foram a óbito sem recidiva serão censurados na data do óbito.

#### 5.2.7 Desfechos estudados: óbito, recidiva, segunda malignidade

- Óbito: variável categórica dicotômica, categorizada em sim/ não.
- Óbito precoce: variável categórica dicotômica, categorizada em sim/não e considerada como o óbito que ocorre em até 6 semanas do início da quimioterapia (GARIBOTTI; MORENO; DUSSEL, 2014) .
- Recidiva medular: Variável categórica dicotômica, categorizada em sim/não, definida como presença de blastos na medula óssea em um percentual maior ou igual a 5% após a remissão completa da doença
- A remissão completa foi definida como o desaparecimento da manifestação clínica de leucemia e esfregaço da medula óssea com restauração da hematopoiese normal com menos de 5% de mieloblastos e sangue periférico com mais de 1500 neutrófilos e 100.000 plaquetas.
- Os pacientes vivos após 6 semanas sem obter remissão completa após o segundo ciclo da quimioterapia de indução foram considerados como tendo doença refratária.
- Recaída foi considerada quando os pacientes após remissão completa apresentaram recorrência da doença.
- Segunda neoplasia: surgimento de outra neoplasia secundária ao tratamento da leucemia.

Os pacientes foram seguidos até o desfecho ou foram censurados na data do último contato durante um período de 5 anos após o diagnóstico.

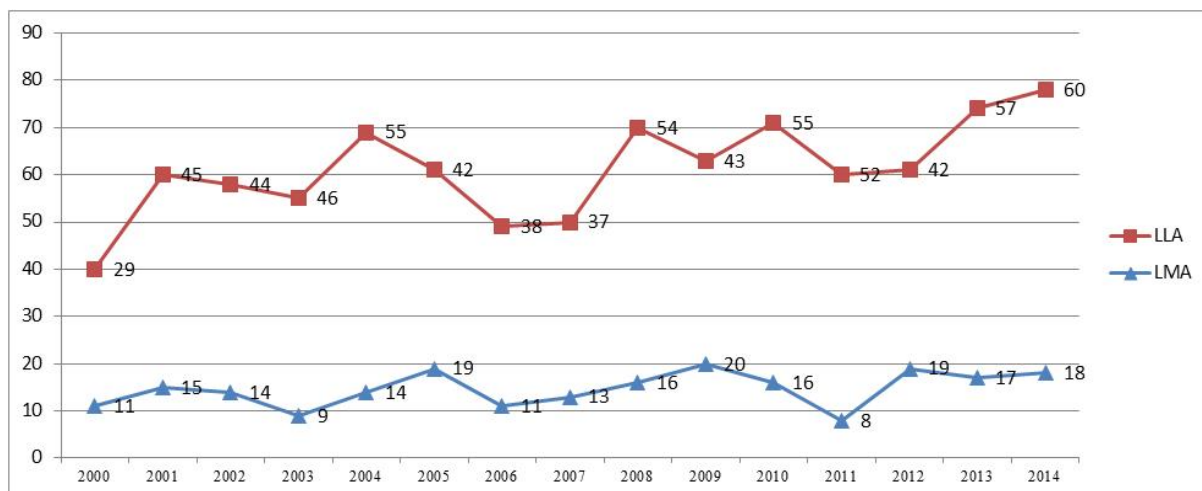
#### 5.2.8 Casuística analisada

No período do estudo foram diagnosticados 932 pacientes com leucemias agudas, sendo 220 casos de LMA. Foram selecionados para este estudo todos os 220 casos recém diagnosticados de LMA.

A distribuição de frequência do diagnóstico e tipo de leucemia por ano no IMIP de 2000-2014, pode ser vista na Fig 5.4



Figura 5.3 – Distribuição de frequência do diagnóstico e tipo de leucemia por ano no IMIP (Instituto Medicina Integral Prof. Fernando Figueira), Recife, no período de 2000–2014.



Fonte: Da autora (2017).

### 5.2.9 Métodos estatísticos

A estimativa da probabilidade de sobrevida foi calculada pela técnica de Kaplan-Meier. Na análise da sobrevida global, o tempo de seguimento foi calculado a partir da data do diagnóstico até a data do óbito (falha) ou da censura (data da última consulta ou data do final do estudo - 31 de dezembro de 2014). Na análise de sobrevida livre de eventos, o tempo de seguimento foi calculado a partir do diagnóstico até a data do evento considerado falha (óbito, segunda neoplasia ou recidiva) ou censura (data da última consulta ou do final do estudo).

Foi analisada a sobrevida global e livre de eventos até 5 anos para as crianças com LMA (n = 220). Para o cálculo das diferenças das curvas de sobrevida foi considerado o nível de significância menor que 0,05 de acordo com o teste de log-rank.

A sobrevida em até 5 anos foi analisada separadamente para leucemia promielocítica aguda (LMA M3), pacientes síndrome de Down e os outros subtipos de LMA.

Realizou-se a análise de regressão proporcional de Cox uni e multivariada para identificar os fatores preditivos do óbito para leucemia promielocítica aguda (LMA M3) e para os outros subtipos FAB de acordo com características do diagnóstico (sexo, idade, raça, leucometria, ano do diagnóstico e IDH). Os pacientes com LMA síndrome de Down foram excluídos desta análise devido ao pequeno número de casos (n=16).

O modelo multivariado foi saturado com todas as variáveis do modelo teórico e pela técnica de backward stepwise foram retiradas aquelas que perderam o nível de significância e

mantidas no modelo final as associadas ao evento no nível de significância de 5% ( $p < 0,05$ ). Para todas as análises utilizou-se o pacote estatístico Stata 12.1

#### 5.2.10 Aspectos éticos

Os procedimentos utilizados nesta pesquisa obedeceram a portaria 466/12, que regulamenta as diretrizes e normas de pesquisa envolvendo seres humanos. Esse projeto foi aprovado pelo comitê de ética em pesquisa (CEP) do IMIP (3680-13) (anexo A). Para utilização do banco de dados do Registro de Câncer de Base populacional obteve-se a autorização da Secretaria Municipal de Saúde do Recife (Anexo B).

Obteve-se a dispensa do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido por se tratar de dados secundários e avaliação de prontuários (Anexo C).

## 6 RESULTADOS

Essa tese será apresentada em forma de artigos.

### 6.1 Artigo 1

Received: 7 July 2016 | Revised: 5 November 2016 | Accepted: 10 November 2016

DOI: 10.1002/pbc.26391

#### RESEARCH ARTICLE



## Incidence and survival of childhood leukemia in Recife, Brazil: A population-based analysis

Mecneide Mendes Lins<sup>1,2,3</sup> | Marceli de Oliveira Santos<sup>4</sup> |  
Maria de Fátima Pessoa Militão de Albuquerque<sup>5</sup> | Claudia Cristina Lima de Castro<sup>6</sup> |  
Maria Julia Gonçalves Mello<sup>7</sup> | Beatriz de Camargo<sup>8</sup>

<sup>1</sup>Instituto de Medicina Integral Prof. Fernando Figueira (IMIP), Recife, PE, Brazil

<sup>2</sup>Instituto Nacional de Câncer, Rio de Janeiro, Brazil

<sup>3</sup>Pediatric Oncology Unit, Instituto de Medicina Integral Prof. Fernando Figueira-IMIP, Recife, PE, Brazil

<sup>4</sup>Divisão de Vigilância e Análise de Situação Coordenação de Prevenção e Vigilância (Surveillance Division and Surveillance and Prevention Coordination Situation of Analysis) at Instituto Nacional do Câncer, Rio de Janeiro, Brazil

<sup>5</sup>Departamento de Saúde Coletiva (Collective Health Department) of CPqAM, FIOCRUZ, Recife, PE, Brazil

<sup>6</sup>Secretaria Municipal de Saúde de Recife – Registro de Câncer de Base Populacional, Recife, PE, Brazil

<sup>7</sup>Pediatric Research Center, Instituto de Medicina Integral Prof. Fernando Figueira – IMIP, Recife, PE, Brazil

<sup>8</sup>Pediatric Hematology and Oncology Program, Research Center, Instituto Nacional de Câncer, Rio de Janeiro, Brazil

#### Correspondence

Beatriz de Camargo, Pediatric Hematology Oncology Program, Research Center, Instituto Nacional de Câncer, Rua André Cavalcanti, 37, Rio de Janeiro, Brazil.  
Email: bdecamar@terra.com.br

#### Abstract

**Background:** Leukemia is the most common pediatric cancer with incidence rates of around 48 per million for children under 15 years of age. The median age-adjusted incidence rate (AAIR) in children aged 0–14 years in Brazil is 53.3 per million. While overall survival rates for children with leukemia have improved significantly, data for incidence, trends, and relative survival among children and adolescents with leukemia in Recife, Brazil, remain incomplete, which hampers our analyses and provision of the best healthcare. The objective of this report is to provide that data.

**Methods:** Data from the Population-Based Cancer Registry of Recife were analyzed from 1998 to 2007. Our analyses included frequencies and AAIR, together with age-specific incidence rates for all leukemias, acute lymphoblastic leukemia, and acute myeloid leukemia. To evaluate incidence trends, joinpoint regression, including annual average percent change, were analyzed. Relative survival was calculated using the life-table method.

**Results:** One hundred seventy-five cases were identified, 51% in females. The review reduced the not otherwise specified (NOS) leukemia category by 50% and diagnosis by death certificate only from 5.7% to 1.1%. The AAIR for leukemia was 41.1 per million, with a peak among children aged 1–4 (78.3 per million). Incidence trends during the period were stable. The five-year relative survival rate was 69.8%.

**Conclusions:** These data represent the incidence rate and survival of childhood leukemia in Recife, located in the northeast region of Brazil, using a high-quality database.

#### KEYWORDS

childhood, incidence, leukemia, population-based cancer registry, survival

### 1 | INTRODUCTION

Leukemia is the most common pediatric cancer, giving rise to 25–35% of all malignancies in most populations.<sup>1</sup> Variations in the incidence of childhood leukemia according to different geographical distribution patterns have been described, which might be attributed to

environmental risk factors, genetics, and/or disparities in diagnoses and treatment.<sup>2</sup> Rates of lymphoid leukemia in 54 populations varied about 10-fold, being the highest in U.S. white Hispanics, followed by Ecuador, and the lowest in the U.S. black population, Tunisia and Uganda. Rates of myeloid leukemia varied only about fivefold, being the highest in the Philippines and Korea, and the lowest in Eastern Europe and Uganda.<sup>3</sup> Cancer incidences in South America are not commonly reported. The median adjusted incidence rate of leukemia in Brazil and Argentina has been reported to be 47 per million.<sup>4,5</sup> In the low-to-medium income countries (LMIC), the chronic underreporting of acute lymphoblastic leukemia (ALL) from cancer registries is well

Abbreviations: AAIR, age-adjusted incidence rates; ALL, acute lymphoblastic leukemia; AML, acute myeloid leukemia; ASIR, age-specific incidence rates; DCO, death certificate only; LMIC, low- and middle income countries; NOS, not otherwise specified; PBCR, Population-Based Cancer Registry

known, with disease going undiagnosed.<sup>6</sup> Nonetheless, the available data show considerable geographic variability in incidence rates of childhood cancer in LMIC populations. Population-based cancer registries (PBCRs) are valuable resources for the collation of data on the incidence of childhood cancer, etiology, and control studies.<sup>7,8</sup> Recife, the capital of Pernambuco, located in the Northeast of Brazil, has benefited from a high-quality PBCR since 1967.<sup>4,6</sup> Improvements in survival rates are reported in single institutions.<sup>9,10</sup> Our aim was to analyze the incidence rates and survival using PBCRs in the city of Recife over a 10-year period.

## 2 | METHODS

Data on children and adolescents (aged 0–19 years) diagnosed with leukemia were obtained from the PBCR of Recife (PBCR-Recife). Childhood leukemia cases were grouped according to the International Classification of Childhood Cancer groups: I, leukemia; Ia, ALL; Ib, acute myeloid leukemia (AML); Ic, chronic myeloid leukemia; Id, myelodysplastic syndrome and other myeloproliferative diseases; Ie, not otherwise specified (NOS).<sup>11</sup> For this study, we included patients classified as I, Ia, Ib, Ic, and Ie. For survival analyses, groups Ic and Ie were also excluded because of the lower numbers of cases. The PBCR-Recife has met the criteria required of a high-quality database and is classified as group B with parameters suggested by the International Agency for Research on Cancer.<sup>12</sup> Data were collected for the period 1998–2007. To improve the quality of registration, each notified case was double-checked by the principal investigator (MML), including an active search in the hospital unit where the patient received their treatment. The vital status was assessed by a death certificate (DCO), or, if the child was considered alive, using the last medical record until December 31, 2012. Analyses included age-adjusted incidence rates (AAIR) and age-specific incidence rates (ASIR), calculated by the direct method using the world population for the age groups under 19 years, as proposed by Sergi, and modified by Doll et al.<sup>13</sup> The annual incidence rate per 1,000,000 inhabitants refers to the risk of new cases. In order to describe significant changes for incidence trends, a joinpoint regression model (version 3.4.5) was applied, for which the best cutoff period for measuring trends is described elsewhere ([www.srab.cancer.gov/joinpoint](http://www.srab.cancer.gov/joinpoint)). Significance was determined using the Monte Carlo Permutation method. The incorporated models estimated variation for each point when the responses are AAIRs, or used a Poisson model of variation. Survival time was considered as the time elapsed between the time of diagnosis and the date of death, or the date of the last follow-up visit. Relative 5-year survival was calculated using the ratio of the observed-to-expected survival time. The expected survival time was extracted from the mortality of the general population broken down into age groups, as published by the Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (Brazilian Institute of Geography and Statistics) in 2010 ([www.ibge.gov.br](http://www.ibge.gov.br)). The actuarial life-table method was used to analyze survival for groups of cases according to the time of diagnosis, gender, type of leukemia, and the hospital unit where treated. Survival probabilities were estimated using the Kaplan–Meier method.

## 3 | RESULTS

Two hundred thirty cases were registered at the PBCR-Recife during the 10-year period (1998–2007). After carefully double-checking the quality indicators, 70 patients with leukemia were excluded from our analyses. Twenty-nine duplicate records existed, 18 did not live in Recife at the time of their diagnosis, 10 were misclassified, 2 were older than 19 years, 7 contained data errors at diagnosis, and 4 were neither registered at the hospital unit nor could be found in the death registry. Fifteen cases initially unregistered at the PBCR were identified in the hospital unit in Recife and then included in our analyses. Twelve cases were initially classified as NOS leukemia, with six remaining in this category following review. Of 12 cases that were diagnosed only by DCO, 10 cases were reviewed at the hospital unit where treatment had been undertaken and were reclassified. All these data were forwarded to the PBCR. Ultimately, 175 cases of childhood leukemia were included in the study, for which clinical and diagnostic characteristics are described in Table 1. The AAIR for all leukemias was 41.1 per million, with 27.1 per million for ALL, and 7.1 per million for AML. The peak incidence rate occurred from age 1 to 4, with ASIR of 78.3 per million (Table 2). The incidence rate trends were stable during the period 1998–2007, with an average annual percentage change of 3.4 (CI 95%: 6.5–14.4). The overall 5-year relative survival rate for all subtypes of leukemia was 69.8%, with values of 76.5% for ALL and 37.8% for AML. No significant differences were found for gender and hospital unit (Table 3).

**TABLE 1** Clinical and diagnostic characteristics of children with leukemia

Variable	No. of cases	%
• <1	02	1.1
• 1–4	75	42.9
• 5–9	33	18.8
• 10–14	36	20.6
• 15 to <19	29	16.6
Gender		
• Female	85	48.6
• Male	90	51.4
Type of leukemia		
• Acute lymphoblastic leukemia	127	72.6
• Acute myeloid leukemia	37	21.1
• Chronic myeloid leukemia	5	2.9
• Not otherwise specified	6	3.4
Notification		
• Microscopic verification	173	99.0
• Death certificate only	2	1.0
Status		
• Alive	105	60
• Dead	66	37.7
• Unknown	4	2.3

**TABLE 2** Specific and age-adjusted incidence (ASIR/AARI) rates for children and adolescents with leukemia in Recife from 1998 to 2007

	ASIR					AAIR	CI (95%)
	0	1-4	5-9	10-14	15-19	0-19	0-19
Leukemia	8.45	78.27	26.37	26.45	21.03	41.08	(-18.18; 100.33)
ALL	4.22	66.79	17.58	17.63	10.85	27.09	(-23.92; 78.09)
AML	4.22	9.39	6.39	5.88	7.46	7.11	(-19.02; -33.23)

ALL, acute lymphoblastic leukemia; AML, acute myeloid leukemia; CI, confidence interval.

**TABLE 3** Relative survival according to subtype of leukemia, hospital unit, and gender

Variables	n	Frequency (%)	Relative survival (%)	Log-rank test
Leukemia type				
• ALL	127	79.4	76.5	$P < 0.01$
• AML	33	20.6	37.8	
Hospital unit				
• Unit 1	27	16.4	56.8	$P = 0.25$
• Unit 2	37	22.4	66.0	
• Unit 3	101	61.2	64.5	
Gender				
• Male	91	52.0	60.7	$P = 0.88$
• Female	84	48.0	62.6	

ALL, acute lymphoblastic leukemia; AML, acute myeloid leukemia.

## 4 | DISCUSSION

The incidence rate for leukemia in Recife has been reported to be 48.5 per million (0- to 19-year-olds),<sup>4</sup> with survival rates never having been evaluated. This report provides the first population-based survival data on childhood leukemia in Recife, Northeast Brazil. PBCRs in LMIC are vulnerable to several technical problems, especially in a continental-sized country such as Brazil, but certainly makes an important contribution to the evaluation of healthcare centers. For example, incidence and survival rates are essential if we are to identify geographic variation and identify regional, ethnic, and other subgroup differences that may be associated with unique environmental or genetic risk factors. These factors are in addition to the need to monitor survival rates in the population, plan strategies for cancer control, and derive reliable comparisons with international registries.<sup>14,15</sup> Cancer registries in developing countries are vulnerable to several common technical problems that could jeopardize the quality of the data collected. The Brazilian government, through its National Cancer Institute, has organized the implementation of quality-control procedures and staff training for PBCRs around Brazil (<http://www.inca.gov.br/cgi/sisbasepop.asp>).

