

MÔNICA FORTES NAPOLEÃO DO RÊGO

CARACTERÍSTICAS DAS LEUCEMIAS AGUDAS

EM TERESINA

CAMPINAS

2002

MÔNICA FORTES NAPOLEÃO DO RÊGO

CARACTERÍSTICAS DAS LEUCEMIAS AGUDAS

EM TERESINA

Dissertação de Mestrado apresentada à Pós-graduação da Faculdade de Ciências Médicas para obtenção do título de Mestre em Ciências Médicas, área de Medicina Interna.

Programa de Mestrado Interinstitucional firmado em Agosto de 2000, entre a Universidade Estadual de Campinas e a Universidade Federal do Piauí.

Orientadora: Prof.^a Dr.^a Irene G. H. Lorand Metze

Co-Orientadora: Prof.^a Dr.^a Gevina da Silva Pinheiro

CAMPINAS

2002

FICHA CATALOGRÁFICA ELABORADA PELA
BIBLIOTECA DA FACULDADE DE CIÊNCIAS MÉDICAS
UNICAMP

R265c Rêgo, Mônica Fortes Napoleão do
Características das leucemias agudas em Terezina. / . Campinas,
SP : [s.n.], 2002.

Orientador : Irene Gyoongyuer Heidemarie Lorand Metze
Dissertação (Mestrado) Universidade Estadual de Campinas.
Faculdade de Ciências Médicas.

1. Leucemia - Diagnóstico. 2. Leucemia aguda. I. Irene
Gyoongyuer Heidemarie Lorand Metze. II. Universidade Estadual de
Campinas. Faculdade de Ciências Médicas. III. Título.

UNIDADE	B@
Nº CHAMADA	T/UNICAMP
	R265c
V	EX
TOMBO BC	54837
PROC.	16.124/03
C	<input type="checkbox"/>
D	<input checked="" type="checkbox"/>
PREÇO	R\$ 11,00
DATA	24/07/03
Nº CPD	

BIBID - 297430

Banca examinadora da Dissertação de Mestrado

Orientador(a): Prof(a). Dr(a). Irene Gyongyvér H. Lorand-Metze

Membros:

- 1. Prof. Dr. Luiz Fernando Lopes**

- 2. Prof. Dr. Cármino Antonio de Souza**

- 3. Profa. Dra. Irene Gyongyvér H. Lorand-Metze**

Curso de pós-graduação em Ciências Médicas, da Faculdade de Ciências Médicas da Universidade Estadual de Campinas.

Data: 26/08/2002



DEDICATÓRIA

*Aos meus pais, **Hélio e Noeme**, por nortearem os meus caminhos.*

*A minha irmã **Cristiane**, pela força em todos os momentos.*

*Ao meu marido **Haroldo**, pela tolerância aos constantes momentos de ausência e pelo carinho e dedicação em todas as horas.*

*Ao meu filho **Hélio**, razão da minha existência.*

AGRADECIMENTOS

À minha orientadora, **Prof.^a Dr.^a Irene G. H. Lorand-Metze**, pela disponibilidade, dedicação e pelos seus ensinamentos que foram indispensáveis para a realização deste trabalho.

Ao **Prof. Dr. Konradin Metze**, pela ajuda na realização e análise estatística dos dados.

Ao **Prof. Dr. Benedito Borges da Silva**, pelo estímulo científico à pesquisa.

À **Eliana**, pelo apoio e pela ajuda na realização dos gráficos.

À **Gevina** e à **Iracema**, pela amizade.

Ao **Dr. Paulo Henrique Melo**, chefe do Setor de Oncohematologia do Hospital São Marcos, pelo apoio.

O Senhor é meu Pastor, nada me faltará.

Ele me faz deitar em verdes pastagens; às águas do repouso me conduz, para honra do seu nome.

Mesmo se eu andar por um vale de sombra e de morte, não receio mal algum, pois estás comigo: teu bastão e teu cajado me dão segurança.

Diante de mim fazes servir uma mesa, em face dos meus adversários.

Perfumas a minha cabeça com óleo, minha face é inebriante.

Sim, felicidade e fidelidade me acompanham todos os dias da minha vida, e retornarei à casa do Senhor, para longos dias.

(Salmo de David 23; 1-6)

	<i>PÁG.</i>
RESUMO	<i>xii</i>
ABSTRACT	<i>xiv</i>
1. INTRODUÇÃO	16
1.1. Etiologia.....	17
1.2. Epidemiologia.....	19
1.3. Quadro Clínico.....	20
1.4. Classificação.....	21
1.5. Imunologia.....	23
1.6. Fatores Prognósticos.....	26
1.6.1. LLA da Infância.....	26
1.6.2. LLA de adultos.....	29
1.6.3. LMA.....	30
2. OBJETIVOS	32
3. CASUÍSTICA E MÉTODOS	34
3.1. Avaliação Clínica.....	35
3.2. Avaliação do sangue periférico.....	35
3.3. Avaliação da Medula Osséa.....	36
3.4. Reações Citoquímicas.....	36
3.5. Imunofenotipagem.....	37
3.6. Tratamentos realizados.....	38
3.7. Análise de dados.....	39
4. RESULTADOS	40
5. DISCUSSÃO	50
6. CONCLUSÕES	59
7. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	61
8. ANEXOS	77

LISTA DE ABREVIATURAS

ANAE	Alfa-naftil acetato esterase
Ara-C	Citosina Arabinosídeo
BFM	<i>Berlin, Frankfurt , Munster</i>
CCG	<i>Children's Cancer Group</i>
CD	<i>Cluster differentiation</i>
Cito	Citoplasmática
EGIL	<i>European Group for the Immunological Classification of Leukaemias</i>
ESPLENO, HEPATO, ADENO	Esplenomegalia, Hepatomegalia, Adenomegalia
GBTLI	Grupo brasileiro para tratamento de leucemia linfocítica na infância
GMALL	<i>The German Multicenter ALL</i>
ICSH	<i>The International Council for Standardization in Haematology</i>
IgM	Imunoglobulina M
IMC	Índice de Massa Corpórea
L1	Linfoblasto tipo 1
L2	Linfoblasto tipo 2
L3	Linfoblasto tipo 3
LLA	Leucemia linfóide aguda
LMA	Leucemia mielóide aguda
M0	Leucemia mielóide aguda com diferenciação mínima

M1	Leucemia mielóide aguda sem maturação
M2	Leucemia mielóide aguda com maturação
M3	Leucemia aguda promielocítica
M3v	Leucemia aguda promielocítica. Variante hipogranular
M4EO	Leucemia mielomonocítica
M5a	Leucemia monoblástica aguda
M5b	Leucemia monocítica aguda
M6	Eritroleucemia
M7	Leucemia megacariocítica
MEC	Mitoxantrone, etoposide, citarabina
MPO	Mieloperoxidase
MTX	Metotrexato
NCI	Instituto Nacional do Câncer
PAS	Ácido Periódico de Schiff
POG	<i>Pediatric Oncology Group</i>
TAD	Tioguanina, aracitin, daunorubicin
6-MP	Mercaptopurina

LISTA DE TABELAS

	<i>PÁG.</i>
TABELA 1: Critério diagnóstico do Grupo Cooperativo Franco-Americano-Britânico (FAB) para leucemia mielóide aguda.....	22
TABELA 2: Classificação imunológica para LLA.....	23
TABELA 3: Critérios diagnósticos para leucemia aguda bifenotípica proposto pelo Grupo Europeu para Classificação Imunológica de Leucemia (EGIL).....	25
TABELA 4: Grupo de risco para LMA baseado no cariótipo.....	31
TABELA 5: Técnicas citoquímicas recomendadas pelo ICSH para classificação das leucemias agudas.....	37
TABELA 6: Anticorpos monoclonais usados para caracterização das leucemias agudas.....	38
TABELA 7: Idade e IMC da LLA na cidade de Teresina.....	42
TABELA 8: Características clínicas da LLA na cidade de Teresina.....	42
TABELA 9: Dados do hemograma dos pacientes com LLA ao diagnóstico...	42
TABELA 10: Perfil imunofenotipagem das LLA em Teresina.....	43
TABELA 11: Idade e IMC da LMA na cidade de Teresina.....	44
TABELA 12: Características clínicas da LMA na cidade de Teresina.....	45
TABELA 13: Dados do hemograma dos pacientes com LMA de Teresina ao diagnóstico.....	45
TABELA 14: Distribuição dos subtipos de LMA de acordo com os critérios do grupo FAB nas cidades de Teresina e Campinas.....	46

LISTA DE FIGURAS

	<i>PÁG.</i>
Figura 1: Distribuição por idade dos casos de LLA.....	41
Figura 2: Sobrevida global LLA-em relação a idade.....	43
Figura 3: Distribuição por idade dos casos de LMA.....	44
Figura 4: Sobrevida global LMA. Teresina: adultos e crianças.....	47
Figura 5: Distribuição da idade na LMA-Campinas e Teresina.....	48
Figura 6: Sobrevida global LMA: Campinas e Teresina.....	49



RESUMO

Variações na distribuição da idade, sexo e tipos FAB têm sido descrita em vários países. Neste trabalho avaliaram-se as características clínicas e resposta ao tratamento da LMA e LLA de Teresina entre 1989 e 2000 e comparamos esses resultados com outros descritos no Brasil e em outros países. Dados clínicos e laboratoriais de 345 pacientes (230 com LLA e 115 com LMA) foram revisados. LMA ocorreu predominantemente em adultos (77%). A mediana de idade foi de 34 anos, semelhante ao que se encontra no Sul do Brasil, e inferior aos encontrados nos Estados Unidos e Europa. A distribuição FAB foi semelhante em crianças e adultos, e FAB-M2 foi o tipo mais comum, semelhante ao Japão. A alta frequência do tipo FAB-M3, descrita em outras regiões do Brasil e em latinos nos EUA não foi observada. A sobrevida global para adultos foi 39%, semelhante ao encontrado em Campinas ou Belo Horizonte. Entretanto uma alta taxa de mortalidade foi observada durante a indução. Os parâmetros clínicos e hematológicos não influíram na sobrevida quando utilizou-se o modelo de Cox. A LLA apresentou maior incidência entre 2-8 anos. A maioria dos casos era LLA pré-B CD10+. Em 25% foram observadas expressão de marcadores anômalos de antígenos mielóides. Somente 10% dos pacientes tinham idade acima de 30 anos. A sobrevida global foi melhor para crianças. Idade e contagem de leucócitos foram fatores prognósticos independentes que influíram na sobrevida global. Esses dados demonstraram que embora existam peculiaridades regionais nas leucemias agudas no Brasil, a aplicação de tratamento padronizados e cuidados de suporte adequados possibilitam melhorar os resultados .



ABSTRACT

Variations in age and sex distribution as well as FAB types have been reported for acute leukemias in several countries. We studied the demographics and response to treatment in AML and ALL between 1989 and 2000 in Terezina- Piauí –Brazil and compared those results with other reports from Brazil and other countries. Complete data from 345 (230 ALL and 115 AML) could be reviewed. AML occurred predominantly in adults (77%), median age=34 years, similar to those found us southeast of Brazil but lower than in USA and Europe. FAB distribution was similar in children and adults and FAB-M2 was the most common type as also found in Japan. The high frequency of FAB-M3, described in other regions of Brazil and Latinos in USA was not observed. Overall survival for adults was 39%, similar to those found in Campinas or Belo Horizonte. However, a high mortality in AML group during induction was observed in Terezina. No clinical or hematological parameter influenced survival in the Cox Model. ALL presented the characteristic incidence between 2-8 years. Most of analyzed the cases were CD10+ pre-B ALL. In 255, abnormal expression of myeloid antigens was observed. Only 10% of the patients were > 30 years old. Overall survival was better for children. Age and leukocyte count were independent prognostic factors. These data demonstrate that although there are regional peculiarities in acute leukemias in Brazil, the applications of standardized treatment and a good supportive care make it possible to achieve results observed in other countries using similar chemotherapy protocols.



INTRODUÇÃO

1.1. ETIOLOGIA

Embora avanços na biologia molecular e imunológica tenham contribuído para melhor compreensão da transformação maligna de células hematopoiéticas, pouco é conhecido sobre as causas das leucemias agudas. A maioria dos estudos epidemiológicos recentes sobre leucemias agudas tem envolvido crianças. Um dos tópicos mais amplamente estudados é o da radiação ionizante e a subsequente ocorrência de leucemia linfóide aguda na infância. A associação entre a exposição à radiação ionizante diagnóstica pré-natal e a LLA na infância foi demonstrada primeiramente em 1958 (STEWART et al.). A partir dessa época, muitos outros demonstraram um efeito semelhante, geralmente com riscos na ordem de 1,5 a 2 vezes ao de uma população de controle que não foi exposta (FORD, et al., 1959; MAC-MAHON, 1962; STEWART e KNEALE, 1970). Atualmente é admitido de modo geral que a irradiação é um fator de risco para LLA infantil.

A irradiação pós-natal, inclusive raios X diagnóstico e terapêutico, e acidentes nucleares (Hiroshima, Nagasaki e Chernobyl), têm sido objeto de muitas investigações. Foi bem documentado que as crianças expostas às explosões atômicas de Hiroshima e Nagasaki estiveram em risco tanto para LLA como leucemia mielóide aguda. Foi também verificado que este risco foi de até 10 a 20 vezes o previsto e parece ser dependente da idade. As crianças que eram mais jovens na época da exposição mostraram um risco acentuadamente mais elevado (JABLON et al., 1971).

A exposição a campos eletromagnéticos foi também estudada quanto a uma possível associação com a LLA na infância, mas os trabalhos são controversos (FULTON et al., 1959; BHATIA e ROBISON, 1999).

Outra observação em estudos epidemiológicos é a associação entre o peso de nascimento e a LLA. Um estudo do Children's Câncer Group refere um aumento significativo de risco para LLA e LMA com aumento do peso ao nascimento. Esse risco foi maior quando o diagnóstico das crianças era feito antes de dois anos de idade. O risco relativo estimado para crianças com peso de nascimento maior que 4000g comparado a crianças com peso de nascimento de 4000g ou menos foi 1.6 (95% CI= 1.1 – 2,0) para LLA e 2.3 (95% CI= 1.1-5.5) para LMA (YEAZEL et al., 1997).

As infecções virais podem causar leucemia em diferentes animais, e há evidência forte que o HTLV-1 pode desenvolver leucemia de células T no adulto. Na infância os trabalhos não são unânimes na associação infecção viral e LLA. GREAVES (1986) e KINLEN (1988) apontam um aumento da ocorrência da LLA após infecções virais. Todavia, esta associação nem sempre é demonstrada.

A agregação familiar da leucemia já foi muitas vezes relatada. Os estudos sobre gêmeos demonstram um alto grau de concordância da leucemia (KEMP et al., 1980). Não está esclarecido se este aumento de risco é resultado da genética, do ambiente, da circulação conjunta ou de uma combinação desses fatores (CHAGANTI et al., 1979; ELWOOD, 1971; HARTLEY e SAINSBURY, 1981). O risco entre gêmeos monozigotos é dependente da idade do diagnóstico, sendo maior entre 1 e 4 anos de idade e subsequentemente diminui para um nível semelhante ao do outro gêmeo. Globalmente, o risco de leucemia em irmãos de crianças com leucemia infantil foi estimado como sendo o quádruplo daquele da população em geral.

Outros grupos de indivíduos, identificados com risco elevado de leucemia, incluem os portadores da síndrome de Down. É estimado que as crianças com esta síndrome têm um aumento de risco entre 10 e 15 vezes mais elevado para o desenvolvimento da leucemia aguda (KRIVIT e GOOD, 1957). São considerados também como alto risco de leucemia os portadores de neurofibromatose (BADER e MILLER, 1978), de anemia de Fanconi (SCHROEDER et al., 1979), Síndrome de Schwachman (WOODS et al., 1981), síndrome de Klinefelter (MUTS-HOMSHMA et al., 1981) síndrome de Bloom (GERMAN et al., 1979).

Em relação a LMA reconhece-se como fatores etiológicos a presença de mielodisplasia pré-existente, quimioterapia citotóxica prévia (particularmente agentes alquilantes e epidofilotoxinas), radiação ionizante, exposição ao benzeno (SINGER e MILLIGAN, 2001). Em torno de 20% dos casos de LMA em pacientes acima de 60 anos pode ser atribuído ao fumo (SIEGEL, 1993).

1.2. EPIDEMIOLOGIA

Embora as leucemias agudas possam ocorrer em todas as idades, a LLA é mais freqüente na criança e a LMA nos adultos. A incidência anual das leucemias agudas no Brasil é desconhecida. Nos Estados Unidos a incidência da LMA é de 2,4 por 100.000 pessoas da população geral e para LLA a taxa é de aproximadamente 1.3 por 100.000 pessoas da população geral. A LMA acomete 9.000 pessoas por ano nos Estados Unidos e a LLA 4.000 pessoas por ano. A LLA e LMA são mais freqüentes entre brancos quando comparados a negros, e mais comum no sexo masculino (SCHEINBERG et al., 2001).

A LLA tem distribuição bimodal com um pico inicial de incidência entre 3-5 anos (SATHER, 1986). A incidência gradual decresce e permanece baixa até a idade de 50 anos, quando aumenta regularmente com a idade e atingindo um novo pico aos 65 anos (BARANOVSKY e MYERS, 1986). O pico inicial não ocorre uniformemente no mundo inteiro, sendo ausente na África e em muitos países em desenvolvimento (WILLAMS et al., 1982). A evolução do pico dos 3 a 5 anos de idade na Inglaterra desenvolveu-se somente durante as décadas de 20 e 30, tal como ocorreu nos Estados Unidos, e que inspirou a especulação de que esse fenômeno pode refletir exposições ambientais relacionadas com a modernização (RAMOT e MARGRATH, 1982).

Tem sido sugerido que a LLA é uma doença de crianças da classe média e da classe média alta (MCWHIRTER et al., 1983; VIANA et al., 2001)

A LMA é rara abaixo de 40 anos de idade. A mediana de idade ao diagnóstico da LMA é de aproximadamente 65 anos nos EUA, com uma incidência anual de 2,7 casos para 100.000 pessoas para todas as idades, e 13,7 casos por 100.000 pessoas para aqueles com idade de 65 anos ou mais (SEKERES e STONE, 2002). Dados oficiais da LMA no Brasil não são conhecidos (FAGUNDES, 2002). A taxa de incidência de leucemia aumentou rapidamente entre 1920 e 1970. Embora a incidência global de leucemia tenha diminuído desde 1973, a incidência de LLA tem aumentado entre pessoas brancas e a de LMA entre homens (BHATIA e ROBISON, 1999).

1.3. QUADRO CLÍNICO

Os sinais e sintomas das leucemias agudas refletem a expansão do clone leucêmico na medula óssea com supressão da hematopoese normal e infiltração dos tecidos não hematopoéticos por células leucêmicas. A supressão da hematopoese normal se deve ao decréscimo do número de progenitores normais, deficiente produção de fatores de crescimento e produção de citocinas inibidoras (MOORE et al.,1973; HOMANS et al.,1989). Os pacientes, na sua maioria, apresentam-se com sintomas decorrentes da anemia, neutropenia e trombocitopenia (CORTES e KANTARJIAN,1995).

A maioria dos pacientes com leucemia linfóide aguda apresenta queixa de fadiga, cansaço e sangramento. Febre é identificada em aproximadamente 50% dos pacientes no momento do diagnóstico, estando relacionada à liberação de citocinas pelas células leucêmicas (PEIN et al., 1989). Todavia, é importante considerar que em até um terço dos casos, a febre está relacionada a alguma infecção. Alguns pacientes, especialmente crianças, apresentam dor importante na região esternal e em grandes articulações resultante do rápido crescimento das células leucêmicas na medula óssea, e algumas vezes de necrose da medula óssea (BERG e POPLACK, 1995). Aproximadamente 80% dos pacientes com LLA têm linfadenopatia. Os linfonodos são indolores e móveis. A esplenomegalia e/ou hepatomegalia estão presentes ao diagnóstico desses pacientes em 70 a 75% dos casos (BERG e POPLACK, 1995). Outros órgãos, como o córtex renal, pode estar envolvido em um terço dos casos sem comprometer sua função (BERG e POPLACK, 1995) e em menor frequência os pulmões (CORBATON et al., 1984), coração (MANCUSO et al., 1985), olhos (TAYLOR e DAY, 1980) e trato gastrointestinal. O envolvimento cutâneo normalmente está associado ao fenótipo de células pré-B.

O sistema nervoso central está comprometido em 5% das crianças e em menos de 10% dos adultos com LLA. Em 90% dos casos os sintomas decorrem do aumento da pressão intracraniana, manifestando-se com cefaléia, papiledema, náusea, irritabilidade e letargia (CORTES e KANTARJIAN, 1995).

O envolvimento dos testículos é visto em 1% das crianças e em menos de 10% dos adultos com LLA. A doença nos testículos se apresenta com aumento indolor, usualmente unilateral, embora se possa detectar aumento bilateral à biópsia (KIM et al., 1981).

A leucemia mielóide aguda pode ocasionalmente não dar sintomas, mas a grande maioria dos pacientes é sintomática ao diagnóstico. Apresentam palidez, manifestações hemorrágicas e febre. São considerados sintomas raros na LMA: dor óssea, lesões de pele, hipertrofia gengival (relacionada à morfologia M4 e M5), hepatoesplenomegalia ou adenopatia. Sintomas neurológicos resultantes de doença no sistema nervoso central são raros na LMA (LLACER, 2001).

1.4. CLASSIFICAÇÃO

As leucemias agudas podem ser classificadas em linfóide e mielóide. Essa caracterização das leucemias agudas é importante para o estabelecimento da terapêutica apropriada, sendo indispensável para a comparação de diferentes estudos em relação à epidemiologia e aos fatores prognósticos. As de leucemias agudas podem ser classificadas com base na morfologia, citoquímica, marcadores imunológicos, citogenética ou pela combinação de ambos.

A classificação para leucemias agudas amplamente utilizada é a que foi proposta em 1975 pelo Grupo Cooperativo Franco-Americano-Britânico (FAB) baseada na morfologia das células do sangue periférico e em aspirado de medula óssea, associada ao uso de técnicas que incluem o PAS, a mieloperoxidase, Sudan Black e esterases específicas (cloroacetato-esterase) e inespecíficas (BENNET et al., 1976). A classificação FAB reconheceu inicialmente seis subtipos para LMA (Tabela 1) e três subtipos para LLA. Proposta de revisão dos critérios da classificação FAB foram publicados por BENNET et al. (1985), permitindo distinção mais precisa entre os subtipos M1 e M2, M2 e M4, M5a e M5b, além de modificação no diagnóstico do subtipo M6. Nesse mesmo ano foram incorporados ao grupo FAB dois novos subtipos M0 e M7. O subtipo M0 é definido somente pelos marcadores imunológicos (presença de marcadores mielóides e ausência de linfóides) em pacientes que não apresentam critérios morfológicos e citoquímicos de LMA (BENNETT et al., 1991). A M7 é o outro subtipo no qual a imunofenotipagem tem papel fundamental para o diagnóstico. O grupo FAB além de propor a classificação das leucemias agudas, criou critérios para estabelecer o diagnóstico de leucemias agudas:

- 30% do total de células nucleadas na medula óssea são blastos ou
- no caso da medula óssea mostrar predominância eritróide (eritroblastos > 50% do total das células nucleadas), o mínimo de 30% das células não eritróides são blastos.
- se formas morfológicas características de leucemia promielocítica hipergranular estão presentes.

