

UNIVERSIDADE FEDERAL DE SERGIPE  
CENTRO DE CIÊNCIAS BIOLÓGICAS E DA SAÚDE  
DEPARTAMENTO DE MEDICINA

NAYANNE MACIEIRA RAMOS

**EVOLUÇÃO DA SOBREVIDA DE CRIANÇAS E ADOLESCENTES  
COM LEUCEMIA LINFOBLÁSTICA AGUDA EM SERGIPE-BRASIL  
DE 1980 A 2014**

ARACAJU-SE  
2014

NAYANNE MACIEIRA RAMOS

**EVOLUÇÃO DA SOBREVIVÊNCIA DE CRIANÇAS E ADOLESCENTES  
COM LEUCEMIA LINFOBLÁSTICA AGUDA EM SERGIPE-BRASIL  
DE 1980 A 2014**

Monografia apresentada à Universidade Federal de Sergipe como requisito parcial à conclusão do curso de Medicina do Centro de Ciências Biológicas e da Saúde.

Orientadora: Prof<sup>ª</sup> Dra. Rosana Cipolotti

ARACAJU-SE  
2014

## FICHA CATALOGRÁFICA

NAYANNE MACIEIRA RAMOS

EVOLUÇÃO DA SOBREVIVÊNCIA DA LEUCEMIA LINFOBLÁSTICA AGUDA NA  
INFÂNCIA NO ESTADO DE SERGIPE NO PERÍODO DE 1980 A 2014

Monografia apresentada à Universidade  
Federal de Sergipe como requisito parcial à  
conclusão do curso de Medicina do Centro de  
Ciências Biológicas e da Saúde.

Aprovada em \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_

---

Orientadora: Prof<sup>a</sup> Dra. Rosana Cipolotti  
Universidade Federal de Sergipe

BANCA EXAMINADORA

---

Universidade Federal de Sergipe

---

Universidade Federal de Sergipe

---

Universidade Federal de Sergipe

Dedico aos meus pais, irmãos e noivo por todo o amor e companheirismo dispensados a mim. Vocês são a razão do meu viver.

À minha orientadora, Rosana Cipolotti, que me orientou com maestria na conclusão desse trabalho.

## **AGRADECIMENTOS**

Agradeço a Deus por sempre guiar e orientar os meus passos. Obrigada por nunca me abandonar, por dar-me as forças necessárias para que eu conseguisse realizar o sonho de ser médica.

Aos meus pais, Izabel e Agnaldo, por não medirem esforços para que conquistasse meus objetivos, por sempre terem acreditado em meu potencial. Dedico a vocês todas as minhas conquistas. Aos meus irmãos, Mayara e Lucas, agradeço toda a preocupação e esforços para me verem feliz.

Ao meu noivo, Caio, pelo cuidado e zelo de sempre, por sempre se preocupar em ver a minha felicidade. Obrigada por tudo!

Às melhores companhias que poderia ter ao longo desses seis anos, Anne, Jony, Loren, Marina, Mirna, Rê e Renatinha. Só tenho a agradecer pelo tamanho companheirismo que sempre dispensamos umas às outras, o cuidado e preocupação.

À minha orientadora, Rosana Cipolotti, a qual tive o orgulho e o prazer de ter como orientadora no meu trabalho de conclusão. Agradeço por ter me acolhido de última hora e por ter sido solícita, compreensiva, paciente e prestativa. O amor que tem pela pediatria é inspirador e me deu mais inspiração a seguir a área que tanto desejo, a Onco Pediatria. Obrigada!

## **LISTA DE ABREVIATURAS**

AIEOP- Associazione Italiana Ematologia Oncologia Pediatrica

AR- Alto Risco

BFM- Berlin-Frankfurt-Munster

CCG- Children's Cancer Group

COG- Children's Oncology Group

DP- Desvio Padrão

EUROCARE- European Registry-Based Study on Survival and Care of Cancer

EUA- Estados Unidos da América

FAB- Franco-Americano-Britânico

FBHC- Fundação Beneficente Hospital Cirurgia

GBTLI- Grupo Cooperativo Brasileiro para Tratamento da LLA

HUSE- Hospital de Urgências de Sergipe

INC- Instituto Nacional do Câncer

IC- Intervalo de Confiança

LLA- Leucemia Linfoblástica Aguda

LV- Leishmaniose Visceral

MS- Mato Grosso do Sul

OMS- Organização Mundial da Saúde

PTI- Púrpura Trombocitopênica Idiopática

RB- Risco Básico

RBV- Risco Básico Verdadeiro

RCBP- Registro de Câncer de Base Populacional

SEER- Surveillance Epidemiology and Results

SIOP- Sociedade Internacional de Oncologia Pediátrica

SNC- Sistema Nervoso Central

SPSS- Statistical Package for the Social Sciences

TRM- Mortalidade Relacionada ao Tratamento

SG - Sobrevida Global

SG3- Sobrevida Global em 3 anos

SG5- Sobrevida Global em 5 anos

SLE- Sobrevida Livre de Eventos

## SUMÁRIO

I REVISÃO DE LITERATURA .....	8
1 INTRODUÇÃO .....	8
2 EPIDEMIOLOGIA .....	10
3 SOBREVIDA.....	12
4 REFERÊNCIAS.....	17
II ARTIGO ORIGINAL .....	24
INTRODUÇÃO .....	27
MÉTODOS .....	27
RESULTADOS .....	28
DISCUSSÃO .....	36
CONCLUSÃO .....	37
REFERÊNCIAS.....	37

## I REVISÃO DE LITERATURA

### 1 INTRODUÇÃO

O câncer pediátrico é um evento raro que representa de 0,5% a 3% de todos os tumores em maior parte da população (REIS, SANTOS, THULER, 2007). Na infância, as neoplasias malignas geralmente afetam as células do sistema sanguíneo e os tecidos de sustentação, sendo, portanto, a leucemia a neoplasia mais comum nessa faixa etária, representando, na maioria dos países, 30% das neoplasias malignas que ocorrem neste grupo etário (MIRRA, LATORRE, VENEZIANO, 2004). O subtipo mais comum das leucemias, a leucemia linfoblástica aguda (LLA), conta com 75 a 80% de todos os casos na infância (PUI, 2012).

A LLA é, conseqüentemente, a neoplasia maligna mais comum na infância, sendo responsável por aproximadamente 25% de todos os cânceres infantis (PUI, 1995; MODY et al, 2008) que ocorrem antes dos 15 anos e 19% entre os menores de 20 anos (METZGER et al, 2003) e a mais frequente nos menores de um ano (SMITH et al, 1999; IBAGY et al, 2013).

A LLA caracteriza-se pela proliferação de células linfóides imaturas que substituem a população normal da medula óssea e nela se acumulam (KEBRIA EI, ANASTASI, LARSON, 2003). E, segundo a Organização Mundial de Saúde (OMS) pode ser classificada em LLA de precursor B, que corresponde a 80% dos casos, e LLA de precursor T, utilizando dados de imunofenotipagem para a sua distinção (JAFF, 2001). Pode ser classificada morfológicamente de acordo com os critérios do grupo cooperativo Franco-Americano-Britânico (FAB), a qual subdivide as LLAs, a partir do tamanho celular e pleomorfismo nuclear, em L1 (85% dos casos), L2 (14%) e L3 (1%), porém não define a linhagem e o grau de maturação (SILVA et al, 2004).

Embora a causa da LLA seja desconhecida, é improvável que a transformação leucêmica seja resultante de evento único, mas sim do acúmulo de múltiplos processos envolvendo interações complexas entre a susceptibilidade do hospedeiro, danos cromossômicos secundários à exposição por agentes químicos ou físicos e à possível incorporação de informações genéticas virais transmitidas às células progenitoras susceptíveis (KEBRIA EI, ANASTASI, LARSON, 2003; LEITE et al, 2007), resultando na proliferação maligna de células linfóides bloqueadas nos primeiros estágios de diferenciação (PUI, 2006).

Como possíveis fatores de risco, citam-se algumas síndromes genéticas (Down, Noonan, trissomia 9), alto peso ao nascimento (> 3,5 kg), aborto prévio, comportamento materno (uso de anti-histamínico, metronidazol, dipirona, estrogênio, consumo de álcool,

maconha e drogas alucinógenas, radiação, exposição a inseticidas e agrotóxicos) (NAUMBURG, 2002; SLATER et al, 2011; IBAGY et al, 2013), infecção por vírus, radiação ionizante, produtos químicos.

Pacientes negros com LLA são mais propensos a apresentar-se com características desfavoráveis, incluindo elevada contagem de leucócitos, maior incidência de doença com características de células T e menor incidência de citogenética favorável (POLLOCK et al, 2000; KADAN-LOTTICK et al, 2003).

Seu quadro clínico caracteriza-se por sintomas inespecíficos como letargia, inapetência, fadiga; hepatomegalia; esplenomegalia; adenomegalia; queixas músculo-esqueléticas e sinais e sintomas que representam variáveis graus de anemia (astenia, palidez cutâneo-mucosa), trombocitopenia (petéquias, epistaxe, equimose), neutropenia (febre) e infiltração dos tecidos por células leucêmicas, como o sistema nervoso central (SNC) (KEBRIAEL, ANASTASI, LARSON, 2003; LEITE et al, 2007). Com relação às alterações laboratoriais, apresenta, em sua grande maioria, anemia normocítica/normocrômica; leucocitose, neutropenia, blastos, plaquetopenia (SMITH, 2006).

Para estabelecer o diagnóstico dessa neoplasia, o exame da medula óssea (mielograma) é essencial, visto que a OMS utiliza para diagnóstico a quantidade de blastos maior ou igual a 20%, no entanto, 20% dos pacientes com leucemia aguda têm diminuição dos blastos na circulação ao diagnóstico, e a morfologia das células na leucemia no sangue periférico pode diferir da medula (PUI, 2012), além das reações citoquímicas, perfil imunofenotípico e citogenético das células leucêmicas.

A LLA faz diagnóstico diferencial com doenças infecciosas como a mononucleose infecciosa, parasitoses como leishmaniose visceral (LV) ou calazar e outras condições como a púrpura trombocitopênica idiopática (PTI), anemia aplásica e doenças reumáticas como lúpus eritematoso sistêmico, assim como algumas neoplasias malignas a exemplo dos linfomas de Hodgkin e não-Hodgkin.

O tratamento da LLA é longo e dura de dois a três anos. Os protocolos modernos de esquema terapêutico são constituídos de cinco grandes fases: indução da remissão, intensificação-consolidação, reindução, prevenção da leucemia no SNC e continuação ou manutenção da remissão, sendo a fase intensificação-consolidação indicada para erradicar as células leucêmicas residuais, creditando-se a essa fase a melhora dos resultados (PEDROSA, LINS, 2002).