We should emphasize that our data were subject to stringent verification by one investigator, with all cases identified at hospital units to confirm data sources and diagnostic criteria. Of 10 (6%) cases that were initially identified by DCO, we could identify 8 cases in hospital units, reducing this proportion to 1.1%. Regarding classification, 12 (7%) cases were initially classified as leukemia NOS with 6 cases (3.4%) reclassified following hospital chart re-review. Interna-

tional data show that less than 5% of cases have been classified as NOS in recent years, 2003-2007, except in Brazil (7%), India (13.8%), Israel (8%), and Philippines (17%). Our data suggest that careful re-review can bring NOS levels down to those reported internationally.<sup>3</sup>

Incidence rates of childhood and adolescent leukemia have been stable during the last 10 years in Recife, Brazil. In Europe, the rates of childhood leukemia have increased 0.6% per year, probably due to the 0.8% annual increase in ALL.<sup>16</sup> An average annual increase of 0.7% in the incidence of ALL has been described by Manchester Children's Tumor Registry in the United Kingdom from 1954 to 1998.<sup>17</sup> In Piedmont, Northeast Italy, an increase of 1.0% in the incidence of acute leukemia was reported,<sup>18</sup> whereas in France, incidence rates increased during the period 1990-2007, most notably for children aged 7-14, especially in females.<sup>19</sup> In the United States, total leukemia incidence rates were stable from 1975 through 1983.<sup>20</sup> In Costa Rica, where incidence rates are among the highest in the world, there was a decrease in the reported cases of leukemia during the period 1981-1996.<sup>21</sup> A 10-fold variation in the incidence of childhood ALL worldwide has been reported, with studies indicating the importance of geographic correlates between socioeconomic status and incidence.<sup>22,23</sup>

A previous report of Brazilian population-based data has described regional variations in the incidence rates between 24.8 and 76.8 per million, with no correlation with human development index. The median ALL/AML ratio among children less than 5 years of age was 3.0, suggesting a higher incidence rate of AML.<sup>24</sup> In our data, when ASIR were evaluated, the ratios of ALL/AML were 7.11, 2.75, 3.0, and 1.45, for the age groups 1-4, 5-9, 10-14, and 15-19, respectively. Among children aged 5-9, the ratio is smaller than described in U.S. Surveillance, Epidemiology, and End Results (SEER) data, (ratio of 7), suggesting a higher incidence of AML,<sup>25</sup> as reported previously in the Latin-American countries.<sup>5,24</sup>

Cancer survival in children and adolescents has improved over time, with the largest improvement seen for leukemias. Population-based survival is an indicator of the quality of the healthcare system. In Brazil, there are relatively few studies of population-based survival rates for children with leukemia. Five studies regarding Brazilian population-based data analyzing survival over a 5-year period of childhood leukemia/lymphoma are summarized in Table 4. Despite their different methods for analyzing survival, these data suggest that during recent periods survival has significantly improved.<sup>26-30</sup> A recent study by CONCORDE-2 showed a wide geographic survival rate for ALL in children, exceeding 80% in high-income countries, falling to less than 60.0% in LMIC, and further still (<50.0%) in Indonesia, Mongolia, and Lesotho. Brazilian data published in CONCORDE-2 show 66% survival from four different Brazilian regions, with only the

**TABLE 4** Childhood leukemia: Brazilian population-based survival data

Author/year	PBCR	Period	Region	Cases (no.)	Methods	5-Year survival
Braga et al./2002	Goiânia	1989–1994	Central west	–	Life-table	27% <sup>a</sup>
Mirra P/2004	São Paulo	1996–1998	Southeast	–	Overall survival	41% <sup>a</sup>
Ferreira J./2010	Fortaleza	1996–2002	Northeast	191	Life-table	49% <sup>a</sup>
Rangel et al./2013	Aracaju	1996–2004	Northeast	37	Overall survival	Male: 51% <sup>a</sup> Female: 57% <sup>a</sup> (including lymphomas)
Allemani et al./2015	Curitiba, São Paulo, Jahu, Goiânia, Distrito Federal, Curitiba, Aracaju	1995–2009	Northeast, south, southeast, central west	403	Life-table	95–99: 72% <sup>b</sup> 00–04: 69% <sup>b</sup> 05–09: 66% <sup>b</sup>
This study	Recife	1998–2007	Northeast	175	Life-table	69.8% <sup>a</sup> 73.2% <sup>b</sup>
Lins et al./2016						

PBCR, Population-Based Cancer Registry.

<sup>a</sup>All leukemias.<sup>b</sup>Only ALL.

North region not presented. In that report, population-based data from Recife were not included.<sup>30</sup>

Socioeconomic characteristics are associated with survival following childhood cancer. Even in countries with a high-quality health-care system, as in Switzerland, differences in survival persist.<sup>31,32</sup> Poor adherence to treatment combined with early relapse and toxic death are the major causes of death.<sup>33,34</sup> The mortality rate of childhood leukemia has however decreased significantly in Brazil.<sup>35,36</sup> In the last two decades, several initiatives were undertaken to improve diagnosis and treatment. A twinned pediatric oncology program was established with improved training in pediatric oncology, together with oncology nursing staff, intensive care units, active social workers, decreased abandonment of therapy, patient family house program, etc. A partnership between the Bank of Brazil Foundation and the Ministry of Health made possible a project called *Programa Criança e Vida* (Child and Life Program) that included diagnostic procedures, adherence to treatment, and extensive pediatric oncology training.<sup>9,35</sup> There are three major centers for the treatment of children with leukemia in Recife, and across them 5-year event-free survival was around 60%.<sup>9,10</sup> The abandonment rate has reduced significantly over time in Recife, improving overall survival.<sup>36</sup>

The Brazilian protocol group for ALL treatment began in the 80s and since then the survival of children with leukemia has improved in some specialized centers. For patients registered on the Brazilian protocol, 5-year overall survival was described as 92%.<sup>36</sup> We report here, 5-year relative survival in Recife of 69.8%, 73.2%, and 37.8%, for all leukemias, ALL, and AML, respectively. These results are similar to hospital-based survival rates in the same region. The standard of treatment in specialized institutions is one of the factors that contributed to an increased cure rate for children with cancer. It is well known that children included in clinical trials have better control. Recently, it has been suggested that trial infrastructure within an institution is even more important than trial participation. Twinning partnership is responsible for the improvement of infrastructural and technical supports.<sup>37</sup> Our data suggest that the agreement between hospital-based data and population data is probably because most children with leukemia in Recife are treated in such specialized centers. During the last two decades, social assistance, supportive care, diagnostic methods, and international collaboration have improved significantly. These recent improvements also reflect better access to healthcare and modern diagnostic procedures. This population-based incidence and survival analysis reported from Recife demonstrates that in a limited-resources country, we can achieve high-quality database information that can provide important benchmarks for pediatric oncology care in Brazil.

#### ACKNOWLEDGMENTS

The authors are grateful to all the members of the PBCR in Recife who contributed to this work, including Terezinha Almeida Aquino, Erica Fernanda Ferreira Costa Selva, Thiago Sales Faria, Alzeni Virgilio de Vasconcelos, Katia Oliveira Lima, and Marta Verônica Batista Cabral for all the data management and Rejane de Oliveira Reis from Surveillance Division and Surveillance and Prevention Coordination

Situation of Analysis) at Instituto Nacional do Câncer for revision and important comments of the manuscript.

## AUTHOR CONTRIBUTIONS

MML, MOS, BDC reviewed, discussed, and analyzed the data. All authors participated in the interpretation of results, read and approved the final manuscript.

## CONFLICT OF INTEREST

The authors declare that there is no conflict of interest.

## REFERENCES

- Parkin DM, Stiller CA, Draper GJ, Bieber CA. The international incidence of childhood cancer. *Int J Cancer*. 1988;42:511–520.
- Steliarova-Foucher E, Stiller C, Kaatsch P, et al. Geographical patterns and time trends of cancer incidence and survival among children and adolescents in Europe since the 1970s (the ACCIS project): an epidemiological study. *Lancet*. 2004;364:2097–2105.
- Linet MS, Brown LM, Mbulaiteye SM, et al. International long-term trends and recent patterns in the incidence of leukemias and lymphomas among children and adolescents ages 0–19 years. *Int J Cancer*. 2015;138:1872–1874.
- De Camargo B, De Oliveira Santos M, Rebelo MS, et al. Cancer incidence among children and adolescents in Brazil: first report of 14 population-based cancer registries. *Int J Cancer*. 2010;126:715–720.
- Moreno F, Loria D, Abriata G, Terracini B. Childhood cancer: incidence and early deaths in Argentina, 2000–2008. *Eur J Cancer*. 2013;49:465–473.
- Azevedo-Silva F, Reis RDS, de Oliveira Santos M, Luiz RR, Pombo-de-Oliveira MS. Evaluation of childhood acute leukemia incidence and underreporting in Brazil by capture-recapture methodology. *Cancer Epidemiol*. 2009;33:403–405.
- Valsecchi MG, Steliarova-Foucher E. Cancer registration in developing countries: luxury or necessity? *Lancet Oncol*. 2008;9:159–167.
- Rodriguez-Galindo C, Friedrich P, Morrissey L, Frazier L. Global challenges in pediatric oncology. *Curr Opin Pediatr*. 2013;25:3–15.
- Howard SC, Pedrosa M, Lins M, et al. Establishment of a pediatric oncology program and outcomes of childhood acute lymphoblastic leukemia in a resource-poor area. *JAMA*. 2004;291:2471–2475.
- Leite EP, Muniz MTC, Azevedo A da CAC de, et al. Fatores prognósticos em crianças e adolescentes com Leucemia Linfóide Aguda. *Rev Bras Saúde Matern Infanto*. 2007;7:413–421.
- Steliarova-Foucher E, Stiller C, Lacour B, Kaatsch P. International Classification of Childhood Cancer, third edition. *Cancer*. 2005;103:1457–1467.
- Ferlay J, Soerjomataram I, Dikshit R, et al. Cancer incidence and mortality worldwide: sources, methods and major patterns in GLOBOCAN 2012. *Int J Cancer*. 2014;136:359–386.
- Doll R, Payne P, Waterhouse JAH. *Cancer Incidence in Five Continents*. Berlin: Springer; 1996.
- Magrath I, Steliarova-Foucher E, Epelman S, et al. Paediatric cancer in low-income and middle-income countries. *Lancet Oncol*. 2013;14:104–116.
- Sant M, Aareleid T, Berrino F, et al. EURO-CARE-3: survival of cancer patients diagnosed 1990–94, results and commentary. *Ann Oncol*. 2003;14:v61–v118.
- Coebergh JWW, Reedijk AMJ, de Vries E, et al. Leukaemia incidence and survival in children and adolescents in Europe during 1978–1997. Report from the Automated Childhood Cancer Information System project. *Eur J Cancer*. 2006;42:2019–2036.
- McNally RJ, Cairns DP, Eden OB, Kelsey AM, Taylor GM, Birch JM. Examination of temporal trends in the incidence of childhood leukaemias and lymphomas provides aetiological clues. *Leukemia*. 2001;15:1612–1618.
- Magnani C, Dalmaso P, Pastore G, et al. Increasing incidence of childhood leukemia in Northwest Italy, 1975–98. *Int J Cancer*. 2003;105:552–557.
- Goujon-Bellec S, Mollié A, Rudant J, Guyot-Goubin A, Clavel J. Time trends and seasonal variations in the diagnosis of childhood acute lymphoblastic leukaemia in France. *Cancer Epidemiol*. 2013;37:255–261.
- Linet MS, Ries LA, Smith MA, Tarone RE, Devesa SS. Cancer surveillance series: recent trends in childhood cancer incidence and mortality in the United States. *J Natl Cancer Inst*. 1999;91:1051–1058.
- Monge P, Wesseling C, Rodriguez AC, et al. Childhood leukaemia in Costa Rica, 1981–96. *Paediatr Perinat Epidemiol*. 2002;16:210–218.
- Hjalgrim LL, Rostgaard K, Schmiegelow K, et al. Age- and sex-specific incidence of childhood leukemia by immunophenotype in the nordic countries. *J Natl Cancer Inst*. 2003;95:1539–1544.
- Greaves MF, Colman SM, Beard ME, et al. Geographical distribution of acute lymphoblastic leukaemia subtypes: second report of the collaborative group study. *Leukemia*. 1993;7:27–34.
- de Souza Reis R, de Camargo B, de Oliveira Santos M, et al. Childhood leukemia incidence in Brazil according to different geographical regions. *Pediatr Blood Cancer*. 2011;56:58–64.
- Li J, Thompson TD, Miller JW, Pollack L A, Stewart SL. Cancer incidence among children and adolescents in the United States, 2001–2003. *Pediatrics*. 2008;121:e1470–e1477.
- Braga PE, Latorre MR, Curado MP. Câncer na infância: análise comparativa da incidência, mortalidade e sobrevida em Goiânia (Brasil) e outros países. *Cad Saúde Pública*. 2002;18:33–44.
- Mirra AP, Latorre MR, Veneziano DB. Incidência, mortalidade e sobrevida do câncer da infância no município de São Paulo, 2004. São Paulo: Registro de Câncer de São Paulo; 2004.
- Ferreira JM de O. Incidência, mortalidade e sobrevida de leucemia e linfoma no Município de Fortaleza, Ceará, 2010. <http://arca.icict.fiocruz.br/handle/icict/2483>
- Rose M, Rangel U. Incidência, Sobrevida E Mortalidade Em Sergipe. *Interfaces Cient saúde e Ambient*. 2013;1:9–20.
- Allemani C, Weir HK, Carreira H, et al. Global surveillance of cancer survival 1995–2009: analysis of individual data for 25 676 887 patients from 279 population-based registries in 67 countries (CONCORD-2). *Lancet*. 2015;385:977–1010.
- Adam M, Rueegg CS, Schmidlin K, et al. Socioeconomic disparities in childhood cancer survival in Switzerland. *Int J Cancer*. 2016;138:2856–2866.
- Mogensen H, Modig K, Tettamanti G, Talbäck M, Feychting M. Socioeconomic differences in cancer survival among Swedish children. *Br J Cancer*. 2016;114:118–124.
- Viana SS, de Lima LMMR, do Nascimento JB, et al. Secular trends and predictors of mortality in acute lymphoblastic leukemia for children of low socioeconomic level in Northeast Brazil. *Leuk Res*. 2015;39:1060–1065.
- Silva FF, Zandonade E, Zouain-Figueiredo GP. Analysis of childhood leukemia mortality trends in Brazil, from 1980 to 2010. *J Pediatr (Rio J)*. 2014;90:587–592.

35. Pombo de Oliveira MS, Koifman S, Vasconcelos GM, Emerenciano M, de Oliveira Novaes C. Development and perspective of current Brazilian studies on the epidemiology of childhood leukemia. *Blood Cells Mol Dis*. 2009;42:121–125.
36. Brandalise SR, Pinheiro VR, Aguiar SS, et al. Benefits of the intermittent use of 6-mercaptopurine and methotrexate in maintenance treatment for low-risk acute lymphoblastic leukemia in children: randomized trial from the Brazilian Childhood Cooperative Group protocol ALL-99. *J Clin Oncol*. 2010;28:1911–1918.
37. Denburg A, Galindo CR, Joffe S. Clinical trials infrastructure as a qual-

ity improvement intervention in low- and middle-income countries. *Am J Bioethics*. 2016;16:3–11.

**How to cite this article:** Lins MM, Santos MDO, de Albuquerque MDFPM, de Castro CCL, Mello MJG, de Camargo B. (2016). Incidence and survival of childhood leukemia in Recife, Brazil: A population-based analysis. *Pediatr Blood Cancer*, 00, 1–6. DOI: 10.1002/pbc.26391



## 6.2 Artigo 2

### **Survival and risk factors for mortality in pediatric patients with acute myeloid leukemia in Low-Middle-Income Countries**

Mecneide Mendes Lins<sup>1,\*</sup>, Maria Julia Gonçalves Mello<sup>2</sup>, Raul C Ribeiro<sup>3,4</sup>, Beatriz de Camargo<sup>5</sup>, Maria de Fátima Pessoa Militão de Albuquerque<sup>6</sup>, Luiz Claudio Santos Thuler<sup>7</sup>

<sup>1</sup>Pediatric Oncology Unit, Instituto de Medicina Integral Prof. Fernando Figueira, Recife, PE, Brazil

<sup>2</sup>Pediatric Research Center, Instituto de Medicina Integral Prof. Fernando Figueira, Recife, PE, Brazil

<sup>3</sup>Department of Oncology, St. Jude Children's Research Hospital, Memphis, TN, USA, and

<sup>4</sup>Department of Pediatrics, University of Tennessee Health Science Center, Memphis, TN, USA

<sup>5</sup>Pediatric Hematology and Oncology Program, Research Center, Instituto Nacional de Câncer, Rio de Janeiro, Brazil

<sup>6</sup>Departamento de Saúde Coletiva (Collective Health Department) of CPqAM, FIOCRUZ, Recife, Brazil

<sup>7</sup>Research Center, Instituto Nacional de Câncer, Rio de Janeiro, Brazil

#### **\*Corresponding author:**

Mecneide Mendes Lins

Instituto de Medicina Integral Prof.Fernando Figueira

Rua dos Coelhos, 300 Boa Vista – Recife – PE – Brazil 50070-550

Tel.: +558121224100 R 5731; Fax: +558121224722

E-mail: [mecneide.mendes@gmail.com](mailto:mecneide.mendes@gmail.com); [mecneide.mendes@imip.org.br](mailto:mecneide.mendes@imip.org.br)

Abstract word count: 250

Main text word count: 2561

Tables: 3

Figures: 3

**Running title: Risk factors for death in pediatric AML**

**Keywords:** AML; acute promyelocytic leukemia, children, risk factor, low-and middle-income countries, survival

## ABSTRACT

**Background:** Despite advances in therapy and care, survival rates for children with acute myeloid leukemia (AML) in low- and middle-income countries (LMICs) remain poor. Herein, we study survival and risk factors for mortality in children with AML in Recife, Brazil, to develop strategies to improve survival of children with AML in LMICs.