Tabela 1. Critério diagnóstico do Grupo Cooperativo Franco-Americano-Britânico (FAB) para leucemia mielóide aguda.

CLASSIFICAÇÃO FAB PARA LMA	
M0	MPO+ por método imunológico ou ultraestrutural CD13+ ou CD33+ ou CD11b+
M1	MPO+ > 3% blastos >90% blastos das células nucleadas da M. O
M2	% blastos MO>30 % componente monocítico < 20%
M3	Predomínio promielócitos
M4	% blastos M. O > 30% Componente monocítico na M. O 20% - 80% e/ou >5.000 monócitos/mm ³ no sangue periférico
M5	Componente monocítico >80% das células não eritróide
M6	Eritroblastos > 50% das células nucleadas da M. O Blastos >30% das células não eritróide
M7	Megacarioblastos >30% das células nucleadas da M. O

Devido à ausência de significado prognóstico independente e a natureza subjetiva nesse tipo de classificação, os critérios FAB para os tipos L1 e L2, não são mais utilizados, pois perderam sua relevância clínica (DAVE et al.,1983; CHAN, 2002). O tipo FAB L3 permanece como tipo de LLA com importância clínica. Tem morfologia e citogenética idênticas ao linfoma de Burkitt, ou seja, são de linhagem B e expressam cadeia de imunoglobulina em sua superfície na grande maioria dos casos (KHALIDI et al., 1999).

A LMA hipocelular apresenta uma celularidade medular 30%. O termo não define o tipo citológico específico, embora na maioria dos casos são LMA M0, LMA M1 ou LMA M2. A medula óssea é hipocelular, com reatividade dos blastos para MPO e SBB variável e frequentemente é >3%. Nesses casos, a evidência de diferenciação mielóide é baseada em métodos imunológicos ou ultraestruturais . O sarcoma granulocítico é um tumor de células mielóides, usualmente mieloblastos e promielócitos. Pode ocorrer tanto na LMA, como em doenças mieloproliferativas crônicas. Esses tumores podem ocorrer

isoladamente, sem envolvimento do sangue periférico ou medula óssea, sem evidência de LMA (BYRD et al., 1995).

1.5. IMUNOLOGIA

A classificação imunológica das leucemias agudas é usualmente baseada na pesquisa de antígenos celulares específicos, expressos pelos blastos leucêmicos, permitindo que a LLA seja classificada de acordo com a linhagem e com o estágio de diferenciação linfóide. Permite também a distinção de LLA e LMA e a identificação de fenótipos aberrantes. Revisões recentes definem que a classificação imunológica deve ser baseada muito mais no padrão de reatividade para o painel de anticorpos monoclonais, do que pela presença ou ausência de antígenos específicos (PAREDES-AGUILLERA et al., 2001, JENNINGS e FOON, 1997).

A LLA compreende duas linhagens: B e T. A LLA de células B representa aproximadamente 80-85% dos casos da doença em criança e 70-75% dos casos em adultos. O Grupo Europeu para Caracterização das Leucemias (BENE et al., 1995) propôs a subclassificação da LLA de células B em subtipos B-I a B-V (Tabela 2).

Tabela 2. Classificação Imunológica para LLA (*European Group for the Immunologica e Charracterizatioon of Leukemias*)

Pro-B (B-I)	CD19+	CD22+	CD79+	HLA-DR+	Tdt+	
Comum (B-II)	CD19+	CD22+	CD79+	CD10+		
Pré-B (B-III)	CD19+	CD22+	CD21+	CD79+	CD10+	cIg+
B madura (B-IV)	CD22+	CD21+	CD79+	SIg+		
Pré-T	CDc+	CD7+				
T	CD3+	CD7+	CD2±	CD5±	CD4±	CD1a±

A LLA pro-B representa 5% dos casos pediátricos e 11% dos casos adultos. Seus blastos expressam: HLA-DR, CD19, Tdt e CD22 (intracelular). A LLA comum (BII) representa 65% dos casos nas crianças e 50% nos adultos. Seus blastos, além de expressam os antígenos anteriores, expressam também o CD10. A expressão cIg é pré-requisito para o subtipo pré-B, que representa aproximadamente 25% dos casos em crianças (PUI et al., 1993) e 10% em adultos (COPELAN e MCGUIRE, 1995). A LLA de células B maduras

(L3), caracteriza-se pela expressão da S Ig e representa 1-2% dos casos em crianças e 3% dos casos em adultos (COPELAN e MCGUIRE, 1995).

Na LLA T as células leucêmicas estão associadas aos antígenos CD2 CD7, CD50 e de acordo com o estágio de diferenciação pode ser classificada em LLA pro-T, LLA pré-T e LLA T (PUI et al., 1993).

Em 5% a 22% das crianças com LLA, os linfoblastos expressam antígenos de linhagem mielóide (CAMITTA et al., 1997). Imunofenotipicamente esta LLA com co-expressão de antígenos mielóides se caracteriza pela presença do CD13, CD33, CDw65 em 20% dos linfoblastos com imunofenotipo de LLA. Esses achados parecem ser mais comuns nos adultos, em torno de 33%, sendo indicativo de pior prognóstico (SOBOL et al., 1987). O significado clínico da expressão do antígeno mielóide na infância permanece controverso. Vários estudos têm descrito piores resultados nos casos de LLA com expressão do antígeno mielóide (WIERSMA et al., 1991), outros não mostram diferenças (PUI et al., 1991).

Na LMA a imunofenotipagem presta uma contribuição no diagnóstico diferencial com leucemias linfoblásticas agudas e principalmente na caracterização do subgrupo FAB M0 e FAB M7. A LMA M0 apresenta uma população blástica com citoquímica negativa, mas com positividade para pelo menos um dos antígenos da linhagem mielóide: CD13, CD33 ou CD11b. A detecção da MPO por anticorpos monoclonais parece ser mais sensível do que CD13 e CD33 (BENNETT et al., 1991).

Na LMA M7 os marcadores de linhagem mielóide CD13 e CD33 freqüentemente estão presentes, mas o diagnóstico é definido pela positividade para os antígenos da linhagem megacaritocítica CD41 (complexo glicoproteico IIb/IIIa), CD42 (glicoproteína Ib) ou CD61 (glicoproteína IIIa) (BETZ et al., 1992).

A incidência da expressão de antígenos linfóides na LMA é extremamente variável. Os resultados variam entre 10% a 30% (DREXLER et al., 1993). LMA com co-expressão de antígenos linfóides se caracteriza pela presença de imunofenotipo de LMA, associado a 1 ou 2 antígenos para linhagem linfóide (BENE et al., 1995). A maioria dos estudos prospectivos e retrospectivos são unânimes em mostrar ausência de valor prognóstico em crianças e adultos com LMA e marcadores linfóides anômalos (PUI et al., 1991). Muitos consideram que o CD7 não seja antígeno restrito à linhagem linfóide, mas é

também expresso nas células progenitoras mielóides, representando uma forma particular imatura com pior prognóstico do que os outros casos de LMA (DREXLER et al., 1993).

Cerca de 1% das leucemias não é classificada por métodos imunológicos, citoquímicos e morfológicos. As leucemias agudas indiferenciadas típicas são HLA-DR+ e CD34+ com ausência de antígenos de linhagem específica (BENE et al., 1995).

Com o uso da imunofenotipagem foi possível o reconhecimento das leucemias bifenotípicas, que representam 7% das leucemias agudas (HANSON et al., 1993). A leucemia bifenotípica é caracterizada pela presença de uma única população de blastos que co-expressam vários antígenos específicos de mais de uma linhagem, podendo ser mielóide / linfóide B, ou mielóide /linfóide T ou linfóide B/ linfóide T. Muito raramente existe a expressão simultânea mielóide/linfóide B / linfóide T. Esta forma de leucemia aguda deve ser diferenciada da leucemia linfóide aguda que apresenta positividade para antígenos mielóides ou da leucemia mielóide aguda com positividade para antígenos cruzados. A distinção é baseada em sistemas de pontuações e o proposto pelo Grupo Europeu para a Classificação Imunológica de Leucemias (EGIL) é apresentado na Tab. 3. Na classificação, os antígenos são categorizados de acordo com sua especificidade para uma dada linhagem e à sua expressão são atribuídos pontos. Casos de leucemias agudas, cujo imunofenótipo some pontuação maior que dois, em cada uma das linhagens, são enquadrados como bifenotípicos (BENE et al., 1995).

Tabela 3. Critérios diagnósticos para leucemia aguda bifenotípica propostos pelo Grupo Europeu para Classificação Imunológica de Leucemia (EGIL)

Pontos	LINHAGEM		CELULAR
	Linfóide B	Linfóide T	Linhagem mielóide
2	CD79a	CD3	Anti-MPO
	Cit IgM	Anti-TCR	
	Cit CD22	Anti-TCR	
1	CD19	CD2	CD13
	CD10	CD5	CD33
	CD20	CD8	CDw65
		CD10	
0,5	Tdt	Tdt	CD14
	CD24	CD7	CD15
		CD1a	CD64

Para definição de leucemia bifenotípica é necessária uma pontuação superior a 3 pontos (2 pontos para linhagem mielóide e 1 para linhagem linfóide).

1.6. FATORES PROGNÓSTICOS

1.6.1. LLA da infância

Os fatores prognósticos na LLA da infância são dependentes de formas clínicas e laboratorias ao diagnóstico, de características moleculares das células leucêmicas e da resposta ao tratamento inicial. A relativa ordem de significância e inter-relação dessas variáveis são freqüentemente dependentes do esquema de tratamento e necessita de análises multivariadas para determinar fatores prognósticos independentes (UCKUN et al., 2001; PULLEN, et al. 1999).

A idade ao diagnóstico tem grande importância prognóstica. Pacientes com idade menor que um ano e acima de 9 anos têm pior prognóstico (SMITH et al., 1996; REITER et al., 1994; PUI e CRIST,1999.)

A contagem de leucócitos ao diagnóstico é considerada como de valor prognóstico em todos os estudos de LLA. Pacientes com leucometria elevada têm maior risco de falha ao tratamento que pacientes com leucometrias mais baixas. A leucometria de 50.000 é geralmente usada como ponto de corte para melhor e pior prognóstico, embora a relação entre contagem de leucócitos e prognóstico seja linear e contínua (SMITH et al.,1996). As altas leucometrias estão associadas a outros fatores prognósticos de risco, como a t (4,11) e t (9,22) (SMITH et al., 1996).

O prognóstico de meninos com LLA é pior do que o de meninas. Uma das razões é a ocorrência de recaída testicular entre os meninos, e maior risco de recaída de medula óssea por razões não definidas (PUI e CRIST,1999; CHESSELLS et al.,1995).

A Raça também é considerada como fator prognóstico na LLA. Crianças negras têm menores taxas de sobrevida do que crianças brancas, por razões não conhecidas (PUI et al., 1995).

A imunofenotipagem também é importante. Pacientes com LLA de células precursoras B que expressam o antígeno CD10 têm melhor prognóstico. A LLA de células B maduras (SIg, FAB L3 e translocação do gene c-myc) é considerada de prognóstico

ruim. Atualmente com o uso de tratamentos mais agressivos já não apresentam um prognóstico tão reservado (CHAN, 2002). A LLA de células T, quando associada a sexo masculino, leucocitose e massa mediastinal, e submetida a tratamento quimioterápico intensivo, tem prognóstico similar aos outros casos de LLA de células T, quando os parâmetros idade e contagem de leucócitos são iguais (UCKUN et al., 2001). A presença de expressão de antígeno mielóide na LLA, não é considerada como fator prognóstico ruim na maioria dos trabalhos (PUI,1993, DREXLER et al.,1993). Entretanto quando a presença de antígenos mielóides na LLA está associada à presença do rearranjo TEL-AML1 tem bom prognóstico (PUI, 1990).

A análise citogenética fornece informações importantes quanto ao prognóstico. A hiperdiploidia (>50 cromossomos por célula ou índice de DNA >1,16) ocorre em 20-25% das LLA B precursoras e muito raramente em LLA T, e está associada a bom prognóstico. As células leucêmicas hiperdiploides são mais susceptíveis a sofrerem apoptose, o que explica os resultados favoráveis nesses casos (TRUEWORTHY et al.,1992). Aproximadamente 1% das crianças com LLA apresenta hipodiploidia (< 45 cromossomos) nas células leucêmicas. Esses pacientes têm alto risco de recaída (HEEREMA et al., 1999). As translocações cromossômicas podem ser detectadas num grande número de casos de criança com LLA, e têm significado prognóstico. A t (12; 21) com fusão do gene TEL-AML1 acomete normalmente crianças de 2 a 9 anos de idade e está associado a bom prognóstico, embora haja controvérsia se o percentual de cura desses pacientes é superior aos outros com LLA B precursora ou se o percentual de cura é similar, mas o tempo de recaída é mais tardio para os pacientes com TEL-AML1 comparado aos outros pacientes de LLA precursor de B (RUBNITZ et al., 1997). O cromossomo Philadelphia t (9;22) está presente em 4% das LLA em criança e confere prognóstico desfavorável, especialmente quando associado à leucocitose, idade superior a 10 anos e comprometimento do sistema nervoso central (ARICO et al., 2000). Translocações envolvendo o gene MLL geralmente estão associadas ao aumento de risco para falência ao tratamento na LLA. A t (4; 11) é a mais comum. Outras translocações envolvendo o gene MLL são t (11; 19) que ocorre em 1% dos casos, com prognóstico ruim nas formas precursoras de B. Mas resultados parecem favoráveis quando a t (11; 19) está presente em crianças com LLA de células T (RUBNITZ et al., 1997).

A intensidade do tratamento antileucêmico é um importante fator prognóstico. Mesmo aqueles grupos de doentes de LLA com anormalidades citogenéticas de mau prognóstico como t (9; 22), t (1,19) e t (4,11) também se beneficiam com uma quimioterapia mais agressiva. A intensidade do tratamento pode anular o valor preditivo da alteração molecular das células blásticas (RUBNITZ et al., 1997). O grau de resposta à terapia inicial de indução vem sendo apontado como a mais importante variável independente de sucesso. Vários caminhos têm sido utilizados para avaliar o grau de resposta das células leucêmicas ao tratamento. São eles:

- avaliação da resposta ao tratamento: pacientes com rápida redução das células leucêmicas na medula óssea nos primeiros sete a quatorze dias após o uso de quimioterápicos têm prognóstico mais favorável do que os com diminuição das células leucêmicas na medula óssea (GAYNON et al., 1990)
- resposta no sangue periférico à pré-fase com esteróides: pacientes com <1000 blastos no sangue periférico após sétimo dia de uso de prednisona e uma única dose de metotraxato intratecal, têm prognóstico mais favorável do que aqueles pacientes que permanecem com mais de 1.000 blastos no sangue periférico (DORDELMANN et al., 1999).
- resposta no sangue periférico à terapia de indução com várias drogas: pacientes com blastos circulantes de 7 a 10 dias após o início de quimioterapia com várias drogas aumentam o risco de recaída (GRIFFIN et al., 2000).
- doença residual mínima: crianças com remissão clínica depois da terapia de indução podem ter 'doença residual mínima' Ou seja, células leucêmicas que só podem ser detectadas por técnicas mais sensíveis como a reação de cadeia polimerase ou citometria de fluxo. Essas crianças com doença residual têm maior risco de recaída (ROBERTS et al., 1997).

Para facilitar as comparações dos resultados do tratamento, assim como a identificação de terapias efetivas, em 1993 o National Câncer Institute, através do CTEP (Cancer Therapy Evaluation Programs) considerou, no grupo risco standard, os portadores de LLA da linhagem B, com idade entre 1 a 9 anos, e com leucometria inicial inferior a 50.000/mm². Os demais pacientes foram classificados como sendo LLA de alto risco

(SMITH et al., 1996). Para as leucemias de células T não houve consenso quanto à identificação dos grupos de bom e de mau prognóstico.

O grupo CCG designa os pacientes com LLA em risco “standard” e alto risco, baseado no consenso do NCI. Eles analisam também a resposta ao tratamento através da análise da medula óssea no dia 7 ou 14; os considerados com resposta lenta recebem tratamento mais agressivo (SMITH et al., 1996)

O grupo POG define baixo risco baseado nos critérios do consenso do NCI, com ausência de translocação, ausência de comprometimento do sistema nervoso central e testicular, presença da translocação TEL-AML1 ou trissomia nos cromossomos 4 e 10. O grupo de alto risco é definido pela ausência das translocações favoráveis e presença de leucemia no sistema nervoso central ou testicular, ou presença do gene MLL, associado a leucemia > 50.000mm³ e idade <1 ano e > 9 anos. O risco standard inclui pacientes cujos critérios não estão incluídos nos outros grupos.

O grupo de 'muito alto risco' para CCG e POG inclui a presença da t (9,22), medula com mais de 25% de blastos (medula M3) dia 29 ou medula com 5 a 25% de blastos (medula M2) ou medula com mais de 25% de blastos (medula M3) no dia 43 ou hiploipoidia (índice de DNA < 0,95).

1.6.2. LLA de adultos

Vários fatores têm sido utilizados para estimar índice de remissão, duração da remissão e sobrevida nos adultos com LLA. A idade pode ser considerada um fator prognóstico importante. Pacientes com idades acima de 50 anos ou 60 anos, estão associados à duração curta de remissão e sobrevida diminuída. Esses achados, em parte, podem estar relacionados a uma maior incidência do cromossomo Philadelphia em pacientes mais velhos (GAYNOR et al., 1988, HOELZER, et al., 1988).

Contagens leucocitárias elevadas ao diagnóstico mostraram ser fatores prognósticos adversos com diminuição dos índices de duração da remissão e na sobrevida. A leucometria utilizada para indicar pior prognóstico varia de 10 x10⁶ a 100 x10⁶ /L dependendo do estudo citado. Em estudos recentes o nível crítico parece ser acima de 30 x 10⁶ /L. Isso não é válido para as LLA de células T, onde a leucocitose não mostrou ser um fator prognóstico adverso com os esquemas quimioterápicos atuais (HARRIS et al., 1999).

O tempo necessário para atingir a remissão é considerado como fator prognóstico. A falência de atingir a remissão completa em menos de quatro a seis semanas após o início da quimioterapia de indução tem sido considerada um fator prognóstico negativo (GAYNOR et al., 1988).

A imunofenotipagem é uma variável prognóstica independente na LLA. Com o uso de protocolos de quimioterapia combinada a LLA de células T e B madura já não apresentam um prognóstico tão reservado (HOELZER et al., 1996). A presença de antígenos mielóides na LLA tem significado clínico controverso. Em adultos, a LLA associada à presença de expressão aberrante de antígenos mielóides é considerada um indicador de pior prognóstico (DREXLER et al., 1993).

A elevação da beta2 – microglobulina (>4mg/L) está associada a pior prognóstico, com uma menor taxa de resposta, maior incidência de envolvimento do sistema nervoso central e menor sobrevida (KANTARJIAN et al., 1992).

A alteração citogenética na LLA tem importante valor no prognóstico. As translocações: t (9; 22), t (4; 11), t (8,14) ou as variantes t(2; 8) ou t(8; 22) e finalmente a deleção do cromossomo 7 ou trissomia do 8 tem sido implicados com pior prognóstico (WETZLER et al., 1999). As alterações citogenéticas numéricas, como a hiperdiploidia (47-50 cromossomos), geralmente estão associadas a um melhor prognóstico, ao contrário da hipodiploidia, que se associa a um pior prognóstico (FADER et al., 1998).

Outro fator tem sido considerado como determinante negativo na obtenção da taxa de remissão e duração da remissão. São eles: a presença de hepatoesplenomegalia, linfadenomegalia, envolvimento do sistema nervoso central, sexo masculino, tipo FAB, baixa contagem de plaquetas ao diagnóstico, percentagem de blastos no sangue periférico, altos níveis de LDH. O valores da maioria dessas variáveis, como prognóstico, são oriundos de estudos individuais, não sendo utilizados como estratificação para tratamento (HOELZER, 1995).

1.6.3. LMA

Vários fatores presentes ao diagnóstico são capazes de influenciar a resposta ao tratamento. Três fatores são de grande importância para LMA: idade, cariótipo e leucemias secundárias ao uso de quimioterápicos ou secundárias a síndromes mielodisplásicas. A

sobrevida livre de doença diminui com a idade independente do tratamento. Pacientes abaixo de 55 anos têm aproximadamente 40% de chance de cura, enquanto que aqueles com idade acima de 70 anos o percentual é de 10% ou menos, tendo uma sobrevida média de 8 meses (SINGER e MILLIGAN, 2001). Esses autores, baseados no cariótipo, definiram a LMA em três grupos de risco: baixo, intermediário e alto (Tabela 4)

Tabela 4. Grupo de risco para LMA baseado no cariótipo

GRUPO DE RISCO	CARIÓTIPO
Bom	T (15; 17) Inv. 16 t (8;21)
Standard	Cariótipo normal 11q23;+8 ; +21; +22 Del (99). Del 7 (q) Outros defeitos estruturais ou numéricos Não incluídos no grupo de bom ou pior risco
Pior	-5; del (5q), -7

Embora outros fatores prognósticos sejam freqüentemente descritos, o seu real impacto clínico é freqüentemente difícil de se determinar. São considerados fatores prognósticos favoráveis: sexo feminino, tipo FAB M2, M3 e M4Eos, presença de antígenos CD2 e CD19, presença de mutação *ras* nos blastos, número baixo de leucócitos circulantes, alta concentração de hemoglobina no sangue periférico, número alto de plaquetas circulantes, presença de bastonete de Auer (LLACER , 2001).



OBJETIVOS

- Avaliar as características clínicas, subtipos e expressão de marcadores anômalos na LLA em Teresina.
- Avaliar a sobrevida da LLA de Teresina em crianças e adultos e os fatores que a influenciaram.
- Na LMA, estudar as características clínicas, tipos FAB, e resposta ao tratamento em Teresina.
- Comparar os casos de LMA em Teresina quanto à frequência dos tipos FAB, resposta ao tratamento e fatores que influenciaram a sobrevida com as LMAs em Campinas.