O risco com relação ao tratamento dependerá de fatores como idade (< 1 ano e > 9 anos), contagem de leucócitos > 50000 e imunofenótipo T. A presença de um desses fatores

caracteriza um alto risco. O Protocolo de 93 do Grupo Cooperativo Brasileiro para Tratamento da LLA (GBTLI-93) estratifica seus pacientes em risco básico verdadeiro (RBV), risco básico (RB) e alto risco (AR) avaliando os fatores prognósticos de gravidade: idade ao diagnóstico, número inicial de leucócitos, presença de massa em mediastino, infiltração do SNC, hepatomegalia (> 5 cm), esplenomegalia (> 5 cm) e imunofenotipagem. É importante lembrar que os blastos hiperplóides têm prognósticos favoráveis, ao contrário dos pseudoplóides, os quais, em geral, apresentam má evolução. As translocações t(9;22), t(4;11) e t(1;19) estão associadas a mau prognóstico tanto em adultos como em crianças (SILVA et al, 2004).

## 2 EPIDEMIOLOGIA

A LLA é o tipo mais comum de câncer infantil, constituindo cerca de um terço de todas as neoplasias malignas da criança (GURNEY et al, 1995; PEDROSA, LINS, 2002) e 75 a 80% de todas as leucemias (PUI, 2012).

A incidência da LLA na criança e adolescente é muito variável ao redor do mundo, variando entre 10 a 15 casos por 100.000 crianças na faixa etária de 0 a 15 anos, com um pico de incidência na faixa etária entre 2-5 anos de idade (SOUZA, 2013), correspondendo a 25% de todos os cânceres em crianças brancas nessa faixa etária (MAUER, 1995). Cerca de 4.900 crianças são diagnosticadas com LLA a cada ano nos Estados Unidos da América (EUA), com uma incidência de 3 a 4 casos por 100.000 crianças brancas ou 29,2 por milhão, incluindo as crianças negras e asiáticas (SOUZA, 2013). Sendo que nos EUA a LLA é mais comum entre brancos do que negros e a incidência na população hispânica parece ser um pouco maior do que em crianças caucasianas (POLLOCK et al, 2000; KADAN-LOTTICK et al, 2003; SOUZA, 2013). É, também, mais comum em caucasianos quando comparada a afro-americanos com uma relação de 1,5/100.000 na população branca e 0,8/100.000 na população negra. Existe uma maior frequência em países industrializados e em áreas urbanas, com um discreto predomínio no sexo masculino na proporção de 1,3:1 (FARHI, ROSENTHAL, 2000; LEITE et al, 2007).

A taxa de incidência anual (por milhão de população) para LLA é de 39,9 (HORNER et al, 2009). Internacionalmente, as taxas de incidência anual de LLA na infância aumentaram de 9 para 47 por milhão para homens e de 7 para 43 por milhão para mulheres (PUI, 2012). Enquanto o Registro de Câncer de Base Populacional (RCBP) de Campo Grande demonstra uma incidência 44,74 por milhão para sexo feminino e de 25,54 por milhão para sexo

masculino do 0 aos 19 anos no período de 2000 a 2003 (SOUZA, 2013). E no município de São Paulo, em 1969, a proporção era de 30,1% e 20,6%, respectivamente, para o sexo masculino e para o feminino, havendo apenas mudanças para as meninas em 1997/8 (respectivamente, 31,2% e 29,7%) (MIRRA, LATORRE, VENEZIANO, 2004).

Apresenta incidência mais alta nos EUA (entre crianças brancas), Austrália, Costa Rica, e Alemanha; intermediária na maioria dos países europeus e; baixa na Índia e entre crianças negras nos EUA (PUI, 2012), o que mostra que países mais ricos tendem a ter as taxas de incidência mais elevadas (RADAELLI et al, 2005; HOWARD et al, 2008; SCHRAPPE, STANULLA, 2010).

Apesar de observarmos um aumento na incidência, as taxas de mortalidade por leucemias em crianças e adolescentes tem apresentado redução desde a década de 1960, principalmente nos países desenvolvidos. Silva et al observaram, em 2013, em seu estudo uma redução na mortalidade por leucemia em menores de 20 anos, que variou de acordo com os grupos etários, mostrando uma concordância com estudos realizados nos Estados Unidos, Japão, Canadá, Itália, Nova Zelândia e Colômbia.

Nos EUA, a taxa de mortalidade declinou cerca de 50% entre os anos de 1975 e 1995, com uma diminuição estatisticamente significativa de 3,4% ao ano, observada em ambos os sexos e em diferentes faixas etárias (RIES et al, 1999). Segundo estatísticas do *Surveillance Epidemiology and Results* (SEER), sua taxa de mortalidade de 0-19 anos, no período de 1975-2005, foi de 0,4/100000 habitantes, sendo que 0,5 para o sexo masculino e 0,3 para o sexo feminino (HORNER et al, 2009). Semelhantemente, no Rio de Janeiro, a redução foi de 42,5% (taxa de 31,55 por milhão em menores de 15 anos de 1980 a 1982, e taxa de 18,14 por milhão de 2004 a 2006) (COUTO, 2010).

Um dos grandes responsáveis pela taxa de mortalidade de LLA nos países de baixa renda, cerca de 11% a 21%, é a mortalidade relacionada ao tratamento (TRM), enquanto que, nos de alta renda, responde por taxas de 1% a 3% (GUPTA et al, 2011). Em El Salvador, por exemplo, a TRM é responsável por 12,5% das mortes de crianças com LLA (GRAVIDIA et al, 2012). Infecção é a causa mais comum de TRM e 12,3% dos episódios de neutropenia febril resultaram em morte (GUPTA et al, 2011).

Com relação aos resultados do tratamento da LLA na infância, sua chance de cura tem aumentado e aproxima-se de 80%, como consequência da melhora no diagnóstico, da identificação de fatores prognósticos e da utilização de tratamentos adaptados ao grupo de risco de cada paciente (VILA et al, 2005; LEITE et al, 2007), sendo considerado uma das verdadeiras histórias de sucesso de oncologia clínica (REDAELLI et al, 2005; CONTER et al,

2010; MÖRICKE et al, 2010; GAYNON et al, 2010; ESCHERICH et al, 2010; SCHRAPPE, STANULLA, 2010). Na Europa, por exemplo, as proporções de jovens europeus diagnosticados nos primeiros anos do novo milênio curados de LLA, foram 58%, 90%, 86%, 77%, 51% e 48%, respectivamente, para os grupos etários com menos de 1, 1-4, 5-9, 10-14, 15-19 e 20-24 anos (GATTA et al, 2013).

No entanto, essa elevada taxa de cura ocorre nos países ricos em recursos (SCHRAPPE et al, 2000; PUI et al, 2004; PUI, EVANS, 2006). Só que 80-85% dos casos de LLA na infância ocorrem em países em desenvolvimento (GAO, LU, WANG, 2006), os quais apresentam uma taxa de cura ainda menor, em torno de 40-50%, devido à pobreza de recurso e a um sistema de saúde inferior (BONILLA et al, 2000; HOWARD et al, 2004; GAO, LU, WANG, 2006; TANG et al, 2008). Uma importante causa para essa disparidade na taxa de cura, também, é o abandono do tratamento, graças à limitação da educação, renda e acesso a centros médicos nos países em desenvolvimento. Honduras, por exemplo, sua unidade de câncer pediátrico está distante das áreas populacionais densas, o que levou o abandono do tratamento a ser a principal causa de falha do tratamento (METZGER et al, 2003).

Acredita-se que o desenvolvimento de combinações terapêuticas, utilizando diversas drogas citotóxicas com ou sem transplante de células-tronco, seja o principal responsável pelo aumento do percentual de cura da criança portadora de LLA (BRENNER, PINKEL, 1999). Essa acentuada melhora nos resultados tem produzido um aumento na população de sobreviventes. Anualmente cerca de 1.500 crianças com LLA, nos EUA, estão sendo curadas. É estimado que atualmente um em cada 1.000 adultos jovens, com menos de 20 anos de idade, seja um sobrevivente do câncer (PEDROSA, LINS, 2002).

### 3 SOBREVIDA

As taxas de sobrevida são indicadores importantes para o conhecimento da qualidade dos cuidados oferecidos à criança com câncer. A LLA tem apresentado uma melhora na curva de sobrevida, principalmente nos países desenvolvidos, apesar de uma alta taxa de morbidade e mortalidade nos seus sobreviventes (MODY et al, 2008). Desde 1960, a taxa de cura da LLA em crianças melhorou dramaticamente de menos de 30% para uma estimativa atual de sobrevida global em cinco anos (SG5) de 80% para 86%. (RIES, 2001; BRENNER et al, 2001; MODY et al, 2008)

Enquanto que a SG5 nos maiores de um ano pode chegar a 90%, em menores de um ano, apesar de toda abordagem terapêutica, a sobrevida global (SG) continua sendo pobre. O

grupo *Interfant-99* apresentou sobrevida de 47%, a *Associazione Italiana Ematologia Oncologia Pediatrica* (AIEOP 91-95) de 45%, *Berlin-Frankfurt-Munster* (BFM) de 43%, *Children's Cancer Group* (CCG) 1953 de 42%, e o grupo de Taiwan chegou a 18% (BONDI et al, 2006; HILDEN et al, 2006; PIETERS et al, 2007; CHEN et al, 2010; IBAGY et al, 2013).

Na Tailândia, a SG5 era de 64,9%, mas apresentou uma melhoria para 73% após 2006, devido à implementação do protocolo nacional no programa de gestão da doença por Organização Nacional de Segurança Sanitária, no qual eram obrigatórios estratificação de risco e monitoramento de diagnóstico e tratamento da leucemia usando citometria de fluxo (SEKSARN, 2011; WIANGNON ET AL, 2011).

O estudo *European Registry-Based Study on Survival and Care of Cancer* (EUROCARE) mostrou que a SG5 para LLA em crianças e adultos jovens europeus melhorou significativamente a partir de 1995 e 2002, apesar da sobrevida ser mais pobre em adolescentes e adultos jovens do que crianças (COEBERGH et al, 2006; GATTA et al, 2009; BRANDWEIN, 2011), como podemos comprovar com as taxas de sobrevida em 5 anos de 59%, 92%, 89%, 81%, 55% e 50% para os respectivos grupos etários menores de 1, 1-4, 5-9, 10-14, 15-19, 20-24 anos, respectivamente. A SG em 9 anos aumentou de 66% em 1982-1984 para 81% em 1994-1996, e, em 15 anos aumentou de 64% em 1982-84 para 73% em 1988-1990 (GATTA et al, 2013).