**Procedure:** This retrospective study examined 220 newly diagnosed AML patients (age <19 years) at a reference center in Brazil (2000–2014). Demographic and clinical variables were reviewed by AML subtype: acute promyelocytic leukemia (APL), AML with Down syndrome (AML-DS), and other AML subtypes. Cumulative hazard risk for early death (ED) and 5-year event-free survival (EFS) and overall survival (OS) were assessed. Risk factors for mortality were determined by multivariate Cox hazard models.

**Results:** APL, AML-DS, and other AML subtypes were diagnosed in 50 (22.7%), 16 (7.3%), and 154 (70.0%) patients, respectively. Among 50 APL patients, 15 (30.0%) died (20.0% ED) and 5 (10.0%) had relapse. Among 16 AML-DS patients, 6 (37.5%) died (6.2% ED). Among patients with other AML subtypes, 93 (60.4%) died (ED 9.7%), 55 (42.6%) had relapse, and 2 (1.3%) had secondary neoplasms. White blood cell count  $>10 \times 10^9/L$  and Afro-descendant race were significant risk factors for mortality in APL and other AML subtypes, respectively. OS for patients with APL, AML-DS, and other AML subtypes was 66.8%, 62.5% and 38.0%, respectively.

**Conclusions:** APL patients had highest incidence of ED, and those in other subtypes had increased relapse risk. Early diagnosis, better risk classification, and risk-directed protocols can improve survival in this patient's population.

## 1. INTRODUCTION

Acute myeloid leukemia (AML) comprises a heterogeneous group of disorders that accounts for approximately 20% of childhood leukemias, but is responsible for up to 50% of leukemia-related deaths in the Western world.<sup>1</sup> In developed countries, recent advances in chemotherapy, hematopoietic stem cell transplantation, and supportive care have increased long-term survival rates to up to 65% for children with AML.<sup>2</sup> However, most pediatric patients with AML in low- and middle-income countries (LMICs) have not benefited from these advances and continue to have survival rates lower than 40%.<sup>3,4</sup>

Outcomes of children with AML can vary by biological features; response to therapy; and host factors such as age at diagnosis, race, and socio-economic status.<sup>5</sup> Current clinical trials for patients with newly diagnosed (de novo) AML are conducted by disease subtype: acute promyelocytic leukemia (APL), acute myeloid leukemia with Down syndrome (AML-DS), and other AML subtypes (no APL and no AML-DS).

Few studies have analyzed outcomes and risk factors for mortality in children with AML in LMICs. Brazil is an upper-middle-income country with wide socio-economic variations by region. Recife is the capital and largest city of the state of Pernambuco in northeast Brazil. The mean per capita income in Pernambuco is below the national median ([www.IBGE.gov.br](http://www.IBGE.gov.br)). The annual median age-adjusted incidence rate of pediatric AML in Recife was 7.11 per million from 1998 to 2007.<sup>6</sup>

In this study, we describe our clinical experience of children with AML at Instituto de Medicina Integral Prof. Fernando Figueira (IMIP), an oncology reference center in Recife. We conducted a retrospective analysis of patient characteristics, prognostic factors, survival rates, and risk factors for mortality in pediatric AML subtypes, with the goal of developing strategies to improve the survival of children with AML in LMICs.

## **2. METHODS**

### **2.1 Study design and participants**

This retrospective cohort study performed at IMIP from January 2000 to December 2014 included 220 patients (age < 19 years) with newly diagnosed de novo AML. IMIP is a pediatric oncology regional reference center in Recife exclusively dedicated to patients who are part of Sistema Único de Saúde, the Brazilian healthcare system. Patients with myelodysplastic syndrome, biphenotypic leukemia, or treatment-related leukemia were excluded from the study. AML was diagnosed using clinical, morphological, immunological, and/or molecular methods. The informed consent was obtained and the study was approved by the IMIP local ethical committee (approval Number: 3680-13).

### **2.2 AML subtypes and treatment**

Pediatric patients with AML were classified into 3 groups according to clinical or molecular characteristics: APL or AML (*PML-RARA*), AML-DS, and other AML subtypes. Chemotherapy comprised 2 induction cycles (daunoblastina, aracytine, vepeside), and 2 consolidation cycles (high-dose aracytine plus mitoxantrone or vepeside). Patients with AML-DS received 2 cycles of induction chemotherapy followed by low-dose aracytine.<sup>7</sup> Patients with APL (French–American–British classification M3) received all-*trans* retinoic acid (ATRA), which has been used as conventional chemotherapy since 2000.<sup>8</sup> Patients with other AML subtypes received prophylactic antibiotic therapy.<sup>9-11</sup>

### **2.3 Data collection**

Although the study design was retrospective, the study's lead author (M.M.L) was part of the clinical staff monitoring these patients during the study period. Data were collected from medical record by characteristics of diagnosis (1) demographic variables (i.e., age, gender, race, place of residence, time period of treatment, human development index (HDI, which

includes life expectancy, education, and per capita income indicators), and (2) clinical variables (i.e., AML subtype, white blood cell (WBC) count and selected genetic markers). Patient age was categorized as <10 years or  $\geq 10$  years, and self-reported race was categorized as Afro-descendant or other. Place of residence was analyzed to consider the effect of access to healthcare, and was classified as Recife and Metropolitan region or other. Different time periods were analyzed according to therapeutic strategies used: (1) for APL, period (2000–2006), when we started ATRA, and period (2007–2014), when we used ATRA according ICC-APL study 01, and (2) for other AML subtypes, before (2000–2011) and after (2012–2014) routine prophylactic antibiotics. As a proxy indicator of socioeconomic level, HDI of the patient's residence, was classified as low, middle, or high.<sup>12</sup> Baseline WBC count was initially categorized into 4 groups and then recategorized according to AML subtype: cutoff  $10 \times 10^9/L$  for APL and  $100 \times 10^9/L$  for other AML subtypes.

## **2.4 Definitions and statistical analyses**

Outcome events were relapse, death, and secondary malignancy. Early death (ED) was defined as death within 6 weeks of treatment and subclassified as ED within 7 days from start of treatment, ED during and after the first therapy cycle (<15 days of treatment), or ED in aplasia between days 15 and 42 of treatment before remission.<sup>13,14</sup>

Complete remission (CR) was defined according to the Cancer and Leukemia Group B criteria.<sup>15</sup> Patients still alive but not achieving CR after the second cycle of induction chemotherapy were considered as having refractory disease. The Nelson–Aalen method was used to estimate cumulative hazard risk of death until 6 weeks after diagnosis for all patients.

Patients with CR were followed until they had 1 of the 3 above-mentioned outcomes or were censored at the date of last contact within the first 5 years of diagnosis. Median follow-up time was 785 days (range, 44–1826 days).

Univariate and multivariate Cox hazards models were used to study the association among characteristics at diagnosis and risk factors for mortality. Children with AML-DS were excluded from this analysis due to the small number of cases. The Kaplan–Meier method was used to estimate patient survival, and the log-rank test was used to compare patient survival among groups. Event-free survival (EFS) was either calculated from diagnosis until the first event (i.e., death, relapse, or secondary malignancy) or censored. Overall survival (OS) was calculated from the date of diagnosis until death (failure) or censored (at last contact or 5 years of surveillance). The level of significance was set at  $P<0.05$ . The 95% confidence intervals (95% CIs) were calculated for study outcomes. All analyses were conducted by using Stata 13 software (StataCorp).

### **3 RESULTS**

#### **3.1 Patient characteristics**

Table 1 gives demographic and clinical characteristics for the 220 study participants. Patients with APL (50 [22.7%]) had a median age 12.2 years, a male/female ratio of 0.9:1, and a median baseline WBC count of  $18.5 \times 10^9/L$ . Patients with AML-DS (16 [7.3%]) had a median age of 1.6 years, a male/female ratio of 1.28:1, and a median baseline WBC count of  $5.9 \times 10^9/L$ . Patients with other AML subtypes (154 [70%]) had a median age 6.4 years, a male/female ratio of 1.7:1, and a median baseline WBC count of  $23.5 \times 10^9/L$ .

#### **3.2 Patient outcomes**

Patients were followed for a total of 184,222 person-days. Of the 220 patients, 183 (83.2%) achieved CR, 59 (26.8%) had relapse, 2 (0.9%) had secondary neoplasms, and 114 (51.8%) died. The cumulative incidence of death was 51.8%, with an incidence density of 61.4 deaths for 100,000 person-days.

Table 2 and Figure 1 shows clinical outcomes of patients. Among 50 patients with APL, the majority of EDs occurred in the first week of diagnosis. The main cause of ED was intra-cranial hemorrhage (9 of 10 patients), and the median WBC count was  $60 \times 10^9/L$ . Among the 16 patients with AML-DS, 1 patient had ED due to infection and 5 patients died later while in CR, after the second induction cycle. For 154 patients with other AML subtypes, the main cause of ED was sepsis. For the 123 patients admitted in the pre-antibiotic therapy period (2000–2011), 13 (10.6%) had ED, with 8 (61.5%) deaths due to sepsis. Of 31 (6.4) patients admitted during the post-antibiotic therapy period (2012–2014), there were 2 EDs.

The cumulative hazard function for ED was as follows: all patients with AML, 12.5% (95% CI: 8.5–18.4%); patients with APL, 21.7% (95% CI: 11.7–40.5%); patients with AML-DS, 6.2% (95% CI: 0.9–44.4%); and patients with other AML subtypes, 10.2% (95% CI: 6.2–17.0%) (Figure 2).



### 3.3 Risk factors for mortality

Table 3 shows results of univariate and multivariate analyses. For patients with APL, WBC count at baseline  $\geq 10 \times 10^9/L$ , Afro-descendant race, and treatment in the early ATRA period were significant risk factors for mortality in univariate analysis. In the multivariate analysis, only baseline WBC count of  $\geq 10 \times 10^9/L$  remained associated with mortality in the final model adjusted for treatment period. For other AML subtypes, Afro-descendant race and baseline WBC count of  $\geq 100 \times 10^9/L$  were significant risk factors in univariate analysis, and only afro-descendant race remained a significant factor in the final model adjusted for WBC count (Table 3).

### 3.4 EFS and OS

Five-year EFS and OS for all pediatric AML patients was 39.3% (95% CI: 32.4–46.1%) and 45.6% (95% CI: 38.5–52.4%), respectively. For patients with APL, AML-DS, and other AML subtypes, the EFS was 63.9% (95% CI: 47.0–76.7%), 62.5% (95% CI: 34.9–81.1%), and 30.8% (95% CI: 23.5–38.4%), respectively. For patients with APL, AML-DS, and other AML subtypes, the 5-year OS was 66.8% (95% CI: 50.2–79.0%), 62.5% (95% CI: 34.9–81.1%), and 38.0% (95% CI: 30.0–46.0%), respectively.

(Figure 3).

## 4 DISCUSSION

This study evaluated outcomes and risk factors for mortality in 220 patients with AML treated at a single institution during a 15-year period. Among all patients with AML, 83.2% achieved CR and 11.8% experienced ED in the first 6 weeks after diagnosis. Compared with patients with AML-DS or other AML subtypes, those with APL had a higher risk for ED and a more than 2-fold cumulative hazard risk.

For childhood AML, differences in relative frequency of the APL subtype by geographic region and race group have been previously reported. APL accounts for approximately 10% of AML cases in the United States, compared with 21.6% in southern Spain, 34.0% in Costa Rica, and 31.3% in Cuba.<sup>16,17</sup> In a study (1997–2004) in Recife on 127 patients with AML, 16.6% of patients had APL.<sup>18</sup>

In our study, 22.7% of 220 patients with AML diagnosed from 2000 to 2014 had APL. A hospital-based cancer registry study from 2001 to 2012 involving 239 oncologic centers in Brazil, with the majority located in the southeast region, reported an APL frequency of 6.4% for AML in children younger than 13 years of age and of 11.8% for children 13–21 years of age. However, the authors pointed out that for the same age ranges, the high percentage of AML, not otherwise specified, and no validation of AML classification may have led to the low number of patients with APL.<sup>19</sup>

We found that gender distribution of patients diagnosed with APL was similar, which is consistent with results from studies on a larger number of participants and with a recent review finding no evidence of male or female prevalence in patients with APL.<sup>20,21</sup> Among children with other AML subtypes, the female/male ratio was consistent with that reported previously.<sup>22,23</sup>

WBC count greater than  $10 \times 10^9/L$  is an important prognostic factor for APL.<sup>24</sup> WBC count greater than  $20 \times 10^9/L$  is associated with increased risk of death due to intracranial hemorrhage during induction chemotherapy.<sup>25</sup> In our study, the median WBC count was very close to that for the group at highest risk for intracranial hemorrhage, and among patients with APL, inductive failure mainly occurred due to this complication. Intracranial hemorrhage was observed in patients mainly in the early ATRA period, which is consistent with a previous study in Brazil.<sup>26</sup> The percentage of relapse for children with APL was low, highlighting that ED is a major concern during treatment.

For other AML subtypes, Afro-descendant race was significantly associated with death, which is consistent with previous studies.<sup>4,27</sup> Differences in survival by race for children with leukemia could be attributed to social differences, difficulty in accessing medical care, genetic factors, and variations in treatment response.<sup>28</sup> However, after controlling for social indicators such as HDI and access to health services, afro-descendant race persisted as a risk factor for mortality, which suggests the presence of other genetic factors and differences in therapy response.

In approximately 20% of pediatric AML patients with baseline WBC counts greater than  $100 \times 10^9/L$ , pulmonary leukostasis, central nervous system ischemia, hemorrhage, and ED are common.<sup>29</sup> In our study, 17.3% of patients with other AML subtypes had WBC counts more than  $100 \times 10^9/L$ , with leukostasis being the second-leading cause of ED in 30.8% of patients. Leukostasis is an important risk factor for both ED and morbidity in patients with AML. In our study, patients did not achieve CR mainly due to ED (9.7% of patients), with the main cause being sepsis, followed by leukostasis. ED dropped from 10.6% in the first therapy period (2000–2011) to 6.4% in the last therapy period (2012–2014). Improvements related to supportive care, physicians' clinical experience, and discussion of cases with specialists from other centers in Brazil and other countries, through our collaboration with St. Jude Children's Research Hospital, may have led to this decrease in ED in the last therapy period. The ED rate in our study is similar to that recently reported in Argentina for children with AML treated with different Berlin–Frankfurt–Muenster protocols from 1990 to 2013.<sup>30</sup> ED in the Argentine study declined from 15.0% to 7.4%,<sup>30</sup> but a German study had already reported an ED rate of 3.5% in 1998.<sup>13</sup>

We found that survival rates of patients with APL before and at beginning of the ATRA administration period (2000–2006) were the same as those for patients with other AML subtypes, with rates of ED and relapse being high. Risk classification, improved management of patients receiving ATRA, and better guidelines for blood support might

contribute to improved survival of patients with APL. However, survival rates for our patients remained lower than for patients in high-income countries (HICs). In addition to ATRA use, factors specific to LMICs, such as access to healthcare and the time elapsed from initial symptoms to diagnosis, might have contributed to ED.

For patients with other AML subtypes who achieved remission, the risk of relapse was higher than the risk of death due to toxicity. These results agree with those from previous studies in both LMICs and HICs.<sup>30,31</sup>

This study has limitations inherent to the retrospective study design. Because this study was on a rare disease from a single institution with few patients, some analyses were unfeasible. The follow-up duration for patients enrolled after 2009 was shorter than for those enrolled in earlier years. However, our study is important because although AML is the leading cause of death in children with cancer, few studies have focused on pediatric AML, especially in LMICs, where most children reside.<sup>32</sup> Our study identifies the main causes of treatment failure and highlights the need for multicenter and collaborative studies to improve the survival of children with AML in LMICs.

Despite advances in supportive care and reduction of ED rates, recurrence rates for patients with AML continue to remain high, even in HICs. Collaboration between HICs and LMICs are crucial to improve risk group stratification, gain more knowledge about the genetic basis of AML, and identify molecular targets to develop effective therapies.

In conclusion, although the 5-year EFS and OS for patients with APL in LMICs has improved over the years, they remain lower than for patients in HICs. ED due to hemorrhage and infection and leukostasis are the main causes of treatment failure for patients with APL and other AML subtypes, respectively. For patients with other AML subtypes, relapse remains an important concern. Strategies for early diagnosis, better risk classification, improved supportive care, and development of risk-directed therapeutic protocols can help reduce early mortality and relapse rates in pediatric patients with AML in LMICs.