*CASUÍSTICA E
MÉTODOS*

Foram estudados, retrospectivamente, pacientes com diagnóstico de leucemia linfóide aguda e leucemia mielóide aguda “de novo” crianças e adultos, no período de janeiro de 1989 a dezembro de 2000, atendidos no Hospital São Marcos, Teresina-PI. Este hospital atende não só aos pacientes da cidade de Teresina, mas de todo o Estado do Piauí.

Foram excluídos os pacientes com síndrome mielodisplásica que evoluíram para leucemia aguda, crise blástica de leucemia mielóide crônica ou leucemia secundária após tratamento de outra malignidade.

Os parâmetros avaliados para cada paciente foram: dados clínicos, dados do hemograma e mielograma. Foi ainda levantada a resposta ao tratamento, especialmente a sobrevida global.

3.1. AVALIAÇÃO CLÍNICA

Os dados relativos à identificação e exames foram obtidos nas informações contidas nos prontuários dos pacientes. De cada paciente foram consideradas as seguintes variáveis: sexo, idade (que foi estabelecida em relação à data de admissão no hospital e a data do nascimento), presença de febre, adenomegalia, hepatomegalia, esplenomegalia. O estado nutricional foi avaliado pelo índice de massa corporal calculado pela fórmula peso/altura^2 , onde a faixa de normalidade foi considerada de $22 \pm 2,5$ kg/m para adultos. Para crianças abaixo de 15 anos os valores utilizados foram baseados em idade e sexo. Foi também analisada a sobrevida global de cada paciente, do tempo transcorrido do diagnóstico até o último “follow-up” ou morte por qualquer causa.

3.2. AVALIAÇÃO DO SANGUE PERIFÉRICO

Para análise do sangue periférico foi considerado o hemograma de cada paciente colhido no momento da chegada do hospital, independente do uso de transfusões antes da primeira consulta no hospital. Foram avaliadas as dosagens da hemoglobina, o hematócrito, contagem dos glóbulos brancos e contagem de plaquetas.

Em Teresina, até o ano de 1991 foram utilizados métodos manuais para dosagem de hemograma, contagem de plaquetas e contagem de leucócitos. A partir de 1994 foi utilizado método automatizado (Cell Dyn 1700)

3.3. AVALIAÇÃO DA MEDULA ÓSSEA

O estudo citológico de medula óssea foi realizado em esfregaços corados pelo Leishman ou pelo May-Grunwald-Giemsa. O diagnóstico de leucemia aguda foi confirmado quando 30% ou mais das células nucleadas da medula óssea eram blastos. Cada caso foi classificado de acordo com as recomendações do grupo FAB (Tabela 1). Para LLA só foi usada a morfologia para diferenciar tipo L3. A análise foi realizada retrospectivamente por três hematologistas, sendo utilizado o consenso para sua avaliação. Alguns parâmetros foram posteriormente comparados com o laudo oficial feito na época do exame.

Os tipos FAB de LMA de Teresina foram comparados com os tipos FAB encontrados em Campinas levantando todos os casos consecutivos da UNICAMP dos anos entre 1994 e 2000.

3.4. REAÇÕES CITOQUÍMICAS

Foram usadas reações citoquímicas para diagnosticar LMA e LLA. Para o Sudam Black e Peroxidase, positividade foi definida como presença de grânulos grosseiros confinados na área do aparelho de Golgi presente em 3% ou mais dos blastos. Nas esterases inespecíficas a positividade em mais de 20% dos blastos define o tipo FAB M4. O tipo FAB M5 é definido a partir de mais de 80% de blastos esterase positivos.

Na cidade de Teresina foram utilizados Sudam Black e/ou Peroxidase em todos os casos. A esterase inespecífica com ou sem inibição pelo fluoreto foram realizadas em 64 pacientes.

Na cidade de Campinas as reações citoquímicas utilizadas para classificar as leucemias agudas seguiu as recomendações de SCOTT et al (1996) (Tabela 5).

Tabela 5. Técnicas citoquímicas recomendadas pelo ICSH para classificação das leucemias agudas (SCOTT et al., 1995).

MPO	ChlorE	ANAE	DIAGNÓSTICO
+	-	-	LMA-M1
+	+	-	LMA-M2 ou M3
+	-	+	LMA-M4 ou LMA-M5
+	+	+	LMA-M4
-	+	-	LMA
-	-	+	LMA-M5
-	-	-	Não classificável

3.5. IMUNOFENOTIPAGEM

Nos pacientes em que foi realizada imunofenotipagem, utilizou-se o citômetro de fluxo para análise de células blásticas no sangue periférico e/ou medula óssea. Na cidade de Teresina utilizou-se o citômetro de fluxo FACS calibur, a partir de 1998 em crianças. Foram utilizados os seguintes anticorpos monoclonais para linhagem B: CD1a, CD20, CD22, IgM (cito), CD79 (cito); para linhagem T: CD2, CD3, CD4, CD7, CD8 para células imaturas CD34 e HLA-DR, antígeno pan-leucócitos CD45 e para linhagem mielóide: CD13, CD14, CD15, CD33, mieloperoxidase, glicoforina foi usada para confirmar M6 e CD41 e CD61 para confirmar M7(Tabela 6). A classificação imunofenotípica da LLA foi baseada no EGIL (BENE et al., 1995). A distinção entre LLA e LMA, bem como os subtipos de LLA B e T estão na Tab. 6.

Tabela 6. Anticorpos monoclonais usados para caracterização das leucemias agudas.

Linhagem	B	T	Mielóide
	CD10	CD2	CD13
	CD20	CD3	CD14
	CD22	CD4	CD15
	IgM (cito)	CD7	MPO
	CD79 (cito)	CD8	Glicoforina
			CD41
			CD61

3.6. TRATAMENTOS REALIZADOS

Os pacientes com leucemia linfocítica aguda menores de 19 anos da cidade de Teresina utilizaram o protocolo BFM 83 para LLA (RIEHM et al., 1990) até 1999. A partir de 2000 foi utilizado o Protocolo GBTLI LLA-93 (Sociedade Brasileira de Oncologia Pediátrica). Os pacientes com LLA e idade acima de 19 anos utilizaram o protocolo 02-84 do GMALL (HOELZER et al., 1988).

Os casos de LMA de Teresina menores de 15 anos utilizaram o protocolo BFM 83 para LMA (SARTORI et al, 1993); os com idade a partir de 15 anos utilizaram dois ciclos do protocolo 7+3 (YATES et al, 1973) como indução. A terapia pós-remissão constitui de um ciclo de quimioterapia idêntico à terapia de indução ou do uso Ara-C na dose de 2g/m²/dia do primeiro ao terceiro dia (a partir de 1995). O tratamento de manutenção consistia no uso de aracitin 100mg/m² por 4 dias e o uso de tioguanina na dose 40mg/m² contínuo por 24 meses para aqueles que não utilizaram Ara-C na dose de 2g/m² pós- indução. Durante o tratamento quimioterápico nas fases de indução e consolidação os pacientes eram mantidos internados em enfermarias de seis leitos. Não se dispunha de isolamento protetor para os pacientes. Durante o período de neutropenia foram administrados antibióticos de largo espectro se o paciente apresentasse febre (um pico de 38, 5, ou dois picos de 38 em 24 horas) e/ou sinal de infecção. No período de 1989 a 1992, o esquema de antibióticos consistia da combinação de cefalotina, amicacina e carbenicilina.

A partir de 1993 não mais utilizou-se a carbenicilina, a qual foi substituída pela ceftazidime. Anfotericina B era utilizada para os pacientes com febre persistente após 5 dias de cobertura antibiótica. Concentrado de plaquetas nem sempre era disponível no banco de sangue. Para comparação dos resultados de Teresina com Campinas utilizaram-se os dados do estudo realizado na Universidade Estadual de Campinas no período de 1994-1998 (com idade de 14 –59 anos), quando o tratamento de indução consistiu de um ou dois ciclos TAD-9. Os pacientes que não alcançaram remissão após dois ciclos TAD-9 foram tratados com protocolo MEC. Pacientes que alcançaram remissão completa foram submetidos a dois ciclos de quimioterapia: um com Ara-C $2\text{g}/\text{m}^2$ 2x dia do primeiro ao quarto dia e daunorubicina $45\text{mg}/\text{m}^2$ nos dias 5-7 e outro com Ara-C e daunorubicina do esquema 3+7 Após esses 2 ciclos, os pacientes foram submetidos a tratamento de manutenção por 24 meses com ciclos mensais de Ara-C $100\text{mg}/\text{m}^2$ sc duas vezes ao dia nos dias 1-5, alternado com ciclos mensais de ciclofosfamida, daunorubicina e tioguanina (PAGNANO et al., 2000).

3.7. ANÁLISE DE DADOS

Inicialmente foi realizada uma análise descritiva de todos os dados obtidos, separadamente para LMA e LLA. A seguir, foi realizada a comparação das frequências dos tipos FAB de Teresina e Campinas. O teste usado foi o Qui-quadrado (X^2).

Analisaram-se, através do modelo de COX (ARMITAGE e BERRY, 1994) os fatores que influenciaram na sobrevida para cada tipo de leucemia. Estudamos na análise univariada os parâmetros utilizados foram: idade, dosagem de hemoglobina, hematócrito, leucometria, contagem de plaquetas, índice de massa corporal. Os parâmetros com valores significantes ($p < 0,10$) foram utilizados na análise multivariada.

Na análise de sobrevida dos casos de LLA e de LMA o método utilizado foi o de Kaplan-Meier (KAPLAN e MEIER, 1958).

Para todos os testes estabeleceu-se o nível de significância para $p < 0,05$.

Os programas usados foram Winstat (The Statistics Program for Windows versão 3.0) e o SPSS (Statistical Package for Social Sciences), versão 8.0 para Windows.



RESULTADOS

Análise dos casos de LLA

Na cidade de Teresina foram analisados 234 casos de LLA. A idade dos pacientes variou de 8 meses-85 anos. Quanto ao sexo, 142 (61,4%) foram do sexo masculino e 92 (39,31%) do sexo feminino. Em quatro casos não foram analisados a idade por falta de registro no prontuário.

A febre observada em 59,8% dos casos foi a anormalidade mais freqüente obtida no exame físico. Esplenomegalia foi observada em 53,2,8% dos casos. Hepatomegalia em 46,2%. A concomitância de esplenomegalia, hepatomegalia e linfadenomegalia foi a menos freqüente, encontrada em 27,5% dos casos. As alterações do exame físico foram analisadas em 229 casos.

As características clínicas: idade, sexo e as anormalidades ao exame físico estão apresentadas nas Tabs.7 e 8. A grande maioria dos casos (77%) foi de crianças (Figura 1) . Houve uma predominância de pacientes do sexo masculino tanto em crianças quanto em adultos. Baseado no índice de massa corporal, apenas 11 casos tiveram este índice abaixo do esperado para a idade.

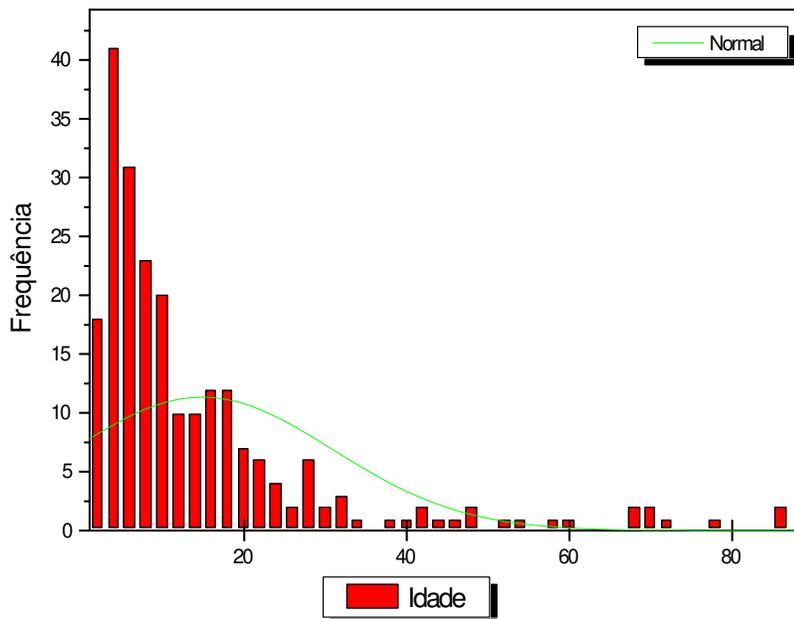


Figura 1. Distribuição por idade dos casos de LLA

Tabela 7. Idade e IMC da LLA na cidade de Teresina

	Mediana	Número de casos
IDADE (anos)	8,5 (0,8 – 85)	232
IMC	16,4 (4-33)	155

Tabela 8. Características clínicas da LLA na cidade de Teresina

	Número de casos	%
SEXO		
Masculino	141	61,3
Feminino	89	38,7
FEBRE	137	59,8
ESPLENOMEGALIA	122	53,2
HEPATOMEGALIA	106	46,2
ADENOMEGALIA	130	56,7
ESPLENO, HEPATO, ADENO	63	27,5

Os valores do hemograma estão na Tab. 9. O valor da hemoglobina foi analisado em 95 casos, do hematócrito em 220 casos, leucometria em 221 casos e contagem de plaquetas em 213 casos.

Tabela 9. Dados do hemograma dos pacientes com LLA ao diagnóstico

	Média	Mediana
HEMOGLOBINA (g/dl)	7,6±2,4	7,3 (1,8-15,8)
HEMATÓCRITO (%)	22,5±7,35	22 (6-48)
LEUCÓCITOS x 10 ⁹ L	8,4±1,7	18,6 (0,3-95)
PLAQUETAS	67±73,4	36 (2-390)

Em 31 casos analisados de LLA da cidade de Teresina, 26 casos foram da linhagem B e cinco casos da Linhagem T. Em um caso de LLA T e seis casos de LLA B, foram detectada a presença de antígenos mielóides . Esses dados estão apresentados na Tab. 10.

Tabela 10. Perfil de imunofenotipagem das LLA em Teresina, em 31 de 234 casos

LLA	Números de casos	CD10+	Marcadores mielóides anômalos
B	26	24	6 (CD13,CD33)
T	5	2	1 (CD13)

A análise de sobrevida dos pacientes se encontra na Fig 2. As crianças tiveram uma sobrevida significativamente melhor do que os adultos (53% contra 22%). Os parâmetros que influíram na sobrevida foram analisados utilizando-se o modelo de Cox. Após análise univariada, o sexo, o hematócrito e o índice de massa corpórea não influíram na sobrevida global dos pacientes. A idade ($R^2=0,1$; $p=0,002$), hemoglobina ($R^2 0,25$; $p = 0,0089$), contagem de leucócitos ($R^2 =0,12$; $p=0,0015$) e de plaquetas ($R^2 =0,06$; $p = 0,02$) influíram significativamente sobre a sobrevida. Na análise multivariada de Cox, a idade e contagem de leucócitos mantiveram a influência na sobrevida.

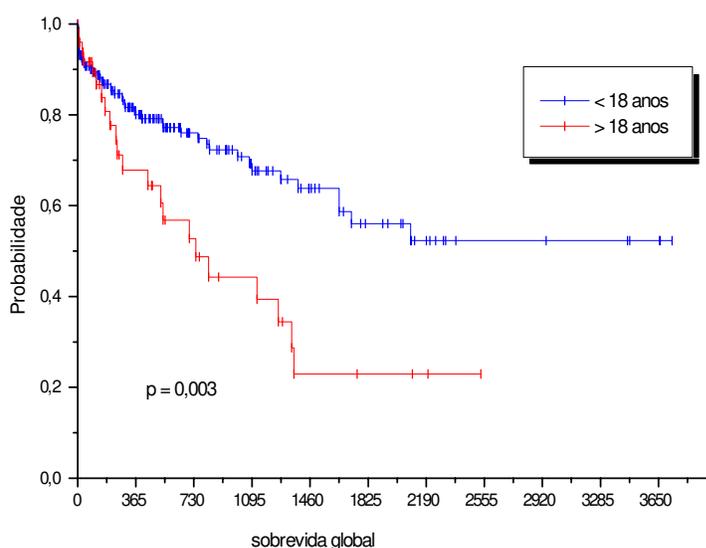


Figura 2. Sobrevida global LLA- em relação à idade

Análise dos casos de LMA

Foram analisados 115 casos da cidade de Teresina. A idade dos pacientes variou de 11 meses a 84 anos (Figura 3.). Quanto ao sexo, 66 casos (56,3%) eram do sexo masculino e 49 (42,6%) eram do sexo feminino. A febre foi a anormalidade mais freqüente ao exame físico. Hepatomegalia estava presente em 13,9% dos casos. Esplenomegalia em 7,8% dos casos e adenomegalia em 15,7% dos casos. A concomitância de adenomegalia, esplenomegalia e hepatomegalia não foi freqüente. Os dados clínicos: idade, sexo e anormalidades ao exame físico estão apresentadas na tabela.

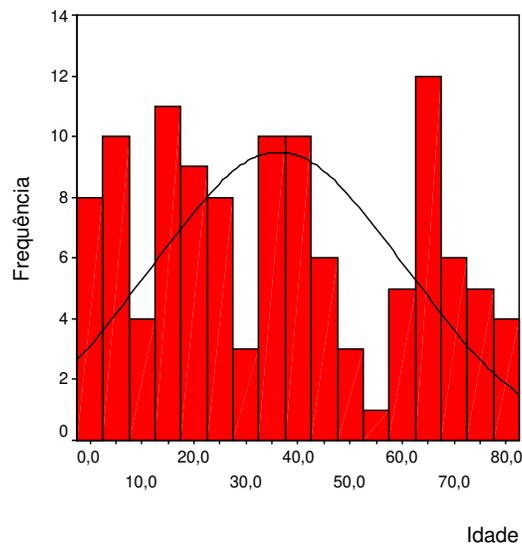


Figura 3 -Distribuição por idade dos casos de LMA

Tabela 11. Idade e IMC da LMA na cidade de Teresina.

	Mediana	Número de casos
IDADE (anos)	35 (0,9 – 83)	115
IMC	18,9 (8-36)	47

Tabela 12. Características clínicas da LMA na cidade de Teresina.

	Número de casos	%
SEXO		
Masculino	66	56,3
Feminino	49	42,6
FEBRE		
	66	57,3
ESPLENOMEGALIA	09	7,8
HEPATOMEGALIA	16	13,9
ADENOMEGALIA	18	15,7
ESPLENO, HEPATO, ADENO	03	2,6

Na avaliação feita nos valores da dosagem da hemoglobina, dosagem do hematócrito, contagem de plaquetas e contagem de leucócitos ao diagnóstico na LMA na cidade de Teresina, a mediana da dosagem de hemoglobina ao diagnóstico foi de 6,4(3,3 – 12,6), do hematócrito foi de 20% (6 – 43), a mediana da contagem de plaquetas foi de $29 \times 10^9/L$ (6 – 43) e da contagem de leucócitos foi de $12,6 \times 10^9/L$ (0,6 – 760). Esses dados estão apresentados na Tab. 12. Na cidade de Campinas, a mediana da dosagem de hemoglobina ao diagnóstico foi de 8,3 g/dl (1-15), da contagem de plaquetas foi de $43 \times 10^9/L$ (3-274) e da contagem de leucócitos foi de $20,05 \times 10^9/L$ (1,7-400). Esses dados estão apresentados na Tabela 13.

Tabela 13. Dados do hemograma dos pacientes com LMA de Teresina ao diagnóstico

	Média	Mediana
HEMOGLOBINA (g/dl)	6,4±1,8	6,4 (3.3-12,6)
HEMATÓCRITO (%)	21±7,2	20 (6-43)
LEUCÓCITOS x $10^9/L$	49±1,0	12,6 (0,6-76,0)
PLAQUETAS x $10^9/L$	54±61	29 (1-294)

A frequência dos subtipos FAB de LMA dos casos estudados em Teresina e Campinas está apresentada na Tab. 14. Houve diferença da distribuição destes casos nas cidades de Teresina e Campinas com $p < 0,0001$. Em Campinas o tipo mais frequente foi o FAB-M4 seguido do FAB-M3. Os subtipos M2 e M5 foram mais frequentes em Teresina. A M3 e M3v foram encontradas em 16,49% e 4,63%, respectivamente, quando se analisaram os casos de Campinas. Em Teresina o percentual foi de 6,2% na M3 e de 1,5% na M3v. Em Teresina, houve distribuição semelhante dos diversos subtipos FAB em crianças e adultos ($p=0,24$).

Tabela 14. Distribuição dos subtipos de LMA de acordo com os critérios do grupo FAB nas cidades de Teresina e Campinas

	CAMPINAS		TERESINA	
	n	%	n	%
M0	2	1,0	2	3,1
M1	27	13,9	10	15,6
M2	39	20,1	21	32,8
M3	32	16,5	4	6,2
M3v	9	4,6	1	1,6
M4	57	29,4	10	15,6
M4EOS	6	3,1	0	0
M5	11	5,7	10	15,6
M6	10	5,1	2	3,1
M7	1	0,5	4	6,2
Total	194	100	64	100

Foram analisados os parâmetros que influenciaram na sobrevida dos casos de Teresina. Na análise univariada de Cox, a idade, dosagem de hemoglobina, nível do hematócrito, contagem de plaquetas, contagem de leucócitos e índice de massa corpórea, não mostraram significância estatística em relação à sobrevida global. No entanto, quando estratificados os casos de Teresina para tipos FAB, houve uma influência da idade na

sobrevida com $R=0,166$ e $p=0,010$, mas não houve significância estatística na dosagem de hemoglobina, nível de hematócrito, contagem de plaquetas, contagem de leucócitos e índice de massa corpórea. A sobrevivida foi de 40% para o grupo todo; nos dois primeiros meses após diagnóstico morreram 46 (40%) dos pacientes. Quando comparamos os pacientes de LMA de Teresina nas diferentes faixas etárias: 15-60 anos, < 15 anos e > 60 anos, a curva de sobrevivida de Kaplan-Meier (Fig. 4) não mostrou diferenças estatisticamente significativas ($p=0,54$).

