

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL  
FACULDADE DE MEDICINA  
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM MEDICINA: CIÊNCIAS MÉDICAS

**AVALIAÇÃO DOS PACIENTES PEDIÁTRICOS COM CÂNCER:**  
Reconhecendo as síndromes de predisposição hereditária

JOSHUA WERNER BICALHO DA ROCHA

Porto Alegre  
2020

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL  
FACULDADE DE MEDICINA  
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM MEDICINA: CIÊNCIAS MÉDICAS

**AVALIAÇÃO DOS PACIENTES PEDIÁTRICOS COM CÂNCER:**  
Reconhecendo as síndromes de predisposição hereditária

JOSHUA WERNER BICALHO DA ROCHA

Orientadora: Profa. Dra. Patrícia Ashton-  
Prolla

Dissertação apresentada como requisito  
parcial para obtenção de título de Mestre  
em Medicina: Ciências Médicas, da  
Universidade Federal do Rio Grande do  
Sul, Programa de Pós-Graduação em  
Medicina: Ciências Médicas.

Porto Alegre  
2020

#### CIP - Catalogação na Publicação

da Rocha, Joshua Werner Bicalho  
AVALIAÇÃO DOS PACIENTES PEDIÁTRICOS COM CÂNCER:  
Reconhecendo as síndromes de predisposição hereditária  
/ Joshua Werner Bicalho da Rocha. -- 2020.  
49 f.  
Orientadora: Patrícia Ashton-Prolla.

Dissertação (Mestrado) -- Universidade Federal do  
Rio Grande do Sul, Faculdade de Medicina, Programa de  
Pós-Graduação em Medicina: Ciências Médicas, Porto  
Alegre, BR-RS, 2020.

1. síndrome de predisposição hereditária ao câncer.  
2. oncogenética pediátrica. 3. critérios de Jongmans  
modificados. I. Ashton-Prolla, Patrícia, orient. II.  
Título.

Elaborada pelo Sistema de Geração Automática de Ficha Catalográfica da UFRGS com os  
dados fornecidos pelo(a) autor(a).

## RESUMO

**Base teórica:** Atualmente, estima-se que cerca de 5% a 10% de todos os tumores estejam associados à predisposição hereditária e diretamente causados por variantes patogênicas germinativas em genes de predisposição ao câncer de moderada e alta penetrância. O câncer infantil tem um componente genético forte e anteriormente subestimado e muitas Síndromes de Predisposição Hereditária ao Câncer (SPHC) pediátricas já foram identificadas e caracterizadas. Identificar a predisposição ao câncer infantil é relevante para o paciente e sua família. Para alguns pacientes, essa informação pode orientar o uso de estratégias de tratamento modificadas se houver toxicidade ou doença resistente, e também pode resultar na adoção de medidas de vigilância para detecção precoce de neoplasias. **Objetivo:** Caracterizar uma série de pacientes pediátricos com câncer quanto às suas características no diagnóstico, baseado nos “critérios de Jongmans” modificados, definindo assim a prevalência de casos que deveriam ser encaminhados para avaliação genética. **Métodos:** Este é um estudo observacional descritivo retrospectivo, composto pela análise de todos os pacientes oncológicos pediátricos que internaram nos anos de 2017 e 2018 no Serviço de Oncologia Pediátrica do Hospital de Clínicas de Porto Alegre. Os dados foram coletados através de consulta ao prontuário eletrônico, buscando identificar os “critérios de Jongmans” (questionário modificado). **Resultados:** Dos 149 pacientes incluídos no estudo, 86 (57,75%) eram do sexo masculino e a mediana de idade foi de 6 anos (1,5-11,5 anos). Destes, 77 (51,7%) preenchiam ao menos um "critério de Jongmans" modificados, tendo, portanto, indicação para encaminhamento para avaliação genética. Ressalta-se que em 148 casos (99,3%), não haviam dados completos no prontuário para avaliar todos os seis critérios. Dos 77 pacientes com pelo menos um dos critérios, apenas 36 (46,7%) foram encaminhados ao ambulatório de genética ou avaliados em consultoria genética no prazo de até 90 dias após o diagnóstico. **Discussão:** A distribuição dos pacientes na amostra, por sexo e idade, é similar ao observado em publicações sobre câncer pediátrico. A avaliação de cada critério demonstra uma falha importante na descrição detalhada das informações constantes no prontuário eletrônico, com muitas informações relevantes faltantes. Uma parcela importante dos pacientes apresentava pelo menos um critério para encaminhamento à avaliação genética. No entanto, a proporção de pacientes que preenchiam critérios e que não foram encaminhados em 90 dias (58%; 45/77) sugere que ainda há desconhecimento, entre os profissionais de saúde, sobre as indicações de avaliação oncogenética nas SPHC na população pediátrica. **Conclusão:** Os resultados deste estudo, realizado em uma instituição acadêmica e terciária demonstram que

existem oportunidades para melhoria no registro em prontuário eletrônico de dados relevantes para avaliar câncer hereditário e no treinamento das equipes assistenciais quanto as indicações de avaliação genética em pacientes pediátricos com câncer.