**Conflict of Interest Statement:** The authors contributed for elaboration, approved the manuscript and have no conflict of interest to declare

**Acknowledgements:** The authors are grateful to all members of Pediatric Oncology Unit, IMIP for support and assistance in data collection and Vani Shanker for editorial assistance

## REFERENCES

1. Deschler B, Lübbert M. Acute myeloid leukemia: Epidemiology and etiology. *Cancer* 2006; 107: 2099–2107.
2. Burnett AK, Russell NH, Hills RK, et al. Optimization of chemotherapy for younger patients with acute myeloid leukemia: results of the medical research council AML15 trial. *J Clin Oncol* 2013; 31: 3360–3368.
3. Viana MB, Cunha KCCMS, Ramos G, Murao M. Acute myeloid leukemia in childhood: 15-year experience in a single institution. *J Pediatr* 2003; 79: 489–96.
4. Quintana J, Advis P, Becker A, et al. Acute myelogenous leukemia in Chile PINDA protocols 87 and 92 results. *Leukemia* 2005; 19: 2143–2146.
5. Hossain MJ, Xie L, Caywood EH. Prognostic factors of childhood and adolescent acute myeloid leukemia (AML) survival: Evidence from four decades of US population data. *Cancer Epidemiol* 2015; 3: 341–345.
6. Lins MM, Santos M de O, de Albuquerque M de FPM, de Castro CCL, Mello MJG, de Camargo B. Incidence and survival of childhood leukemia in Recife, Brazil: A population-based analysis. *Pediatr Blood Cancer* 2016; 0: 1–6.
7. Tchernia G, Lejeune F, Boccara JF, Denavit MF, Dommergues JP, Bernaudin F. Erythroblastic and/or megakaryoblastic leukemia in Down syndrome: treatment with low-dose arabinosyl cytosine. *J Pediatr Hematol Oncol* 1996; 18: 59–62.
8. Avvisati G, Lo Coco F, Diverio D, et al. AIDA (all-trans retinoic acid + idarubicin) in newly diagnosed acute promyelocytic leukemia: a Gruppo Italiano Malattie Ematologiche Maligne dell'Adulto (GIMEMA) pilot study. *Blood* 1996; 88: 1390–8.
9. Kurt B, Flynn P, Shenep JL, et al. Prophylactic antibiotics reduce morbidity due to septicemia during intensive treatment for pediatric acute myeloid leukemia. *Cancer* 2008; 113: 376–382.
10. Inaba H, Gaur AH, Cao X, et al. Feasibility, efficacy, and adverse effects of outpatient antibacterial prophylaxis in children with acute myeloid leukemia. *Cancer* 2014; 120: 1985–1992.
11. Feng X, Ruan Y, He Y, Zhang Y, et al. Prophylactic First-Line Antibiotics Reduce Infectious Fever and Shorten Hospital Stay during Chemotherapy-Induced Agranulocytosis in Childhood Acute Myeloid Leukemia. *Acta Haematol* 2014; 132: 112–117.
12. SOBEL TF, MUNIZ ALP, COSTA E. Divisão regional do desenvolvimento humano em Pernambuco: uma aplicação de análise de cluster. *XLVI Congr da Soc Bras Econ Adm e Sociol Rural* 2009; 37–62.

13. Creutzig U, Zimmermann M, Reinhardt D, Dworzak M, Stary J, Lehrnbecher T. Early deaths and treatment-related mortality in children undergoing therapy for acute myeloid leukemia: analysis of the multicenter clinical trials AML-BFM 93 and AML-BFM 98. *J Clin Oncol* 2004; 22: 4384–93.
14. Lie SO, Abrahamsson J, Clausen N, et al. Long-term results in children with AML: NOPHO-AML Study Group-report of three consecutive trials. *Leukemia* 2005; 19: 2090–2100.
15. Cheson BD, Cassileth PA, Head DR, et al. Report of the national cancer institute-sponsored workshop on definitions of diagnosis and response in acute myeloid leukemia. *J Clin Oncol* 1990; 8: 813–819.
16. Rizzari C, Biondi A. Tailoring treatment strategy for acute promyelocytic leukemia in low-income countries. *Pediatr Blood Cancer* 2009; 53: 303–305.
17. Sierra M, Alonso Á, Odero MD, et al. Geographic differences in the incidence of cytogenetic abnormalities of acute myelogenous leukemia (AML) in Spain. *Leuk Res* 2006; 30: 943–948.
18. Ribeiro RC, Rego E. Management of APL in Developing Countries: Epidemiology, Challenges and Opportunities for International Collaboration. *Hematology* 2006; 162–168.
19. Thuler LCS, Pombo-de-Oliveira MS. Acute promyelocytic leukaemia is highly frequent among acute myeloid leukaemias in Brazil: a hospital-based cancer registry study from 2001 to 2012. *Ann Hematol* 2016; 96: 1–8.
20. Zhang L, Samad A, Pombo-de-Oliveira MS, et al. Global characteristics of childhood acute promyelocytic leukemia. *Blood Rev* 2015; 29: 101–125.
21. Biondi A, Rovelli A, Cantu Rajnoldi A, Fenu S, Basso G, Luciano A, et al. Acute Promyelocytic Leukemia in Children- Experience of the Italian Pediatric Hematology and Oncology Group (AIEOP) *Leukemia* 1994;8:S66–S70
22. Jastaniah W, Al Ghemlas I, Al Daama S, et al. Clinical characteristics and outcome of childhood de novo acute myeloid leukemia in Saudi Arabia: A multicenter SAPHOS leukemia group study. *Leuk Res* 2016; 49: 66–72.
23. Xu XJ, Tang YM, Song H, Yang SL, Shi SW, Wei J. Long-term outcome of childhood acute myeloid leukemia in a developing country: experience from a children's hospital in China. *Leukemia e Lymphoma* 2010; 51:2262-2269
24. Watts JM, Tallman MS. Acute promyelocytic leukemia: What is the new standard of care? *Blood Rev* 2014; 28: 205–212.

25. Mantha S, Goldman DA, Devlin SM, et al. Determinants of fatal bleeding during induction therapy for acute promyelocytic leukemia in the ATRA era. *Blood* 2017; 129: 1763–1767.
26. Jácomo RH, Melo RAM, Souto FR, et al. Clinical features and outcomes of 134 Brazilians with acute promyelocytic leukemia who received ATRA and anthracyclines. *Haematologica* 2007; 92:1431–1432.
27. Inaba H, Fan Y, Pounds S, et al. Clinical and biologic features and treatment outcome of children with newly diagnosed acute myeloid leukemia and hyperleukocytosis. *Cancer* 2008;113: 522–529.
28. Holmes LJ, Hossain J, Desvignes-Kendrick M, Opara F. Sex variability in pediatric leukemia survival: Large Cohort Evidence. *ISRN Oncol* 2012; 2012:1-9.
29. Zwaan CM, Kolb EA, Reinhardt D, et al. Collaborative Efforts Driving Progress in Pediatric Acute Myeloid Leukemia. *J Clin Oncol* 2015; 33: 2949–2962.
30. Felice MS, Rossi JG, Alonso CN, et al. Experience with four consecutive BFM-based protocols for treatment of childhood with non-promyelocytic acute myeloblastic leukemia in Argentina. *Leuk Lymphoma* 2016; 57: 2090–2099.
31. Rubnitz JE, Lensing S, Zhou Y, et al. Death during induction therapy and first remission of acute leukemia in childhood: The St. Jude experience. *Cancer* 2004; 101: 1677–1684.
32. Magrath I, Steliarova-Foucher E, Epelman S, et al. Paediatric cancer in low-income and middle-income countries. *Lancet Oncol* 2013; 14: e104 – e116.



**TABLE 1** Demographic and clinical characteristics of patients with AML by subtype (APL, AML-DS, and other AML subtypes) at IMIP, Recife, 2000–2014

Variable	Acute myeloid leukemia				AML
	Total [N (%)]	APL [N (%)]	AML-DS [N (%)]	Other subtypes [N (%)]	
<b>Number of patients</b>	<b>220 (100)</b>	<b>50 (22.7)</b>	<b>16 (7.3)</b>	<b>154 (70.0)</b>	
Age (years)					
< 10	134 (60.9)	16 (32.0)	16 (100)	102 (66.2)	
≥10	86 (39.0)	34 (68.0)	0	52 (33.7)	
<b>Gender</b>					
Female	90 (40.9)	26 (52.0)	7 (43.7)	57 (37.0)	
Male	130 (59.1)	24 (48.0)	9 (56.2)	97 (62.3)	
<b>Race</b>					
Black	17 (7.7)	6 (12.0)	0 (0.0)	11 (7.1)	
Other	203 (92.3)	44 (88.0)	16 (100.0)	143 (92.9)	
<b>Place of residence</b>					
Recife and Metropolitan region	93 (42.3)	23 (46.0)	9 (56.2)	61 (39.6)	
Other	127 (57.7)	27 (54.0)	7 (43.7)	93 (60.4)	
<b>HDI</b>					
Low	85 (38.6)	9 (18.0)	4 (25.0)	38 (24.7)	
Middle	70 (31.8)	15 (30.0)	2 (12.5)	53 (34.4)	
High	51 (23.2)	22 (44.0)	9 (56.2)	54 (35.0)	
Missing	14 (6.4)	4 (8.0)	1 (6.2)	9 (5.8)	
<b>Time period of treatment for APL</b>					
2000–2006		18 (36.0)	–	–	
2007–2014		32 (64.0)	–	–	
<b>Time period of treatment of other subtypes</b>					
2000–2011	–	–	–	123 (80.0)	
2012–2014	–	–	–	31 (20.0)	
<b>WBC (baseline)</b>					
<10 × 10 <sup>9</sup> /L	87 (39.5)	23 (46.0)	11 (68.8)	53 (34.4)	
10–50 × 10 <sup>9</sup> /L	65 (29.5)	13 (26.0)	5 (31.3)	(30.5)	
50–100 × 10 <sup>9</sup> /L	32 (14.5)	9 (18.0)	–	23 (14.9)	
≥100 × 10 <sup>9</sup> /L	30 (13.6)	3 (6.0)	–	27 (17.5)	
Missing	6 (2.7)	2 (4.0)	–	4 (2.7)	

AML, acute myeloid leukemia; AML-DS, AML with Down syndrome; APL, acute promyelocytic leukemia; ATRA, all-*trans* retinoic acid; HDI, human development index; IMIP, Instituto de Medicina Integral Prof. Fernando Figueira.

**TABLE 2** Early death by time period of treatment and remission status in patients by AML subtype (APL, AML-DS, and other AML subtypes) at IMIP, Recife, 2000–2014

<b>Period to death</b>	<b>APL (n=50)</b>	<b>AML-DS</b>	<b>Other AML</b>	<b>Total</b>
	<b>[N (%)]</b>	<b>(n=16)</b>	<b>(n=154)</b>	<b>n=220</b>
		<b>[N (%)]</b>	<b>[N (%)]</b>	<b>[N (%)]</b>
≤7 days	9 (18.0)	1 (6.2)	6 (3.9)	16 (7.2)
8–15 days	1(2.0)	0	2 (1.3)	3 (1.4)
16–30 days	0	0	4 (2.6)	4 (1.8)
31–42 days	0	0	3 (1.9)	3 (1.4)
Early death (≤6 weeks)	10 (20.0)	1 (6.2)	15 (9.7)	26 (11.8)
Refractory disease *	1 (2.0)	0	10 (6.5)	11 (5.0)
After CR until 5 years	4 (10.20)	3 (31.3)	68 (44.1)	77 (35.0)
After relapse	3	1	46	50
In CR	1	4	22	27
<b>Total deaths</b>	<b>15 (30.0)</b>	<b>6 (37.5)</b>	<b>93 (60.3)</b>	<b>114 (51.8)</b>

AML, acute myeloid leukemia; AML-DS, AML with Down syndrome; APL, acute promyelocytic leukemia; CR, complete remission; IMIP, Instituto de Medicina Integral Prof. Fernando Figueira.

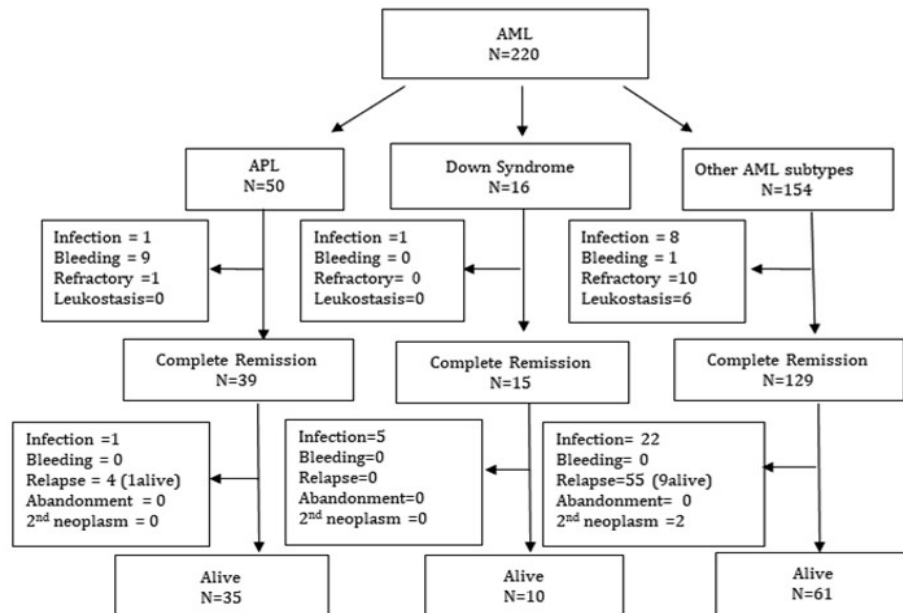
\*Primary resistant disease: patient not achieving CR after 6 weeks of treatment.

**TABLE 3** Crude and adjusted risk of death by Cox regression analysis for patients with APL and other AML subtypes at IMIP, Recife, 2000–2014, according to demographics and clinical characteristics

Variable	AML							
	APL (N=50)				Other AML subtypes (N=154)			
	HR (95% CI)				HR (95% CI)			
	Crude	P	Adjusted	P	Crude	P	Adjusted	P
<b>Age (years)</b>		0.64			0.48			
<10	1.00				1.00			
≥10	1.31 (0.42–4.14)				0.85 (0.55–1.33)			
<b>Gender</b>		0.51			0.50			
Female	1.0				1.00			
Male	0.71 (0.25–1.99)				0.19 (0.56–1.31)			
<b>Race</b>		<0,01			<0,01			
Afro-descendants	4.51 (1.53–13.22)				2.50 (1.29–4.84)		2.83 (1.40–5.69)	<0,01
Other	1.00				1.00		1.00	
<b>HDI*</b>		0.61			0.32			
Middle of high	1.00	1.00			1.00			
Low	1.40 (0.38–5.20)				0.77 (0.47–1.28)			
<b>Place of residence</b>		0.61			0.86			
RMR	1.00	1.00			1.00			
Other	1.30 (0.46–3.67)				0.96 (0.63–1.46)			
<b>Time periods of treatment</b>		0.01		0.06	0.94			
<b>APL</b>								
2000–2006	3.86 (1.31–11.35)		2.99 (0.97–9.24)		–		–	
2007–2014	1.00	1.00			–		–	
<b>Other AML subtypes</b>								
2000–2011	–	–			0.99 (0.57–1.74)			
2012–2014	–	–			1.00			
<b>WBC count (cells/L)</b>								
<b>APL</b>		0.01						
<10 × 10 <sup>9</sup>	1.00				–			
≥10 × 10 <sup>9</sup>	13.76 (1.79–10.07)		12.72 (1.65–98.28)	0.01				
<b>Other AML subtypes</b>						<0,01		0.35
100 × 10 <sup>9</sup>	–				1.00			
≥100 × 10 <sup>9</sup>	–				1.96 (1.19–3.24)		1.18 (0.83–1.68)	

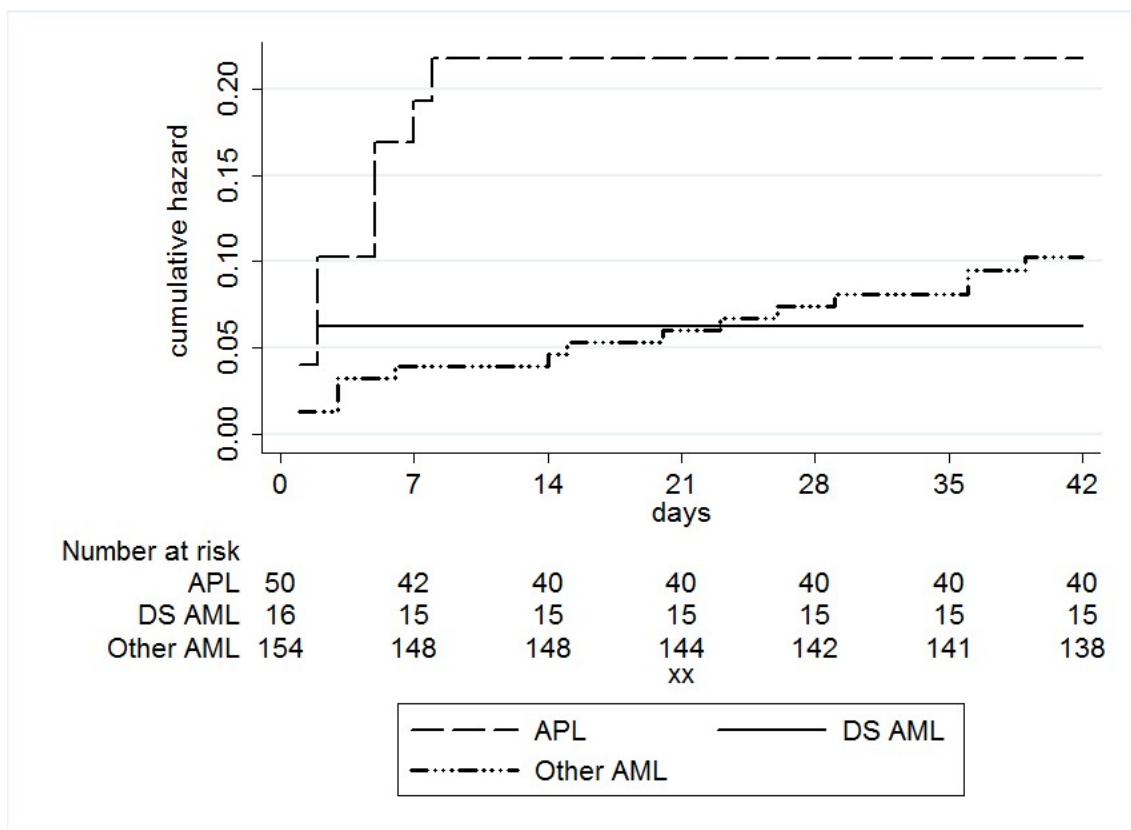
AML, acute myeloid leukemia; AML-DS; acute promyelocytic leukemia; CI, confidence interval; CR, complete remission; HR, hazard ratio; IMIP, Instituto de Medicina Integral Prof. Fernando Figueira; RMR, Recife Metropolitan Region; WBC, white blood cell.

**Figure 1** Flow chart showing outcome events of children with AML by subtype (APL, AML-DS, and other AML subtypes) at IMIP, Recife, 2004–2014.