O Programa SEER do Instituto Nacional do Câncer (INC) dos EUA mostrou um aumento na SG5 para pacientes norte-americanos com LLA com idade inferior a 15 anos de 80,2% para 87,5% entre 1990-1994 e 2000-2004 (PULTE, GONDOS, BRENNER, 2008; HUNGER ET AL, 2012) e de 41% em 1980-1984 para 61,1% em 2000-2004 para os adolescentes de 15 a 19 anos (PULTE, GONDOS, BRENNER, 2009; HUNGER et al, 2012).

Um ensaio clínico do *Children's Oncology Group* (COG) documentou melhoras progressivas na sobrevida das crianças com LLA que fazem parte do grupo entre 1990-1994 e 2000-2005. A SG5 aumentou de 83,7% para 90,4% durante este tempo, que foi explicada principalmente por uma diminuição de aproximadamente 44% no risco de morte após progressão/recaída da doença (HUNGER et al, 2012). Mostrou, também, taxas de SG5 mais elevadas do que as estimadas pelo SEER para crianças menores de 15 anos e os adolescentes entre 15 e 19 anos americanos. Enquanto o SEER encontrou sobrevida de 87,5% para os menores de 15 anos e de 61,1% para os de 15 a 19 anos no período de 2000-2004, o COG apresentou taxas de sobrevida de 91,4% e 74,5% para os menores de 15 anos e os entre 15 e 19 anos, respectivamente, em 2000-2005 (HUNGER et al, 2012).

O GBTLI surgiu em 1980 e criou um protocolo de tratamento que no decorrer dos seus estudos foi apresentando uma melhora na sobrevida (BRANDALISE et al, 1993; SOUZA, 2013). Um estudo em Pernambuco usou o protocolo de tratamento do GBTLI-93 e mostrou uma SG em oito anos de 73% para os menores de 10 anos e de 49% para os de faixa etária superior e curva de SG de 62,5% após oito anos de seguimento, apresentando semelhança com as taxas de sobrevida do GBTLI-93. Demonstrou, também, uma diferença na SG de acordo com o grupo de risco. O grupo RBV teve uma sobrevida de 74%, o RB, de 86% e o AR, de 54% (LEITE et al, 2007). Enquanto a China apresentou taxas de SG5 de 57,69% para todos os pacientes, 66,16% para os pacientes de baixo risco, e 46,20% para os pacientes de alto risco, respectivamente (GAO, LU, WANG, 2006).

Estudos que usaram os protocolos do grupo BFM versões 90 e 95 (BFM 90 e 95), como o do Rio Grande do Sul e o da Argentina (este realizou pequenas alterações no BFM 90), mostraram uma SG de 57% e sobrevida livre de eventos (SLE) de 50,8% em cinco anos (LAKS et al, 2003) e uma taxa de SLE de 64%, respectivamente (SACKMANN et al, 1999). Já o protocolo italiano AIEOP indica uma SG e a SLE em 10 anos de 74,7% e 62,8%, respectivamente (PAOLUCCI et al, 2001), o Instituto de Câncer Dana-Farber, uma SLE em cinco anos de 83% (SILVERMAN et al, 2001) e os protocolos de Hong Kong 93 e 97 (HKALL 93 e 97), SG em quatro anos de 81,8% e 86,5% respectivamente, com SLE de 65% e 79%. (LI et al, 2006; LEITE et al, 2007)

Em El Salvador, a sobrevida de crianças com LLA melhorou sensivelmente de 5% para 50% (BONILLA et al, 2000; PEDROSA, LINS, 2002) assim como no Brasil em instituições especializadas. Em São Paulo, no Hospital do Câncer, a SG5 passou de 13% entre 1975 e 1979 para 55% de 1995 a 1999 (DE CAMARGO, 2003). Já em Recife, a SG5 foi de 32%, durante o período de 1980 a 1989, para 63% entre 1997 a 2002 (HOWARD et al, 2004). No Mato Grosso do Sul a SG após o 1º ano de seguimento foi de 81,0%, após 5 anos 62,6% e após 12 anos 61,5% e a SLE após o 1º ano de seguimento acumulados foi de 78,8%, 58,7% após 5 anos e 60,3% após 12 anos (SOUZA, 2013).

Com relação ao subtipo da LLA, células B ou T, Dores et al, em 2012, mostraram, para os pacientes diagnosticados entre 1 a 19 anos, uma sobrevida significativamente maior para os com LLA de precursor B do que para os de precursor T.

Comparando-se as sobrevidas dos países ricos em recursos com os pobres em recursos, comprovam-se taxas de sobrevida sempre menores nesses últimos, por causa de altas taxas de recaída, abandono do tratamento e mortalidade relacionada com o tratamento (GAVIDIA et al, 2012). Verifica-se que os principais problemas sofridos pelas unidades de oncologia

pediátrica dos países em desenvolvimentos são consequência da pobreza e dos baixos padrões educacionais. A falta de educação parental e pouca consciência dos problemas de saúde atrasam a busca de ajuda médica. Além disso, o conhecimento limitado e reconhecimento tardio pelos prestadores de cuidados de saúde nas áreas rurais podem atrasar o encaminhamento para centros especializados. Consequentemente, as crianças têm um estágio mais avançado de câncer no momento do diagnóstico. Em 2006, Mostert et al mostraram em seu estudo que a recusa ou o abandono da terapia da LLA na infância foi a principal razão para o fracasso do tratamento em Yogyakarta, na Indonésia. As diferenças nas taxas de evasão entre os pacientes pobres e ricos e entre filhos de pais com baixa, média ou alta escolaridade foram considerável e estatisticamente significativa.

Muitos estudos apontam uma melhora significativa na SG, apesar de continuar com uma sobrevida baixa nos adolescentes. Estes apresentam um prognóstico pior em comparação com os mais jovens, acredita-se que devido ao aumento da prevalência de leucemia de alto risco e mais pobres tolerância e adesão à terapia (PUI, ROBISON, LOOK, 2008; PUI et al, 2010). E, deve-se o aumento na sobrevida em crianças com LLA à melhoria da terapia de suporte, incluindo o pronto reconhecimento e controle de infecção, hemorragia e síndrome de lise tumoral (GATTA et al, 2013).

Apesar de observarmos um aumento na incidência em todo o mundo, as taxas de mortalidade por leucemias em crianças e adolescentes tem apresentado redução desde meados da década 60, principalmente nos países desenvolvidos. Os países subdesenvolvidos, devido à pobreza de recurso e a um sistema de saúde inferior, ainda têm apresentado altos índices de mortalidade, apesar de uma gradativa redução, intimamente relacionados ao tratamento, sendo a infecção a causa mais comum.

Outrossim, uma importante causa para essa disparidade na taxa de cura, também, é o abandono do tratamento, graças à limitação da educação, renda e acesso a centros médicos nos países em desenvolvimento.

Ainda que com taxas de sobrevida relativamente baixas a depender do grupo etário e do desenvolvimento do país, a sobrevida da LLA apresentou importante aumento. Para que a sobrevida apresente ainda um aumento mais significativo é necessário que todos os estados possuam unidades especializadas.

Unidades especializadas são de extrema importância para a melhora da sobrevida, principalmente em localidades de baixa renda, nas quais é onde se percebem altas taxas de recaída, abandono do tratamento e mortalidade relacionada com o tratamento, consequências

da pobreza e dos baixos padrões educacionais e, ainda, onde as crianças têm um estágio mais avançado de câncer no momento do diagnóstico.

## 4 REFERÊNCIAS

BIONDI A; RIZZARI C; VALSECCHI MG. *et al.* Role of treatment intensification in infants with acute lymphoblastic leukemia: results of two consecutive AIEOP studies. **Haematologica**, v.91, p.534-7, 2006.

BONILLA M; MORENO N; MARINA N. *et al.* Acute lymphoblastic leukemia in a developing country: Preliminary results of a nonrandomized clinical trial in El Salvador. **J Pediatr Hematol Oncol**, v.22, p.495-501, 2000.

BRANDALISE S; ODONE V; PEREIRA W. *et al.* Treatment results of three consecutive Brazilian cooperative childhood ALL protocols: GBTLI-80, GCBTLI-82 and -85. ALL Brazilian Group. **Leukemia**, v.7, Suppl 2, S142-5, 1993.

BRANDWEIN JM. Treatment of Acute Lymphoblastic Leukemia in Adolescents and Young Adults. **Curr Oncol Rep**, v.13, n.5, p.371-8, 2011.

BRENNER H; KAATSCH P; BURKHARDT-HAMMER T. *et al.* Long-term survival of children with leukemia achieved by the end of the second millennium. **Cancer**, v.92, p.1977-83, 2001.

BRENNER MK; PINKEL D. Cure of leukemia. **Semin Hematol**, v.36, p.73-83, 1999.

BRUNNING RD. *et al.* Precursor B- and T- neoplasms. In: Jaffe ES. *et al*, editor. **WHO Classification of Tumours Pathology and Genetics of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues**. Lyon: IARC Press, 2001, p.109-18.

CHEN SH; YANG CP; HUNG IJ. *et al.* Clinical features, molecular diagnosis, and treatment outcome of infants with leukemia in Taiwan. **Pediatr Blood Cancer**, v.55, p.1264-71, 2010.

CHESELLES JM; BAILEY C; RICHARDS SM. Intensification of treatment and survival in all children with lymphoblastic leukemia: results of UK Medical Research Council trial UKALL X. Medical Research Council Working Party on Childhood Leukemia [see comments]. **Lancet**, v.345, p.143-8, 1995.

COEBERGH JW; REEDIJK AM; DE VRIES E. *et al.* Leukaemia incidence and survival in children and adolescents in Europe 1978-1997. Report from the Automated Childhood Cancer Information System project. **Eur J Cancer**, v.42, n.13, p.2019-36, 2006.

CONTER V; ARICO M; BASSO G. *et al.* Long-term results of the Italian Association of Pediatric Hematology and Oncology (AIEOP) Studies 82, 87, 88, 91 and 95 for childhood acute lymphoblastic leukemia. **Leukemia**, v.24, p.255-64, 2010.

COUTO AC; FERREIRA JD; KOIFMAN RJ. *et al.* Trends in childhood leukemia mortality over a 25-year period. **J Pediatr**, Rio de Janeiro, v.86, n.5, p. 405-10, 2010.

DE CAMARGO B. **Sobrevida e mortalidade da criança e adolescente com câncer: 25 anos de experiência em uma instituição brasileira.** São Paulo, 2003. Tese de Livre Docência - Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo.

DORES GM; DEVESA SS; CURTIS RE. *et al.* Acute leukemia incidence and patient survival among children and adults in the United States, 2001-2007. **Blood**, v.119, n.1, p.34-43, 2012.