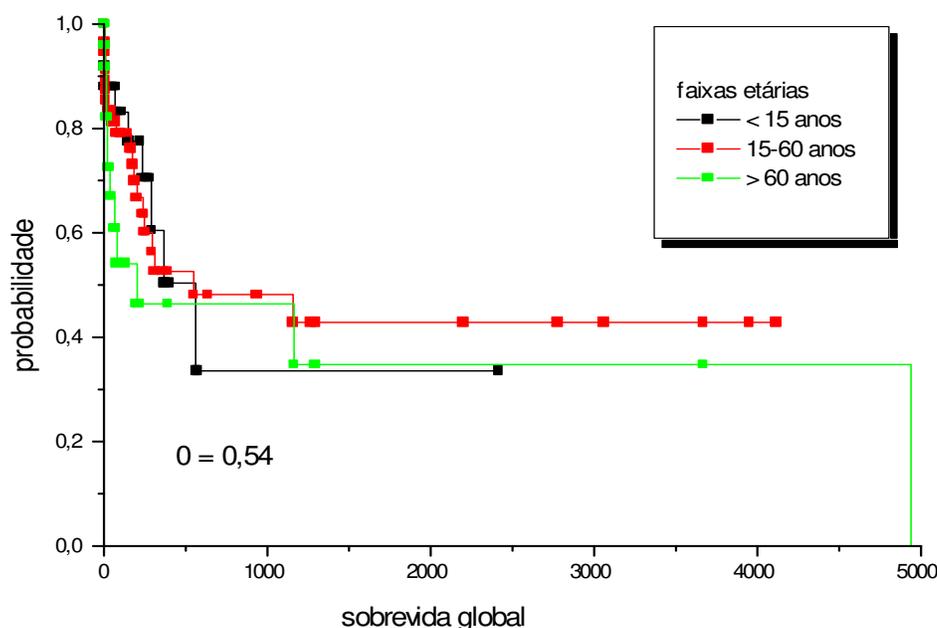


Figura 4. Sobrevida global LMA Teresina: adultos e crianças

Os dados da LMA de Teresina foram analisados e confrontados com a amostra dos casos estudados na Unicamp (PAGNANO et al., 2000). Inicialmente estudaram-se as duas amostras de pacientes. Para as duas cidades, os parâmetros: idade, dosagem de hemoglobina, nível de hematócrito, contagem de leucócitos, contagem de plaquetas e índice de massa corpórea não mostraram diferenças estatisticamente significativas, em seguida analisaram-se os fatores que influíram na sobrevivida juntando as duas amostras. Pela análise univariada de Cox não houve significância estatística para idade, dosagem de hemoglobina, nível de hematócrito, contagem de leucócitos, contagem de plaquetas e índice de massa

corpórea. Estratificando-se por FAB o conjunto de casos, a idade e a contagem de leucócitos mostrou significância estatística com $R=0,078$ e $p=0,04$ e $R=0,12$ e $p=0,01$, respectivamente.

A distribuição etária de Campinas e Teresina foi diferente, apesar da falta de significância no teste estatístico (Fig .5). Os casos de Teresina tiveram variação de idade de 10 meses a 80 anos. Os casos do estudo de Campinas compreenderam adultos de 15 a 60 anos, pois este foi o critério de inclusão usado no protocolo.

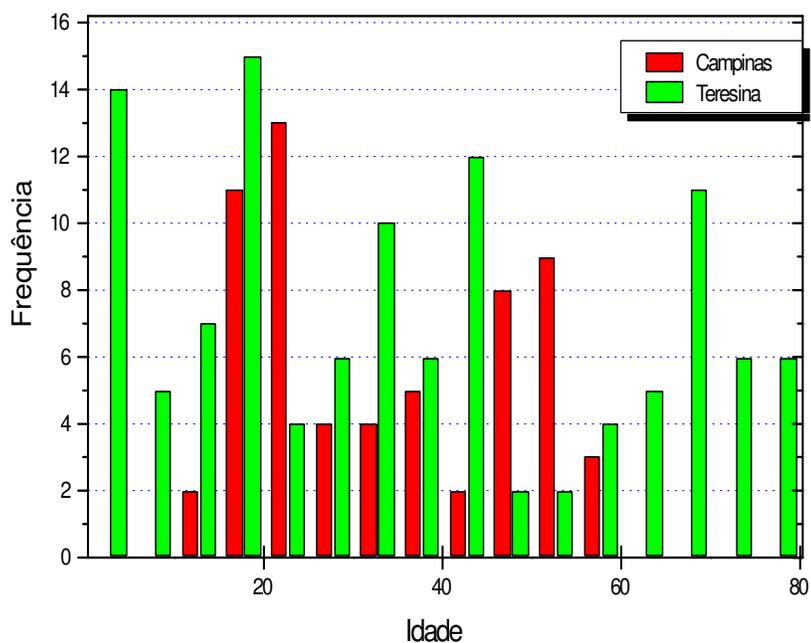


Figura 5. Distribuição da idade na LMA - Campinas e Teresina

Na curva de sobrevida de Kaplan-Meier (Fig. 6) dos casos de LMA de Teresina e Campinas utilizaram-se apenas os casos na faixa etária de 15-60 anos. Não houve diferenças estatisticamente significativas ($p=0,22$, sobrevida de 42% para Teresina e 23% para Campinas).

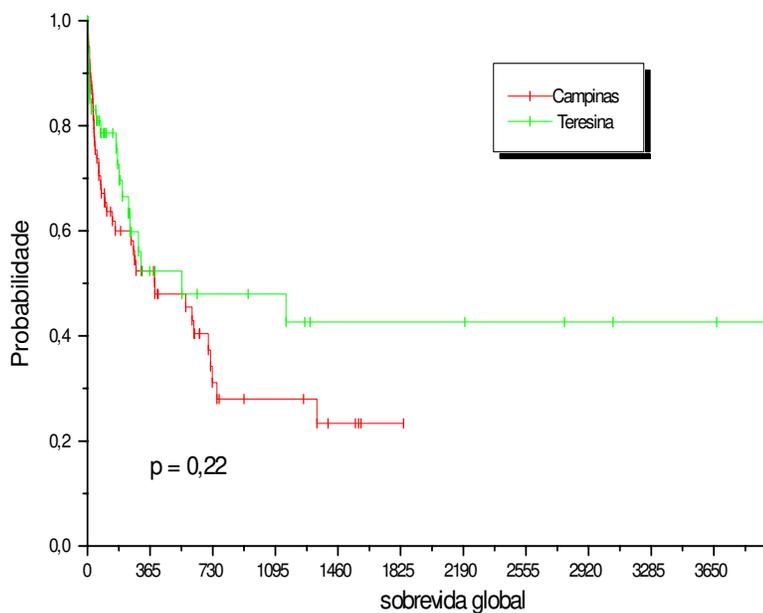


Figura 6. Sobrevida global LMA: Campinas e Teresina



DISCUSSÃO

Neste estudo foram analisados retrospectivamente casos de leucemia aguda referentes ao período de 11 anos, tratados no Hospital São Marcos na cidade de Teresina-Piauí. O Hospital São Marcos é o único hospital do Piauí onde se faz atendimento a pacientes com leucemia. Além de dar cobertura a toda a região do Piauí, ele atende a pacientes do Maranhão, de algumas cidades do Pará e de Tocantins.

A maioria dos pacientes com LLA eram crianças com um pico de incidência nos primeiros dez anos de vida, como é observado na Nova Zelândia (DOCKERTV, 1996), México (MEJIA-ARANGURE et al.,1996), entre brancos de Ribeirão Preto (REGO et al., 1996), sendo ausente na África(FLEMING, 1979). Esse padrão de incidência é observado na LLA comum, que é menos freqüente em crianças negras (Nigéria, Kenya África do Sul), onde predomina a LLA T, gerando a especulação de que o pico de incidência de LLA de 2-5 anos esteja relacionado a melhor condição socioeconômica (GREAVES, 1992). Somente poucos dos casos analisados se apresentam com idade acima de 30 anos, diferente dos EUA e Europa, onde um pequeno pico de incidência surge acima dos 50 anos (MAUER,1993).

Quando os casos de LLA foram distribuídos por sexo, notou-se um predomínio do sexo masculino em relação ao feminino, semelhante a outros relatos (DONNELL, 2001; CORTES e KANTARJIAN, 1995).

Em concordância com CORTES e KANTARJIAN (1995) a maioria dos casos de LLA se apresentaram ao diagnóstico com adenomegalia e hepatoesplenomegalia.

Quando se analisou o estado nutricional, através do índice de massa corpórea dos pacientes com LLA, só 11 casos tiveram este índice abaixo do esperado para a idade. Isso indica que a caquexia estava presente em poucos casos. Não observou nenhuma relação entre este parâmetro e sobrevida.

A maioria dos estudos em países desenvolvidos mostram que desnutrição ao diagnóstico não é um problema comum e não tem influência prognóstica em crianças com câncer. WEIR et al. (1998) em estudo que inclui 1.025 crianças com LLA na Inglaterra não encontrou evidência de que estado nutricional baseado no índice de massa corpórea ao diagnóstico, tivesse influência prognóstica nesses pacientes. PEDROSA et al. (2000) estudou 443 crianças com câncer no período de 1995-1998 em Recife e El Salvador,

encontrando um percentual 23,5% de desnutridos, no entanto demonstraram que a desnutrição não influi na taxa de sobrevivência desses pacientes. Foi utilizado nesse estudo para avaliação de desnutrição o score Z, que foi calculado com base na relação peso para idade, altura para idade e peso para altura ao diagnóstico.

VIANA et al. (1994) estudou 128 crianças em Belo Horizonte com LLA, encontrando uma prevalência de 21,2% de desnutridos quando peso para idade foi utilizado com índice nutricional e 17,4% quando o índice selecionado foi altura para idade. Ficou demonstrado nesse trabalho que desnutrição é um fator de risco para recaída. Déficit da altura para idade reflete processo de desnutrição crônica causado por condições sociais, e déficit do peso para altura sugere processo agudo, indicando que fatores socioeconômicos tenham papel importante na taxa de recaída dessa população de pacientes. Déficit do peso para altura, como o medido pelo índice de massa corpórea, sugere caquexia. Nos casos aqui analisados a caquexia foi pouco frequente. Não foram analisadas as condições socioeconômicas dos pacientes. Mas o resultado pior do que o esperado para o protocolo usado, principalmente à custa de recaída, indica que essas condições possam ter influenciado no resultado. Segundo VIANA et al. (2001) estes pacientes sofrem redução da dose na quimioterapia de manutenção por leucopenia ou por falta de adesão ao tratamento.

Poucos estudos existem sobre influência dos fatores socioeconômicos nos pacientes com LLA. Pesquisas adicionais se fazem necessárias para definir o mecanismo de ação desses fatores e minimizar o efeito negativo no tratamento dessa doença, no sentido de aumentar a chance de cura. Baixo nível socioeconômico é um indicador de desigualdade social, e no sentido de minimizá-la são necessários recursos para saúde, oportunidade para educação e informação. A curto prazo, poder-se-ia adotar medidas para minimizar esses efeitos desfavoráveis: visitas domiciliares com programas educacionais à criança e seus familiares, uso de metotrexato parenteral na fase de manutenção do tratamento e criação de protocolos quimioterápicos específicos para situações em que o risco de abandono ao tratamento seja elevado.

Com base nos estudos, ficou demonstrada a não influência do estado nutricional nos resultados da terapia dos pacientes com LLA. Sugere-se que no tratamento desses pacientes mesmo em países em desenvolvimento, como é o caso do Brasil, os protocolos de

tratamento utilizem as doses plenas preconizadas, desde que sejam oferecidas condições de suporte clínico e hemoterápico.

A anemia identificada por intermédio da dosagem da hemoglobina e/ou hematócrito, variou desde discreta a acentuada, com média de distribuição dos valores de 7.6 g/dl e 22,5% para hemoglobina e hematócrito respectivamente, semelhante a descrições prévias (DONADIEU et al., 2000). É possível que nos poucos casos em que a dosagem de hemoglobina foi normal os pacientes tenham tomado transfusões antes da admissão do paciente ao hospital.

Quando analisou-se a contagem de leucócitos dos pacientes com LLA ao diagnóstico obteve-se uma mediana de $18 \times 10^9/L$, valor superior ao encontrado por BONILLA et al. (2000) e DONADIEU et al (2000). Aproximadamente 17,5% dos casos de LLA apresentam leucometrias superiores a 100.000, semelhante ao encontrado por LOPES e MENDES (2000), e inferiores aos encontrados por SEITER (2002) e CORTES e KANTARJIAN(1995). É provável que os pacientes com LLA na cidade de Teresina procurem assistência médica numa fase mais avançada da doença ou que na atual amostra haja casos mais agressivos. Leucometrias elevadas estão associadas a outros fatores de alto risco, incluindo translocações cromossômicas desfavoráveis com a t (4,11) e t (9,22) (PUI et al.,1990).

Segundo JENNINGS e FOON (1997) a maioria dos casos de LLA são do tipo B, semelhante aos casos aqui analisados. A proporção de leucemia de células T nos nossos pacientes foi igual ao descrito na Argentina (GOMEZ et al., 2001), aos do POG (CAMITA , 1997) e de Ribeirão Preto (REGO et al., 1996) e superiores ao encontrado no Rio de Janeiro (SOUZA et al.,1998). A frequência do CD10 nos casos de Teresina foi semelhante a encontrado por KHALIDI et al (1999). A frequência de co-expressão de antígenos mielóides neste estudo foi similar ao que foi descrito por WIERSMA et al. (1991) e DREXER et al. (1993) ,no entanto valores menores dos que observado nos nossos pacientes foi descrito por HANSON et al. (1999) e REGO et al. (1996).

Como na maioria dos estudos (PUI et al., 1999; DONADIEU et al., 2000) os nossos casos de LLA, mostraram que a idade ao diagnóstico influencia na sobrevida. Adolescentes e adultos têm maior taxa de recaída e sobrevida diminuída, quando

comparados a crianças menores de 10 anos (PUI et al,1999). Resultados piores nesse grupo de pacientes podem decorrer, da associação a outros fatores desfavoráveis: altas leucometrias, alterações citogenéticas e imunofenótipo T (MAUER et al., 1993). A relação entre contagem de leucócitos e prognóstico é bem estabelecida em muitos estudos de pacientes com LLA (CORTES e KANTARJIAN, 1995 ; BACCARANI et al., 1982; NG et al., 2000). A relação inversa entre sobrevida e contagem de leucócitos é linear. Nos nossos casos desta atual pesquisa também ficou demonstrada essa relação. Pacientes com altas contagens de leucócitos freqüentemente têm risco de doença extramedular ao diagnóstico e alto risco de recaída no sistema nervoso central .

Comparando o tratamento de LLA de crianças com adultos observou-se uma sobrevida global menor nos adultos, semelhante aos trabalhos de HORIBE et al.,(2001),COTES e KANTARJIAN (1995). Essa diferença entre adultos e crianças pode ser atribuída a diferenças na biologia da doença como a alta incidência de anormalidades cromossômicas de pior prognóstico no adulto (MAURER et al.,1991). Os linfoblastos de adultos com LLA têm alto grau de resistência aos corticosteróides in vitro quando comparados aos blastos da LLA na infância (MAUNG et al.,1995). Diferenças também são observadas no metabolismo do metotrexate entre adultos e crianças com LLA B, em que os blastos do adulto apresentam diminuição da poliglutamilação do metotrexate, com diminuição da citotoxicidade dessa droga (GOKER et al.,1993). Comparando a sobrevida global dos casos de LLA no adulto, ela foi inferior a alguns estudos internacionais (HOELZER et al.,1987; LAPORT e LARSON,1997) e brasileiro (FOGLIATTO et al., 2002). De acordo com o NCI (SMITH, 1996), considera-se grupo de baixo risco na LLA os pacientes da linhagem derivada-B, com idade 1-9 anos, e com leucometria inicial inferior a 50.000mm³; os demais pacientes são classificados como tendo alto risco. Baseados nesses critérios 37,2% dos nossos pacientes são considerados de alto risco para recaída. No entanto, quando utilizaram-se apenas dados clínicos e laboratoriais dos pacientes com LLA, para estratificação de tratamentos de acordo com os diferentes grupos de riscos, deixaram-se de detectar 20% a 30% dos doentes, que de início foram caracterizados como de bom prognóstico e que recaem apesar de tratamento padrão (REITER et al.,1994) .Quando comparou-se a taxa de sobrevida global das crianças com LLA, esta foi inferior à observada por autores nacionais (BRANDALISE et al., 1993) e internacionais

(SCHRAPPE et al., 2000). O estudo imunofenotípico só foi realizado a partir de 1999 nos pacientes deste estudo e não se utilizou a resposta à terapia de indução como variável para risco de recaída. A intensidade da cito-redução é um fator prognóstico independente poderoso que pode identificar precocemente pacientes com resposta lenta, os quais estão em risco de terem uma recaída precoce (PINKEL et al.,1996). Desta forma, reforça-se a necessidade da abordagem com poliquimioterapia intensiva nesse grupo de pacientes, conforme definido pelo princípio de GOLDIE (1982). Essa estratégia de mudança mais precoce na terapia de indução, adicionando ou substituindo agentes quimioterápicos, pode contribuir para diminuir a taxa de recaída precoce e melhorar a sobrevida dos pacientes. Isso justifica a proposta de introdução do metotrexato intratecal no primeiro dia de tratamento, associado a fase inicial de cito-redução com prednisona, que tem impacto significativo na diminuição do número dos respondedores lentos, avaliados pela presença dos blastos em sangue periférico (THYSS et al., 1997). Um outro fator que parece ter contribuído para a diminuição da sobrevida dos pacientes foi a recaída mais tardia. Houve uma criança que morreu com cinco anos após o diagnóstico de recaída. A recaída mais tardia, durante a manutenção, pode ter sido decorrente da falta de adesão ao tratamento, item que foi discutido anteriormente quando abordaram-se fatores socioeconômicos ou problemas na otimização do uso da 6-mercaptopurina e metotrexato, que representam o par de drogas mais utilizado no tratamento da manutenção. Embora a utilização oral diária e contínua da 6-mercaptopurina, associada à dose semanal do metotrexato seja o tratamento padrão, o grupo japonês (KOIZUMI et al.,1988), mostrou que uma significativa diminuição das recidivas tardias em doentes de LLA de baixo risco com o uso intermitente do par 6-MP/MTX. Os esquemas que utilizam o MTX e 6-MP podem ser farmacologicamente mais efetivos, se usados em sequência, porque a exposição prévia ao MTX diminui a síntese de novo das purinas e aumenta os níveis intracelulares do 5 fosforibosil-1-pirofosfato, resultando em maior captação do nucleotídeo 6-MP no interior da célula (BERTINO,1993; CAMITTA et al.,1997). Outro possível benefício do uso intermitente do MTX/6MP, seria a evocação da atividade antileucêmica do sistema imunológico, no controle de possíveis clones residuais (RAPSON et al., 1980).

A LMA é uma doença heterogênea com características clínicas, morfológicas e imunológicas variáveis. Quando os casos de LMA de Teresina foram distribuídos por sexo, notou-se um predomínio da doença em pacientes do sexo masculino semelhante a outros relatos (SEITER,2001). A mediana de idade dos casos de LMA de Teresina e Campinas foi mais baixa do que nos EUA (SEKERES e STONE, 2002), mas semelhante ao observado em outros estudos brasileiros (FAGUNDES et al., 1995; PULCHERI et al., 1995; PAGNANO et al., 2000, LLACER, 2001). A maior expectativa de vida e aumento da exposição a carcinógenos ambientais nos países mais desenvolvidos pode explicar essa diferença. No Brasil a expectativa de vida é baixa, especialmente nas regiões Norte e Nordeste, quando comparada a Europa e EUA. Dados epidemiológicos existentes sobre a LMA no Brasil, mostram uma incidência muito menor desta neoplasia do que a descrita na Europa e nos Estados Unidos (FAGUNDES,2002). Esta menor incidência, juntamente com a idade menor dos pacientes pode ser devido à ausência do pico de ocorrência em indivíduos mais idosos existentes nestes países, já que a expectativa de vida no Brasil é menor.

A presença de hepatoesplenomegalia e adenomegalia nos pacientes com LMA foi infrequente como na maioria dos trabalhos (LLACER, 2001).

Leucocitose está relacionada a pior prognóstico em alguns trabalhos (DUTCHER et al.,1987).

Outro fator conhecidamente de importância prognóstica na sobrevida da LMA é a idade (SINGER e MILLIGAN, 2001). O aumento da idade está associado a pior prognóstico, alterando a sobrevida global (SEKERES e STONE, 2002), não foi observado nos pacientes desta pesquisa, talvez pelo predomínio de indivíduos mais jovens na amostra.

A frequência de distribuição dos tipos FAB na LMA foi semelhante em adultos e crianças. Como em Teresina não foi realizada imunofenotipagem dos pacientes adultos com leucemia alguns casos de LMA FAB-MO podem não terem sido diagnosticados. Como a frequência esperada para esse tipo FAB é baixa (LLACER,2001), não alterando significativamente a frequência relativa dos tipos FAB mais comuns. Uma baixa proporção do subtipo FAB M3 foi observada em Teresina, ao contrário do que foi descrito em

Campinas (PAGNANO et al., 2000), Recife (LOUREIRO et al., 1992), Minas Gerais (FAGUNDES et al., 1995), Rio de Janeiro (PULCHERI et al., 1995), na América Latina (OTERO et al., 1996) e em indivíduos de origem latina nos EUA (DOUER et al., 1996). É provável que muitos desses pacientes tenham morrido de sangramento antes mesmo de ter acesso ao centro de referência para diagnóstico. O diagnóstico morfológico de leucemia pro-mielocítica tem sido considerado fácil e reproduzível (CANTU-RAJNOLDI, 1993). Acredita-se que estudos prospectivos, com análise de cariótipo e com maior número de pacientes são necessários para se obter conclusões mais definidas sobre a maior frequência do subtipo FAB M3 na população brasileira. A distribuição FAB entre Campinas e Teresina mostrou diferenças. O tipo FAB – M4 foi o mais frequente em Campinas e o tipo FAB-M2 foi mais frequente em Teresina. Discrepância semelhante foi encontrada no estudo de NAKASE et al. (2000) em que o tipo FAB-M2 foi mais frequente em japoneses e o tipo FAB-M4 em australianos. Como a concentração de índios é maior na regiões Norte e Nordeste do Brasil do que no Sudeste, pode-se supor que LMA FAB M2 é mais comum em orientais e índios. Uma outra suposição é que no Piauí, sendo uma região essencialmente agrícola, a população é exposta a carcinógenos diferentes da região Sudeste, onde toxinas industriais estão presentes. Por isso composição étnica e fatores ambientais parecem ter papel importante nessa distribuição.