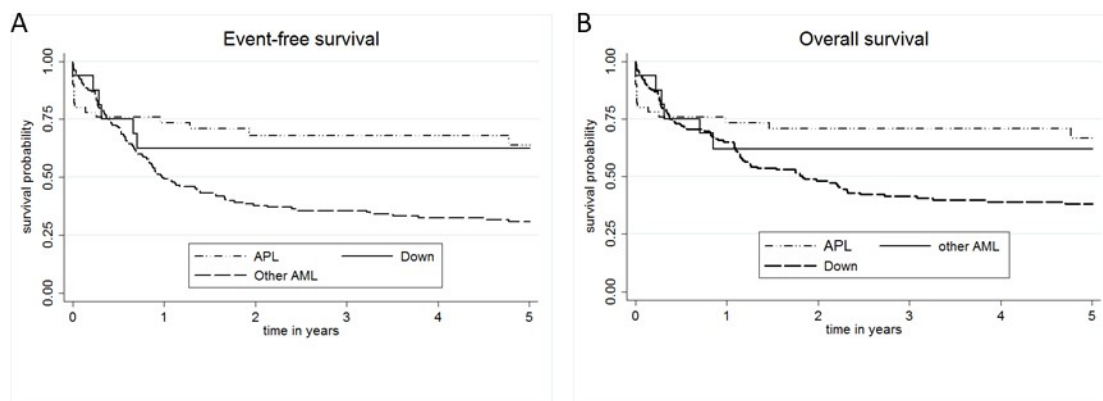
AML, acute myeloid leukemia; AML-DS, AML with Down syndrome; APL, acute promyelocytic leukemia; IMIP, Instituto de Medicina Integral Prof. Fernando Figueira.

**Figure 2** Cumulative hazard risk of death until 6 weeks after diagnosis among children with AML, APL, AML-DS, and other AML subtypes at IMIP, Recife, 2000–2014.



AML, acute myelocytic leukemia; APL, acute promyelocytic leukemia, AML-DS, AML with Down syndrome; IMIP, Instituto de Medicina Integral Prof. Fernando Figueira.

**Figure 3** Kaplan–Meier analysis of 5-year event-free survival and overall survival in children with AML by subtype (APL, DS-AML, and other AML subtypes) in Recife, 2000–2014.



AML, acute myelocytic leukemia; APL, acute promyelocytic leukemia; AML-DS, AML with Down syndrome

## 7 CONSIDERAÇÕES FINAIS

O câncer pediátrico é considerado uma doença rara, quando comparado com a população adulta, respondendo por 1% de todas as neoplasias malignas. Doença fatal, quando não tratada precocemente e de forma adequada, determina grande impacto emocional, social e econômico, pela ameaça de óbito e perda de muitos anos potenciais de vida produtiva.

Leucemia é a neoplasia mais frequente em crianças e a principal causa de óbito relacionada ao câncer na infância. O conhecimento sobre a incidência, bem como dados sobre a mortalidade, sobrevida e fatores de risco para óbito é de fundamental importância no planejamento estratégico para melhor atendimento à criança com câncer.

As informações sobre incidência são obtidas a partir dos Registros de Câncer de Base Populacional (RCBP). Estas informações possibilitam avaliar o impacto do câncer na comunidade e planejar estratégias de controle, além de gerar dados que poderão auxiliar nas pesquisas epidemiológicas de causalidade do câncer. Para isso, faz-se necessárias estimativas confiáveis do número de indivíduos na população de interesse e informações quantitativas dos casos de câncer nessa população. Os RCBP em países de baixa e média renda são vulneráveis a problemas técnicos, principalmente em países de dimensões continentais, como o Brasil.

Com o objetivo de melhorar a qualidade da informação, o governo brasileiro, por meio do Instituto Nacional do Câncer, organizou a implementação de procedimentos de controle de qualidade e treinamento de pessoal.

As informações obtidas no RCBP do Recife possibilitaram este trabalho, que trouxe uma importante contribuição para a identificação de pontos críticos com sugestões para resolução de problemas e melhora na qualidade dos dados. O trabalho em colaboração com o RCBP produziu um dado de boa qualidade, equivalente ao descrito nos países de alta renda, com importante redução das leucemias sem classificação e dos registros obtidos somente, a partir da declaração de óbito (SDO), além da correção de diagnósticos e da inclusão de pacientes.

No Recife, a incidência de Leucemias Agudas manteve-se estável no período estudado. Para os grupos etários 1-4, 5-9, 10-14 e 15-19, foram avaliadas as proporções de LLA / LMA. Entre crianças de 5-9 anos, a proporção é menor do que sete, como descrita na U.S. Surveillance, Epidemiologia e resultados finais (SEER), sugerindo uma maior incidência de LMA, como relatado anteriormente nos países latino-americanos, embora não possamos descartar a possibilidade de uma menor incidência de LLA nesta faixa etária, já que a nossa população tem grande influência de ascendência negra, onde há uma menor incidência de

LLA. As diferenças identificadas entre grupos étnicos, sexo e idade podem sugerir estudos para determinação de causalidade.

A sobrevida de base populacional é um indicador de qualidade do sistema de saúde, porém existem poucos estudos brasileiros de base populacional que envolvam crianças com leucemias. Apesar de diferentes métodos utilizados para a análise, observa-se melhora da sobrevida no decorrer dos anos estudados. A sobrevida populacional, em 5 anos, no Recife, para crianças com LLA, descrita neste trabalho (76,5%) é comparável àquela descrita nos países desenvolvidos. Entretanto, para LMA, a sobrevida é menor que 40%, no Recife, estando longe daquela publicada nos países de alta renda, que se aproxima de 70%.

Com relação aos dados coletados pelo RCBP, é importante que os profissionais de saúde preencham adequadamente o prontuário e colaborem com os registradores. Sugerimos investimentos em capacitação e conscientização da equipe de saúde como um todo, o que possibilitará aumentar os dados do registro, no caso das leucemias com informações morfológicas, notificação das crianças com Síndrome de Down, informações genéticas e sociais. Os pesquisadores devem apresentar o resultado dos seus estudos ressaltando a importância dos dados e o impacto no planejamento em saúde.

A segunda parte do nosso estudo foi realizado no serviço onde havia maior número de registros de casos do RCBP. A proposta foi identificar fatores de risco para o óbito em crianças com diagnóstico de LMA, de acordo com as características do diagnóstico.

A sobrevida global para a LMA no nosso serviço (45,6%) foi um pouco acima do que a de base populacional (37,8%). A sobrevida obtida a partir de dados de instituições de referência tende a ser maior do que aquela obtida a partir de dados populacionais, porém não são representativos da realidade local de atendimento. Por se tratar de uma doença rara, crianças com diagnóstico de câncer devem ser tratadas em instituições com boa infraestrutura e profissionais com expertise no atendimento, para a construção de evidências que padronizem o cuidado. A falta de pesquisas na área é outro ponto crítico para o atendimento a crianças com câncer em países com recursos limitados. Existem fortes evidências que a prática clínica integrada à pesquisa é preditiva de qualidade e melhora no cuidado em oncologia pediátrica.

Os dados de sobrevida populacional mostram a realidade local de atendimento e não de uma instituição específica. No Recife, os serviços que tratam leucemia pediátrica tiveram investimentos nos últimos anos e todas as crianças são tratadas com oportunidades muito semelhantes, o que levou a uma sobrevida populacional maior do que a descrita no país como um todo e se aproxima daquela obtida nos serviços de referência. Outro ponto importante é



que o local onde foi realizado o segundo estudo foi responsável por quase 60% dos dados do RCBP.

Sugerimos que fundamentados em estudos de base populacional, comparados com os estudos de serviços específicos nas diversas regiões brasileiras, identifiquem-se pontos de fragilidades no atendimento à criança com câncer, com a finalidade de melhorar o atendimento e reduzir a mortalidade. Propomos a instituição de uma política nacional de atendimento à criança com câncer e construção de centros de referência para atendimento oncológico pediátrico com equipe multidisciplinar, ligado a centros de pesquisa, com cobertura regional, evitando neste país continental o grande deslocamento do paciente e da família para o tratamento. Ressaltamos a importância de instituir oficialmente uma colaboração entre os diferentes serviços para agregar dados, expertise no diagnóstico e tratamento e possibilitar pesquisas na área, que certamente darão o *feedback* positivo na qualidade do cuidado e melhora na sobrevida.

## 8 CONCLUSÕES

Utilizando-se dados do RCBP no Recife, referente às leucemias pediátricas, podemos concluir que:

- A incidência se manteve estável, com taxas médias ajustadas de 41,1/milhão, sendo 27,1/milhão para LLA e 7,1/milhão para LMA. A faixa etária de maior incidência foi de 1-4 anos (78,3/milhão);
- Houve redução da mortalidade durante todo o período, sendo mais acentuada no período de 1979-2003;
- A sobrevida em 5 anos para todos os casos foi de 69,8%, sendo de 76,2% para LLA e de 38% para LMA. Houve diferença significativa de sobrevida entre os dois tipos de leucemia.

No serviço de referência com o maior número de casos no RCBP:

- A sobrevida livre de eventos e global até 5 anos para crianças com LMA foi de 39,3% (32,4-46,1) e de 45,6% (38,5-52,4), respectivamente;
- A ocorrência de recidiva foi de 10,2% para LPA e de 42,6% para os outros subtipos. A segunda neoplasia ocorreu em 0,9% dos casos;
- O óbito precoce (nas primeiras 6 semanas) foi de 12,7% para todos os casos de LMA, sendo de 21,7% para as crianças com leucemia promielocítica aguda e de 10,2% para os outros subtipos (exceto LPA e Down);
- A leucometria  $\geq 100.000$  e raça negra foram fatores de risco para óbito em todos os casos de LMA. Quando avaliado de forma distinta para LPA e outros subtipos, leucometria  $\geq 10.000$  foi associado ao óbito em crianças com LPA, enquanto que para os outros subtipos, apenas a raça negra manteve-se associado ao maior risco de óbito;
- Para crianças com LPA, o principal problema ainda é o óbito precoce, enquanto que para os outros subtipos, é a recidiva.

## REFERÊNCIAS

ADAM, M. *et al.* Socioeconomic disparities in childhood cancer survival in Switzerland. **International Journal of Cancer**, New York, v. 138, n. 12, p. 2856-266, 2016.

ALBANES, D.; WINICK, M. Are cell number and cell proliferation risk factors for cancer? **Journal of the National Cancer Institute**, Bethesda, v. 80, n. 10, p. 772-774, 1988.

ALLEMANI, C. *et al.* Global surveillance of cancer survival 1995-2009: analysis of individual data for 25 676 887 patients from 279 population-based registries in 67 countries (CONCORD-2). **Lancet**, London, v. 385, n. 9972, p. 977-1010, 2015.

ARBER, D. A. *et al.* The 2016 revision to the World Health Organization classification of myeloid neoplasms and acute leukemia. **Blood**, Washington, v. 127, n. 20, p. 2391-2405, 2016.

ARICÒ, M. *et al.* Long-term results of the AIEOP-ALL-95 Trial for Childhood Acute Lymphoblastic Leukemia: insight on the prognostic value of DNA index in the framework of Berlin-Frankfurt-Muenster based chemotherapy. **Journal of Clinical Oncology**, Alexandria, v. 26, n. 2, p. 283-289, 2008.

AVVISATI, G. *et al.* AIDA (all-trans retinoic acid + idarubicin) in newly diagnosed acute promyelocytic leukemia: a Gruppo Italiano Malattie Ematologiche Maligne dell'Adulto (GIMEMA) pilot study. **Blood**, New York, v. 88, n. 4, p. 1390-1398, 1996.

AZEVEDO-SILVA, F. *et al.* Evaluation of childhood acute leukemia incidence and underreporting in Brazil by capture-recapture methodology. **Cancer Epidemiology**, Amsterdam, v. 33, n. 6, p. 403-405, 2009.

BAKER, J. M. *et al.* Influence of length of time to diagnosis and treatment on the survival of children with acute lymphoblastic leukemia: a population-based study. **Leukemia Research**, Oxford, v. 38, n. 2, p. 204-209, 2014.

BELSON, M.; KINGSLEY, B.; HOLMES, A. Risk factors for acute leukemia in children: a review. **Environmental Health Perspectives**, Research Triangle Park, v. 115, n. 1, p. 138-145, 2007.

BÉNÉ, M. C.; PORWIT, A. Acute leukemias of ambiguous lineage. **Seminars in Diagnostic Pathology**, Philadelphia, v. 29, n. 1, p. 12-8, 2012.

BENNETT, J. M. *et al.* Proposals for the classification of the acute leukaemias. French-American-British (FAB) co-operative group. **British Journal of Haematology**, Oxford, v. 33, n. 4, p. 451-458, 1976.

BENNETT, J. M. *et al.* Proposal for the recognition of minimally differentiated acute myeloid leukaemia (AML-MO). **British Journal of Haematology**, Oxford, v. 78, n. 3, p. 325-329, 1991.

BERNALDEZ-RIOS, R. *et al.* The age incidence of childhood B-cell precursor acute lymphoblastic leukemia in Mexico City. **Journal of Pediatric Hematology/Oncology**, Hagerstown, v. 30, n. 3, p. 199-203, 2008.

BIONDI, A. *et al.* Acute promyelocytic leukemia in children: experience of the Italian Pediatric Hematology and Oncology Group (AIEOP). **Leukemia**, Baltimore, v. 8, n. 8, p. S66-S70, 1994.

BONAVENTURE, A. *et al.* Worldwide comparison of survival from childhood leukaemia for 1995-2009, by subtype, age, and sex (CONCORD-2): a population-based study of individual data for 89 828 children from 198 registries in 53 countries. **The Lancet Haematology**, Oxford, v. 4, n. 5, p. e202-e217, 2017.

BRAGA, P. E.; LATORRE, M. R.; CURADO, M. P. Câncer na infância: análise comparativa da incidência, mortalidade e sobrevida em Goiânia (Brasil) e outros países. **Cadernos de Saúde Pública**, Rio de Janeiro, v. 18, n. 1, p. 33-44, 2002.

BRAIN, J. D. *et al.* Childhood leukemia: electric and magnetic fields as possible risk factors. **Environmental Health Perspectives**, Research Triangle Park, v. 111, n. 7, p. 962-970, 2003.

BRANDALISE, S. *et al.* Treatment results of three consecutive Brazilian cooperative childhood ALL protocols: GBTLI-80, GBTLI-82 and -85. ALL Brazilian Group. **Leukemia**, Baltimore, v. 7, suppl. 2, p. S142-145, 1993.

BRANDALISE, S. R. *et al.* Benefits of the intermittent use of 6-mercaptopurine and methotrexate in maintenance treatment for low-risk acute lymphoblastic leukemia in children: randomized trial from the Brazilian Childhood Cooperative Group--protocol ALL-99. **Journal of Clinical Oncology**, Alexandria, v. 28, n. 11, p. 1911-1918, 2010.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Assistência à Saúde. Instituto Nacional de Câncer. **Câncer no Brasil: dados dos registros de base populacional**. Rio de Janeiro: INCA, 2003. v. 3.

BRAY, F. *et al.* Cancer Incidence in Five Continents: Inclusion criteria, highlights from Volume X and the global status of cancer registration. **International Journal of Cancer**, New York, v. 137, n. 9, p. 2060-2071, 2015.

BURNETT, A. K. *et al.* Optimization of chemotherapy for younger patients with acute myeloid leukemia: results of the medical research council AML15 trial. **Journal of Clinical Oncology**, Alexandria, v. 31, n. 27, p. 3360-3368, 2013.

CEPPI, F. *et al.* Risk factors for relapse in childhood acute lymphoblastic leukemia: prediction and prevention. **Expert Review of Hematology**, Abingdon, v. 8, n. 1, p. 57-70, 2015.

CHESON, B. D. *et al.* Report of the national cancer institute-sponsored workshop on definitions of diagnosis and response in acute myeloid leukemia. **Journal of Clinical Oncology**, New York, v. 8, n. 5, p. 813-819, 1990.

CHUKWU, B. F. *et al.* Diagnostic delay in pediatric cancer in Enugu, Nigeria: a prospective study. **Pediatric Hematology and Oncology**, London, v. 32, n. 2, p. 164-171, 2015.

COEBERGH, J. W. *et al.* Leukaemia incidence and survival in children and adolescents in Europe during 1978-1997. Report from the Automated Childhood Cancer Information System project. **European Journal of Cancer**, Oxford, v. 42, n. 13, p. 2019-2036, set. 2006.

COENEN, E. A. *et al.* Pediatric acute myeloid leukemia with t(8;16)(p11;p13), a distinct clinical and biological entity: a collaborative study by the International-Berlin- Frankfurt-Münster AML-study group. **Blood**, Washington, v. 122, n. 15, p. 2704-2713, 2013.

COLE, C. H. Lessons from 50 years of curing childhood leukaemia. **Journal of Paediatrics and Child Health**, Melbourne, v. 51, n. 1, p. 78-81, 2015.

COUSTAN-SMITH, E. *et al.* Early T-cell precursor leukaemia: a subtype of very high-risk acute lymphoblastic leukaemia. **The Lancet Oncology**, London, v. 10, n. 2, p. 147-156, 2009.

COUTO, A. C. *et al.* Trends in childhood leukemia mortality over a 25-year period. **Jornal de Pediatria**, Rio de Janeiro, v. 86, n. 5, p. 405-410, 2010.

CREUTZIG, U. *et al.* Early deaths and treatment-related mortality in children undergoing therapy for acute myeloid leukemia: analysis of the multicenter clinical trials AML-BFM 93 and AML-BFM 98. **Journal of Clinical**, New York, v. 22, n. 21, p. 4384-4393, 2004.

CREUTZIG, U. *et al.* Significance of age in acute myeloid leukemia patients younger than 30 years: A common analysis of the pediatric trials AML-BFM 93/98 and the adult trials AMLCG 92/99 and AMLSG HD93/98A. **Cancer**, New York, v. 112, n. 3, p. 562-571, 2008.

CREUTZIG, U. *et al.* Diagnosis and management of acute myeloid leukemia in children and adolescents: recommendations from an international expert panel. **Blood**, Washington, v. 120, n. 16, p. 3187-3205, 2012.