ESCHERICH G; HORSTMANN MA; ZIMMERMANN M; JANKA-SCHAUB GE. Cooperative study group for childhood acute lymphoblastic leukaemia (COALL): long-term results of trials 82, 85, 89, 92 and 97. **Leukemia**, v.24, p.298-308, 2010.

FARHI DC; ROSENTHAL NS. Acute lymphoblastic leukemia. **Clin Lab Med**, v.20, p.17-28, 2000.

GAO YJ; LU FJ; WANG HS. Treating Childhood Acute Lymphoblastic Leukemia in a Developing Country 1998-2003: The Experience of a Single Children's Hospital in China. **J Pediatr Hematol Oncol**, v.28, p.798-802, 2006.

GAO YJ; LU FJ; WANG HS. Treating childhood acute lymphoblastic leukemia in a developing country 1998-2003: The experience of a single children's hospital in China. **J Pediatr Hematol Oncol**, v.28, p.798-202, 2006.

GATTA G; ROSSI S; FOSCHI R. *et al.* Survival and cure trends for European children, adolescents and young adults diagnosed with acute lymphoblastic leukemia from 1982 to 2002. **Haematologica**, v.98, n.5, p.744-52, 2014.

GATTA G; ZIGON G; CAPOCACCIA R. *et al.* Survival of European children and young adults with cancer diagnosed 1995-2002. **Eur J Cancer**, v.45, n.6, p.992-1005, 2009.

GAVIDIA R; FUENTES SL; VASQUEZ R. *et al.* Low Socioeconomic Status Is Associated with Prolonged Times to Assessment and Treatment, Sepsis and Infectious Death in Pediatric Fever in El Salvador. **PLoS ONE**, v.7, n.8, e43639. doi:10.1371/journal.pone.0043639, 2012.

GAYNON PS; ANGIOLILLO AL; CARROLL WL. *et al.* Long-term results of the children's cancer group studies for childhood acute lymphoblastic leukemia 1983-2002: a Children's Oncology Group Report. **Leukemia**, v.24, p.285-97, 2010.

GUPTA S; ANTILLON FA; BONILLA M. *et al.* Treatment-Related Mortality in Children With Acute Lymphoblastic Leukemia in Central America. **Cancer**, v. 117, p.4788-95, 2011.

GUPTA S; BONILLA M; GAMERO M. *et al.* Microbiology and mortality of pediatric febrile neutropenia in El Salvador. **J Pediatr Hematol Oncol**, v.33, p.276–80, 2011.

GURNEY JG; SEVERSON RK; DAVIS S; ROBISON LL. Incidence of cancer in children in the United States. Sex- race, and 1-year age-specific rates by histologic type. **Cancer**, v.75, p.2186-95, 1995.

HILDEN JM; DINNDORF PA; MEERBAUM SO. *et al.* Analysis of prognostic factors of acute lymphoblastic leukemia in infants: report on CCG 1953 from the Children's Oncology Group. **Blood**, v.108, p.441-51, 2006.

HORNER MJ; RIES LA; KRAPCHO M. *et al.* **SEER Cancer Statistics Review; 1975-2006**. Bethesda, MD: National Cancer Institute, 2009. Disponível em: <[http://seer.cancer.gov/csr/1975\\_2006/](http://seer.cancer.gov/csr/1975_2006/)>. Acesso em: 26 fev. 2014.

HOWARD SC; METZGER ML; WILIMAS JA; QUINTANA Y. *et al.* Childhood cancer epidemiology in low-income countries. **Cancer**, v.112, p.461-72, 2008.

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**, v. 291, p.2471-75, 2004.

HUNGER SP; LU X; DEVIDAS M. *et al.* Improved Survival for Children and Adolescents With Acute Lymphoblastic Leukemia Between 1990 and 2005: A Report From the Children's Oncology Group. **J Clin Oncol**, v.30, p.1663-69, 2012.

IBAGY A; SILVA DB; SEIBEN J. *et al.* Acute lymphoblastic leukemia in infants: 20 years of experience. **J Pediatr**, Rio de Janeiro, v.89, p.64-9, 2012.

KADAN-LOTTICK NS; NESS KK; BHATIA S. *et al.* Survival variability by race and ethnicity in childhood acute lymphoblastic leukemia. **JAMA**, v.290, p.2008– 14, 2003.

KEBRIAIEI P; ANASTASI J; LARSON; RA. Acute lymphoblastic leukemia: diagnosis and classification. **Best Pract Res Clin Haematol**, v.15, p.597-621, 2003.

LEITE EP; MUNIZ MTC; AZEVEDO ACAC. *et al.* Fatores prognósticos em crianças e adolescentes com Leucemia Linfóide Aguda. **Rev Bras Saúde Matern Infant**, Recife, v.7, n.4, p.413-421, 2007.

LI CR; CHIK KW; HA SY. *et al.* Improved outcome of acute lymphoblastic leukaemia treated by delayed intensification in Hong Kong children: HKALL 97 study. **Hong Kong Med J**, v.12, p.33-9, 2006.

MAUER AM. Acute lymphocytic leukemia. *In*: Beutler E, Lichtman MA, Coller, MB. Williams. **Hematology**. New York: McGraw-Hill; 1995. p.1004-16.

METZGER ML; HOWARD SC; FU LC. *et al.* Outcome of childhood acute lymphoblastic leukaemia in resource poor countries. **Lancet**, v.362, p.706-08, 2003.

MIRRA AP; LATORRE MRDO; VENEZIANO DB. **Incidência, mortalidade e sobrevida do câncer na infância no município de São Paulo**. São Paulo: Registro de Câncer de São Paulo; 2004.

MODY R; LI S; DOVER D *et al.* Twenty-five-year follow-up among survivors of childhood acute lymphoblastic leukemia: a report from the Childhood Cancer Survivor Study. **Blood**, v.111, n.12, p.5515-23, 2008.

MÖRICKE A; ZIMMERMANN M; REITER A. *et al.* Long-term results of five consecutive trials in childhood acute lymphoblastic leukemia performed by the ALL-BFM study group from 1981 to 2000. **Leukemia**, v.24, n.2, p.265-84, 2010.

MOSTERT S; SITARESMI MN; GUNDY CM. *et al.* Influence of socioeconomic status on childhood acute lymphoblastic leukemia treatment in Indonesia. **Pediatrics**, v.118, n.6, p.1600-6, 2006.

NAUMBURG E. **Perinatal risk factors for childhood leukemia**. Acta Universitatis Upsaliensis. Comprehensive Summaries of Uppsala Dissertations from the Faculty of Medicine 1111. Uppsala: Eklundshofs Grafiska; 2002. p. 44.

PAOLUCCI G; VECCHI V; FAVRE C. *et al.* Treatment of childhood acute lymphoblastic leukemia. Long-term results of the AIEOP-ALL 87 study. **Haematology**, v.86, p.478-84, 2001.

PEDROSA F; LINS MM. Leucemia linfoide aguda: uma doença curável. **Rev Bras Saúde Mater Infant**, v.2, n.1, p.63-8, 2002.

PIETERS R; SCHRAPPE M; DE LORENZO P. *et al.* A treatment protocol for infants younger than 1 year with acute lymphoblastic leukaemia (Interfant-99): an observational study and a multicentre randomised trial. **Lancet**, v.370, p.240-50, 2007.

POLLOCK BH; DEBAUN MR; CAMITTA BM. *et al.* Racial differences in the survival of childhood B-precursor acute lymphoblastic leukemia: a Pediatric Oncology Group Study. **J Clin Oncol**, v.18, p.813-23, 2000.

PUI CH. **Childhood Leukemias**. 3rd ed. Cambridge: Cambridge University Press; 2012, 880p.

PUI CH. Childhood leukemias. **N Engl J Med**, v.332, p1618-30, 1995.

PUI CH; EVANS WE. Treatment of acute lymphoblastic leukemia. **N Engl J Med**, v. 354, p.166-78, 2006.

PUI CH; PEI D; CAMPANA D. *et al.* Improved Prognosis for Older Adolescents With Acute Lymphoblastic Leukemia. **J Clin Oncol**, v.29, p.386-91, 2010.

PUI CH; ROBISON LL; LOOK AT: Acute lymphoblastic leukemia. **Lancet**, v.371, p.1030-43, 2008.

PUI CH; SANDLUND JT; PEI D. *et al.* Improved outcome for children with acute lymphoblastic leukemia: Results of Total Therapy Study XIII B at St Jude Children's Research Hospital. **Blood**, v.104, p.2690-96, 2004.

PULTE D; GONDOS A; BRENNER H. Improvement in survival in younger patients with acute lymphoblastic leukemia from the 1980s to the early 21st century. **Blood**, v.113, p.1408-11, 2009.

PULTE D; GONDOS A; BRENNER H. Trends in 5-and 10-year survival after diagnosis with childhood hematologic malignancies in the United States, 1990-2004. **J Natl Cancer Inst**, v.100, p.1301-09, 2008.

REDAELLI A; LASKIN BL; STEPHENS JM. *et al.* A systematic literature review of the clinical and epidemiological burden of acute lymphoblastic leukaemia (ALL). **Eur J Cancer Care**, Inglaterra, v.14, p.53-62, 2005

REIS RS; SANTOS MO; THULER LCS. Incidência de tumores pediátricos no Brasil. **Rev Bras Cancerol**, v.53, n.1, p.5-15, 2007.

RIES LA; SMITH MA; GURNEY J. *et al.* **Cancer incidence and survival among children and adolescents: United States SEER Program 1975-1995**. National Cancer Institute, SEER Program. NIH Pub. No. 99-4649. Bethesda, MD, 1999. Disponível em: <<http://seer.cancer.gov/archive/publications/childhood/childhood-monograph.pdf>>. Acesso em: 15 mar. 2014.

RIES LAG; EISNER MP; KOSARY CL. *et al.* **SEER cancer statistics review, 1973-1998**. Bethesda, MD: National Cancer Institute; 2001. Disponível em: <[http://seer.cancer.gov/archive/csr/1973\\_1998/](http://seer.cancer.gov/archive/csr/1973_1998/)>. Acesso em: 02 mar. 2014.

SACKMANN-MURIEL F; FELICE MS; ZUBIZARRETA PA. *et al.* Treatment results in childhood acute lymphoblastic leukemia with a modified ALL- BFM 90 protocol: lack of improvement in high-risk group. **Leuk Res**, v.23, p.331-40, 1999.

SCHRAPPE M; REITER A; LUDWIG WD. *et al.* Improved outcome in childhood acute lymphoblastic leukemia despite reduced use of anthracyclines and cranial radiotherapy: Results of trial ALL-BFM 90. German-Austrian-Swiss ALL-BFM Study Group. **Blood**, v.95, p.3310-22, 2000.