Embora este estudo seja retrospectivo, dados interessantes foram encontrados. A sobrevida global dos pacientes foi boa e semelhante a outras regiões do país (FAGUNDES et al., 1995; PULCHERI et al., 1995; PAGNANO et al., 2000). Uma alta taxa de mortalidade foi observada durante os dois primeiros meses após diagnóstico, contribuindo para que resultados fossem inferiores aos da literatura internacional. Pelas características da leucemia mielóide aguda não se atribui retardo no diagnóstico como fator importante para justificar a mortalidade elevada. A alta frequência de febre, observada nesses pacientes ao diagnóstico, poderia estar relacionada à infecção. Pode-se especular que a falta de isolamento protetor e práticas não adequadas de enfermagem poderiam ter aumentado a taxa de infecção hospitalar, já que antibióticos de largo espectro, inclusive anfotericina B eram disponíveis e foram utilizadas seguindo as indicações de HUGHES et al. (1990) para neutropenia febril. Um outro fator que parece ter contribuído para essa alta taxa de óbitos na indução foi falha no suporte hemoterápico. Acredita-se que para se

modificar a taxa de mortalidade na indução seria necessário o tratamento desses pacientes em unidades fechadas, semelhantes às unidades de transplantes de medula óssea, com profissionais especializados no manuseio desses pacientes, o uso de cateter de longa permanência para todos os pacientes e suporte hemoterápico para garantir a oferta de concentrado de plaquetas e concentrado de hemáceas a esses pacientes durante todo o período de tratamento a fim de se obter melhores resultados, comparáveis aos da literatura internacional (BLOOMFIELD et al., 2002).



CONCLUSÃO

– A LLA no meio avaliado apresenta distribuição etária, características clínicas e fenotípicas semelhantes ao que é descrito em outras regiões do Brasil e na maioria de outros países do mundo.

– Na LLA, idade e contagem de leucócitos tiveram influência na sobrevida dos pacientes nas análises uni e multivariadas.

– O resultado do tratamento, nos pacientes, mostrou uma sobrevida menor, com maior número de recaídas, quando comparados a trabalhos internacionais e nacionais.

– A LMA apresentou algumas variações geográficas. Nos casos analisados, o tipo FAB mais freqüente em Campinas foi M4 e em Teresina o M2, com alta incidência de M3 em Campinas.

– A sobrevida global dos casos de LMA de Teresina e Campinas foi semelhante aos resultados nacionais, com alta taxa de mortalidade na indução. Os resultados, porém, são inferiores aos estudos internacionais. Acredita-se que medidas para diminuir mortes por infecção, utilizando, por exemplo, isolamento protetor melhores práticas de enfermagem e dieta adequada a este tipo de paciente são fundamentais. Além disso, a garantia de suporte hemoterápico particularmente o uso de plaquetas durante o tratamento, pode contribuir para melhoria dos resultados do tratamento de indução.



*REFERÊNCIAS
BIBLIOGRÁFICAS*

ARICO, M.; VALSECCHI, M.G.; CAMITTA, B.; SCHRAPPE, M.; CHESSELLS, J.; BARUCHEL, A. A; GAYNON, P.; SILVERMAN, L.; JANKA-SCHAUB, G.; KAMPS, W.; PUI, C-H.; MASERA, G.; CONTER, V.; RIEHM, H.; HEEREMA, N.; SALLAN, S.; ULLEN, J.; SHUSTER, J.; CARROLL, A.A; RAIMONDI, S.; RICHARDIS, S. Outcome of treatment in children with Philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic leukemia. **N Engl Med**,342:998-1006, 2000.

ARMITAGE, P.; BERRY, G. **Statistical methods in medical research**, 3 ed. Cambridge, University Press,1994 620 p.

BACCARANI, M.; CORBELLI, G.; AMADORI, S.; DRENTHE-SCHONK,A.; WILEMZE, R.; MELONI, G.; CARDOZO, P.L.; HAANEN, C.; MANDELLI, F.; TURA, S.; Adolescent and adult acute lymphoblastic leukemia: prognostic features and outcome of therapy. A study of 293 patients. **Blood**, 60: 677-84,1982.

BADER, J.L. MILLER, R.W. Neurofibromatose and childhood leukemia. **J Pediatr**, 92: 925-9,1978.

BARANOVSKY, A.; MYERS, M.H. Cancer incidence and survival in patients 65 years of age and older. **Cancer J Clin**, 36: 26-41,1986.

BEMH, F.G. Case-control study suggests a favorable impact of TEL rearrangement in patients with B-lineage acute lymphoblastic leukemia treated with antimetabolite-based therapy: a Pediatric Oncology Group study. **Blood**, 89:1143-6, 1997.

BENE, M.C.; BERNIER, M; CASTODI, G.; KNAPP, W ; LUDWIG, WD; MATUTES, E; ORFÃO, A; VANT,V.M.B. Proposals for the immunological classification of acute leukemias. **Leukemia**, 9:1783-6,1995.

BENNETT, J.M.; CATOVSKY, D.; DANIEL, MT, FLANDRIN, G. GLATON, D.A.G; GRALNICK, H.R. SULTAN, C. Proposal for the recognition of minimally differentiated acute myeloid leukemia (AML-M0). **Br J Haematol**, 78:325-9, 1991.

BENNETT, J.M.; CATOVSKY, D.; DANIEL, MT.; FLANDRIN, G.; GALTON, D.A.G.; GRALNICK, H.R.; SULTAN, C. Proposals for the classification of the acute leukemias: French-American-British Cooperative Group. **Br J Haematol**, 33: 451-8,1976.

BENNETT, J.M.; CATOVSKY, D.; DANIEL, M.T.; FLANDRIN, G.; GALTON, D.A.G.; GRALNICK, H.R.; SULTAN, C. Proposed revised criteria for the classification of acute myeloid leukemia. **Ann Intern Med**, 103: 626-9,1985.

BERG, S.; POPLACK, D.G. Clinical manifestations of acute lymphocytic leukemia in children. In:HOFFMAN, R.; EDWARD, J.B.; SHATTIL. S.J.; FURIE, B.; COHEN, H.J.; SILBERSTEIN, L.E. **Hematology:basic principles and practice**. 2 ed. New York: Churchill,1995. p.1067-75.

BERTINO, J.R.. Ode to methotrexate. **J Clin Oncol**, 11:5-14,1993.

BETZ, S.A.; FOUCAR, K. HEAD, D.R.; CHEN, I.M.; WILLMAN, C.L. False-positive flow cytometric platelet glycoprotein iib/iii expression in myeloid leukemias secondary to platelet adherence to blasts. **Blood**, 79: 2399-403,1992.

BHATIA, S.; ROBISON, L.L Epidemiology of leukemia and lymphoma. **Curr Opin Hematol**, 6:201-4,1999.

BLOOMFIELD, C.C.; LAWRENCE, D.; BYRD, J.C.; CARROLL, A.; PETTENATI, M.J.; TANTRAVAHU, R.; PATIL, S.R.; DAVEY, F.R.; BERG, D.T. SCIFFER, C.A.; ARTHUR, D.C.; MAYER, R.J. – Frequency of prolonged remission duration after high-dose cytarabine intensification in acute myeloid leukemia varies by cytogenetic subtype. **Cancer Res**, 58:4173-9,1998.

BONILLA, M.; MORENO,N.; MARINA, N.; REYES, G.; HARRISON, P.L.; RIBEIRO, R.C.; PENA, O.; CRIST, W.M.; ANTILON, F.G. – Acute lymphoblastic leukemia in a developing country: preliminary results of a nonrandomized clinical trial in El Salvador. **J Pediatr Hematol Oncol**, 22:495-501, 2000.

BRANDALISE, S.; ODONE, S.; PEREIRA,W.; ANDREA.,W.; ZANICHELLI,M.; ARANEGA,V. Treatment results of 3 consecutive Brazilian cooperative childhood ALL protocolos – GBTLI-80, BBTLI-82 and GBTLI- 85. **Leukemia**, 7 (suppl.2):142-5,1993.

BRADSTOCK, K.; MATTHEWS, J.; BENSON, E.; PAGE, R.; BISHPO, J. Prognostic value of immunophenotyping in acute myeloid leukemia. **Blood**, 84:1220-5,1994.

BYRD,J.C.;EDENFIELD,W.J.;SHIELDS,D.J.;DAWSON,N.A. Extramedullary myeloid cell tumors in acute nonlymphocytic leukemia:a clinical review. **J Clin Oncol**,13:1800-16,1995.

- BREAVE, M.F.; COLMAR, S.M.; BEARD, M.E.J.; BRADSTOCK, K.; CABRERA, M. E.; CHEN, P.M.; JACOBS, P.; LAM-PO TANG, P.R.L; MACDOUGALL, L.G.; WILLAMS, C.K.O.; ALEXANDER, F.E. Geographical distribution of acute lymphoblastic leukaemia subtypes: second report of the collaborative group study. **Leukemia**, 7:27-34,1993.
- CAMITTA, B.M.; PULLEN, J.; MURPHY, S. Biology and treatment of acute lymphocytic leukemia in children. **Semin Oncol**, 24:83-91,1997.
- CHAN, K.W. Acute lymphoblastic leukemia. **Curr Probl Pediatr**, 32:40-49,2002.
- CANTU-RAJNOLDI, A; BIONDI, A; JANKOVIC, M; MASERA, G; ROVELLI, A; UDERZO, C; HEAD, D; RAIMONDI, S; CREUTZIG, U; RITTER, J; MIRRO, J. Diagnosis and incidence of acute promyelocytic leukemia (FAB M3 e M3 variant) in childhood. **Blood**, 8:2209-11,1993.
- CHESELLES, J.M.; RICHARDS, S.M.; BAILEY, C.C. Gender and treatment outcome in childhood lymphoblastic leukemia: report from the MRC UKALL trial. **Br J Haematol**, 89:364-72,1995.
- CHAGANTI, P.S.K.; MILLER, D.R.; MEYERS, P.A.; GERMAN, J. Cytogenetic evidence of the intrauterine origin of acute leukemia in monozygotic twins. **N Engl J Med**, 300: 1032-6, 1979.
- COPELAN, E.A., MCGUIRE, E.A.. The biology and treatment of acute lymphoblastic leukemia in adults. **Blood**, 85:1151- 68,1995.
- CORBATON, J.; MUNOZ, A.; MADERO, L.; CAMAREIRO, C. – Pulmonary leukemia in a child presenting with infiltrative and nodular lesions. **Pediatr Radiol**, 14:431-2,1984.
- CORTES, J.E; KANTARJIAN, H.M. Acute lymphoblastic leukemia: a comprehensive review with emphasis on biology and therapy. **Cancer**, 76: 2393-409,1995.
- DAVEY, F.R.; CASTELLA, A.; LAUENSTEIN, K. Prognostic significance of the revised French-American-British classification for acute lymphocytic leukemia. **Clin Lab Haemat**, 5:343-51,1983.
- DOCKERTV, I.D.; COX, B.; COCKBURN, M.G. Childhood leukaemia in New Zealand: time trends and ethnic differences. **Br J Cancer**, 73:1141-77,1996.

DONADIEU, J.; AUCLER, M-F.; BARUCHEL, A.; BORDIGONI, P.; LANDMAN-PARKER, J.; LEBLANC, T.; CORNU, G.; SOMMELET, D.; LEVERGER, G.; SCHAISON, G.; HILL, C. Prognostic study of continuous variables (white blood cell count, peripheral blast cell count, haemoglobin level, platelet count and age) in childhood acute lymphoblastic leukaemia. Analysis of a population of 1545 children treated by the French Acute Lymphoblastic Leukaemia Group (FRALLE). **Br. J. Cancer**, 83:1617-22, 2000.

DORDELMANN, M.; REITER, A.; BORKHARDT, A.; LUDWIG, W.D.; GORZ, N.; VIEHMANN, S.; GADNER, H.; RIEHM, H.; SCHRAPPE, M. Prednisone response is the strongest predictor of treatment outcome in infant acute lymphoblastic leukemia. **Blood**, 94:1209-17, 1999.

DOUER, D.; PRESTON-MARTIN, S.; CHANG, E.; NICHOLS, P.W.; WATKINS, K.J.; LEVINE, A.M. High frequency of acute promyelocytic leukemia among latinos with acute myeloid leukemia. **Blood**, 87: 308-13, 1996.

DREXLER, H.G.; THIEL, E.; LUDWIG, W.D. Acute myeloid leukemias expressing lymphoid-associated antigens: diagnostic incidence and prognostic significance. **Leukemia**, 7:489-98, 1993.

DUTCHER, J.P.; SCHIFFER, C.A.; WIERNIK, P.H. Hyperleukocytosis in adult acute nonlymphocytic leukemia: impact on remission rate and duration, and survival. **J Clin Oncol**, 5:1364-72, 1987.

ELWOOD, P.C. Possible explanation of the high concordance for acute leukemia in monozygotic twins. **Lancet**, 1 :699-701, 1971.

FADERL, S.; KANTARJIAN, H.M.; TALPAZ, M.; ESTROV, Z. Clinical significance of cytogenetic abnormalities in adult acute lymphoblastic leukemia. **Blood**, 91:3995-4019, 1998.

FAGUNDES, E.M. Leucemia mielóide aguda no Brasil: como podemos melhorar nossos resultados de tratamento? **Série de Monografias da Escola Brasileira de Hematologia**, 9:107-16, 2002.

FAGUNDES, E.M.; ROCHA, V.G.; AZEVEDO, W.M.; CLEMENTINO, N.C.D.; QUINTÃO, J.S.; FERRAZ, M.H.C.; VIANA, M.B. Leucemia mielóide aguda do adulto: análise retrospectiva de 99 casos. **Boletim**,17:33-9,1995.

FLLEMING, A.F. Epidemiology of teh leukaemias in Africa. **Leuk Res**, 3:51-9,1979.

FORD, D.D.; PATERSON, J.L.S.; TREUTING, W.L. Fetal exposoure to diagnsotic x-rays, and leukemia and other malignast diseases of childhood. **J Nat Cancer Inst**, 22: 1093-104, 1959.

FULTON, J.P.; COBB,S.; PREBLE, L.; LEONE,L.; FORMAN,E. Electrical wiring configuration and childhood leukemia in Rhode Island. **Am J Epidemiol**, 111: 1093-104, 1959.

GAYNOR, J.; CHAPMAN, D.;LITTLE,C.; MCKENZIE, S.;WENDY,M.; ANDREEFF, M.;ARLIN,Z.; BERMAN, E.;KEMPIN, S.; GEE, T.; CLARKSON, B. A cause-specific hazard rate analysis of prognostic factors among 199 adults with ALL: Memorial Hospital experience since 1969. **J Clin Oncol**, 6:1014-30, 1988.

GAYNON, P.S.; BLEYER, W.A.; STEINHERZ, P.G.; FINKLESTEIN, J.Z.; LITTMAN, P.; MILLER, D.R.; REAMAN, G.; SATHER, H.; HAMMOND, E. Day 7 marrow response and outcome for children with acute lymphoblastic leukemia and unfavorable presenting features. **Med Pediat Oncol**, 18:273-9, 1990.

GERMAN, J.; BLOOM, D.; PASSARGE, E. Bloom's syndrome. **Clin Genet**, 15:316-67, 1979.

GOKER, E.; LIN, J.T.; TRIFPPETT T., YAROSLAV, E.; WILLIAM, P.T.; NIEDZWIECHI, D.; TAN CHARLOTTE, T. STEINHERZ, P.; SCHWEITZER. B. I.; BERINO, J.R. Decreased polyglutamylation of methotrexate in ALL blasts in aduls compared to children with this disease. **Leukemia**, 7: 1000-4, 1993.

GOLDI, J.H; GOLDMAN, A.J; GUDAUSKOS, G.A. Rationale for the use of alernating non-cross-resistant chemotherapy. **Cancer Treat Rep**, 66:439-49, 1982.

GOMEZ, S.M.; ARMENDARIZ, H.; ALBA, L.; MARTINEZ, M.; FYNN, A.; FERRERE, E.; DELGADO-CAFFE,A. Childhood acute leukemia: a single institution expereience in La Plata, Argentina. **Med Pediatric Oncol**, 36:383-5, 2001.

GREAVES, M.F.; COLMAN, S.M.; BEARD, M.E.J.; BRADSTICK, K.; CABRERA, M.E.; CHEN,P.M.; JACOBS, P.; LAM-PO-TANG,P.R.;MACDOUGALL,L.G

WILLIAMS, C.K.O. Geographical distribution of acute lymphoblastic leukaemia subtypes: second report of the collaborative group study. **Leukemia**, 1:27-34,1992.

GREAVES, M.F. Speculations on the cause of childhood acute lymphoblastic leukemia. **Leukemia**, 2:120-5,1986.

GRIFFIN, T.; SHUSTER, J.J.; BUCHANAN, G.R; MURPHY, S.B.; CAMITTA, B.M.; AMYLN, M.D. Slow disappearance of peripheral blood blasts is an adverse prognostic factor in childhood T cell acute lymphoblastic leukemia: a Pediatric Oncology Group study. **Leukemia**, 14:792-5, 2000.

FOGLIATTO, L.; BITTENCOURT, H.; NUNES, A.S.; SALENAVE, P.R.; SILVA, G.S.; DAUDT, L.E.; JOB, F.M.; BITTENCOURT, R.; ONSTEN, T.; SILLA, L.M.R. Outcome of treatment in adult acute lymphoblastic leukemia in southern Brazil using a modified german multicente acute lymphoblastic leukemia protocol. **Acta Haematol**, 107:203-7, 2000.

HANSON, C. A.; ABAZA, M.; SHELDON, S.; ROSS, C.W.S; SCHNITZER, B.; STOOLMAN, L. M. Acute biphenotypic leukemia: Immunophenotypic and cytogenetic analysis. **Br J Haematol**, 84:49,1993.

HARRIS,N.L.;JAFFE,E.S.;DIEBOLD,J.;FLANDRINS,G.;MULLER-HERMELINK,H.K.; VARDIMAN,J; LISTER,T.A;BLOOMFIELD,C.D. . Classification of neoplastic diseases of the hematopoietic and lymphoid tissues:report of the clinical advisory committee meeting, Airline House, Virginia, November 1997. **J Clin Onco**1, 17:3835-49, 1999.

HARTLEY, S.E.; SAINSBURY,C. – Acute leukemia and the same chromosome abnormality in monozygotic twins. **Hum Genet**, 58: 408-10, 1981.

HEEREMA, N.A.; NACHMAN,J .B.; SATHER, H.N.; SEBSEL.M.G.; LEE, M.K.; HUTCHINSON, R.; LANGE, B.J.; STEINHERZ, P.G.; BOSTROM, B.;GAYNON., P.S.; UCKUN,F. Hypodiploidy with less than 45 chromosomes confers adverse risk in childhood acute lymphoblastic leukemia: a report from the children's cancer group. **Blood**, 94:4036-45, 1999.

HOELZER, D.; LUDWIG, WD.; THIEL, E.; GABMANN, W.; LOFFLER, H.; FONATSC, C.; RIEDE, H.; HEIL, G.; HEINZE, B.; ARNOLD.R.; HOSSFELD, D.; BUCHNER, T.; KOCH, P.; FREUND, M.; HIDDEMANN, W.; MASCHMEYER, G.; HEYLL.A.; AUL,C.; FAAK, T.; KUSE, R.; ITTEL, T.H.; GRAMATZKI, M.; DIEDRICH, F.; KOLBE, K.; FUHR, HG.; FISCHER, K.; SHADECKGRESSEL, C.; WEISS, A.; STOHSCHAEER, I.; METZNER, B.; FABRY, U.; GOKBUGET, B.; VOLKERS, B.; MESSERER, D.; UBERLA, K .Improved outcome in adult B-cell acute lymphoblastic leukemia. **Blood**, 87:495-508,1996.

HOELZER, D.; THIEL, E.; LOFFLER, H.; BUCHNER, T.; HEIL, G.; KOCH, P.; FREUND, M.; DIEDRICH, H.; RUHL, H . Prognostic factors in a multicenter study for treatment of acute lymphoblastic leukemia in adults. **Blood**, 71 :123-31,1988.

HOELZER, D. Acute lymphocytic leukemia in adults. In: HOFFMAN, R.; BENZ, E.J.; SHATTIL, S.J.; FURIE, B.; COHEN, H.J.; SILBERSTEIN, L.E **Hematology: basic principles and practice**. 2 ed. New York:Churchill , 1995. p1084-98.

HOELZER, D.; THIEL, H.; LOFFLER, H.; BUCHNER, T; GANSER, A. A; HEIL, G.; KURRLE, E.; HEIMPEL, H.; KOCH, P.; LIPP, T.; KABOTH, W.; KUSE, R.; KUCHELER, R.; SODOMANN, H.; MASCHMEYER, G.; FREUND. M.; DIEDRICH, H.; PALESKE, A.V.; WEH, J.; KOLB, H.; MULLER, U.; BROSS, K.; FUHR, G.; GASSMANN, W.; GERECKE, D.; KRESS, M.; BUSCH, F. W.; NOWROUSIAN, R. M.; SCHNEIDER, W.; AUL, C.; RUHL; BARTELS. H.; HARMS. F.; WEISS, A.; LOFFLER, B.; BLOCKNER, W.; FULLE, H.; PRALLE, H.; HO, A. D.; BONFERT, B.; EMMERCH, B.; BRAUMANN, D.; BRENNER SERKE, M.; PALNKER, M.; STRAIF, K.; MEYER, P.; GREIL, R.; PETSCH, S.; BORG, C. H.; BRUNEISE, A.; VAUPEL, H. A.; BONDENSTEIN, H.; OVERKAMP, F.; SCHILMOCK, G.; AUFENER, W.; OHL,O.; NOXICKI,L.; RAETH, U.; ZURBORN, K.H.; NEISS, A., MESSERER,D. – Teniposide(VM-26) and cytosine arabinoside as consolidation therapy in adult high-risk patients with acute lymphoblastic leukemia. **Semin Oncol**, 14:92-7, 1987.

HOMANS, A.C.; WILLIAMS, N.; METCALF,D. Aplastic presentation of acute lymphoblastic leukemia: Evidence for cellular inhibition of normal hematopoietic progenitors. **Am J Pediatr Hematol Oncol**, 11: 456-62,1989.

HORIBE, K.; TSUKIMOTO, I.; OHNO, R. Clinicopathologic characteristics of leukemia in Japanese children and young adults. **Leukemia**, 15:1256-61, 2001.

HRUSAK, O.; TRKA, J.; ZUNA, J.; POLOUCKOVA, A.; KALINAT;STARY, J. Acute lymphoblastic leukemia incidence during socioeconomic transition:selectiv increase in children from 1 to 4 years.**Leukemia**,16:720-5, 2002.

HUGES, W.T.; ARMSTRONG, A.;BODEY,G.P.; FELD, R.; MANDELL, G.L.; MEYRES, J.D.; PIZZO, P.A.; SCHIMPF, C.S.; SHENEP, J.L.; WADE, J.C.; YOUNG, L.S.; YOW, M.D. Guidelines for the use of antimicrobial agents in neutropenic patients with unexplained fever. **J Infect Dis**,161:381-396, 1990.

JABLON, S.; BELSKEY, J.L.; TACHIHAWA, K.; BELSKY,J.L.; STEER, A. Cancer in Japanese exposed as children to atomic. **Lancet**,1: 927-32, 1971.