CURADO, M. P. *et al.* (Ed.). **Cancer incidence in five continents, Vol. IX.** Lyon: IARC Scientific Publications, 2007. Disponível em: <<http://www.iarc.fr/en/publications/pdfs-online/epi/sp160/CI5vol9-A.pdf>>. Acesso em: 1 out. 2015.

DA COSTA RAMOS, F. J. *et al.* Association between the MTHFR A1298C polymorphism and increased risk of acute myeloid leukemia in Brazilian children. **Leukemia & Lymphoma**, London, v. 47, n. 10, p. 2070-2075, 2006.

DE CAMARGO, B. *et al.* Cancer incidence among children and adolescents in Brazil: First report of 14 population-based cancer registries. **International Journal of Cancer**, New York, v. 126, n. 3, p. 715-720, 2010.

DE KOUCHKOVSKY, I; ABDUL-HAY, M. Acute myeloid leukemia: a comprehensive review and 2016 update. **Blood Cancer Journal**, New York, v. 6, n. 7, p. e441, 2016.

DE ROOIJ, J.; ZWAAN, C.; VAN DEN HEUVEL-EIBRINK, M. Pediatric AML: from biology to clinical management. **Journal of Clinical Medicine**, Basel, v. 4, n. 1, p. 127-149, 2015.

DE SOUZA REIS, R. *et al.* Childhood leukemia incidence in Brazil according to different geographical regions. **Pediatric Blood & Cancer**, Hoboken, v. 56, n. 1, p. 58-64, 2011.

DENBURG, A.; GALINDO, C. R.; JOFFE, S. Clinical trials infrastructure as a quality improvement intervention in low- and middle-income countries. **The American Journal of Bioethics**, Philadelphia, v. 16, n. 6, p. 3-11, 2016.

DESCHLER, B.; LÜBBERT, M. Acute myeloid leukemia: epidemiology and etiology. **Cancer**, Hoboken, v. 107, n. 9, p. 2099-2107, 2006.

DOCKERTY, J. D. *et al.* Case-control study of parental age, parity and socioeconomic level in relation to childhood cancers. **International Journal of Epidemiology**, London, v. 30, n. 6, p. 1428-1437, 2001.

DOLL, R.; PAYNE, P.; WATERHOUSE, J. A. H. **Cancer incidence in five continents**. Berlin: Springer, 1966.

FARBER, S. *et al.* Temporary remissions in acute leukemia in children produced by folic acid antagonist, 4-aminopteryl-glutamic acid (aminopterin). **The New England Journal of Medicine**, Boston, v. 238, n. 23, p. 787-793, 1948.

FELICE, M. S. *et al.* Experience with four consecutive BFM-based protocols for treatment of childhood with non-promyelocytic acute myeloblastic leukemia in Argentina. **Leukemia & Lymphoma**, London, v. 57, n. 9, p. 2090-2099, 6 set. 2016.

FENG, X. *et al.* Prophylactic First-Line Antibiotics Reduce Infectious Fever and Shorten Hospital Stay during Chemotherapy-Induced Agranulocytosis in Childhood Acute Myeloid Leukemia. **Acta Haematologica**, Basel, v. 132, n. 1, p. 112-117, 2014.

FERLAY, J. *et al.* Cancer incidence and mortality worldwide: sources, methods and major patterns in GLOBOCAN 2012. **International Journal of Cancer**, New York, v. 136, n. 5, p. E359-86, 2014.

FERMAN, S. *et al.* Childhood cancer mortality trends in Brazil, 1979-2008. **Clinics**, São Paulo, v. 68, n. 2, p. 219-224, 2013.

FERREIRA, J. D. *et al.* Pregnancy, maternal tobacco smoking, and early age leukemia in Brazil. **Frontiers in Oncology**, Lausanne, v. 2, p. 151, 2012.

FERREIRA, J. D. *et al.* In utero pesticide exposure and leukemia in Brazilian children < 2 years of age. **Environmental Health Perspectives**, Research Triangle Park, v. 121, n. 2, p. 269-275, 2013.



FERREIRA, J. M. O. **Incidência, mortalidade e sobrevida de leucemia e linfoma no Município de Fortaleza, Ceará**. 2010. 106 f. Dissertação (Mestrado) - Escola Nacional de Saúde Pública Sergio Arouca, Fundação Oswaldo Cruz, Rio de Janeiro, 2010.

FERREIRA PEDROSA, M. *et al.* Non-Hodgkin's lymphoma in childhood: clinical and epidemiological characteristics and survival analysis at a single center in Northeast Brazil. **Jornal de Pediatria**, Rio de Janeiro, v. 83, n. 6, p. 547-554, 2007.

FORMAN, D. *et al.* (Ed.). **Cancer incidence in five continents, Vol X**. Lyon: IARC Scientific Publications, 2014.

FREIRECH, E. J. *et al.* The effect of chemotherapy on acute leukemia in the human. **Journal of Chronic Diseases**, St. Louis, v. 14, p. 593-608, 1961.

GIDDINGS, B. M. *et al.* Childhood leukemia incidence in California: High and rising in the Hispanic population. **Cancer**, New York, v. 122, n. 18, p. 2867-2875, 2016.

GLAZER, E. R. *et al.* Cancer among Hispanic children in California, 1988-1994: comparison with non-Hispanic white children. **Cancer**, New York, v. 86, n. 6, p. 1070-1079, 15 set. 1999.

GOUJON-BELLECC, S. *et al.* Time trends and seasonal variations in the diagnosis of childhood acute lymphoblastic leukaemia in France. **Cancer Epidemiology**, Amsterdam, v. 37, n. 3, p. 255-261, 2013.

GREAVES, M. Molecular genetics, natural history and the demise of childhood leukaemia. **European Journal of Cancer**, Oxford, v. 35, n. 2, p. 173-185, 1999.

GREAVES, M. Pre-natal origins of childhood leukemia. **Reviews in Clinical and Experimental Hematology**, Genova, v. 7, n. 3, p. 233-245, 2003.

GREAVES, M. F. Speculations on the cause of childhood acute lymphoblastic leukemia. **Leukemia**, Baltimore, v. 2, n. 2, p. 120-125, 1988.

GREAVES, M. F. *et al.* Geographical distribution of acute lymphoblastic leukaemia subtypes: second report of the collaborative group study. **Leukemia**, Baltimore, v. 7, n. 1, p. 27-34, jan. 1993.

GREAVES, M. F. *et al.* Leukemia in twins: lessons in natural history. **Blood**, Washington, v. 102, n. 7, p. 2321-2333, 2003.

GREAVES, M. F.; ALEXANDER, F. E. An infectious etiology for common acute lymphoblastic leukemia in childhood? **Leukemia**, Baltimore, v. 7, n. 3, p. 349-360, 1993.

GRIGOROPOULOS, N. F. *et al.* Leukaemia update. Part 1: diagnosis and management. **BMJ**, London, v. 346, p. f1660, 2013.

HARRISON, C. J. *et al.* Cytogenetics of childhood acute myeloid leukemia: United Kingdom Medical Research Council Treatment Trials AML 10 and 12. **Journal of Clinical Oncology**, Alexandria, v. 28, n. 16, p. 2674-2681, 2010.

HASLE, H. *et al.* A pediatric approach to the WHO classification of myelodysplastic and myeloproliferative diseases. **Leukemia**, London, v. 17, n. 2, p. 277-282, 2003.

HJALGRIM, L. L. *et al.* Age- and sex-specific incidence of childhood leukemia by immunophenotype in the Nordic countries. **Journal of the National Cancer Institute**, Cary, v. 95, p. 1539-1544, 2003.

HO, P. A. *et al.* Prevalence and prognostic implications of CEBPA mutations in pediatric acute myeloid leukemia (AML): a report from the Children's Oncology Group. **Blood**, Washington, v. 113, n. 26, p. 6558-6566, 2009.

HOLMES, L. *et al.* Sex variability in pediatric leukemia survival: large cohort evidence. **ISRN Oncology**, Cairo, v. 2012, p. 439070, 2012.

HOSSAIN, M. J.; XIE, L.; CAYWOOD, E. H. Prognostic factors of childhood and adolescent acute myeloid leukemia (AML) survival: evidence from four decades of US population data. **Cancer Epidemiology**, Amsterdam, v. 3, p. 341-345, 2015.

HOWARD, S. C. *et al.* Establishment of a pediatric oncology program and outcomes of childhood acute lymphoblastic leukemia in a resource-poor area. **JAMA**, Chicago, v. 291, n. 20, p. 2471-2475, 2004.

HOWARD, S. C. *et al.* Childhood cancer epidemiology in low-income countries **Cancer**, Hoboken, v. 112, n. 3, p. 461-472, 2008.

ILAND, H. J. *et al.* All-trans-retinoic acid, idarubicin, and IV arsenic trioxide as initial therapy in acute promyelocytic leukemia (APML4). **Blood**, Washington, v. 120, n. 8, p. 1570-1580, 2012.

INABA, H. *et al.* Clinical and biologic features and treatment outcome of children with newly diagnosed acute myeloid leukemia and hyperleukocytosis. **Cancer**, Hoboken, v. 113, n. 3, p. 522-529, 2008.

INABA, H. *et al.* Feasibility, efficacy, and adverse effects of outpatient antibacterial prophylaxis in children with acute myeloid leukemia. **Cancer**, Hoboken, v. 120, n. 13, p. 1985-1992, 2014.

INABA, H.; GREAVES, M.; MULLIGHAN, C. G. Acute lymphoblastic leukaemia. **Lancet**, London, v. 381, n. 9881, p. 1943-1955, 2013.

INSTITUTO BRASILEIRO DE GEOGRAFIA ESTATÍSTICA. **Cidades, Pernambuco, Recife**. 2016. Disponível em: <<http://cidades.ibge.gov.br/xtras/perfil.php?codmun=261160>>. Acesso em: 22 jan. 2017.

INSTITUTO NACIONAL DE CÂNCER JOSÉ ALENCAR GOMES DA SILVA.

**Incidência, mortalidade e morbidade hospitalar por câncer em crianças, adolescentes e adultos jovens no Brasil:** informações dos registros de câncer e do sistema de mortalidade. Rio de Janeiro: INCA, 2016.

JÁCOMO, R. H. *et al.* Clinical features and outcomes of 134 Brazilians with acute promyelocytic leukemia who received ATRA and anthracyclines. **Haematologica**, Pavia, v. 92, n. 10, p. 1431-1432, 2007.

JASTANIAH, W. *et al.* Clinical characteristics and outcome of childhood de novo acute myeloid leukemia in Saudi Arabia: A multicenter SAPHOS leukemia group study. **Leukemia Research Reports**, Oxford, v. 49, p. 66-72, 2016.

KIM, H. J. *et al.* Permutation tests for joinpoint regression with applications to cancer rates. **Statistics in Medicine**, Chichester, v. 19, n. 3, p.335-351, 2000.

KINLEN, L. J. Epidemiological evidence for an infective basis in childhood leukaemia. **British Journal of Cancer**, London, v. 71, n. 1, p. 1-5, 1995.

KINLEN, L. J. Infection and childhood leukemia. **Cancer Causes and Control**, Dordrecht, v. 9, n. 3, p. 237-239, 1998.

KOIFMAN, S.; POMBO-DE-OLIVEIRA, M. S.; BRAZILIAN COLLABORATIVE STUDY GROUP OF INFANT ACUTE LEUKEMIA. High birth weight as an important risk factor for infant leukemia. **British Journal of Cancer**, London, v. 98, n. 3, p. 664-667, 2008.

KURT, B. *et al.* Prophylactic antibiotics reduce morbidity due to septicemia during intensive treatment for pediatric acute myeloid leukemia. **Cancer**, Hoboken, v. 113, n. 2, p. 376-382, 2008.

LANINGHAM, F. H. *et al.* Childhood central nervous system leukemia: historical perspectives, current therapy, and acute neurological sequelae. **Neuroradiology**, Berlin, v. 49, n. 11, p. 873-888, 2007.

LEITE, E. P. *et al.* Fatores prognósticos em crianças e adolescentes com Leucemia Linfóide Aguda. **Revista Brasileira de Saúde Materno Infantil**, Recife, v. 7, n. 4, p. 413-421, 2007.

LI, J. *et al.* Cancer incidence among children and adolescents in the United States, 2001-2003. **Pediatrics**, Springfield, v. 121, n. 6, p. e1470-e1477, 2008.

LIE, S. O. *et al.* Long-term results in children with AML: NOPHO-AML Study Group--report of three consecutive trials. **Leukemia**, London, v. 19, n. 12, p. 2090-2100, 2005.

LINET, M. S. *et al.* Cancer surveillance series: recent trends in childhood cancer incidence and mortality in the United States. **Journal of the National Cancer Institute**, Bethesda, v. 91, n. 12, p. 1051-1058, 1999.

LINET, M. S. *et al.* International long-term trends and recent patterns in the incidence of leukemias and lymphomas among children and adolescents ages 0-19 years. **International Journal of Cancer**, New York, v. 138, n.8, p. 1872-1874, 2015.

LINS, M. M. *et al.* Delayed diagnosis of leukemia and association with morbid-mortality in children in Pernambuco, Brazil. **Journal of Pediatric Hematology/Oncology**, Hagerstown, v. 34, n. 7, p. e271-e276, out. 2012.

LINS, M. M. *et al.* Incidence and survival of childhood leukemia in Recife, Brazil: A population-based analysis. **Pediatric Blood & Cancer**, Hoboken, v. 64, n. 8, p. 1-6, 2016.

LOH, M. L.; MULLIGHAN, C. G. Advances in the genetics of high-risk childhood b-progenitor acute lymphoblastic leukemia and juvenile myelomonocytic leukemia: Implications for therapy. **Clinical Cancer Research**, Denville, v. 18, n. 10, p. 2754-2767, 2012.

MA, X. *et al.* Vaccination history and risk of childhood leukaemia. **International Journal of Epidemiology**, London, v. 34, n. 5, p. 1100-1109, 2005.

MA, X. *et al.* Infection and pediatric acute lymphoblastic leukemia. **Blood Cells, Molecules & Diseases**, Orlando, v. 42, n. 2, p. 117-120, 2010.

MAGNANI, C. *et al.* Increasing incidence of childhood leukemia in Northwest Italy, 1975-98. **International Journal of Cancer**, New York, v. 105, n. 4, p. 552-557. 2003.

MAGRATH, I. *et al.* Paediatric cancer in low-income and middle-income countries. **The Lancet Oncology**, London, v. 14, n. 3, p. e104-e116, 2013.

MANTHA, S. *et al.* Determinants of fatal bleeding during induction therapy for acute promyelocytic leukemia in the ATRA era. **Blood**, Washington, v. 129, n. 13, p. 1763-1767, 2017.

MARWAHA, R. K. *et al.* Acute lymphoblastic leukemia masquerading as juvenile rheumatoid arthritis: diagnostic pitfall and association with survival. **Annals of Hematology**, Berlin, v. 89, n. 3, p. 249-54, mar. 2010.

MAULE, M. M. *et al.* Effects of maternal age and cohort of birth on incidence time trends of childhood acute lymphoblastic leukemia. **Cancer Epidemiology, Biomarkers and Prevention**, Philadelphia, v. 16, n. 2, p. 347-351, 2007.

MCNALLY, R. J. *et al.* Examination of temporal trends in the incidence of childhood leukaemias and lymphomas provides aetiological clues. **Leukemia**, London, v. 15, n. 10, p. 1612-1618, 2001.

MILLER, R. W. Persons with exceptionally high risk of leukemia. **Cancer Research**, Baltimore, v. 27, n. 12, p. 2420-2423, 1967.

MIRRA, A. P.; LATORRE, M. R. D. O.; VENEZIANO, D. B. (Ed.). **Incidência, mortalidade e sobrevida do câncer da infância no município de São Paulo**. São Paulo: Registro de Câncer de São Paulo, 2004.

MOGENSEN, H. *et al.* Socioeconomic differences in cancer survival among Swedish children. **British Journal of Cancer**, London, v. 114, n. 1, p. 118-124, 2016.

MONGE, P. *et al.* Childhood leukaemia in Costa Rica, 1981-96. **Paediatric and Perinatal Epidemiology**, Oxford, v. 16, n. 3, p. 210-218, 2002.

MORENO, F. *et al.* Childhood cancer: Incidence and early deaths in Argentina, 2000-2008. **European Journal of Cancer**, Oxford, v. 49, n. 2, p. 465-473, 2013.

MORI, H. *et al.* Chromosome translocations and covert leukemic clones are generated during normal fetal development. **Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America**, Washington, v. 99, n. 12, p. 8242-8247, 2002.

MULLIGHAN, C. G. The molecular genetic makeup of acute lymphoblastic leukemia. **Hematology / the Education Program of the American Society of Hematology**, Washington, v. 2012, p. 389-396, 2012.

NIEMEYER, C. M.; SALLAN, S. Acute Lymphoblastic Leukemia. In: NATHAN, D. G.; OSKI, S. H. (Ed.). **Hematology of infancy and childhood**. Philadelphia: Saunders, 2003.

O'NEILL, K. A. *et al.* Infant birthweight and risk of childhood cancer: international population-based case control studies of 40 000 cases. **International Journal of Epidemiology**, London, v. 77, n. 1, p. 153-168, 2015.

PARKIN, D. M. *et al.* The international incidence of childhood cancer. **International Journal of Cancer**, New York, v. 42, n. 4, p. 511-520, 15 out. 1988.

PARKIN, D. M. *et al.* (Ed.). **Cancer incidence in five continents, Vol VIII**. Lyon: IARC Scientific Publications, 2002.

PÉREZ-SALDIVAR, M. L. *et al.* Childhood acute leukemias are frequent in Mexico City: descriptive epidemiology. **BMC Cancer**, London, v. 11, p. 355, 2011.

PINKEL, D. Curing children of leukemia. **Cancer**, New York, v. 59, n. 10, p. 1683-1691, 1987.

POMBO-DE-OLIVEIRA, M. S. *et al.* Infant acute leukemia and maternal exposures during pregnancy. **Cancer Epidemiology Biomarkers and Prevention**, Philadelphia, v. 15, n. 12, p. 2336-2341, 2006.