SCHRAPPE M; STANULLA M. **Current Treatment Approaches in Childhood Acute Lymphoblastic Leukemia**. SIOP Education Book, p.25-38, 2010. Disponível em: <[https://www.cure4kids.org/private/courses\\_documents/m\\_382/Current-Treatment-Child-ALL.pdf](https://www.cure4kids.org/private/courses_documents/m_382/Current-Treatment-Child-ALL.pdf)> Acesso em: acessado 20 jan. 2014.

SEKSARN P. **Outcome of childhood leukemia, ThaiPOG study**. St. Jude-VIVA forum in pediatric oncology, Singapore, 2011.

SILVA DS; MATTOS IE; TEIXEIRA LR. Tendência de Mortalidade por Leucemias e Linfomas em Menores de 20 Anos, Brasil. **Rev Bras Cancerol**, v.59, n.2, p.165-73, 2013.

SILVA IZ; BOM APKP; PARISE GA. *et al.* Expressão dos marcadores mielóides e prognóstico das leucemias linfóides agudas. **Pediatria**, São Paulo, v.26, n.2, p.97-103, 2004.

SILVERMAN LB; GELBER RD; DALTON VK. *et al.* Improved outcome for children with acute lymphoblastic leukemia: results of Dana-Farber Consortium Protocol 91-01. **Blood**. v.97, p.1211-8, 2001.

SLATER ME; LINABERY AM; SPECTOR LG. *et al.* Maternal exposure to household chemicals and risk of infant leukemia: a report from the Children's Oncology Group. **Cancer Causes Control**, v.22, p.1197-204, 2011.

SMITH MA; GLOECKLER RIES LA; GURNEY JG; ROSS JA. **Leukemia SEER Pediatric Monograph**. Vol 1999. Bethesda, Md: National Cancer Institute; 1999. Disponível em: <<http://www.seer.cancer.gov/publications/childhood/leukemia.pdf>>. Acesso: 15 mar. 2014.

SMITH OP HIM. Clinical features and treatment of lymphoblastic leukemia. In: Arceci RJ HISO, editor. **Pediatric Hematology**. Massachusetts: Blackwell Publishing, 2006, p.450-81.

SOUZA, MS. **Estudo Epidemiológico dos Casos de Leucemia Linfóide Aguda nas Crianças e Adolescentes Tratados no Centro de Tratamento Onco Hematológico Infantil – CETOHI, do Hospital Regional de Mato Grosso do Sul**. Mato Grosso do Sul, 2013. 90p. Tese de Mestrado - Universidade Federal do Mato Grosso do Sul.

TANG Y; XU X; SONG H. *et al.* Long-Term Outcome of Childhood Acute Lymphoblastic Leukemia Treated in China. **Pediatr Blood Cancer**, v.51, p.380–6, 2008.

VILA PB; GARCIA CP; RIERA MS. *et al.* Leucemia mínima residual: nuevo concepto de remisión completa. **An Pediatr**, Barcelona, v.63, p.390-5, 2005.

WIANGNON S; VEERAKUL G; NUCHPRAYOON I. *et al.* Childhood Cancer Incidence and Survival 2003-2005, Thailand: Study from the Thai Pediatric Oncology Group. **Asian Pac J Cancer Prev**, v.12, p.2215-20, 2011.

**II ARTIGO ORIGINAL**

**Revista Brasileira de Hematologia e Hemoterapia**

**Trabalhos Originais**

**EVOLUÇÃO DA SOBREVIVÊNCIA DE CRIANÇAS E ADOLESCENTES  
COM LEUCEMIA LINFOBLÁSTICA AGUDA EM SERGIPE-BRASIL  
DE 1980 A 2014**

**EVOLUTION OF ACUTE LYMPHOBLASTIC LEUKEMIA SURVIVAL  
IN CHILDREN AND ADOLESCENTS IN SERGIPE-BRAZIL FROM  
1980 TO 2014**

Autores: Nyanne Macieira Ramos <sup>1</sup>, Rosana Cipolotti <sup>2</sup>

Hospital Universitário, Universidade Federal de Sergipe (UFS)

1. Graduanda em Medicina, UFS
2. Médica Hematologista Pediátrica, Doutora em Medicina, professora associada do Departamento de Medicina, UFS

Endereço para correspondência: [naymacieira@hotmail.com](mailto:naymacieira@hotmail.com)

Nyanne Macieira Ramos

Rua Tenente Wendel Quaranta, nº 1315, apt 201, bairro Suissa, CEP: 49052-260, Aracaju-SE

Telefone: (79) 9961-4964

## RESUMO

**Objetivos:** Avaliar a sobrevida das crianças de zero a 19 anos diagnosticadas com leucemia linfoblástica aguda (LLA) no período de 1980 a 2014 no estado de Sergipe. **Métodos:** Utilizaram-se dois bancos de dados previamente existentes, nos quais foram incluídos pacientes admitidos em duas unidades hospitalares – Hospital de Urgências de Sergipe e Fundação Beneficente Hospital de Cirurgia – no estado de Sergipe, com o diagnóstico de LLA e idade de zero a 19 anos no período de 1980 a 2014. A análise estatística foi feita através do programa Epi info e a sobrevida foi avaliada através do método de Kaplan-Meier, pelo programa SPSS versão 22.0. **Resultados:** Foram admitidos 376 crianças e adolescentes com LLA entre 1980 e 2014. A sobrevida global estimada em cinco anos foi de 45%. As taxas de sobrevidas aumentaram progressivamente de 18,5% no período de 1980-1989 para 40%, de 1990-1999, para 56%, de 2000-2009, e para 58%, de 2010-2014. O gênero masculino, as crianças entre um e nove anos e o grupo de baixo risco para recaída apresentaram melhores taxas de sobrevida. **Conclusão:** A sobrevida da LLA no estado de Sergipe, quanto a grupo etário e de risco de recaída, foram inferiores comparadas com a literatura, e, quanto ao gênero, foi discordante da literatura, apresentando, o sexo feminino, sobrevida significativamente inferior ao masculino. A sobrevida global foi inferior a países desenvolvidos. Entretanto, ao longo dos anos do estudo, observou-se tendência de melhora nas taxas de sobrevida. **Descritores:** leucemia linfoblástica aguda, crianças, adolescentes, sobrevida.

## ABSTRACT

**Objectives:** To evaluate the survival of children aged zero to 19 years diagnosed with acute lymphoblastic leukemia (ALL) in the period from 1980 to 2014 in the state of Sergipe.

**Methods:** We used two databases previously existing data, in which four patients were included in two hospitals - Hospital Emergency Sergipe and Charitable Foundation Hospital Surgery - the state of Sergipe, with the diagnosis of ALL and children aged zero to 19 years from 1980 to 2014. Statistical analysis was performed using the Epi info program and survival was assessed using the Kaplan-Meier method, using SPSS version 22.0. **Results:** 376 children and adolescents with ALL were enrolled between 1980 and 2014. The estimated overall survival at five years was 45%. The survival rates increased progressively from 18.5% in the period 1980-1989, to 40% in 1990-1999, to 56% in 2000-2009 and 58% 2010-2014. Male gender, children between one and nine years and the low-risk group for relapse showed better survival rates. **Conclusion:** The outcome of ALL in the state of Sergipe, as the age group and risk of relapse were lower compared with the literature, and in terms of gender, was different from the literature presenting the female survival was significantly lower than the male. Overall survival was less than developed countries. However, over the years of the study, there was a trend of improvement in survival rates.

**Descriptors:** acute lymphoblastic leukemia, children, adolescents, survival.

# **EVOLUÇÃO DA SOBREVIDA DE CRIANÇAS E ADOLESCENTES COM LEUCEMIA LINFOBLÁSTICA AGUDA EM SERGIPE-BRASIL DE 1980 A 2014**

## **INTRODUÇÃO**

A leucemia linfoblástica aguda (LLA) é o câncer mais comum na infância e corresponde a 75 a 80% dos casos dentre os subtipos de leucemia.<sup>1</sup> Ela engloba um grupo de neoplasias linfóides que morfológica e imunofenotipicamente se assemelham a células precursoras de linhagem B e de linhagem T. Estas neoplasias podem se apresentar predominantemente como um processo leucêmico, com amplo envolvimento da medula óssea e do sangue periférico ou pode ser limitada à infiltração do tecido, com envolvimento da medula óssea ausente ou apenas limitado (menos de 25%).<sup>2</sup>

De acordo com vários estudos, sua incidência tem aumentado nas últimas décadas<sup>3-8</sup> e acredita-se que devido a uma melhoria no diagnóstico e na notificação dos casos de câncer.<sup>9</sup> Seu pico de incidência ocorre entre dois a cinco anos de idade e apresenta um discreto predomínio nas crianças do sexo masculino e brancas.

No passar das últimas quatro décadas a sobrevida da LLA apresentou um aumento relevante para ambos os sexos e para os grupos etários.<sup>10</sup> No entanto, a sobrevida em lactentes continua a ser pobre.<sup>11</sup> Atualmente, a sobrevida global (SG) aproxima-se de 80% em muitos países, enquanto os países pobres em recursos ainda apresentam uma sobrevida baixa, girando em torno de 35%.<sup>12</sup>

O presente estudo teve como objetivo avaliar a sobrevida das crianças de zero a 19 anos diagnosticadas com LLA no período de 1980 a 2014 no estado de Sergipe.

## **MÉTODOS**

Foi realizado um estudo observacional, quantitativo, descritivo e retrospectivo, no qual foram utilizados dois bancos de dados previamente existentes que foram aprovados pelo Comitê de Ética em Pesquisa envolvendo Seres Humanos da Universidade Federal de Sergipe, sob os números CAAE 0024.0.107.000-09 em 13 de abril de 2009 e CAAE 0017.0.107.000-09 em 15 de maio de 2009.

Os pacientes incluídos no estudo foram admitidos em duas unidades hospitalares – Hospital de Urgências de Sergipe (HUSE) e Fundação Beneficente Hospital de Cirurgia

(FBHC) – no estado de Sergipe, com o diagnóstico de LLA e idade de zero a 19 anos no período de 1980 a 2014.

As variáveis analisadas foram idade ao diagnóstico (menor que um ano, de um a nove anos, e maior que nove anos), risco para recaída ao diagnóstico (baixo risco – entre um e nove anos – e alto risco – < 1 ano e > 9 anos), gênero (feminino e masculino), evolução (óbito; fim do tratamento; abandono de tratamento; em tratamento), tempo de seguimento em meses.