JENNINGS, C.D.; FOON, K.A. Recent advances inflow cytometry: application to the diagnosis of hematologic malignanct. **Blood**, 90: 2863-92, 1997.

KANTARJIAN, H.M.; SMITH, T. ; ESTEY ,E ; POLYZOS, A; BRIEN, S ; PIERCE, S ; BERAN, M; FELDMAN, E; KEATING, M.J. Prognostic significance of elevated serum beta-2-microglobulina levels in adult ALL. **Am J Med**, 93: 599-604, 1992.

KAPLAN E.L & MEIER P. Non parametric estimation from incomplete observation. **J Am Stat Assoc**, 53: 457-81, 1958.

KEMP, IW.; STEIN, G.J.; HEASMASN, M.^a Myeloid leukemia in Scotland.. **Lancet**, ii: 732-4, 1980.

KHALIDI, H.S.; CHANG, K.L.; MEDEIROS,L.J.; BRYNES, R.K.; SLOVAK, M.L.; MURAATA-COLLINS, J.L.; ARBER, D.A. Acue Lymphoblastic Leukemia. Survey of Immunophenotype, French-American-British Classification, Frequency of Myeloid Antigen Expression, and Karyotypic Abnormalities in 210 Pediatric and Adult Cases. **Hematopathology**, 111: 467-76, 1999.

KIM,T.H; HARGREAVES, H.K.; BYRNES, R.K. ;HAWKINS, H.K; LUI, V.K.S.; WOODARD, J. Pretreatment testicular biopsy in childhood acute lymphocytic leukemia. **Lancet**, 2: 257-658,1981

KINLEN,K.L.-Evidence for in infectious cause of childhood leukaemia:comparison of a Scottish new town with nuclear reprocessing sites in Britain.**Lancet**, 2:1323-27, 1988.

- KOIZUMI,S.;FUJIMOTO,T.;TAKEDA,T.;YATABE,M.;UTSUMI,J.;MIMAYA,J.;NINO MIYA,T.;YANAI,M. – Comparison of intermittent or continuous methotrexate plus 6-mecaptopurine in regimens for standard-risk acute lymphoblastic leukemia in childhood(JCCLSG-S811) **Cancer**, **6**: 1292-1300,1988.
- KRIVIT,W.; GOOD, R.A. Simultaneous occurrence of mongolism and leukemia. **Am J Dis Child**, **9**: 289,1957 .
- LAPORT,G.F.;LARSON.R.A. Treatment of adult acute lymphoblastic leukemia. **Semin Oncol**, **24**: 70-82, 1997.
- LLACER,P.D. Leucemia mielóide aguda no adulto in ZAGO, M.N.; FALCÃO,R.P.; PASQUINI,R. **Hematologia: fundamentos e prática**. São Paulo, Rio de Janeiro, Belo Horizonte: Atheneu, 2001 p447-57.
- LOPES, L.F., MENDES, W.L.M. Leucemias na Infância. In: CAMARGO, B. ; LOPES, L.F. **Pediatria Oncológica**. São Paulo: Lemar, 2000 p.109-118.
- LOUREIRO, P.; AZEVEDO, A.; MAIA, A.; REIRE, A.D.; SOUTO, F.; BANDEIRA, F.; VASCONCELOS, J.; PAIVA,A. Acute myeloid leukemia: presentation of the disease and response to treatment in Northeast Brazil. **Med Pediatr Oncol**, **20**: 439,1992.
- MAC-MAHON, B. Prenatal x-ray exposure and childhood cancer. **J Natl Cancer Inst**, **28**: 1173-91,1962.
- MCWHIRTER, W.R; SMITH, H; MCWHIRTER, K.M. Social class as a prognostic variable in acute lymphoblastic leukaemia. **Med J Aust**, **2**:319-21, 1983.
- MANCUSO, L.; MARCHI, S.; GIULIANO, P; PITROLO,F. Cardiac tamponade as first manifestation of acute lymphoblastic leukemia in a patient with echographic evidence of mediastinal lymphnodal enlargement. **Am Heart J**, **110**: 1303-04, 1985.
- MAUER, A.M. adult and childhood acute lymphocytic leukemia: are they different diseases?. **Am J Hematol**, **42**:127-31,1993.
- MAUNG, Z.T.; REID, M.M.; MATHESON, P.R.A.; TAYLOR,P.R.A PROCTOR, S.J.; HALL,A.G. Corticosteroid resistance in increased in lymphoblasts from adults compared with children preliminary results of in vitro drug sensitivity study in adults with acute lymphoblastic leukemia. **Br J Haematol**, **91**:93-100, 1995.

MAURER, J.; JANSSEN, J.W.G.; THIEL, E.; DENDEREN, J.V.; LUDWIG, W.D.; AYDEMIR, U. HEINZE,B.; FONATSCH,C.; HARBOTT, J.; REITER,A.; RIEHM, H.; HOELZER,D.; BARTRAM, C.R. Decetion of chimeric BCR-ABL genes in acute lymphoblastic leukaemia by the polymerase chain reaction. **Lancet**, 337:1055-8, 1991.

MEJIA-ARANGURE, J.M.; FAJARDO-GUTIERREZ, A.; BERNALDEZ-RIOS, R.; FARFAN-CANTO, J.M; ORTIZ-FERNANDEA., MARTINEZ-GARCIA, M.C. Incidence trends of acute leukemia among the children of Mexico city:1982-1991.**Arch Med Res**, 27:223-7,1996.

MOORE, M.A.S.; WILLIAMS, N.; METCALF, D. In vitro formations by normal and leukemic human hematopoietic cells: Interaction between colony-forming and colony-stimulating cells. **J Natl Cancer Inst**, 50: 591-602, 1973.

MUTS-HOMSHMA, S.J.M.; MULLER ,H.P.; GERACOST, J.P.M. – Klinefelter's syndrome and acute non-lymphocytic leukemia. **Blut**, 44: 15-20,1981.

NAKASE, K.; BRADSTOCK, K.; SARTOR,M.; GOTTLIEB, D.; BYTH, K.; KITA, K.; SHIKU,H.; KAMADA,N. Geographic heterogeneity of cellular characteristics of acute myeloid leukemia: a comparative study of Austratilan and japanese adult cases. **Leukemia**, 14:163-8, 2000.

NG, S.M.; LIN, H.P.; ARIFFIN, W. A.; ZAINAB, A.K.; LAM,S.K.; CHAN, L.L. Age, Sex, Haemoglobin Level, and White Cell Count at Diagnosis are Important Prognostic Factors in Children with Acute Lymphoblastic Leukemia Treated with BFM-type Protocol. **J Trop Pediatr**, 46:338-43, 2000.

OTERO, J.C.; SANTILLANA,S. FERAYROS,G. High frequency of acute promyelocytic leukemia among latino with acute myeloid leukemia. **Blood**, 88: 377-9,1996.

PAGNANO, K.B.B.; TRAINA, F.; TAKAHASHI, T.; OLIVEIRA, G.B.; ROSSINI, M.S.; LORAND-METZE,I; VIGORIO, A.C.; MIRANDA, E.C.M.; SOUZA, C.A. – Conventional chemotherapy for acute myeloid leukemia: a Brazilian experience. São Paulo: **Med J**, 118:173-8, 2000

- PAREDES-AGUILERA, R.; ROMERO-GUZMAN, L.; LOPEZ-SANTIGAO, N.; BURBANO CERON, L.; MONTEO,O. C-D.; NIETOMARTINEZ, S. Flow Cytometric analysis of cell-surface and intracellular antigens in the diagnosis of acute leukemia. **Am J Hematol**, 68: 69-74, 2001.
- PINKEL,D. Selecting treatment for children with acute lymphoblastic leukemia.**J Clin Oncol**, 14: 4-6, 1996.
- PEDROSA, F.; BONILLA, M.; LIU, A.; SMITH, K.; DAVIS, D.; RIBEIRO,R.C.; WILIMAS, J.A. Effect of Malnutrition at the Time of Diagnosis on the Survival of Children Treated for Cancer in El Salvador and Northern Brazil. **J Pediatr Hematol Oncol**, 22: 502-5, 2000.
- PEING, L.H.; KENG,T.H.; SINNIH,C. Fever in children with acute lymphoblastic leukemia. **Cancer** , 47: 583-587, 1989.
- PROTOCOLO COOPERATIVO GBTLI LLA-93 PARA O TRATAMENTO DE LEUCEMIA LINFÓIDE AGUDA NA INFÂNCIA-Programa da Sociedade Brasileira de Oncologia Pediátrica e Sociedade Brasileira de Hematologia e Hemoterapia.
- PUI,C.H.; BOYETT, J.M. RELLING,M.V. ET AL- Sex differences in prognosis for children with acute lymphoblastic leukemia. **J Clinic Oncol**, 17: 818-24, 1999.
- PUI,C.H. & CRIST, W.M. acute lymphoblastic leukemia.In PUI,C.H.**Childhood Leukemias**.3 ed. United States of America,Crombrige,1999. p.288-312.
- PUI,C.H.; CRIST, W.M; LOOK,T. Biological and clinical significance of cytogenetic abnormalities in childhood acute lymphoblastic leukemia. **Blood**, 76: 1449-63, 1990.
- PUI,C.H.; BEHM, F.G.; CRIST, W.M. – Clinical and biologic relevance of immunologic marker studies in childhood acute lymphoblastic leukemia. **Blood**, 82: 342-59, 1993.
- PUI,C.H; BOYETT, J. M.; HANCOCK, M. L. PRATT, C.B; MFEYER, W. H; CRIST, W. M – Outcome of treatment for childhood cancer in black as compared with white children. **Jama**, 273: 633-7, 1995.
- PUI, C.H; SCHELL, M.J.; RAIMONDI, S.C.; HEAD, D.R; RIVERA, G.K; CRIST, W.M; BEHM, F.G. Myeloid-antigen expression i childhood acute lymphoblastic leukemia.**N Engl J Med**, 325: 1379-80, 1991.

PULCHERI,W.; SPECTOR, N.; NUCCI, M.; MORAIS, J.C.O.; PIMENTA,G.; OLIVEIRA, H. P. – The treatment of acute myeloid leukemia in Brazil: progress and obstacles. **Haematológica**, 80: 130-5, 1995.

PULLEN,J.; SHUSTER,J.J;LINK,M.; BOYETT,J. – Significance of commonly used prognostic factors differs for children with T-cell acute lymphocytic leukemia (ALL), as compared to those with B-precursor ALL. A Pediatric Oncology Group study. **Leukemia**, 13:1696-707,1999.

RAMOT, B.; MAGRATH, I.; Hypothesis: The environment is a major determinant of the immunological subtype of lymphoma and acute lymphoblastic leukemia in children. **Br J Haematol** , 52: 183-9, 1982.

RAPSON, N. T.; CORNBLEET, M.A.; CHESSELLS, J. M.; BENNET, A. J.; HARDISTY, R. M – Immunosuppression and serious infections in children with acute lymphoblastic leukaemia:a comparison of three chemotherapy regimes. **Br J Haematol**, 45: 41-52, 1980.

REGO, E.M.; GARCIA, A.B.; VIANA, S.R.; FALCÃO, R.P. Characterization of acute lymphoblastic leukemia subtypes in Brazilian patients. **Leuk Res** , 20: 349-55, 1996..

REITER,A; SCHRAPPE,M.; LUDWIG,W.D; SAUTER,W; HENZE,S; ZIMMERMANN,G; LAMPET,M; HAVERS,E; NIETHAMMER,W; ODENWALD,D; RITTER,E; MANN,J; WELTE,G; GADNER,K; RIEHM,H- Chemotherapy in 998 unselected childhood acute lymphoblastic leukemia patients: results and conclusions of the multicenter trial ALL-BFM 86. **Blood**, 84: 3122-33, 1994.

RIEHM,H.;GANDER,H.;HENZE.G.;KORNHUBER,B.;LMAPERT,R.;NIETHAMMER, D.;REITER,A.;SCHELLONG,G. Results and significance of six randomized trials in four consecutive ALL-BFM studies. **Br J Haematol** , 334: 339-450, 1990.

ROBERTS,W.M.;ESTROV,Z.;OUSPENSKAIA,M.V.;JOHSTON,D.A.;MCCLAIN,K.L.;Z IPF,T.Measurement of residual leukemia during remission in childhood acute lymphoblastic leukemia. **Blood**, 336: 317-23,1997.

RUBNITZ, J. E.; SHUSTER, J. J; LAND,V.J.; LINK,M.P.; PULLEN, D. J.; CAMITTA, B. M.; PUI, C.H.; DOWNING, J.R.; BEHM, F.G. – Case control study suggests a favorable impact of TEL rearrangement in patients with B-lineage acute lymphoblastic leukemia treated with antimetabolite-based therapy: a Pediatric Oncology Group study. **Blood**, 89:1143-6, 1997.

SARTORI,P.C.E.;TAYLOR,M.H.;STEVENS,M.C.G.;DARBYHIRE,P.J.;MANN,J.R.– Treatment of childhood acute myeloid leukemia using the BFM-83 protocol. **Med Pediatr Oncol**, 21: 8-13, 1993.

SATHER, H.N.- Age at diagnosis in childhood acute lymphoblastic leukemia. **Med Pediatr Oncol**, 21: 166-172, 1986.

SCHEINBERG, D.A.; MASLAK, P.; WEISS, M. A cute Leukemias. In: DEVITA,V.T.;HELMAN, S.; ROSENBERG, S.A. – **Cancer**. 6 ed Philadelphic, Linpincott, 2001. p.-2433-2343.

SCHRAPPE,M.;REITER,A.;ZIMMERMANN,M.;HARBOTT,J.;LUDWIG,W.D.;HENZE, G.;GADNER,H.;ODENWALD,E.;RIEHM,H. – Long-term results of four consecutive trials in childhood ALL performed by the ALL-BFM sutdy group from 1981 to 1995. **Leukemia**, 14 :2205-22, 2000.

SCHROEDER, T.M.; POHLER,E.; HUFNAGL, H.D.; STAHL-MAUGÊ, C.H.- Fanconi's anemia. Terminal leukemia and forme fruste in one family. **Clin Genet**, 16: 260-8,1979.

SCOTT, C. S.; OTTOLANDER, G. J .D.; SWIRSKY, D.; PANGALIS,G. A.; VIVES CORRONS, J.L.; PASQUALE, A.; HOVE, L. VL; BENNETT, J. M. NAMBA, K.; FLANDRIN, G.; LEWIS, S.M.; POLLIACK – Recommended procedures for the classification of acute leukaemias. **Leuk Lymphoma**, 18 (suppl.1): 1-2, 1995.

SEITER,K.- Acute Myelogenous Leukemia.**Med J**, 2: 2-9, 2001.

SEKERES, M.A & STONE,R.M. – The challenge of acute myeloid leukemia in older patients. **Curr Opin Oncol**, 14: 24-30, 2002.

SIEGEL, M. – Smoking and leukemia :evaluation of a causal hypothesis. **Am J Epidemiol**,138: 1, 1993.

SINGER, C.; MILLIGAN, D. The diagnosis and management of acute myeloid leukaemia. **Clin Med**, 1:1-8, 2001

SMITH, M.; ARTHUR, D.; CAMITTA, B. Uniform approach to risk classification and treatment assignment for children with acute lymphoblastic leukemia. **J Clin Oncol**, 14: 18-24, 1996

SOBOL,R.E.; MICK,R.; ROYSTON,I.;DAVEY,F.R.; ELLISON,R.R.; NEWMAN,R.; CUTTNER,J.; GRIFFIN,J.D.; COLLINS,H.; NELSON,D.A.;BLOOMFIELD,C.D.– Clinical importance of myeloide antigen expression in adult acute lymphoblastic leukemia. **N Engl J Med**, 316: 1111-7, 1987.

SOUZA, M.H.O.; DIAMOND, H.R.; SILIVA, M.L.M.; AZEVEDO, A.M.B.; WAJNBERG, H.; SILVA, T.M.R.; SCHMIDTL.H.; DETERLING, L.C.S.; CAMPOS, M.M. Immunophenotypic study of acute lymphoblastic leukemia (a propective study in Brazilian children. **Med Pediatr Oncol**, 31:185-8, 1998.

STEWART , A.; WEBB J.; HEWETT,D.- A survey of childhood malignancies. **Br Med Bull**, 1: 1495, 1958.

STEWART, A.; KNEALE, G.W. – Radiation dose effects in relation to obstetric x-rays and childhood cancers. **Lancet**, 1: 1185-8, 1970.

TAYLOR,D.; DAY, S.- The eye as sanctuary in acute lymphoblastic leukemia. **Lancet**, 1: 452-453, 1980.

THYSS, A.; SUCIU, S; BERTRAND, Y; ROBERT, F; VILMER, A; MECHINAUD, E; BENOIT, E; BROCK, Y; FERSTER, P; LUTZ, P; BOUTARD, P; MARGUERITE, G; PLOUVIER, E; MICHEL, E; PLANTAZ, D; MUNZER, M; RIALLAND, X; CHANTRAINE, J.M; NORTON, L; SOLLBU, G; PHILIPPE, N; OTTEN, J. Systemic effect of intrathecal methotrexate during the initial phase of tretment of childhood acute lymphoblastic leukemia.**J Clin Oncol**, 15: 1824-30, 1997.

TRUEWORTHY, R.; SHUSTER, J.; LOOK, T.; CRIST, W.; BOROWITZ, M.; CARROLL, A.; FRANKEL, L.; HARRIS, M.; WAGNER, H.; HAGGARD, M.; MOSIJCZUK, A.; PLEN, J.; STEUBER, P.; LAND,V. Ploidy of lymphoblasts is the strongest predictor of treatment outcome in B-progenitor cell acute lymphoblastic leukemia of childhood: a Pediatric Onology Group Study. **J Clin Oncol**, 10: 606-13, 1992.

UCKUN, M.; SENSEL, M.G; SUN, L.; STEINHERZ, P.G.; TRIFF, M.E; HEEREM, A.A; SATHER, N; REAMAN, G.H; GAYNON, P.S. Biology and treatment of Childhood T- acute lymphoblastic leukemia.**Haematologica**, 86: 113-20, 2001.

- VIANA, M.B.; FERNANDES,R.A.F ; OLIVEIRA,B.M.; MURÃO,M.; PAES,C.A.; DUARTE,A.A. Nutritional and socio-economico status in the prognosis of childhood acute lymphoblastic leukemia. **Haematologica**, 86: 113-20, 2001.
- VIANA, M.B.; MURAO,M.; RAMOS,G.; OLIVEIRA, H.M.; CARVALHO, R.I.; BASTOS, M.; COLOSIMO, E.A.; SILVESTRINI, W.S. Malnutrition as a prognostic factor in lymphoblastic leukaemia: a multivariate analysis. **Arch Dis Child** 71: 304-10, 1994.
- WEIR, J.; REILLY, J.J.; McCOLL, J.H.; GIBSON, B.E.S. No evidence for an effect of nutritional status at diagnosis on prognosis in children with acute lymphoblastic leukemia. **J Pediatr Hematol Oncol**, 20: 534-8, 1998.
- WIERSMA, S.R.; ORTEGA, J.; SOBEL, E.; WEINBERG, K.I. Clinical importance of myeloid-antigen expression in acute lymphoblastic leukemia of childhood. **N Engl J Med**, 324: 800-8, 1991.
- WILLIAMS, C. K. A.; FOLAMI, A. O.; LADITAN, A.A.O; UKAEJIOFO, E.O. Childhood acute leukaemia in a tropical population. **Br J Cancer**, 46: 89-94, 1982
- WOODS, W.G.; ROLOFF, J.S.; LUKENS, J.N., KRIVIT, W. The occurrence of leukemia in patients with the Schwachman syndrome. **J Pediatr**, 99: 425-8, 1981.
- WETZLER, M.; DODGE, R.K.; MROZEK, K.; CARROLL, A. J.; TANTRAVAH, R.; BLOCK, A. M. W.; PETTENATI, J.; BEAU, M. M.; FRANKEL, S. R.; STEWART, C. C; SZATROWSKI, T. P.; SCHIFFER, C. A.; LARSON. R. A.; BLOOMFIELD, C. D. Prospective karyotype analysis in adult acute lymphoblastic leukemia: the cancer and leukemia group B experience. **Blood**, 93: 3983-93, 1999.
- YATES, J.W.; WALLACE,H.J.; ELLISON,R.R.;HOLLAND,J.F.- Cytosine arabinoside (NSC-63878) and daunorubicin (NSC-83142) therapy in acute nonlymphocytic leukemia. **Cancer Chemother Rep**, 57: 485-8, 1973.
- YEAZEL, M.W.; ROSS, J.A.; BUCKLEY, J.D.; WOODS, W.G.; RUCCIONE, K.; ROBISON, L.L. High birth weight and risk of specific childhood cancers: a report from the Children's Cancer Group **J Pediatr**, 131: 671-7, 1997.