POMBO DE OLIVEIRA, M. S. *et al.* Development and perspective of current Brazilian studies on the epidemiology of childhood leukemia. **Blood Cells, Molecules & Diseases**, Orlando, v. 42, n. 2, p. 121-125, 2009.

PUI, C. H. *et al.* Biology, risk stratification, and therapy of pediatric acute leukemias: an update. **Journal of Clinical Oncology**, Alexandria, v. 29, n. 5, p. 551-565, 2011.

PUI, C. H.; BEHM, F. G.; CRIST, W. M. Clinical and biologic relevance of immunologic marker studies in childhood acute lymphoblastic leukemia. **Blood**, New York, v. 82, n. 2, p. 343-362, 1993.

QUINTANA, J. *et al.* Acute myelogenous leukemia in Chile PINDA protocols 87 and 92 results. **Leukemia**, London, v. 19, n. 12, p. 2143-2146, dez. 2005.

RANGEL, U. *et al.* Câncer pediátrico: incidência, sobrevida e mortalidade em Sergipe. **Interfaces Científicas Saúde e Ambiente**, Aracaju, v. 1, n. 3, p. 9-20, 2013.

RAVINDRANATH, Y. Recent advances in pediatric acute lymphoblastic and myeloid leukemia. **Current Opinion in Oncology**, Philadelphia, v. 15, n. 1, p. 23-35, 2003.



REIS, RDE S. *et al.* Early childhood leukemia incidence trends in Brazil. **Pediatric Hematology and Oncology**, London, v. 33, n. 2, p. 83-93, mar. 2016.

RIBEIRO, K. B.; LOPES, L. F.; DE CAMARGO, B. Trends in childhood leukemia mortality in Brazil and correlation with social inequalities. **Cancer**, New York, v. 110, n. 8, p. 1823-1831, 2007.

RIBEIRO, R. C.; BONILLA, M. A leukaemia treatment programme in El Salvador. **Lancet**, London, v. 356, suppl, p. s7, dez. 2000.

RIBEIRO, R. C.; REGO, E. Management of APL in Developing Countries: Epidemiology, Challenges and Opportunities for International Collaboration. **Hematology / the Education Program of the American Society of Hematology**, Washington, v. 2006, p. 162-168, 2006.

RIZZARI, C.; BIONDI, A. Tailoring treatment strategy for acute promyelocytic leukemia in low-income countries. **Pediatric Blood & Cancer**, Hoboken, v. 53, n. 3, p. 303-305, 2009.

RODRIGUES, K. E.; DE CAMARGO, B. Diagnóstico precoce do câncer infantil: responsabilidade de todos. **Revista da Associação Médica Brasileira**, São Paulo, v. 49, n. 1, p. 29-34, 2003.

RODRIGUEZ-GALINDO, C. *et al.* Global challenges in pediatric oncology. **Current Opinion in Pediatrics**, Philadelphia, v. 25, n. 1, p. 3-15, 2013.

RUBNITZ, J. E. *et al.* Death during induction therapy and first remission of acute leukemia in childhood: the St. Jude experience. **Cancer**, New York, v. 101, n. 7, p. 1677-1684, 2004.

SANT, M. *et al.* EUROCORE-3: survival of cancer patients diagnosed 1990–94, results and commentary. **Annals of Oncology**, London, v. 14, suppl. 5, p. v61-v118, 2003.

SEIBEL, N. L. Acute lymphoblastic leukemia: an historical perspective. **Hematology / the Education Program of the American Society of Hematology**, Washington, v. 2008, p. 365, 2008.

SEIF, A. E. Pediatric leukemia predisposition syndromes: clues to understanding leukemogenesis. **Cancer Genetics**, New York, v. 204, n. 5, p. 227-244, 2011.

SHU, X. O. *et al.* Parental alcohol consumption, cigarette smoking, and risk of infant leukemia: a Childrens Cancer Group study. **Journal of the National Cancer Institute**, Bethesda, v. 88, n. 1, p. 24-31, 1996.

SIEGEL, D. A. *et al.* Cancer incidence rates and trends among children and adolescents in the United States, 2001-2009. **Pediatrics**, Springfield, v. 134, n. 4, p. e945-e955, 2014.

SIERRA, M. *et al.* Geographic differences in the incidence of cytogenetic abnormalities of acute myelogenous leukemia (AML) in Spain. **Leukemia Research**, Oxford, v. 30, n. 8, p. 943-948, ago. 2006.

SIERRA, R.; PARKIN, D. M.; LEIVA, G. M. Cancer in Costa Rica. **Cancer Research**, Baltimore, v. 49, n. 3, p. 717-724, 1989.

SILVA, F. F.; ZANDONADE, E.; ZOUAIN-FIGUEIREDO, G. P. Analysis of childhood leukemia mortality trends in Brazil, from 1980 to 2010. **Jornal de Pediatria**, Rio de Janeiro, v. 90, n. 6, p. 587-592, 2014.

SOBEL, T. F.; MUNIZ, A. L. P.; COSTA, E. Divisão regional do desenvolvimento humano em Pernambuco: uma aplicação de análise de cluster. In: CONGRESSO DA SOCIEDADE BRASILEIRA DE ECONOMIA, ADMINISTRAÇÃO E SOCIOLOGIA RURAL, 46, 2009, [Porto Alegre]. **Anais...** [Porto Alegre]: [SOBER], 2009. n. 33, p. 37-62.

SPINELLA, J. F. *et al.* Whole-exome sequencing of a rare case of familial childhood acute lymphoblastic leukemia reveals putative predisposing mutations in Fanconi anemia genes. **BMC Cancer**, London, v. 15, p. 539, 2015.

STELIAROVA-FOUCHER, E. *et al.* Geographical patterns and time trends of cancer incidence and survival among children and adolescents in Europe since the 1970s (the ACCIS project): an epidemiological study. **Lancet**, London, v. 364, n. 9451, p. 2097-2105, 2004.

STELIAROVA-FOUCHER, E. *et al.* International classification of childhood cancer, third edition. **Cancer**, New York, v. 103, n. 7, p. 1457-1467, 2005.

STELIAROVA-FOUCHER, E. *et al.* International incidence of childhood cancer, 2001-10: a population-based registry study. **The Lancet Oncology**, London, v. 18, n. 6, p. 719-731, jun. 2017.

SUNG, L. *et al.* Microbiologically documented infections and infection-related mortality in children with acute myeloid leukemia. **Blood**, v. 110, n. 10, p. 3532–3539, 2007.

TARLOCK, K. *et al.* Acute myeloid leukaemia (AML) with t(6;9)(p23;q34) is associated with poor outcome in childhood AML regardless of FLT3-ITD status: a report from the Children's Oncology Group. **British Journal of Haematology**, Oxford, v. 166, n. 2, p. 254-259, 2014.

TCHERNIA, G. *et al.* Erythroblastic and/or megakaryoblastic leukemia in Down syndrome: treatment with low-dose arabinosyl cytosine. **Journal of Pediatric Hematology/Oncology**, New York, v. 18, n. 1, p. 59-62, 1996.

THULER, L. C. S.; POMBO-DE-OLIVEIRA, M. S. Acute promyelocytic leukaemia is highly frequent among acute myeloid leukaemias in Brazil: a hospital-based cancer registry study from 2001 to 2012. **Annals of Hematology**, Berlin, v. 96, n. 3, p. 1-8, 2016.

TORRES, L. *et al.* Acute megakaryoblastic leukemia with a four-way variant translocation originating the RBM15-MKL1 fusion gene. **Pediatric Blood & Cancer**, Hoboken, v. 56, n. 5, p. 846-849, 2011.

VALSECCHI, M. G.; STELIAROVA-FOUCHER, E. Cancer registration in developing countries: luxury or necessity? **The Lancet Oncology**, London, v. 9, n. 2, p. 159-167, 2008.

VAN MAELE-FABRY, G. *et al.* Childhood leukaemia and parental occupational exposure to pesticides: a systematic review and meta-analysis. **Cancer Causes & Control**, Dordrecht, v. 21, n. 6, p. 787-809, 2010.

VIANA, M. B. *et al.* Acute myeloid leukemia in childhood: 15-year experience in a single institution. **Jornal de Pediatria**, Rio de Janeiro, v. 70, n. 6, p. 489-496, 2003.

VIANA, S. S. *et al.* Secular trends and predictors of mortality in acute lymphoblastic leukemia for children of low socioeconomic level in Northeast Brazil. **Leukemia Research**, Oxford, v. 39, n. 10, p. 1060-1065, 2015.

WANG, H. *et al.* Methylenetetrahydrofolate reductase polymorphisms and risk of acute lymphoblastic leukemia-evidence from an updated meta-analysis including 35 studies. **BMC Medical Genetics**, London, v. 13, p. 77, 2012.

WARD, M. H. *et al.* Residential exposure to polychlorinated biphenyls and organochlorine pesticides and risk of childhood leukemia. **Environmental Health Perspectives**, Research Triangle Park, v. 117, n. 6, p. 1007-1013, 2009.

WATTS, J. M.; TALLMAN, M. S. Acute promyelocytic leukemia: What is the new standard of care? **Blood Reviews**, London, v. 28, n. 5, p. 205-212, 2014.

WIEMELS, J. Perspectives on the causes of childhood leukemia. **Chemico-Biological Interactions**, Limerick, v. 196, n. 3, p. 59-67, 2012.

WÜNSCH-FILHO, V. *et al.* Exposure to magnetic fields and childhood acute lymphocytic leukemia in São Paulo, Brazil. **Cancer Epidemiology**, Amsterdam, v. 35, n. 6, p. 534-539, 2011.

XU, X. J. *et al.* Long-term outcome of childhood acute myeloid leukemia in a developing country: experience from a children's hospital in China. **Leuk Lymphoma**, London, v. 52, n. 3, p. 544, 2011.

YIN, J. A. L. *et al.* Minimal residual disease monitoring by quantitative RT-PCR in core binding factor AML allows risk stratification and predicts relapse: results of the United Kingdom MRC AML-15 trial. **Blood**, Washington, v. 120, n. 14, p. 2826-2835, 2012.

ZANROSSO, C. W. *et al.* N-Acetyltransferase 2 polymorphisms and susceptibility to infant leukemia with maternal exposure to dipyrone during pregnancy. **Cancer Epidemiology Biomarkers and Prevention**, Philadelphia, v. 19, n. 12, p. 3037-3043, 2010.

ZHANG, L. *et al.* Global characteristics of childhood acute promyelocytic leukemia. **Blood Reviews**, London, v. 29, n. 2, p. 101-125, 2015.

ZWAAN, C. M. *et al.* Collaborative Efforts Driving Progress in Pediatric Acute Myeloid Leukemia. **Journal of Clinical Oncology**, Alexandria, v. 33, n. 27, p. 2949-2962, 2015.

## APÊNDICE A – FORMULÁRIO DE PESQUISA

**PESQUISA:** SOBREVIDA, MORTALIDADE E FATORES PREDITIVOS DO ÓBITO EM CRIANÇAS E ADOLESCENTES COM LEUCEMIAS ACOMPANHADOS EM UM SERVIÇO DE REFERÊNCIA NO RECIFE.

Formulário número: \_\_\_\_\_

Hospital: \_\_\_\_\_ / Nº do Prontuário hospitalar \_\_\_\_\_

Pesquisadora: Mecneide Mendes Lins

### IDENTIFICAÇÃO

1. Nome do paciente: \_\_\_\_\_ Registro: \_\_\_\_\_

2. Nome da mãe: \_\_\_\_\_

3. Endereço: \_\_\_\_\_

Cidade : \_\_\_\_\_ Estado: \_\_\_\_\_

4. Telefone para contato \_\_\_\_\_

5. Data do nascimento \_\_\_\_\_

6. Idade no momento do diagnóstico (meses):

7. Local de nascimento \_\_\_\_\_

8. Sexo 1. Masculino                      2. Feminino

9. Cor: 1. Branca 2. Preta 3. Amarelo 4. Parda 5. Indígena 6. Sem Informação

10. Idade no momento do diagnóstico (meses):

11. Escolaridade do paciente (anos concluídos e aprovados):

12. Data do diagnóstico

13. Diagnóstico: 1. LLA AR 2. LLA BR 3. LMA 4. LMC 5. Outras leuc/SMD

14. Síndrome de Down 1. Sim 2. Não

15. Hemograma ao diagnóstico:

HB	
Leuc	
Blastos	
Plaq	

16. Imunofenotipagem (LLA): 1. Pré-préB                      2. Pré-B                      3. B madura                      4. LLA

T

17. Translocações: 1 t(12;21) 2 t(1;19) 3 t(9;22) 4 t(4;11) 5 t(8;21) 6 t(9;11) 7 t(15;17)  
8 Inv(16)
18. Resposta ao tratamento (MO no D15) : 1. M1 2. M2 3. M3
19. Remissão completa (RC): 1 sim 2 Não Data da RC: \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_
20. Tempo de internamento hospitalar após o diagnóstico :
21. Desfecho: 1 Alta 2. Óbito Data: \_\_\_\_\_
22. Óbito nos primeiros 42 dias: 1 Sim 2. Não
23. Causa do óbito: 1. Infecção 2. Doença em progressão 3: Hemorragia 4: outras
24. Data da última consulta:

## APÊNDICE B – DISPENSA DO TERMO DE CONSENTIMENTO 1

### TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO I

CARTA AO CEP

Ao professor José Eulálio Cabral Filho

Coordenador do CEP IMIP

Prezado professor

Encaminho carta de solicitação de liberação do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE) do projeto intitulado “PERFIL EPIDEMIOLÓGICO, INCIDÊNCIA, MORTALIDADE E SOBREVIVÊNCIA DE CRIANÇAS E ADOLESCENTES COM DIAGNÓSTICO DE LEUCEMIAS EM RECIFE: ESTUDO DE BASE POPULACIONAL”. Seu registro de entrada no CEP IMIP é - 3680-13.

Excepcionalmente solicito que o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE) seja dispensado deste projeto. Esta solicitação justifica-se pelo fato de que será realizada a análise de dados disponíveis nos sistemas de informação de saúde dos REGISTROS DE CANCER DE BASE POPULACIONAL (RCBP), (TABNET) do DATASUS (Departamento de Informática do SUS, da Secretaria Executiva do Ministério da Saúde) que incluem o Sistema de Informação de Mortalidade do Sistema Único de Saúde (SIM-SUS).

Ressalto que estes dados são disponibilizados no site do Ministério da Saúde <http://www2.datasus.gov.br/DATASUS/index.php?area=0401> e que o “sítio DATASUS foi desenvolvido de acordo com regras de acessibilidade o que permite que um universo mais amplo de usuários possa encontrar maiores facilidades de navegação e acesso às informações disponíveis.”

Como estes dados são de domínio público e pela dificuldade e/ou impossibilidade de obtenção do TCLE destes pacientes que foram a óbito ou que não se encontram provavelmente mais em acompanhamento nas unidades de saúde. Ressalto, no entanto, que os pesquisadores comprometem-se a utilizar a dispensa de TCLE unicamente para este projeto e que será resguardada a confidencialidade dos dados individuais coletados durante a pesquisa.

Atenciosamente agradecemos

Recife, 25 de março de 2013

Mecneide Mendes Lins  
Estudante da pesquisa

Prof. Dra. Beatriz de Camargo  
Orientadora/INCA

Prof. Dra Júlia Mello  
Co-orientadora (IMIP)

Prof Dra Fátima Militão  
Co-orientadora (Fiocruz)



## APÊNDICE C – DISPENSA DO TERMO DE CONSENTIMENTO 2

### TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO II

CARTA AO CEP

Ao professor José Eulálio Cabral Filho

Coordenador do CEP IMIP

Prezado professor

Encaminho carta de solicitação de liberação do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE) do projeto intitulado “PERFIL EPIDEMIOLÓGICO, INCIDÊNCIA, MORTALIDADE E SOBREVIVÊNCIA DE CRIANÇAS E ADOLESCENTES COM DIAGNÓSTICO DE LEUCEMIAS EM RECIFE: ESTUDO DE BASE POPULACIONAL. Seu registro de entrada no CEP IMIP - 3680-13.

Excepcionalmente solicito que o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE) seja dispensado deste projeto. Esta solicitação justifica-se pelo fato de que será realizada a análise retrospectiva dos prontuários médicos de crianças e adolescentes atendidas e tratadas no serviço de Oncologia Pediátrica do IMIP, no período de janeiro de 1996 a janeiro de 2014. Estes prontuários estão sob a guarda do Serviço de Arquivo Médico do IMIP e serão consultados com a finalidade de coletar dados para verificar a associação entre variáveis sócio demográficas, clínicas e a resposta ao tratamento e desfecho. Estes dados serão utilizados para a avaliação da sobrevida e determinação de fatores associados a esta. Na dificuldade e impossibilidade de obtenção do TCLE destes pacientes, que estando a maioria fora de tratamento, alguns dos quais não se encontram mais em acompanhamento no hospital. Ressalto, no entanto que os pesquisadores comprometem-se a utilizar o TCLE unicamente para este projeto e que será resguardada a confidencialidade dos dados coletados durante a pesquisa.