A análise estatística foi feita através do programa Epi info. Os resultados foram apresentados em números absolutos e proporções (intervalo de confiança de 95%). A sobrevida foi avaliada através do método de Kaplan-Meier, pelo programa SPSS versão 22.0, sendo consideradas significativas as diferenças cujas chances de exclusão da hipótese H0 sejam superiores a 95% ( $p < 0,05$ ).

## RESULTADOS

Entre os anos de 1980 e 2014 foram estudados 376 crianças e adolescentes com LLA, entre zero e 19 anos de idade, nos serviços de oncologia pediátrica que atuam pelo Sistema Único de Saúde no estado de Sergipe, sendo 286 (76,06%) admitidos no período de 1980 a 2004 e 90 (23,94%), no período de 2004 a 2014. Houve predomínio do sexo masculino (62,77%), e com relação à faixa etária ao diagnóstico, 4% eram menores de um ano, 57,6% entre um e nove anos e 38,4% maiores de nove anos. Houve predomínio discreto dos pacientes classificados como de baixo risco para recaída (57,6%). Os resultados que descrevem as características gerais da amostra estudada encontram-se na Tabela 1. A média de idade ao diagnóstico foi de 92,94 meses, com desvio padrão (DP) de 58,19 meses.

Observou-se, com relação ao desfecho, que 53,72% dos pacientes evoluíram para o óbito no período analisado (Tabela 2). Comparando-se a taxa de mortalidade de acordo com os períodos analisados, obteve-se 57,34% no período de 1980-2004 e 42,22% entre 2004 e 2014 ( $p = 0,01$ ). A taxa de óbito entre os lactentes foi significativamente maior do que entre as crianças maiores de um ano e menores de nove anos e os adolescentes (80%, 48,61% e 58,33%, respectivamente, com  $p = 0,02$ ), assim como entre os pacientes estratificados ao diagnóstico como de alto risco para recaída (60,38% *versus* 48,61% entre crianças com baixo risco,  $p = 0,03$ ). Ao se excluir os lactentes dos cálculos, não houve diferença estatística significativa na proporção de óbitos ( $p = 0,08$ ). Não se observou diferença na mortalidade com relação ao sexo (50,85% no sexo masculino e 58,57% no sexo feminino,  $p = 0,17$ ). Os resultados referentes à proporção de óbitos encontram-se na Tabela 3.

A proporção de pacientes com sobrevida global em cinco anos (SG5) foi de 45% (Figura 1). O gênero masculino obteve maior SG5 (46%) que o gênero feminino (37%) ( $p = 0,021$ ) (Figura 2). Analisando a sobrevida por intervalos de classes de idades observou-se que a maior SG5 ocorreu entre as crianças maiores que um ano e menores que nove anos (49%). Os adolescentes tiveram SG5 de 38%, e os lactentes foi o grupo que apresentou menor SG5 (15%) ( $p = 0,026$ ) (Figura 3). A SG5 entre os pacientes que possuíam alto risco para recaída foi de 37% e os que possuíam baixo risco, de 50% ( $p = 0,026$ ) (Figura 4). A SG5 no período de 1980 – 2004 foi de 42% e de 32% no período de 2004 – 2014, não havendo diferença estatística significativa ( $p = 0,232$ ) (Figura 5). No entanto, ao analisar a evolução da sobrevida por década, houve diferença significativa ( $p < 0,001$ ). A SG5 na década de 1980-1989 foi de 18,5%, na de 1990-1999, de 40%, na de 2000-2009, de 56% e no período de 2010-2014 a sobrevida global em três anos (SG3) foi de 58% (Figura 6).

Tabela 1: Características gerais dos pacientes pediátricos portadores de Leucemia Linfoblástica Aguda em Sergipe, no período de 1980-2014.

Variável	n (%)	Intervalo de Confiança (IC)
<b>Grupos de faixa etária</b>		
< 1 ano	15 (4%)	2,34 – 6,66
1 – 9 anos	216 (57,6%)	52,41 – 62,63
≥ 9 anos	144 (38,4%)	33,49 – 43,55
<b>Gênero</b>		
Masculino	236 (62,77%)	57,64 – 67,63
Feminino	140 (37,23%)	32,37 – 42,36
<b>Risco</b>		
Baixo risco	216 (57,60%)	52,41 – 62,63
Alto risco	159 (42,40%)	37,37 – 47,59
<b>Período</b>		
1980 - 2004	286 (76,06%)	71,36 – 80,22
2004 - 2014	90 (23,94%)	19,78 – 28,64

Tabela 2: Distribuição por desfecho nos pacientes pediátricos portadores de Leucemia Linfoblástica Aguda, em Sergipe, no período de 1980-2014.

	<b>Frequência (%)</b>	<b>Intervalo de Confiança (IC)</b>
<b>Óbito</b>	202 (53,72%)	48,54 – 58,83
<b>Fim de tratamento</b>	115 (30,59%)	26,05 – 35,56
<b>Abandono de tratamento</b>	28 (7,45%)	5,09 – 10,70
<b>Em tratamento</b>	31 (8,24%)	5,31 – 11,01
<b>TOTAL</b>	376 (100%)	

Tabela 3: Características da taxa de óbito dos pacientes pediátricos portadores de Leucemia Linfoblástica Aguda em Sergipe, no período de 1980-2014.

Variável	Óbito (%)	p
<b>Grupos de faixa etária</b>		
< 1 ano	12 (80%)	
1 – 9 anos	105 (48,61%)	0,02
≥ 9 anos	84 (58,33%)	
<b>Gênero</b>		
Masculino	120 (50,85%)	0,17
Feminino	82 (58,57%)	
<b>Risco</b>		
Baixo risco	105 (48,61%)	0,03
Alto risco	96 (60,38%)	
<b>Período</b>		
1980 - 2004	164 (57,34%)	0,01
2004-2014	38 (42,22%)	

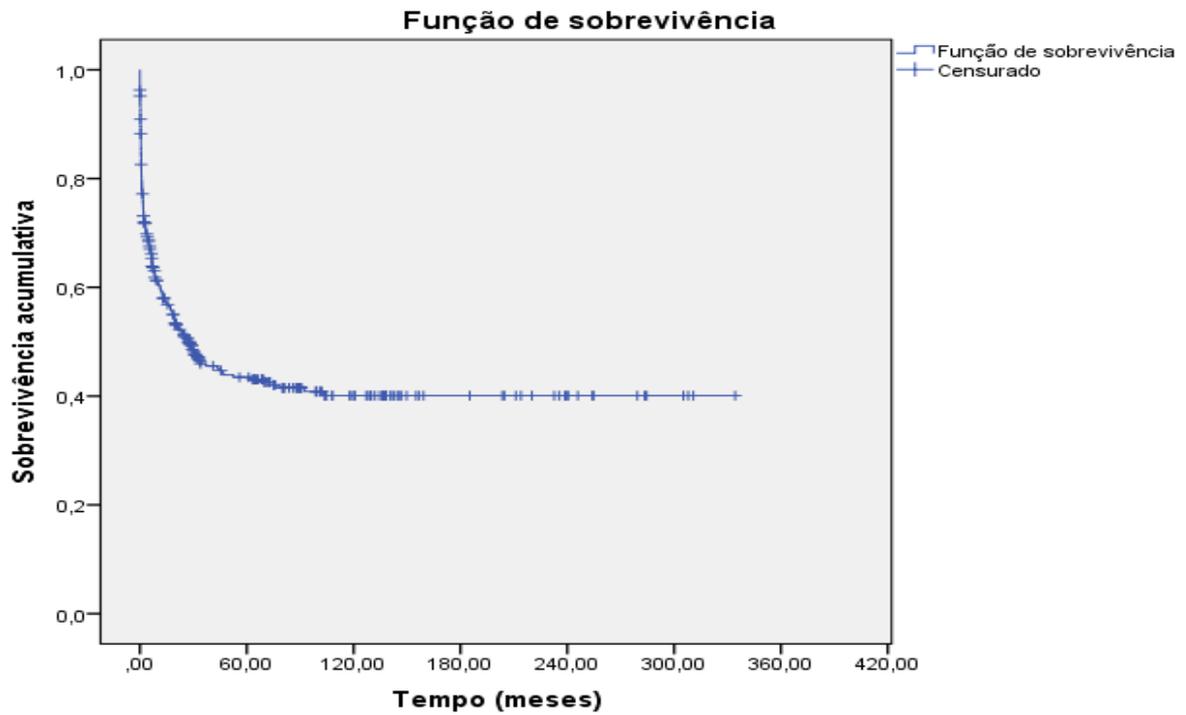


Figura 1 - Sobrevida global dos pacientes pediátricos portadores de Leucemia Linfoblástica Aguda em Sergipe, 1980 a 2014.

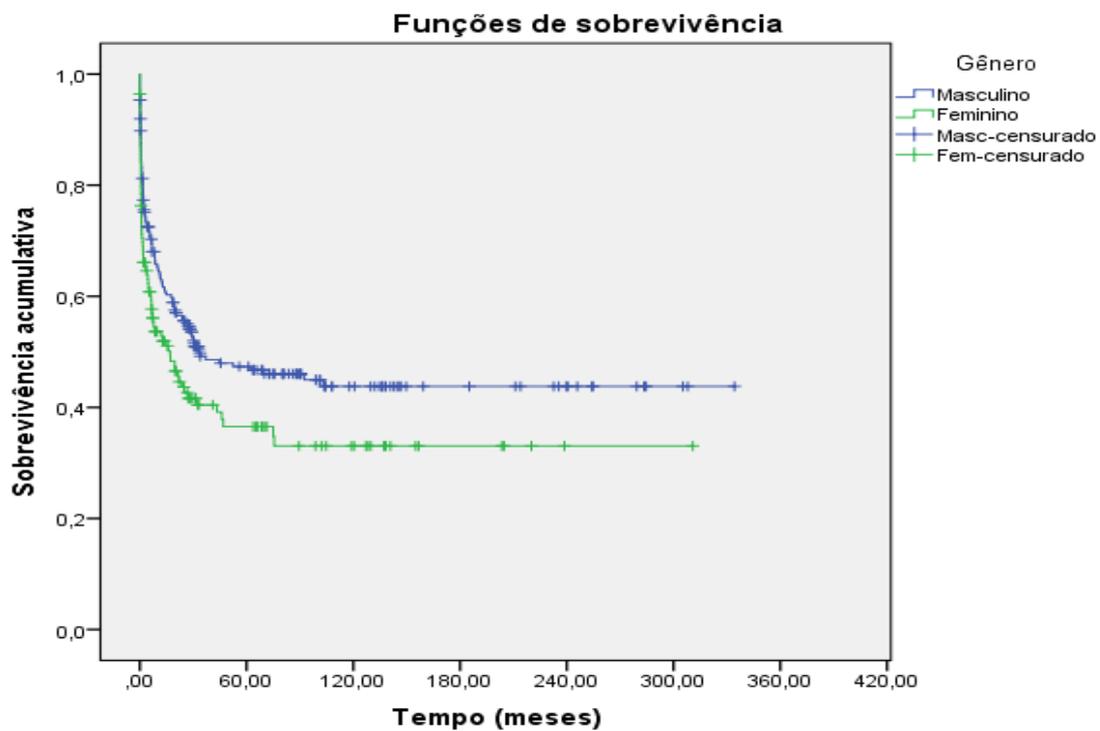


Figura 2- Sobrevida por gênero dos pacientes pediátricos portadores de Leucemia Linfoblástica Aguda de Sergipe, 1980 a 2014.