8. ANEXOS

CASOS DE LMA – TERESINA

MT	Sexo	Idade	Fab	Leuc	Hto	Plaq	Peso	Alt	ime	ime- nl	Sit	sg	hb	sg60dias
126039	M	0,8	MO	16300	17	43200	9,0	78,0	14,79	15,50	0	105		105
137695	M	0,9	LMA	9600	17	10000	7,0	69,0	14,70	15,50	0	154	5,70	154
125066	M	1,0	M5	16300	29	30000	5,0	75,0	8,89	18,00	0	67		67
125190	M	0,8	M3	300000	23	120000					0	41	7,70	
147757	M	2,0	M4	18000	19	9000	13,0	87,0	17,18	16,50	1	150		150
122713	M	2,0	LMA	600	27	20000	12,0	90,0	14,81	16,50	1	69	7,90	69
137749	F	2,0	M5	3200	34	43000					0	59		
144489	F	2,0	M2	14000	17	22500	11,0	88,0	14,20	16,30	0	373		373
109118	M	4,0	M2								1			
146214	F	4,0	LMA	1600	21	57000	11,0	96,0	11,94	15,50	0	260	7,20	260
124310	M	5,0	LMA	2850	28	12000	15,0			15,40	0	283		283
147307	F	5,0	LMA	3500	28	9600	18,0	100,0	18,00	15,20	0	159		159
127464	F	5,0	M3	15300	10	3000	12,0	100,0	12,00	15,20	1	4		4
127201	M	5,0	M2	7500	29	150000	25,0	113,0	19,58	15,40	0	2413		2413
127024	M	6,0	M1	6500	19	125000					1	562		562
137179	M	6,0	M1	7900	6,5	110000					0	396		396
123856	M	6,0	LMA	14650	29	130000	22,0	125,0	14,08	15,30	1	236		236
122757	M	7,0	M2	2400	19	150000	20,0	128,0	12,21	15,70	0	573	6,00	573
132258	M	8,0	M2	70600	17	2000	22,0	130,0	13,02	16,10	0	219	5,80	219
145348	F	11,0	M7	13500	15	12000	27,0	138,0	14,18	18,20	1	366		366
124136	M	12,0	LMA	76000	24	125000					1	4	8,01	4

Janeiro de 1989 a Dezembro de 2000

CASOS DE LMA – TERESINA

MT	Sexo	Idade	Fab	Leuc	Hto	Plaq	Peso	Alt	imc	imc- nl	Sit	sg	hb	sg60dias
128656	F	12,0	M2	5650	16	47000	37,0	141,0	18,61	18,80	0	10	5,70	
136462	F	13,0	LMA	12600	6	20000					0	83		83
144756	M	14,0	LMA	230000	19	50000	50,0	172,0	16,90	19,40	1	8	6,40	8
121665	F	15,0	LMA	80000		52000					1	291	4,50	291
117287	F	15,0	LMA	3000	27	49000	44,0	154,0	18,55	20,30	0	267		267
131476	M	16,0	M2	19800	24	204000					0	111		111
111279	M	17,0	M3	7200	10	2000					0	14		
146180	M	17,0	M4	5800	19	8000	64,0	188,0	18,11	21,40	0	639		639
121862	F	17,0	M7	4450	15	76200				21,00	0	393	5,04	393
148476	M	17,0	M2	760000	16	63000					0	56	6,60	
122101	M	17,0	M3V	50600	15	2000	55,0	154,0	23,19	21,40	1	184		184
123042	M	17,0	LMA	1150	19	240000	40,0	160,0	15,63	21,40	0	22	6,25	
137056	F	18,0	LMA	1600	12	10000	44,0	161,0	16,97	21,60	0	98	4,10	98
131510	M	18,0	M2	2050	29	97000					0	2199		2199
145752	M	18,0	M1	76000	16	68000	54,0	157,0	21,91	23,00	0	191		191
123652	M	19,0	M4	25800	26	20000	63,0	157,0	25,56	23,00	1	1157	8,50	1157
130693	F	19,0	M1	6300	23	5000					0	69		69
137224	M	19,0	M2	18700	22	23000					0	246		246
147769	M	19,0	M1	70000	11	10000					1	9		9
116320	F	20,0	M5	26000	20	38000	35,0	163,0	13,17	21,60	1	175		175
112299	M	22,0	LMA	22715	21	20000					0	148	7,08	148

Janeiro de 1989 a Dezembro de 2000

CASOS DE LMA – TERESINA

MT	Sexo	Idade	Fab	Leuc	Hto	Plaq	Peso	Alt	imc	imc- nl	Sit	sg	hb	sg60dias
124119	M	23,0	M2	3000	16						0	49	4,10	
123014	F	24,0	LMA	5210	21	205000					0	3666	6,90	3666
145346	M	25,0	LMA	45500	29	108000	64,0	172,0	21,63	23,60	0	363		363
117738	F	26,0	LMA				47,0	153,0	20,08	21,80	0	72		72
129886	M	27,0	LMA	31400	18	10000					0	1267	5,70	1267
127610	F	27,0	M1	7900	28	208000					0	936		936
145394	F	27,0	LMA	2900	25	25000	48,0	149,0	21,62	21,80	1	297		297
144891	M	27,0	M2	4160	19	20000					1	167		167
137656	M	30,0	M2	2000	23						0	0		
118089	F	32,0	M2	7650	21	7000					0	241	7,02	241
120106	M	32,0	M1								1	4		4
112573	F	33,0	M2	4100							0	101		101
117812	F	33,0	M5	14450	23	8000	52,0	153,0	22,21	21,80	0	94	7,60	94
146074	F	33,0	M2		21	22300	48,0	142,0	23,80	21,80	1	77	7,40	77
145898	M	34,0	M4	8600	19		42,0	170,0	14,53	23,60	0	110		110
123515	F	34,0	M5	11500	29	7000					0	5		
143977	F	35,0	M5	900	17	45000					0	255		255
139772	M	35,0	M2	28200	20	18000					1	11		11
135697	F	35,0	M7	4000	18	7000					0	4116		4116
145127	M	37,0	M2	1400	24	158000					1	14		14
133782	F	37,0	LMA	48600	32	16000					1	12		12

Janeiro de 1989 a Dezembro de 2000

CASOS DE LMA – TERESINA

MT	Sexo	Idade	Fab	Leuc	Hto	Plaq	Peso	Alt	ime	ime- ml	Sit	sg	hb	sg60dias
130661	M	38,0	M5	9200	7	12000	48,0	158,0	19,23	23,60	1	312		312
139018	F	39,0	LMA	1600	17	83000					0	1297		1297
126309	F	39,0	M5	215000	16	30000					1	239	5,20	239
135339	M	39,0	M3	36200	26	29000					0	1		
133619	F	41,0	LMA	5500	27	30000					0	13		
37441	F	41,0	LMA	6500	19	125000					1	248		248
124902	M	41,0	LMA	53250	16	30000					1	4	5,30	4
133453	F	41,0	LMA		10						0	0		
140366	M	42,0	LMA	52900	19	17000	66,0	158,0	26,44	23,60	1	550		550
118428	F	42,0	MO	1600	14	8000	52,0	155,0	21,64	21,80	1	22	4,60	22
147607	M	43,0	LMA	2300	34	17000	105,0	170,0	36,33	23,60	1	51		51
108387	M	43,0	LMA	350000	32	30000					0	169	10,55	169
135557	M	43,0	M2	32000	32	20000					1	6		6
121028	M	44,0	LMA	1250	14	2000					0	2	4,62	
145073	M	44,0	M2	200000	19	39000	102,0	175,0	33,31	23,60	0	67	6,40	67
123251	M	45,0	M5	316000	17	29400	53,0	164,0	19,71	23,60	0	3062		3062
128898	M	49,0	LMA	194000	13	19400					0	80		80
124952	F	50,0	LMA	76800	22	183000					1	9	7,30	9
127730	F	52,0	LMA	2300	20	2000					0	5	6,70	
131368	M	54,0	LMA	11000	23	20000					0	10		
119852	F	58,0	LMA	5450	19	2000					0	3949	6,20	3949
146376	M	58,0	LMA	18900	10	154000	79,0	160,0	30,86	23,60	1	204		204

Janeiro de 1989 a Dezembro de 2000

CASOS DE LMA – TERESINA

MT	Sexo	Idade	Fab letra	Leuc	Hto	Plaq	Peso	Alt	imc	imc- nl	Sit	sg	hb	sg60dias
121404	M	59,0	LMA	92000	8	150000	54,0	161,0	20,83	23,60	0	12	4,60	
125065	F	60,0	M1	3800	29	64000					0	2780	9,80	2780
123091	M	62,0	LMA	22800	30	228000					0	389		389
130641	M	63,0	M6	153100	28	2000					1	205		205
145785	M	65,0	M6	38000	25	30000	58,0	162,0	22,10	23,60	0	14		
118697	F	65,0	M4	3450		2000	52,0	149,0	23,42	21,80	0	12		
121232	F	65,0	LMA				65,0	160,0	25,39	21,80	0	1294		1294
121385	M	66,0	LMA	5200	43	60000					0	3		
134309	F	66,0	M1	30300	28	30800					1	1164		1164
130771	M	66,0	LMA	337000	19	108000					1	38		38
131161	M	66,0	LMA	63400	17	40000	43,0	162,0	16,38	23,60	0	214		214
129142	F	66,0	LMA	57600	21	85000					0	8	7,04	
138798	F	66,0	LMA	74800	37	93000					0	135		135
124422	M	67,0	LMA	4150	27	219000	65,0	164,0	24,17	23,60	0	75		75
124559	F	67,0	M1	110800	20						0	1	6,60	
131610	M	69,0	M4	53000	32	3000					1	67		67
109529	M	70,0	M2	8300	33	5000					1	4939		4939
118770	F	70,0	M4	4650	30	30000	53,0	150,0	23,56	21,80	0	35		
133897	F	71,0	LMA	5800	24	27000					1	21	7,90	21
137605	M	71,0	M4	96300	36	22000					1	7	12,60	7
127490	F	72,0	M7	22600	11	32000					1	16	3,30	16
145804	F	73,0	LMA				56,0	150,0	24,89	21,80	1	80		80

Janeiro de 1989 a Dezembro de 2000

CASOS DE LMA – TERESINA

MT	Sexo	Idade	Fab letra	Leuc	Hto	Plaq	Peso	Alt	imc	imc- nl	Sit	sg	hb	sg60dias
118588	M	74,0	M4	21700	26	3000	40,0	149,0	18,02	23,60	0	3666		3666
120420	M	75,0	LMA	66000	15	175000					1	16		16
125952	M	76,0	LMA	105000	12	2000	60,0	163,0	22,58	23,60	1	21	4,70	21
129649	F	77,0	LMA								0	5		
121422	F	78,0	LMA	1450	19						0	52		
123211	F	78,0	M4	2100	17	20000					1	4		4
124447	M	79,0	M5	7800	15						0	29	4,80	
148136	M	80,0		8200	17	19000					0	0	5,80	

Janeiro de 1989 a Dezembro de 2000

LMA – CAMPINAS x LMA – TERESINA

HC	idade	sexo	hb	Leuc	Status	tempo	geogr comp	plaq
648018	49	M		74000	1	162	1	120,00
	21	F	8,50	13100	0	1580	1	17,00
423093	59	M	7,00	2600	0	1842	1	35,00
583137	55	M	9,90	116700	1	37	1	5,00
660131	32	F	8,50	13000	1	19	1	9,00
586420	27	M	8,00	13300	1	34	1	3,00
511071	20	M	11,90	52800	1	704	1	89,00
477356	38	F	7,40	33100	0	1594	1	9,00
573814	40	F	8,80	149000	1	269	1	15,00
658498	35	M	7,00	11000	0	135	1	13,00
528895	14	M	8,60	151000	1	54	1	248,00
494656	52	M	8,00	66200	1	1338	1	18,00
592382	22	F	5,60	34500	0	654	1	48,00
549783	50	M	8,80	4400	1	112	1	109,00
501451	32	M	8,90	62400	0	1402	1	55,00
537994	18	M	9,50	16700	1	718	1	
182954	52	F	7,60	2500	1	620	1	35,00
619601	30	F	11,30	24700	0	407	1	15,00
518022	22	F	10,00	191000	1	12	1	28,00
428814	54	M	12,00	1600	1	275	1	77,00
516193	25	F	14,00	59500	0	194	1	55,00
463943	22	M	10,00	400	1	38	1	61,00
661208	43	M	3,50	55000	1	146	1	41,00
641065	26	M	10,00	134000	0	277	1	18,00
508358	47	F	8,50	21100	0	67	1	67,00

1. Campinas 2. Teresina

LMA – CAMPINAS x LMA – TERESINA

HC	idade	sexo	hb	leuc	Status	tempo	geogr comp	plaq
125190	83	M	7,70	300000	0	41		120,00
139772	35	M		28200	1	11	2	18,00
109118	4	M			1			
128656	12	F	5,70	5650	0	10		47,00
112299	22	M	7,08	22715	0	148	2	20,00
138798	66	F		74800	0	135		93,00
137695	0	M	5,70	9600	0	154		10,00
131368	54	M		11000	0	10	2	20,00
131161	66	M		63400	0	214		40,00
108387	43	M	10,55	350000	0	169	2	30,00
144891	27	M		4160	1	167	2	20,00
124559	67	F	6,60	110800	0	1		
147769	19	M		70000	1	9	2	10,00
137656	30	M		2000	0	0	2	
147307	5	F		3500	0	159		9,60
146376	58	M		18900	1	204	2	154,00
145752	18	M		76000	0	191	2	68,00
147757	2	M		18000	1	150		9,00
124952	50	F	7,30	76800	1	9	2	183,00
130641	63	M		153100	1	205		2,00
118770	70	F		4650	0	35		30,00
130771	66	M		337000	1	38		108,00
133453	41	F			0	0	2	
132258	8	M	5,80	70600	0	219		2,00
120106	32	M			1	4	2	
144756	14	M	6,40	230000	1	8		50,00

1. Campinas 2. Teresina

LMA – CAMPINAS x LMA – TERESINA

HC	idade	sexo	hb	leuc	Status	tempo	geogr comp	plaq
148136	80	M	5,80	8200	0	0		19,00
124447	79	M	4,80	7800	0	29		
124136	12	M	8,01	76000	1	4		125,00
123856	6	M		14650	1	236		130,00
126309	39	F	5,20	215000	1	239	2	30,00
118089	32	F	7,02	7650	0	241	2	7,00
122101	17	M		50600	1	184	2	2,00
37441	41	F		6500	1	248	2	125,00
131476	16	M		19800	0	111	2	204,00
145898	34	M		8600	0	110	2	
146214	4	F	7,20	1600	0	260		57,00
117287	15	F		3000	0	267		49,00
118428	42	F	4,60	1600	1	22	2	8,00
126039	82	M		16300	0	105		43,20
127201	5	M		7500	0	2413		150,00
133897	71	F	7,90	5800	1	21		27,00
129142	66	F	7,04	57600	0	8		85,00
131510	18	M		2050	0	2199	2	97,00
121665	15	F	4,50	80000	1	291		52,00
145394	27	F		2900	1	297	2	25,00
130661	38	M		9200	1	312	2	12,00
112573	33	F		4100	0	101		
125952	76	M	4,70	105000	1	21	2	2,00
145348	11	F		13500	1	366		12,00
139018	39	F		1600	0	1297	2	83,00
137056	18	F	4,10	1600	0	98	2	10,00

1. Campinas

2. Teresina

LMA – CAMPINAS x LMA – TERESINA

HC	idade	sexo	hb	leuc	Status	tempo	geogr comp	plaq
137605	71	M	12,6	96300	1	7		22,00
			0					
127464	5	F		15300	1	4		3,00
116320	20	F		26000	1	175	2	38,00
117812	33	F	7,60	14450	0	94	2	8,00
136462	13	F		12600	0	83		20,00
120420	75	M		66000	1	16		175,00
127610	27	F		7900	0	936	2	208,00
145804	73	F			1	80		
127490	72	F	3,30	22600	1	16		32,00
135557	43	M		32000	1	6	2	20,00
128898	49	M		194000	0	80	2	19,40
146074	33	F	7,40		1	77	2	22,30
146180	17	M		5800	0	639	2	8,00
124422	67	M		4150	0	75		219,00
145785	65	M		38000	0	14		30,00
124902	41	M	5,30	53250	1	4	2	30,00
117738	26	F			0	72		
122757	7	M	5,70	2400	0	573		150,00
130693	19	F		6300	0	69	2	5,00
145127	37	M		1400	1	14	2	158,00
127024	6	M		6500	1	562		125,00
140366	42	M		52900	1	550	2	17,00
122713	2	M	7,90	600	1	69		20,00
111279	17	M		7200	0	14	2	2,00
127730	52	F	6,70	2300	0	5	2	2,00
123652	19	M	8,50	25800	1	1157	2	20,00

1. Campinas 2. Teresina

LMA – CAMPINAS x LMA – TERESINA

HC	idade	sexo	hb	leuc	Status	tempo	geogr comp	plaq
134309	66	F		30300	1	1164		30,80
137179	6	M		7900	0	396		110,00
129886	27	M	5,70	31400	0	1267	2	10,00
121232	65	F			0	1294		
121862	17	F	5,04	4450	0	393	2	76,20
145073	44	M	6,40	200000	0	67	2	39,00
131610	69	M		53000	1	67		3,00
133619	41	F		5500	0	13	2	30,00
123091	62	M		22800	0	389		228,00
144489	2	F		14000	0	373		22,50
125066	1	M		16300	0	67		30,00
129649	77	F			0	5		
121385	66	M		5200	0	3		60,00
125065	60	F	9,80	3800	0	2780	2	64,00
123251	45	M		316000	0	3062	2	29,40
118588	74	M		21700	0	3666		3,00
123014	24	F	6,90	5210	0	3666	2	205,00
119852	58	F	6,20	5450	0	3949	2	2,00
135697	35	F		4000	0	4116	2	7,00
109529	70	M		8300	1	4939		5,00
135339	39	M		36200	0	1	2	29,00
123042	17	M	6,25	1150	0	22	2	1,00

1. Campinas 2. Teresina

CASOS DE LLA – TERESINA

Matr	Sexo	Idade	Dt Dx	Leuc	Hb	Hto	Plaq	Peso	Alt	ime-nl	Dt Últ Cons	sg	Sit	PLAQUET
147195	F	0,8	11/07/00	2600	6,5	22,00	7000				30/12/01	537	1	31,00
148472	M	0,8	14/12/00	571000		10,00	43000	10,0	71	15,50	26/05/01	163	1	
133396	M	1,0	23/08/96	5500		23,00	31000	11,0	83	18,00	24/12/01	1949	0	38,00
141025	M	1,0	11/12/98	950000	9,2	27,00		12,0	86	18,00	05/01/99	25	1	2,00
128560	F	1,0	10/11/94	8200	1,8	6,00	38000	8,0	77	17,40	28/11/94	18	0	3,00
140553	M	1,0	19/10/95	6450	7,3	22,00	2000	10,0	75	18,00	16/07/01	2097	0	
148091	M	1,0	03/11/00	5400	4,7	15,00	3000	10,0	73	18,00	30/01/01	88	0	73,00
140432	F	1,0	13/08/98					11,0	86	17,40	11/11/01	1186	0	39,00
140605	M	2,0	01/11/98	27400		20,00	73000	10,0	87	16,50	23/09/99	326	0	158,00
127014	M	2,0	02/04/94	2950	9,0	27,00	39000	11,0	86	16,50	25/02/96	694	0	
140121	M	2,0	22/09/97	19500		13,00	158000	13,0	94	16,50	31/12/00	1196	0	23,00
140788	F	2,0	17/03/95					12,0	94	16,30	27/04/98	1137	0	30,00
141784	M	2,0	25/02/99	23000		19,00	23000	13,0	88	16,50	11/01/01	686	0	12,00
120342	F	2,0	17/07/91	6700		34,00	30000	14,0			01/01/01	3456	0	20,00
141886	F	2,0	05/03/99	41600		24,00	12000	9,0	91	16,30	29/12/01	1030	0	2,00
126601	M	2,0	03/03/94	10000	7,8	13,00	20000	10,0	76	16,50	22/11/94	264	0	10,00
121388	F	2,0	20/08/91	65600	4,4	13,00	2000				06/03/93	564	0	22,00
145962	F	2,0	01/03/00	34900		30,00	10000	10,0	70	17,40	11/04/00	41	1	7,00
146793	M	2,0	15/05/00	350000	8,1	23,00	22000				02/01/01	232	0	40,00
146587	M	2,0	03/05/00	6100		17,00	7000	13,0	98	16,50	11/10/01	526	0	123,00
140628	M	3,0	18/11/93	4500		25,00	40000	13,0			10/12/01	2944	0	
144980	M	3,0	12/11/99	4800	5,2	17,00	123000	12,0	99	15,90	21/11/99	9	1	44,00
30459	M	3,0	21/06/93	93000		19,00					30/06/03	3661	0	37,00

0 – VIVO 1 – MORTO

CASOS DE LLA – TERESINA

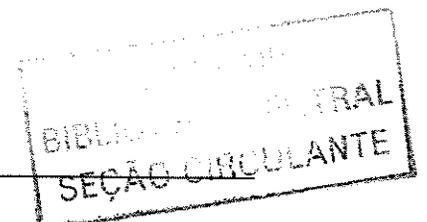
Matr	Sexo	Idade	Dt Dx	Leuc	Hb	Hto	Plaq	Peso	Alt	ime-nl	Dt Ult Cons	sg	Sit	PLAQUET
145567	M	3,0	11/04/99	114000	8,5	24,00	44000	13,0	88	15,90	07/12/00	606	0	25,60
146049	F	3,0	30/10/00	6000	6,9	22,00	37000	10,0	96	15,70	06/11/00	7	1	4,00
148153	M	3,0	10/11/00	4000		27,00	25600	12,0	97	15,90	16/10/01	340	0	4,00
148529	M	3,0	18/12/00	74400		18,00	4000	12,0	91	15,90	09/10/01	295	0	
148529	M	3,0	18/12/00	74400		18,00	4000	12,0	91	15,90	09/10/01	295	0	4,00
130909	F	3,0	25/09/95					13,0	92	15,70	25/03/99	1277	1	150,00
146909	M	3,0	22/05/00	45000		13,00	4000	15,0	93	15,90	26/10/00	187	0	130,00
140627	F	3,0	28/10/96	12000		31,00	150000	12,0	85	15,70	11/09/01	1779	0	15,00
121222	F	3,0	22/07/91	4100	9,7	30,00	130000	11,0	90	15,70	26/02/92	219	0	20,00
124452	M	3,0	30/03/93	49800	6,6	20,00	15000	12,0	87	15,90	25/02/95	697	0	25,00
137335	M	3,0	16/01/98			19,00	20000				08/01/01	1088	0	10,00
131789	M	3,0	19/01/96	6900	5,4	17,00	25000	19,0	117	15,90	09/01/99	1086	0	13,00
143126	F	3,0	22/06/99	4100		20,00	10000	14,0	95	15,70	12/11/01	874	0	44,00
146336	F	3,0	03/04/00	31500		28,00	13000	12,0	97	15,70	28/11/01	604	0	9,80
142567	M	3,0	05/05/99	114000		14,00	44000	13,0	88	15,90	10/10/01	889	0	28,50
141821	F	3,0	01/03/99	9000		21,00	9800				05/10/01	949	0	
124515	M	3,0	25/03/90	285000	4,7	15,00	28500	14,0	92	15,90	07/01/94	1384	1	97,00
143409	M	3,0	26/07/99	1900	8,2	25,00		13,0			05/08/99	10	0	3,00
144695	M	3,0	30/09/99	2800		31,00	97000	12,0	95	15,90	09/10/99	9	1	25,00
128522	M	3,0	21/11/94	6050	4,6	14,00	3000	16,0	100	15,90	09/12/97	1114	0	50,00
141522	M	3,0	10/01/96	6900	5,4	17,00	25000	19,0	117	15,90	09/01/99	1095	1	20,00
145367	M	4,0	23/12/99	1150		19,00	50000	18,0	107	15,50	18/09/01	635	0	189,00
132471	M	4,0	26/04/96	16300		10,00	20000	14,0	110	15,50	17/04/00	1452	0	2,00
140622	F	4,0	01/12/98	17300	5,1	13,00	189000	18,0	107	15,50	14/06/00	561	0	191,00
145527	F	4,0	17/01/00	7800	9,8	30,00	2000				12/12/00	330	0	31,00