Atenciosamente agradecemos

Recife, 14 de junho de 2013

Mecneide Mendes Lins  
Estudante da pesquisa

Prof. Dra. Beatriz de Camargo  
Orientadora/INCA

Prof. Dra Júlia Mello  
Co-orientadora (IMIP)

Prof Dra Fátima Militão  
Co-orientadora (Fiocruz)

## APÊNDICE E – STROBE

**STROBE Statement – checklist of items, that should be included in reports of cohorts studies.**

**Survival and risk factors for mortality in pediatric patients with acute myeloid leukemia in Recife, Brazil.**

Item No.	STROBE items	CONSIDERATIONS	Location in manuscript where items are reported	
<b>Title and abstract</b>				
1	<p>(a) Indicate the study's design with a commonly used term in the title or the abstract</p> <p>(b) Provide in the abstract an informative and balanced summary of what was done and what was found</p>	<p>(a) The study's design is indicated in the abstract</p> <p>(b) We provided a balanced summary</p>	<p>(a) Title and abstract and</p> <p>(b) In abstract</p>	
<b>Introduction</b>				
Background rationale	2	<p><i>Explain the scientific background and rationale for the investigation being reported</i></p>	<p>Acute myeloid leukemia (AML) accounts for approximately 20% of childhood leukemias, but is responsible for up to 50% of leukemia-related deaths in the Western world. Despite advances in therapy and care, survival rates for children with AML in low- and middle-income countries (LMICs) remain poor.</p>	Introduction
Objectives	3	<p><i>State specific objectives, including any prespecified hypotheses</i></p>	<p>We conducted a retrospective analysis of patient characteristics, prognostic factors, survival rates, and risk factors for mortality in pediatric AML subtypes, with the goal of developing strategies to improve the survival of children with AML in LMICs.</p>	Last paragraph of introduction
<b>Methods</b>				
Study Design	4	<p><i>Present key elements of study design early in the paper</i></p>	<p>“a retrospective cohort study”</p>	At first paragraph at methods' section
Setting	5	<p><i>Describe the setting, locations, and relevant dates, including periods of</i></p>	<p>This retrospective cohort study included 220 patients (age &lt; 19 years) with newly diagnosed de novo AML. The</p>	At first paragraph at methods' section

*recruitment, exposure, follow-up, and data collection*

study was developed at Instituto de Medicina Integral Prof. Fernando Figueira (IMIP), a pediatric oncology regional reference center in Recife exclusively dedicated to patients who are part of Sistema Único de Saúde, the Brazilian healthcare system between January 2000 and December 2014.”

At second paragraph at methods' section

Definitions and follow-up

Chemotherapy comprised 2 induction cycles (daunoblastina, aracytine, vepeside), and 2 consolidation cycles (high-dose aracytine plus mitoxantrone or vepeside). Patients with AML-DS received 2 cycles of induction chemotherapy followed by low-dose aracytine

Patients with APL (French–American–British classification M3) received all-*trans* retinoic acid (ATRA), which has been used as conventional chemotherapy since 2000

Participants

6

*Give the eligibility criteria, and the sources and methods of selection of participants. Describe methods of follow-up*

Eligibility criteria were presented at the first paragraph of methods' section:

Participants section  
At first and second paragraph at methods' section

INCLUSION CRITERIA:

- patients under 19 years of age newly diagnosed with de novo AML.

EXCLUSION CRITERIA

- patients with myelodysplastic syndrome, biphenotypic leukemia, or treatment-related leukemia were excluded from the study
- patients who were transferred to another treatment facility

The IMIP is one of the 3 pediatric oncologic reference service at Recife.

Data were reviewed from the medical records for

demographic (age, sex and period of treatment), biological (AML subtypes, baseline number of leucocytes, molecular biology).

The protocol of the service includes a follow up of patients up to 10 years after the end of treatment: each 3 months during the first year, each 6 months during the second year and once a year from the third year. Patients who do not attend the consultation are contacted by social workers.

Variables	7	<i>Clearly define all outcomes, exposures, predictors, potential confounders, and effect modifiers. Give diagnostic criteria, if applicable.</i>	<p>The outcomes (events) were death, relapse and second malignancy.</p> <p>-Relapse was considered when patients after complete remission have recurrence of the disease.</p> <p>Early death (ED) was defined as death within 6 weeks of treatment and sub classified as ED within 7 days from start of treatment, ED during and after the first therapy cycle (&lt;15 days of treatment), or ED in aplasia between days 15 and 42 of treatment before remission.</p> <p>The AML's diagnosis was performed using clinical, morphology, immunology and/or molecular biology methods.</p> <p>Pediatric patients with AML were classified into 3 groups according to clinical or molecular characteristics: APL or AML (PML-RARA), AML-DS, and other AML subtypes.</p>	<p>Definitions and statistical analyses at method sections</p> <p>Variables section, third paragraph at the method's sections</p> <p>Participants section At first and second paragraph at methods' section</p>
Data sources/ measurement	8	<i>For each variable of interest, give sources of data and details of methods of assessment (measurement). Describe comparability of assessment methods if there is more than</i>	<p>Data were reviewed from the medical records. All variables were clearly defined at the third paragraph of methods' section.</p>	<p>Definitions and statistical analyses sections</p>

Bias	9	<i>one group</i> <i>Describe any efforts to address potential sources of bias</i>	Although the study design was retrospective, the study's lead author was part of the team and monitored these patients during the study period. The variables were collected and recorded in the chart before the event occurred.	At first and second paragraph at methods' section
Study size	10	<i>Explain how the study size was arrived at</i>	From a total of 935 patients with acute leukemia surveyed during the study's period, all 220 AML were enrolled.	At first paragraph at methods' section
Quantitative variables	11	<i>Explain how quantitative variables were handled in the analyses. If applicable, describe which groupings were chosen, and why</i>	Medians, minimum and maximum values, and interquartile ranges were used to describe the continuous variables, and distributions of frequency were used for the categorical variables.	Data collection section at Method
Statistical methods	12	<i>(a) Describe all statistical methods, including those used to control for confounding</i> <i>(b) Describe any methods used to examine subgroups and interactions</i> <i>(c) Explain how missing data were addressed</i>	Cumulative hazard risk for death until 42 days was performed. To characterize the association among pediatric AML survival and prognostic factors we employed a univariate and multivariate Cox hazards model. The survival was assessed by Kaplan Meier method for APL and others AML and the curves were compared using the log rank test. Overall survival (OS) was calculated from the date of diagnosis until death (failure) or censure (five years of surveillance or the last contact with the service). Event free survival (EFS) was calculated from diagnosis until the first event (death, relapse or second malignancy) or censure. Statistical significance was established as 5%. All analysis was done using Stata 13 software. We had few missing data (<7,0% at demographic and clinical variables) and it was pointed out at table 1.	Sstatistical analyses of last methods section
Data access and cleaning methods	..-----	..-----	The data were coded and recoded on forms specifically designed for this purpose.	Data collection, method's section
Linkage	..	..	Not applicable	
<b>Results</b>				
Participants	13	<i>(a) Report the numbers of</i>	Overall 935 patients diagnosed at IMIP with acute	<b>Figure 1</b> Flow chart showing

		<p><i>individuals at each stage of the study (e.g., numbers potentially eligible, examined for eligibility, confirmed eligible, included in the study, completing follow-up, and analysed)</i></p> <p><i>(b) Give reasons for non-participation at each stage.</i></p> <p><i>(c) Consider use of a flow diagram</i></p>	<p>leukemia at the study period, there were 222 AML and 2 were excluded due treatment-related leukemia.</p> <p>During this study there were no losses to follow up 220 study participants. Patients with APL (n=50) .Patients with AML-DS (n=16) Patients with other AML subtypes (n=154)</p> <p>A flow diagram is included at the end of this frame</p>	<p>outcome events of children with AML by subtype (APL, AML-DS, and other AML subtypes) at IMIP, Recife, 2004–2014.</p> <p>AML, acute myeloid leukemia; AML-DS, AML with Down syndrome; APL, acute promyelocytic leukemia; IMIP, Prof. Fernando Figueira Integral Medicine Institute.</p>
Descriptive data	14	<p><i>(a) Give characteristics of study participants (e.g., demographic, clinical, social) and information on exposures and potential confounders</i></p> <p><i>(b) Indicate the number of participants with missing data for each variable of interest</i></p>	<p>Patients with APL (50 [22.7%]) had a median age 12.2 years, a male/female ratio of 0.9:1, and a median baseline WBC count of <math>18.5 \times 10^9/L</math>. Patients with AML-DS (16 [7.3%]) had a median age of 1.6 years, a male/female ratio of 1.28:1, and a median baseline WBC count of <math>5.9 \times 10^9/L</math>. Patients with other AML subtypes (154 [70%]) had a median age 6.4 years, a male/female ratio of 1.7:1, and a median baseline WBC count of <math>23.5 \times 10^9/L</math>.</p>	<p>Results section First paragraph Participant characteristics Table 1</p>
Outcome data	15	<p><i>Cohort Study numbers of outcome events or summary measures</i></p>	<p>Patients were followed for a total of 184,222 person-days. Of the 220 patients, 183 (83.2%) achieved CR, 59 (26.8%) had relapse, 2 (0.9%) had secondary neoplasms, and 114 (51.8%) died. The cumulative incidence of death was 51.8%, with an incidence density of 61.4 deaths for 100,000 person-days.</p>	<p>Results section Figure 1 Table 2</p>
Main results	16	<p><i>(a) Give unadjusted estimates and, if applicable, confounder-adjusted estimates and their precision (e.g., 95% confidence interval). Make clear which confounders were adjusted for and why they were included</i></p>	<p>The cumulative hazard function for ED was as follows: all patients with AML, 12.5% (95% CI: 8.5–18.4%); patients with APL, 21.7% (95% CI: 11.7–40.5%); patients with AML-DS, 6.2% (95% CI: 0.9–44.4%); and patients with other AML subtypes, 10.2% (95% CI: 6.2–17.0%)</p>	<p>Results section Figure 2, Table 3</p>

*(b) Report category boundaries when continuous variables were categorized*  
*(c) If relevant, consider translating estimates of relative risk into absolute risk for a meaningful time period*

The univariate and multivariate analyses are explained just below:

- For patients with APL, WBC count at baseline  $\geq 10 \times 10^9/L$ , Afro-descendant race, and treatment in the early ATRA period were significant risk factors for mortality in univariate analysis. In the multivariate analysis, only baseline WBC count of  $\geq 10 \times 10^9/L$  remained associated with mortality in the final model adjusted for treatment period.
- For other AML subtypes, Afro-descendant race and baseline WBC count of  $\geq 100 \times 10^9/L$  were significant risk factors in univariate analysis, and only afro-descendant race remained a significant factor in the final model adjusted for WBC count

Results section

Figure 03

Five-year EFS and OS

- AML patients: n=220  
EFS 39.3% (95% CI: 32.4–46.1%)  
OS 45.6% (95% CI: 38.5–52.4%)
- APL, AML-DS, and other AML subtypes: EFS 63.9% (95% CI: 47.0–76.7%), 62.5% (95% CI: 34.9–81.1%), and 30.8% (95% CI: 23.5–38.4%), respectively.  
OS 66.8% (95% CI: 50.2–79.0%), 62.5% (95% CI: 34.9–81.1%), and 38.0% (95% CI: 30.0–46.0%), respectively

See above

Other analyses 17 Report other analyses done—e.g., analyses of subgroups and interactions, and sensitivity analyses

## Discussion

Key results 18 Summarise key results with reference to study objectives

The 5-year EFS and OS for patients with APL in LMICs has improved over the years, they remain lower than for patients in HICs. ED due to hemorrhage and infection and leukostasis are the main causes of treatment failure for

patients with APL and other AML subtypes, respectively. For patients with other AML subtypes, relapse remains an important concern. Strategies for early diagnosis, better risk classification, improved supportive care, and development of risk-directed therapeutic protocols can help reduce early mortality and relapse rates in pediatric patients with AML in LMICs.

Limitations	19	Discuss limitations of the study, taking into account sources of potential bias or imprecision. Discuss both direction and magnitude of any potential bias	This study has limitations inherent to the retrospective study design. Because this study was on a rare disease from a single institution with few patients, some group analyses were unfeasible. The follow-up duration for patients enrolled after 2009 was shorter than for those enrolled in earlier years	Discussion section, Ninth paragraph
Interpretation	20	Give a cautious overall interpretation of results considering objectives, limitations, multiplicity of analyses, results from similar studies, and other relevant evidence	Our study identifies the main causes of treatment failure and highlights the need for multicenter and collaborative studies to improve the survival of children with AML in LMICs.	Discussion, the last one paragraph
Generalisability	21	Discuss the generalisability (external validity) of the study results	Despite advances in supportive care and reduction of ED rates, recurrence rates for patients with AML continue to remain high, even in HICs. Collaboration between HICs and LMICs are crucial to improve risk group stratification, gain more knowledge about the genetic basis of AML, and identify molecular targets to develop effective therapies.	Discussion section
			Knowledge about mortality, survival and risk factors for death is of fundamental importance in the strategic planning for better care of children mainly in LMIC	

#### Other Information

Funding	22	Give the source of funding and the role of the funders for	Not applicable
---------	----	--	----------------



the present study  
and, if applicable,  
for the original  
study on which the  
present article is  
based

Accessibility of  
protocol, raw  
data, and  
programming  
code

..

mecneide.mendes@gmail.com

\*Reference: Benchimol EI, Smeeth L, Guttman A, Harron K, Moher D, Petersen I, Sørensen HT, von Elm E, Langan SM, the RECORD Working Committee. The REporting of studies Conducted using Observational Routinely-collected health Data (RECORD) Statement. *PLoS Medicine* 2015; in press.

\*Checklist is protected under Creative Commons Attribution ([CC BY](https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/)) license.

## ANEXO A – APROVAÇÃO DO COMITÊ DE ÉTICA


Instituto de Medicina Integral  
Prof. Fernando Figueira  
Escola de Pós-graduação em Saúde Materno Infantil  
Instituição CVM Filantropica



### DECLARAÇÃO

Declaro que o projeto de pesquisa nº **3680- 13** intitulado **“Incidência, mortalidade e sobrevida de crianças e adolescentes com diagnóstico de leucemias em Recife: estudo de base populacional”** apresentado pela pesquisadora **Mecneide Mendes Lins** foi **APROVADO** pelo Comitê de Ética em Pesquisa em Seres Humanos do Instituto de Medicina Integral Prof. Fernando Figueira – IMIP, em reunião ordinária de 14 de agosto de 2013.

Recife, 16 de agosto de 2013

  
**Dr. José Eulálio Cabral Filho**  
Coordenador do Comitê de Ética  
em Pesquisa em Seres Humanos do  
Instituto de Medicina Integral Prof. Fernando Figueira

UNIDADE PÚBLICA MUNICIPAL - Lei 3851 de 06.11.67  
UNIDADE PÚBLICA ESTADUAL - Lei 5013 de 14.08.64  
UNIDADE PÚBLICA FEDERAL - Dec. 86238 de 30.07.81  
INSCRIÇÃO MUNICIPAL: 05.897-1  
INSCRIÇÃO ESTADUAL - Isento  
CNPJ: 10.958.301/0001-29

Rua dos Coelhos, 300 Boa Vista  
Recife - PE - Brasil - CEP: 50.070-550  
PABX: (81) 2122.4100  
Fax: (81) 2122.4722 Cx. Postal 1393  
e-mail: [imip@imip.org.br](mailto:imip@imip.org.br)  
[www.imip.org.br](http://www.imip.org.br)

## ANEXO B – CARTA DE ANUENCIA DO RCBP



**PREFEITURA DO  
RECIFE  
SECRETARIA DE SAÚDE**

**CARTA DE ANUÊNCIA**

Autorizo **Mecneide Mendes Lins** pesquisadora em oncologia do Instituto Nacional do Câncer e Instituto de Medicina Integral Pro<sup>o</sup> Fernando Figueira a desenvolver pesquisa no RCBP – Registro de Câncer de Base Populacional da Secretaria de Saúde do Recife, sob o título: “Perfil clínico-epidemiológico, incidência, mortalidade e sobrevida de crianças e adolescentes com diagnóstico de leucemias em Recife: estudo de base populacional”, sendo orientada por Beatriz de Camargo e Co orientada por Júlia Melo e Fátima Militão.

Estarei ciente que me são resguardados e abaixo listados:

- O cumprimento das determinações éticas da resolução 196/1996 do Conselho Nacional de Saúde.
- A garantia de solicitar e receber esclarecimentos, antes e durante o curso da pesquisa;
- A liberdade de recusar a participar ou retirar minha anuência, em qualquer fase da pesquisa, sem penalização alguma;
- A garantia de que nenhuma das pessoas envolvidas será identificada e terá assegurado privacidade quanto aos dados envolvidos na pesquisa;
- Não haverá nenhuma despesa para a Secretaria de Saúde do Recife decorrente da participação na pesquisa.

O(s) pesquisador(es) comprometem-se a trazer para esta diretoria o relatório final da pesquisa através de cópia em *Compact Disk* (CD), uma vez que só serão autorizadas novas pesquisas se não houver pendências de devolutiva do serviço.

Tenho ciência do exposto e concordo em fornecer subsídios para a pesquisa.

Recife, 29 de novembro de 2013.

Atenciosamente,

*Juliana Siqueira*  
**Juliana Siqueira**

Gerente Geral de Formação e Avaliação de Desempenho

**Juliana Siqueira Santos**  
Gerente Geral de Formação e Avaliação  
de Desempenho / SEGTES/SS/PCR  
Matrícula nº 87.655-5

## ANEXO C – CARTA DE AUTORIZAÇÃO DO RCBP



**PREFEITURA DO  
RECIFE**  
SECRETARIA DE SAÚDE  
Secretaria Executiva de Gestão do Trabalho e Educação na Saúde  
Divisão de Educação na Saúde

CI nº. 127 / 2013 – GFES/SEGTES/SS

Recife, 29 de novembro de 2013.

Prezada Senhora,

Informamos que **Mecneide Mendes Lins**, pesquisadora em oncologia do Instituto Nacional do Câncer e Instituto de Medicina Integral Prof<sup>o</sup> Fernando Figueira, **está autorizada**, a desenvolver o projeto de pesquisa, nesse serviço, sob o título “**Perfil clínico-epidemiológico, incidência, mortalidade e sobrevida de crianças e adolescentes com diagnóstico de leucemias em Recife: estudo de base populacional**”.

Solicitamos agendamento com a pesquisadora para definição do cronograma de realização da pesquisa, considerando a disponibilidade do serviço.

Período da coleta de dados: novembro/2013 à abril/2014.

Finalização do projeto: fevereiro/2015.

Cordialmente,

**Vanessa Santiago**

Chefe de Setor de Pesquisa e Extensão

Vanessa Santiago  
Setor de Pesquisa e Extensão  
SEGTES/SS/PCR  
Matrícula nº 87.627-8

Ilm<sup>a</sup> Sr<sup>a</sup>

**Terezinha Almeida de Aquino**  
Gerente de Doenças e Agravos Não Transmissíveis