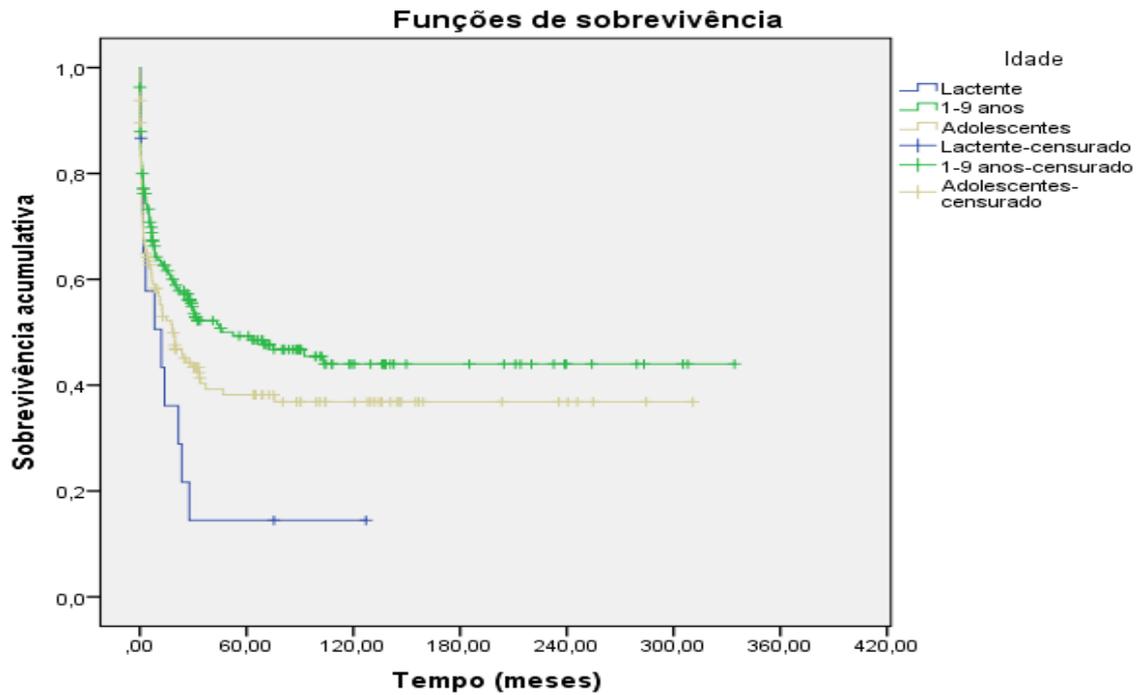


Figura 3 - Sobrevida por intervalos de classes de idades dos pacientes pediátricos portadores de Leucemia Linfoblástica Aguda em Sergipe, 1980 a 2014.

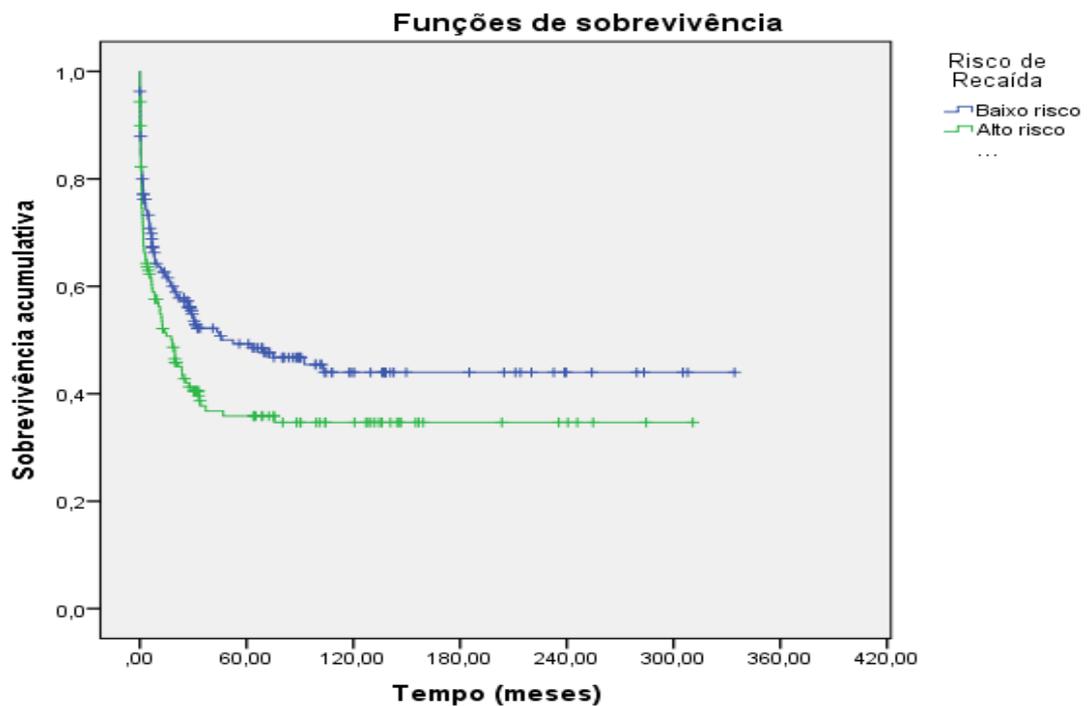


Figura 4 - Sobrevida por classificação de risco de recaída dos pacientes pediátricos portadores de Leucemia Linfoblástica Aguda em Sergipe, 1980 a 2014.

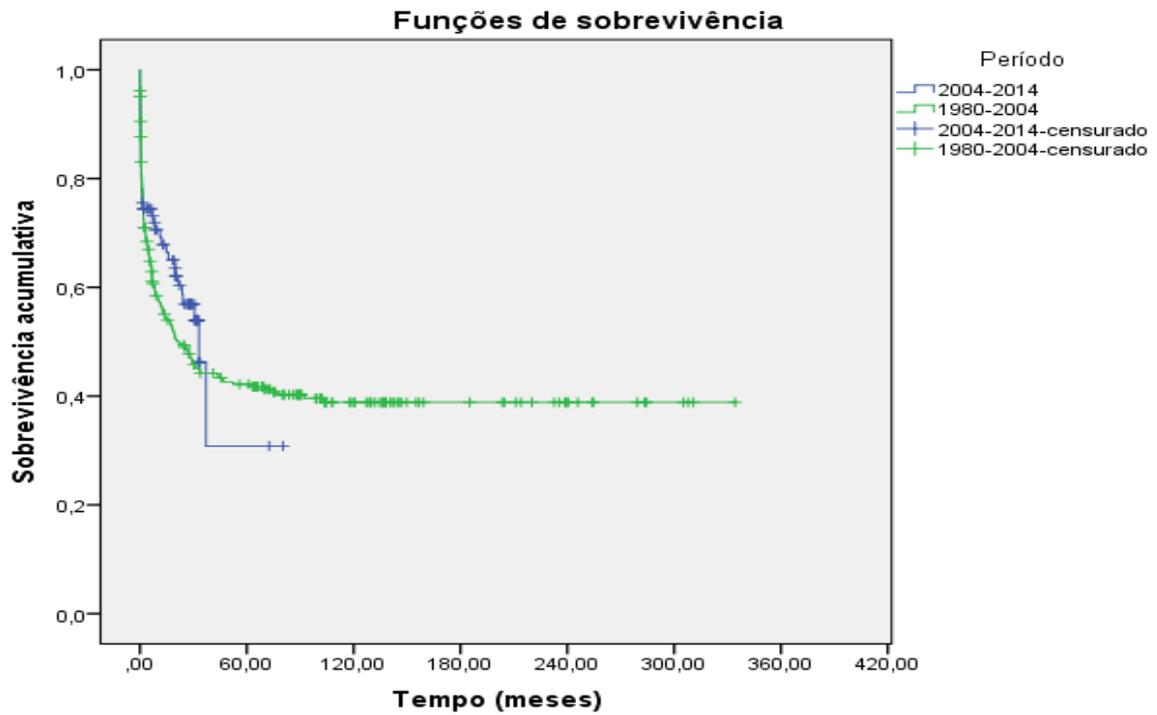


Figura 5- Sobrevida global dos pacientes pediátricos portadores de Leucemia Linfoblástica Aguda em Sergipe por período, no período de 1980 a 2014.

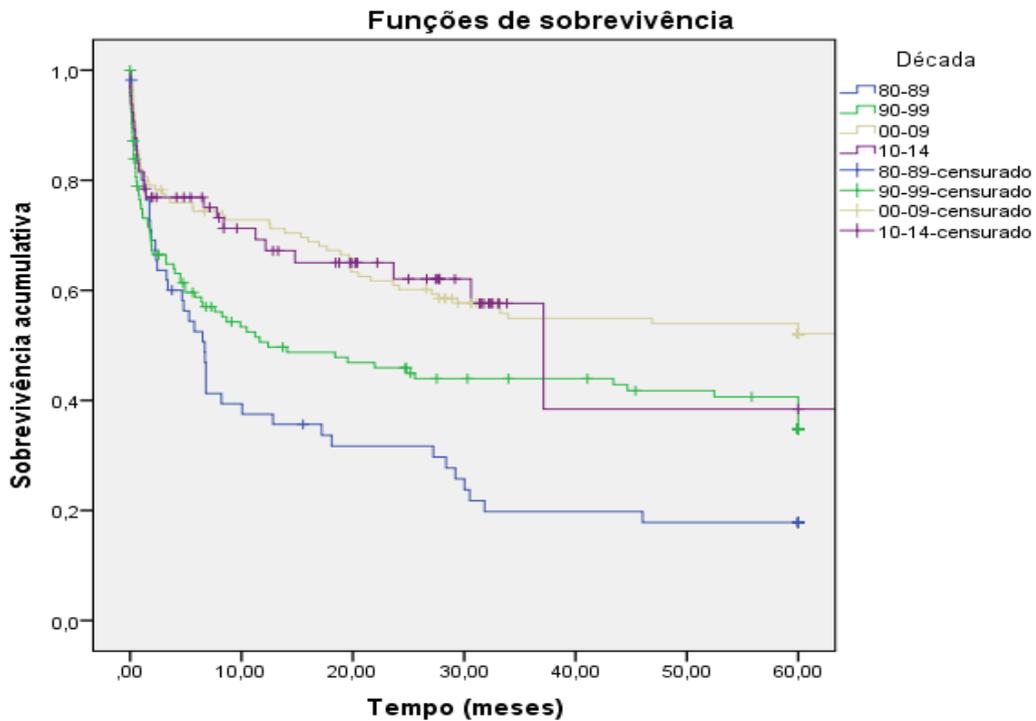


Figura 6 - Sobrevida por década dos pacientes pediátricos portadores de Leucemia Linfoblástica Aguda de Sergipe, 1980 a 2014.