0 – VIVO
1 – MORTO

CASOS DE LLA -- TERESINA

Matr	Sexo	Idade	Dt Dx	Leuc	Hb	Hto	Plaq	Peso	Alt	Imc-nl	Dt Últ Cons	sg	Sit	PLAQUET
146945	M	4,0	14/06/00	10600		26,00	191000	17,0	100	15,50	02/02/01	233	1	3,00
147186	F	4,0	10/07/00	8200	10,5	31,00	31000	14,0	99	15,50	14/07/00	4	1	58,00
128456	M	4,0	11/01/94	145000	6,0	18,00	3000				29/11/94	322	0	65,00
125715	M	4,0	19/10/93	140300	5,4	18,00	58000	19,0			12/01/94	85	0	16,60
124020	M	4,0	08/01/93	43200	10,7	30,00	65000	18,0	104	15,50	27/06/94	535	1	85,00
143133	M	4,0	09/01/98	14000	8,2	25,00	16600	16,0	104	15,50	12/11/01	1403	0	150,00
147932	F	4,0	09/10/00	2400	6,4	20,00	85000	18,0	108	15,50	05/12/00	57	0	20,00
129593	M	4,0	22/03/95	34300		31,00	150000				07/01/01	2118	0	180,00
141506	F	4,0	25/01/99	40000		30,00	20000	13,0	92		03/05/01	829	1	154,00
130024	F	4,0	16/05/97	61000	9,5	28,00	180000				12/07/01	1518	0	100,00
147793	M	4,0	14/08/00	58000		34,00	154000	16,0	100	15,50	26/09/00	43	0	20,00
20778	F	4,0	23/03/93	3300	5,0	15,00	100000				30/09/93	191	0	182,00
124967	F	4,0	16/06/93	82400		13,00	20000				09/06/97	1454	0	10,00
142595	F	5,0	06/05/99	30000		20,00	182000	20,0	125	15,20	13/06/00	404	1	115,00
131772	F	5,0	18/01/96	350		22,00	10000				24/01/96	6	1	67,00
122305	M	5,0	31/01/92	8500		31,00	115000	18,0	109	15,40	31/07/01	3469	0	32,10
132922	M	5,0	19/06/96	120000		14,00	67000				30/06/96	11	0	13,00
146086	F	5,0	14/03/00	92120		22,00	32100				03/01/01	295	1	30,00
147150	M	5,0	03/07/00	29000		10,00	13000	18,0	109	15,40	14/04/01	315	0	59,00
126577	F	5,0	06/02/94	13400		19,00	30000	14,0			15/06/94	129	0	161,00
138784	M	5,0	06/07/98	13300		24,00	59000	20,0	100	15,40	13/11/01	1226	0	30,00
148206	F	5,0	30/10/00	2200	7,8		161000				28/12/01	424	0	10,00
124007	M	5,0	07/01/93	62000		24,00	30000				17/02/93	41	0	26,00
127408	F	5,0	22/06/94	140000		21,00	10000				23/07/94	31	0	137,00
125848	F	5,0	08/11/93	934000	3,3	11,00	26000				07/12/93	29	0	150,00
136034	F	5,0	31/07/97	5500		27,00	137000	18,0	110	15,20	19/07/00	1084	0	

0 - VIVO 1 - MORTO



CASOS DE LLA - TERESINA

Matr	Sexo	Idade	Dt Dx	Leuc	Hb	Hto	Plaq	Peso	Alt	ime-nl	Dt Últ Cons	sg	Sit	PLAQUET
122394	M	5,0	17/02/92		12,5	39,00	150000	13,0	98	15,40	24/02/92	7	0	154,00
9884	F	6,0	29/01/90					18,0			01/09/91	580	0	53,00
146536	F	6,0	28/04/00	5400	12,0	36,00	154000	15,0	115	15,00	18/05/01	385	0	20,00
146997	F	6,0	16/06/00	3400		17,00	53000	17,0	123	15,00	04/07/00	18	0	48,00
121092	F	6,0	04/06/91	81600		14,00	20000				07/01/97	2044	0	2,00
148351	M	6,0	29/11/00	84000		25,00	48000	22,0	117	15,30	29/12/01	395	0	130,00
127242	M	6,0	31/05/94	30000		32,00	2000	17,0	110	15,30	08/06/94	8	1	80,00
123985	M	6,0	13/10/92	39600	6,6	20,00	130000				12/12/93	425	0	20,00
125353	M	6,0	30/08/93	2050	5,5	17,00	80000	20,0	100	15,30	24/03/96	937	0	12,00
124422	M	6,0	18/03/93	3000		18,00	20000				17/09/96	1279	0	160,00
128390	M	6,0	01/11/94	2800	7,1	21,00	12000	16,0	116	15,30	15/02/01	2298	0	150,00
143389	M	6,0	19/04/95	67200		23,00	160000				09/01/01	2092	1	20,00
147472	F	6,0	09/10/91	4100	7,0	27,00	150000				29/12/01	3734	0	150,00
120152	M	6,0	18/04/90	12800		20,00	20000	28,0			19/01/93	1007	1	42,00
129883	M	6,0	12/05/95	24000		16,00	150000	19,0	110	15,30	14/04/97	703	0	2,00
141502	M	6,0	26/01/99	3300	5,7	17,00	42000	13,0	92	15,30	24/09/01	972	0	304,00
119758	M	6,0	15/10/90	4800	5,6	17,00	2000	20,0	105	15,30	31/10/90	16	0	68,00
146085	M	6,0	16/03/00	1000		15,00	304000	19,0	100	15,30	20/09/01	553	0	13,00
146586	M	7,0	05/05/00	52100		35,00	68000	18,0	113	15,70	28/09/01	511	0	140,00
140625	M	7,0	22/12/97	12700		25,00	13000	21,0	125	15,70	29/12/01	1468	0	59,00
134451	M	7,0	24/01/97	673750		23,00	140000	21,0	124	15,70	26/07/01	1644	1	29,00
140975	M	7,0	20/10/98	61500		13,00	59000	25,0	114	15,70	15/11/00	757	1	150,00
146370	F	7,0	11/04/00	480000		27,00	29000				22/04/00	11	1	
141108	F	7,0	01/01/96	28000		31,00	150000	20,0	123	15,60	16/09/00	1720	1	20,00
141745	M	7,0	20/01/98			19,0	115	15,70	115	15,70	03/01/01	1079	1	14,00

0 - VIVO 1 - MORTO

CASOS DE LLA – TERESINA

Matr	Sexo	Idade	Dt Dx	Leuc	Hb	Hto	Plaq	Peso	Alt	ime-nl	Dt Últ Cons	sg	Sit	PLAQUET
122301	F	7,0	30/01/92	70000		15,00	20000	18,0	108	15,60	03/03/94	763	0	14,00
134451	M	7,0	24/01/97	673750		23,00	14000	21,0	124	15,70	26/07/01	1644	1	150,00
143832	M	7,0	20/08/99	23000		16,00	14000			15,70	31/08/99	11	1	166,00
140449	F	7,0	29/06/98	3000		28,00	150000	13,0	100	15,60	22/12/99	541	0	189,00
147908	M	7,0	06/10/00	2700	9,6	31,00	166000	21,0	123	15,70	29/12/01	449	0	217,00
133681	M	7,0	02/10/96	10200		24,00	189000				06/01/99	826	0	105,00
123086	F	7,0	03/07/92	9700	7,0	21,00	217000	18,0	113	15,70	17/11/92	137	0	26,00
145750	F	7,0	20/01/00			25,00	105000	23,0	123	15,60	08/03/00	48	1	8,00
133951	M	8,0	12/11/96	147200		12,00	26000	22,0	127	16,10	12/12/00	1491	0	10,00
135893	M	8,0	16/07/91	7500		41,00	8000				12/09/97	2250	0	
148558	F	8,0	22/12/00	5400	8,6	14,00	10000	28,0	138	16,20	25/12/01	399	0	40,00
146858	F	8,0	24/05/00					19,5	112	16,20	27/12/01	582	0	250,00
131655	F	8,0	13/12/95	44600		18,00	40000	23,0	121	16,10	05/07/01	2031	0	87,40
131016	F	8,0	05/10/95	9900		18,00	250000				05/10/01	2192	0	5,00
147696	M	8,0	12/09/00	6800	10,8		87400				06/12/01	480	0	126,00
118801	M	8,0	07/05/90	215000	9,7	28,00	5000	24,0	117	16,10	11/02/91	280	1	390,00
133392	M	9,0	23/08/96	145000		14,00	126000				02/09/96	10	0	17,00
140835	F	9,0	05/05/98	1500		13,00	390000				14/12/01	1319	0	92,00
140974	F	9,0	11/08/98	1600	6,4	20,00	17000	22,0	129	16,90	05/01/00	512	0	3,00
145749	F	9,0	02/02/00	740000		25,00	92000	17,0	116	16,90	12/02/00	10	1	36,00
138479	M	9,0	03/06/98	46100	4,8	8,00	3000	21,0	123	16,60	04/06/98	1	1	262,00
145626	F	9,0	18/02/00	8100		30,00	36000	28,0	135	16,90	22/03/00	33	0	19,00
146083	M	9,0	17/03/00	900	9,4	29,00	262000	23,0	124	16,60	18/12/01	641	0	10,00
146668	M	9,0	16/05/00	6100	8,4	14,00	19000				06/11/00	174	0	13,00
130871	M	9,0	20/09/95	350	8,5	22,00	10000				24/01/96	126	1	11,00
141519	F	9,0	20/01/99	5100	7,1	25,00	13000				01/04/99	71	0	20,80

0 – VIVO 1 – MORTO

CASOS DE LLA – TERESINA

Matr	Sexo	Idade	Dt Dx	Leuc	Hb	Hto	Plaq	Peso	Alt	imc-ml	Dt Ult Cons	sg	Sit	PLAQUET
143104	M	10,0	27/04/98	68500		25,00	11000	27,0	135	17,10	06/02/00	650	1	22,00
139321	M	10,0	02/09/97	13000	11,4	34,00	20800	23,0	123	17,10	09/06/99	645	0	57,00
135362	F	10,0	15/05/97	49400	7,2	24,00	22000	45,0	142	17,50	10/12/01	1670	0	
118563	M	10,0	27/03/90	67200		8,00	57000				30/03/00	3656	0	35,00
120462	F	10,0	07/03/91	7650	9,7	29,00		17,0	116	17,50	01/01/92	300	1	74,00
145089	M	10,0	22/11/00	1900		14,00	35000	22,0	135	17,10	29/12/01	402	0	10,00
140620	M	10,0	15/12/97			25,00	74000				06/12/01	1452	0	168,00
121621	M	10,0	15/01/91	80200		30,00	10000				27/09/91	255	0	40,80
148000	F	10,0	28/09/00	5700		37,00	168000	32,0	142	17,50	29/12/01	457	0	31,00
141714	F	10,0	18/02/99	150000		20,00	40800				19/02/00	366	1	56,00
140560	F	11,0	12/12/97	915000	9,5	28,00	31000	27,0	138	18,20	10/01/01	1125	0	
126032	M	11,0	02/12/93	1650	7,7	23,00	56000	24,0	130	17,60	12/03/94	100	0	50,00
126852	M	11,0	06/04/94	8900		15,00		31,0	138	17,60	06/07/99	1917	0	30,00
142415	M	12,0	20/04/99	115000		18,00	50000	37,0	143	18,20	09/11/01	934	0	21,00
120617	M	12,0	08/04/91	358000	7,3	23,00	30000		148	18,20	20/08/91	134	0	50,00
139972	M	12,0	17/12/98	94400		23,00	21000	32,0	132	18,20	26/05/99	160	0	140,00
122705	M	12,0	05/09/90	36000		33,00	50000	25,0	132	18,20	24/11/92	811	1	20,00
127953	F	12,0	05/09/94	105600	10,7	32,00	140000	33,0	150	18,80	04/01/01	2313	0	2,00
127831	F	12,0	19/08/94	200000		22,00	20000	34,0	144	18,80	16/03/95	209	1	36,00
130713	F	12,0	30/06/95	134800		33,00	2000	28,0	130	18,80	21/07/01	2213	0	63,00
133940	M	13,0	18/11/96	3900	5,3	16,00	36000	31,0	141	18,80	31/10/01	1808	0	23,00
147184	F	13,0	07/07/00	33500		31,00	63000	33,0	147	19,30	06/12/00	152	1	18,50
146727	M	13,0	18/05/00	186000		19,00	23000				15/06/00	28	1	80,00
142.026	F	13,0	13/03/99	10700	8,0	23,00	18500				28/09/01	930	0	6,00
120422	M	14,0	27/02/91	23000		10,00	80000				06/08/91	160	0	14,00
120174	M	14,0	09/01/91	24000	6,3	19,00	6000	42,0	155	19,40	17/05/92	494	0	2,00

0 – VIVO 1 – MORTO

CASOS DE LLA – TERESINA

Matr	Sexo	Idade	Dt Dx	Leuc	Hb	Hto	Pla	Peso	Alt	Imc-nl	Dt Últ Cons	sg	Sit	PLAQUET
137725	M	14,0	06/03/98	25000			14000				26/01/99	326	0	12,00
125333	F	14,0	19/08/93	293600	3,9	12,00	2000				05/09/93	17	0	197,00
141974	M	14,0	23/05/95	1250	6,0	18,00	12000				23/11/01	2376	0	137,00
131063	F	14,0	11/10/95	3700		17,00	197000				10/05/96	212	0	8,00
140610	M	15,0	16/09/97	9300		19,00	137000	46,0	160	21,10				110,00
148533	M	15,0	19/12/00	700	8,6	25,00	8000	48,0	164	21,10	01/10/01	286	1	2,00
126082	M	15,0	29/11/93	108800	7,3	22,00	110000	45,0	165	20,10	20/04/95	507	0	345,00
125287	F	15,0	12/08/93	752150		47,00	2000	32,0	150	20,30	27/07/94	349	0	150,00
143663	M	16,0	10/08/99	13300	4,6	13,00	345000	54,0	160	20,80	13/11/01	826	0	40,00
142360	M	16,0	12/04/99	6600		23,00	150000	48,0	162	20,80	27/07/00	472	0	20,00
117402	M	16,0	01/09/89	81600	4,6	14,00	40000	46,0	170	20,80	11/12/89	101	0	3,15
123162	M	16,0	21/07/92	10400	6,9	21,00	20000	48,0	164	20,80	30/11/92	132	0	150,00
120270	M	16,0	23/01/91	14000			3150	36,0	162	20,80	30/01/91	7	0	248,00
122343	M	16,0	06/02/92	28400	7,3	22,00	150000	50,0	125	23,00	18/07/92	163	0	33,00
137684	M	16,0	27/02/98	1600		33,00	248000	51,0	160	20,80	25/03/99	391	0	
144155	F	16,0	08/09/99	16800	9,2	27,00	33000	49,0	157	20,70	28/01/00	142	1	48,00
117946	M	17,0	27/11/89	92800							07/12/89	10	0	2,00
134375	M	17,0	17/01/97	71700		13,00	48000				23/12/97	340	0	
121177	F	17,0	12/07/91	30400	3,9	12,00	2000	47,0	155	21,00	19/07/91	7	0	18,00
121172	M	17,0	11/07/91	9000		32,00		40,0	153	21,40	16/10/91	97	1	41,10
138101	M	17,0	22/04/98	6900	6,7	20,00	18000	45,0	156	21,40	15/04/99	358	1	15,00
148210	M	17,0	17/11/00	4500	8,6	22,00	41100	48,0	151	21,40	29/12/01	407	0	20,00
145282	M	17,0	10/12/99	20000	8,5	19,00	15000	50,0	171	21,40	31/12/99	21	0	
147543	M	17,0	15/08/00		7,6	23,00	20000	55,0	162	21,40	15/03/01	212	1	31,00
119721	F	18,0	04/10/90								15/10/90	11	1	154,00

0 – VIVO 1 – MORTO

CASOS DE LLA - TERESINA

Matr	Sexo	Idade	Dt Dx	Leuc	Hb	Hto	Plaq	Peso	Alt	imc-nl	Dt Últ Cons	sg	Sit	PLAQUET
138057	M	18,0	15/04/98	110800	15,8	48,00	31000				05/07/98	81	1	5,00
147925	F	18,0	10/10/00	12600		17,00	154000	46,0	154	21,60	09/10/01	364	0	30,00
145473	M	18,0	11/01/00	198000	9,3	28,00	5000	51,0	170	23,00	21/01/00	10	1	298,00
145911	F	19,0	25/12/00	1200	7,8	22,00	30000				02/01/01	8	0	91,00
140718	M	19,0	13/06/98	8300		20,00	298000				21/12/01	1287	0	15,00
141186	M	19,0	29/03/99	940000		31,00	91000	59,0	167	23,00	27/02/01	701	1	2,00
143829	M	19,0	20/08/99	18600		17,00	15000	68,0	167	23,00	01/09/01	743	1	21,00
121655	F	20,0	03/09/91	23950	11,0	34,00	2000				21/05/92	261	0	
146239	M	20,0	22/03/00	275000	6,0	18,00	21000	48,0	170	23,00	18/07/00	118	0	56,00
145673	M	20,0	17/05/00	22700	6,4	20,00					29/08/01	469	0	5,00
148353	M	21,0	23/11/00	57800		22,00	56000	66,0	163	23,60	02/12/00	9	1	173,00
124705	M	21,0	12/05/93	236800	14,3	43,00	5000				15/01/94	248	1	
126764	M	21,0	22/03/94	2750		24,00	173000	46,0	160	16,50	22/04/97	1127	1	18,00
146719	M	22,0	18/05/00	86300		24,00		66,0	171	23,60	28/06/00	41	0	110,00
144038	M	22,0	27/07/99	57400		28,00	18000	50,0	155	23,60	29/12/01	886	0	38,00
141886	M	22,0	12/03/99	570000	9,9	29,00	110000	57,0	167	23,60	27/07/99	137	0	56,00
147149	M	23,0	27/06/00	13700		30,00	38000	51,0	161	23,60	29/12/01	550	0	
131851	F	24,0	26/01/96	150000	6,5	18,00	56000	51,0	149	21,80	01/07/97	522	1	23,00
119446	F	24,0	23/08/90	7400		17,00					01/06/91	282	1	7,00
118716	F	24,0	24/04/90	220500		20,00	23000	40,0	138	21,80	21/09/90	150	1	27,00
140614	F	25,0	30/08/97	5400		16,00	7000	66,0	165	21,80	20/05/01	1359	1	
129923	F	26,0	17/05/95	3450		18,00	27000				05/09/95	111	0	41,00
114236	M	27,0	25/05/89	82200		24,00		55,0	160	23,60	14/12/89	203	1	3,00
141042	M	27,0	17/12/98	27300		23,00	41000				12/04/99	116	1	
131539	M	27,0	11/12/95	2850		21,00	3000				06/07/96	208	0	17,00

0 - VIVO 1 - MORTO

CASOS DE LLA – TERESINA

Matr	Sexo	Idade	Dt Dx	Leuc	Hb	Hto	Plaq	Peso	Alt	ime-nl	Dt Últ Cons	sg	Sit	PLAQUET
146326	M	28,0	12/04/00	52300		27,00					11/09/00	152	0	
120906	M	28,0	27/05/91	2200		16,00	17000				10/08/92	441	1	30,00
127763	F	28,0	10/08/94								16/09/94	37	1	92,00
120945	F	30,0	03/06/91	110000	6,0	17,00	30000	60,0	141	21,80	13/08/91	71	0	22,00
130372	F	30,0	13/07/95	9600	10,7	32,00	92000				31/10/95	110	0	2,00
140326	M	31,0	09/07/97	3800		15,00	22000	64,0	162	23,60	21/12/00	1261	1	150,00
129475	M	31,0	16/03/95	745000		15,00	2000				17/03/95	1	1	34,00
123606	M	32,0	13/10/92	5800	8,4	27,00	150000	62,0	170	23,60	21/09/99	2534	0	150,00
133814	F	33,0	23/10/96	14700	4,2	13,00	34000	64,0	157	21,80	15/08/01	1757	0	40,00
128627	M	38,0	30/11/94	11950		29,00	150000	56,0	130	23,60	03/09/00	2104	0	41,00
122251	M	40,0	22/01/92	40000		22,00	40000				19/04/92	88	0	78,00
145292	F	42,0	06/12/99	140000		15,00	41000				09/03/00	94	0	150,00
142225	F	42,0	06/04/99	11400		33,00	78000				24/09/00	537	1	7,00
125409	F	44,0	10/09/93	70400	10,0	31,00	150000	64,0	164	21,80	25/01/94	137	0	66,00
145275	M	46,0	26/11/99	1800	5,7	17,00	7000	56,0	163	23,60	29/12/01	764	0	173,00
146450	F	47,0	21/09/00	800		28,00	66000	47,0	143	21,80	29/12/01	464	0	64,00
131117	M	48,0	18/10/95	4150		23,00	173000	73,0	195	23,60	24/06/99	1345	1	2,00
146470	F	52,0	24/04/00	7400		29,00	64000	50,0	158	21,80	13/10/00	172	1	87,00
130518	F	54,0	02/08/95	436000		18,00	2000	54,0	153	21,80	02/11/97	823	1	6,00
128509	M	58,0	18/11/94	32000	5,7	16,00	87000				27/11/00	2201	0	
118996	F	60,0	06/06/90	150000	11,4	34,00	6000	50,0	152	21,80	24/08/90	79	0	50,00
126210	M	67,0	04/01/94	130000		25,00					11/01/94	7	0	287,00
143972	F	68,0	05/08/99	1200		36,00	50000				02/04/00	241	1	120,00
147371	M	69,0	10/07/00	25000		32,00	287000	66,0	165	23,60	30/12/00	173	0	95,20
128468	F	70,0	14/11/94	86400	6,7	19,00	120000				26/11/94	12	0	40,00

0 – VIVO 1 – MORTO

CASOS DE LLA – TERESINA

Matr	Sexo	Idade	Dt Dx	Leuc	Hb	Hto	Plaq	Peso	Alt	ime-ml	Dt Últ Cons	sg	Sit	PLAQUET
123378	M	71,0	20/08/92	18600	10,4	31,00	95200				17/09/92	28	1	150,00
123910	F	77,0	04/12/92	63000		21,00	40000				16/12/92	12	0	240,00
148023	M	85,0	17/10/00	8000		23,00	150000				21/11/00	35	0	
144742	M	85,0	07/10/99	13900	6,9	20,00	240000	56,0	150	23,60	09/01/00	94	1	
20899	M		05/04/93	21950		36,00	150000				15/08/93	132	0	170,00
145514	F		11/12/00	6100	9,4	28,00	18000	42,0	144	17,50	14/12/01	368	0	
140633	F		10/08/98	7800		28,00	170000	70,0	158		30/10/01	1177	0	140,00
142711	F		19/09/96	1000		21,00	140000	40,0	152		23/10/99	1129	1	

0 – VIVO 1 – MORTO