## DISCUSSÃO

A LLA é a neoplasia mais frequente na infância. Como previamente descrito na literatura, o presente estudo evidenciou predominância da LLA no sexo masculino<sup>13,14</sup> e nos escolares,<sup>14,15</sup> bem como maior frequência de crianças classificadas como baixo risco para recaída.

Em relação às taxas de mortalidade por LLA em crianças e adolescentes, quedas significativas foram observadas a partir da década de 1970 em países mais desenvolvidos.<sup>16</sup> Países como Japão, Estados Unidos da América (EUA), Canadá, Reino Unido, Nova Zelândia, Itália apresentaram declínio das taxas da mortalidade no período de 1970 a 2006.<sup>17</sup> Da mesma forma, observa-se melhora na taxa de mortalidade do período de 1980-2004 ao de 2004-2014 (57,34% e 42,22%, respectivamente) no estado de Sergipe. Assim como na incidência, o sexo masculino apresenta taxas de mortalidade maiores do que o feminino em estudos anteriores,<sup>10</sup> diferente do que foi visto no estudo, apesar da ausência de significância estatística.

Apesar de a sobrevida ter melhorado sensivelmente, como demonstrado em vários estudos, chegando a 80% nos países desenvolvidos, o estado de Sergipe não acompanhou tal evolução, tendo uma sobrevida de 45%, semelhante a cidades de países em desenvolvimento, como Xangai, na China (57,69%),<sup>18</sup> Cali, na Colômbia (42%),<sup>19</sup> e às cidades do Brasil, como Recife (62,5%)<sup>14</sup> e São Paulo (55%).<sup>20</sup>

Embora alguns estudos, como o de Leite *et al*<sup>14</sup> e de Souza<sup>21</sup> não demonstrem diferença estatística significativa quanto a sobrevida de acordo com o gênero, o estudo apresentou resultados significativamente piores para as meninas, sendo a SG5 do gênero feminino 37% e a do gênero masculino de 46%. Com relação ao grupo etário, encontraram-se taxas de sobrevida menores do que na França e em Campo Grande (MS), por exemplo, entretanto, em consonância quanto aos grupos que apresentaram melhor e pior taxas de sobrevida. No estudo, a SG5 entre os lactentes, as crianças maiores que um ano e menores que nove anos e os adolescente foi de 15%, 49% e 38%, respectivamente, enquanto que na França foi de 23,8%, 83,8% e 75,4% (1990-1999),<sup>22</sup> e em Campo Grande, de 33,3%, 70,4% e 52,3% (2000-2003).<sup>21</sup> E, de acordo com o grupo de risco para recaída, os pacientes de baixo risco apresentaram taxa de sobrevida significativamente maior que os de alto risco, 50% e 37%, respectivamente, assim como em Campo Grande (76,1% e 55,5%, respectivamente)<sup>21</sup> e China (66,16% e 46,20%, respectivamente).<sup>18</sup>

Apesar de não haver diferença estatística significativa, a SG5 no período de 2004-2014 (32%) foi menor que a encontrada de 1980-2004 (42%), devido à grande quantidade de pacientes que ainda se encontram em tratamento ou com menos de cinco anos de acompanhamento após o fim do tratamento nesse período.

O estudo, não obstante tenha evidenciado SG5 inferior às taxas mais recentemente obtidas em serviços especializados que utilizam protocolos equivalentes, identificou aumento da sobrevida no passar das últimas décadas, elevando a SG5 de 18,5% no período de 1980 a 1989, para 40% de 1990 a 1999, para 56% entre 2000 e 2009, e para uma SG3 de 58% entre 2010 e 2014, em concordância com informações do estudo *European Registry-Based Study on Survival and Care of Cancer* (EUROCARE), que mostrou um aumento da SG5 na Europa de 53% de 1988-1990, para 42% de 1991-1993, para 40% de 1994-1996 e 49% de 1997-1999.<sup>23</sup>

## CONCLUSÃO

O estado de Sergipe apresentou taxas de sobrevida, quanto ao grupo etário e de risco para recaída, inferiores em relação às encontradas na literatura, embora os grupos com pior prognóstico sejam os mesmos (lactentes e pacientes com alto risco de recaída). A sobrevida quanto ao gênero necessita de melhor avaliação, de forma que o gênero feminino apresentou sobrevida significativamente menor que o masculino, diferindo da literatura. E, a sobrevida global foi relativamente baixa, semelhante à de países subdesenvolvidos. Entretanto, ao longo dos anos do estudo, observou-se tendência de melhora nas taxas de sobrevida.

## REFERÊNCIAS

1. Pui CH. Childhood Leukemias. 3rd ed. Cambridge: Cambridge University Press; 2012. 880p.
2. Onciu M. Acute Lymphoblastic Leukemia. *Hematol Oncol Clin N Am.* 2009; 23:655–74.
3. Möricke A, Reiter A, Zimmermann M, Gadner H, Stanulla M, Dördelmann M, et al. Risk-adjusted therapy of acute lymphoblastic leukemia can decrease treatment burden and improve survival: treatment results of 2169 unselected pediatric and adolescent patients enrolled in the Trial ALL-BFM 95. *Blood.* 2008; 111(9):4477-89.
4. Riehm H, Gadner H, Henze G, et al. Results and significance of six randomized trials in four consecutive ALL-BFM studies. *Haematol Blood Transfus.* 1990; 33:439-50.

5. Nachman JB, Sather HN, Sensel MG, et al. Augmented post-induction therapy for children with high-risk acute lymphoblastic leukemia and a slow response to initial therapy. *N Engl J Med.* 1998; 338:1663-71.
6. Schrappe M, Reiter A, Zimmermann M, et al. Long-term results of four consecutive trials in childhood ALL performed by the ALL-BFM study group from 1981 to 1995: Berlin-Frankfurt-Munster. *Leukemia.* 2000; 14:2205-22.
7. Conter V, Arico M, Valsecchi MG, et al. Long-term results of the Italian Association of Pediatric Hematology and Oncology (AIEOP) acute lymphoblastic leukemia studies, 1982–1995. *Leukemia.* 2000; 14:2196-2204.
8. Harms DO, Janka-Schaub GE. Co-operative study group for childhood acute lymphoblastic leukemia (COALL): long-term follow-up of trials 82, 85, 89 and 92. *Leukemia.* 2000; 14:2234-9.
9. Milne E, Laurvick C, Klerk N, Robertson L, Thompson JR, Bower C. Trends in childhood acute lymphoblastic leukemia in Western Australia, 1960–2006. *Int J Cancer.* 2008; 122:1130-4.
10. Couto AC, Ferreira JD, Koifman RJ, Monteiro GTR, Pombo-de-Oliveira MS, Koifman S. Trends in childhood leukemia mortality over a 25-year period. *J Pediatr.* 2010; 86(5):405-10.
11. Ibagy A, Silva DB, Seiben J, Winneshoffer AP, Costa TE, Sacoregio JS, et al. Acute lymphoblastic leukemia in infants: 20 years of experience. *J Pediatr.* 2013; 89:64-9.
12. Metzger ML, Howard SC, Fu LC, Peña A, Stefan R, Hancock ML, et al. Outcome of childhood acute lymphoblastic leukaemia in resource- poor countries. *Lancet.* 2003; 362:706-08.
13. Mauer AM. Acute lymphocytic leukemia. In: Beutler E, Lichtman MA, Coller, MB. *Williams Hematology.* New York: McGraw-Hill; 1995. p.1004-16
14. Leite EP, Muniz MTC, Azevedo ACAC, Souto FR, Maia ACL, Gondim CMF, et al. Fatores prognósticos em crianças e adolescentes com Leucemia Linfóide Aguda. *Rev. Bras. Saúde Matern. Infant.* 2007; 7 (4):413-21.
15. Farhi DC, Rosenthal NS. Acute lymphoblastic leukemia. *Clin Lab Med.* 2000; 20:17-28.

16. La Vecchia C, Levi F, Lucchini F, Laggiou P, Trichopoulos D, Negri E. Trends in childhood cancer mortality as indicators of the quality of medical care in the developed world. *Cancer*. 1998; 83:2223-7.
17. Silva DS, Mattos IE, Teixeira LR. Tendência de Mortalidade por Leucemias e Linfomas em Menores de 20 Anos, Brasil. *Revista Brasileira de Cancerologia*. 2013; 59(2):165-73.
18. Gao YJ, Lu FJ, Wang HS. Treating Childhood Acute Lymphoblastic Leukemia in a Developing Country 1998-2003: The Experience of a Single Children's Hospital in China. *J Pediatr Hematol Oncol*. 2006; 28:798–802.
19. Diaz YV, Nichols-Vinueza DX, Alvarez-Argote J, Montealegre AG, Garcia LE, Bravo LE. Survival to Leukemia and Lymphomas in Children at a University Hospital in Cali, Colombia. *J Pediatr Hematol Oncol*. 2011; 33:284–8.
20. De Camargo B. Sobrevida e mortalidade da criança e adolescente com câncer: 25 anos de experiência em uma instituição brasileira [Tese]. São Paulo: Universidade de São Paulo; 2003.
21. Souza, MS. Estudo Epidemiológico dos Casos de Leucemia Linfóide Aguda nas Crianças e Adolescentes Tratados no Centro de Tratamento Onco Hematológico Infantil – CETOHI, do Hospital Regional de Mato Grosso do Sul. [tese] Mato Grosso do Sul: Universidade Federal do Mato Grosso do Sul; 2013. 90p.
22. Desandes E, Berger C, Tron I, Demeocq F, Bellec S, Blouin P, et al. Childhood cancer survival in France, 1990–1999. *European Journal of Cancer*. 2008; 44:205-15.
23. Gatta G; Rossi S; Foschi R. *et al.* Survival and cure trends for European children, adolescents and young adults diagnosed with acute lymphoblastic leukemia from 1982 to 2002. *Haematologica*. 2014; 98(5):744-52.