**Palavras-chave:** síndrome de predisposição hereditária ao câncer, oncogenética pediátrica; critérios de Jongmans modificados

## ABSTRACT

**Background:** Currently, it is estimated that about 5% to 10% of all tumors are associated with hereditary predisposition and directly associated with germline mutations in genes of high penetrance for cancer. Childhood cancer has a strong and previously underestimated genetic component and many Hereditary Cancer Predisposition Syndromes (SPHC) have already been identified and characterized. Identifying predisposition to childhood cancer is relevant to the patient and his/her family. For some patients, this may lead to modified treatment strategies in case of increased expected toxicity or resistant disease, as well as surveillance measures for the early detection of an independent malignancy. **Objective:** To characterize a series of pediatric patients with cancer as to their characteristics in the diagnosis, based on modified “Jongmans criteria”, thus defining the prevalence of cases that should be referred for genetic evaluation. **Methods:** This is a retrospective descriptive observational study, composed of the analysis of all pediatric oncology patients who were admitted in the years 2017 and 2018 to the Pediatric Oncology Service of the Hospital de Clínicas de Porto Alegre. The data were collected by consulting the electronic medical record, seeking to identify the “Jongmans criteria” (modified questionnaire). **Results:** Of the 149 patients included in the study, 86 (57.75%) were male and the median age was 6 years (1.5-11.5 years). Of these, 77 (51.7%) met at least one modified "Jongmans criteria", and therefore had an indication for referral for genetic evaluation. It is noteworthy that in 148 cases (99.3%), there was no complete data in the medical record to assess all six criteria. Of the patients with criteria, only 36 (46.7%) were referred to the genetics clinic or evaluated in a genetic consultancy within 90 days after diagnosis. **Discussion:** The demographic distribution of patients in this sample is similar to that of other publications on pediatric cancer. The evaluation of each criteria demonstrates a lack of detailed description of the information contained in the electronic medical record. An important portion of patients had at least one criterion for referral to genetic evaluation. However, the proportion of patients who met criteria and who were not referred in 90 days (58%; 45/77) suggests that there is still a lack of knowledge among health professionals about the indications for oncogenetic evaluation in HCPS in the pediatric population. **Conclusion:** The results found in this study demonstrate that there are problems in the data records in electronic medical records, in addition to the lack of knowledge of the assistance teams regarding referrals for genetic evaluation in pediatric cancer patients.

**Keywords:** hereditary cancer predisposition syndrome, pediatric oncogenetics; modified Jongmans criteria

## LISTA DE TABELAS E FIGURAS

<b>Figura 1</b> – Estratégias para busca e seleção de referências bibliográficas.....	11
<b>Tabela 1</b> – “Critérios de Jongmans” modificados.....	15
<b>Figura 2</b> – Marco conceitual esquemático.....	16



## **LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS**

**CEP** – Comitê de Ética em Pesquisa

**DNA** – Ácido desoxirribonucleico

**HCPA** – Hospital de Clínicas de Porto Alegre

**INCA** – Instituto Nacional de Câncer

**LILACS** – Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde

**LLA** – Leucemia Linfóide Aguda

**MeSH** – Medical Subject Headings

**SPHC** – Síndrome(s) de Predisposição Hereditária ao Câncer

**SPSS** – Statistical Package for the Social Sciences

**STROBE** – Strengthening the reporting of observational studies in epidemiology

**TCLE** – Termos(s) de Consentimento Livre e Esclarecido

**TCUD** – Termo(s) de Compromisso de Utilização de Dados

## SUMÁRIO

<b>1 INTRODUÇÃO</b> .....	10
<b>2 REVISÃO SISTEMATIZADA DA LITERATURA</b> .....	12
<b>a. Estratégias para busca e seleção de referências bibliográficas</b> .....	12
<b>b. Revisão da literatura</b> .....	13
<b>3 MARCO CONCEITUAL ESQUEMÁTICO</b> .....	17
<b>4 JUSTIFICATIVA</b> .....	18
<b>5 OBJETIVOS</b> .....	19
<b>a. Objetivo Geral</b> .....	19
<b>b. Objetivos Específicos</b> .....	19
<b>6 MÉTODOS</b> .....	20
<b>a. Delineamento do estudo e população</b> .....	20
<b>b. Limitações do Estudo</b> .....	21
<b>c. Análises estatísticas</b> .....	21
<b>d. Considerações éticas</b> .....	21
<b>7 REFERÊNCIAS</b> .....	22
<b>8 ARTIGOS</b> .....	25
<b>9 CONSIDERAÇÕES FINAIS</b> .....	42
<b>10 PERSPECTIVAS FUTURAS</b> .....	43
<b>11 ANEXOS</b> .....	44

## 1 INTRODUÇÃO

O câncer é o resultado de alterações que são acumuladas progressivamente no DNA em múltiplas etapas do processo de carcinogênese (como a iniciação tumoral, transformação, invasão e metástase), as quais podem envolver múltiplos genes. As alterações genéticas "*drivers*", relacionadas diretamente ao desenvolvimento de um tumor podem incluir mutações intragênicas, quebras cromossômicas, ampliações, duplicações e perdas gênicas, todas resultando em instabilidade genômica. Assim, o câncer pode ser considerado uma doença que resulta de múltiplas alterações genéticas em uma ou mais células do indivíduo (Ferreira & Rocha, 2010; Guimarães, 2008).

O vasto catálogo de genótipos de células cancerosas é uma manifestação de seis alterações essenciais na fisiologia celular que ditam coletivamente o crescimento maligno: autossuficiência em sinais de crescimento, insensibilidade a sinais inibidores de crescimento (anti-crescimento), evasão de morte celular programada (apoptose), potencial replicativo ilimitado, angiogênese sustentada e invasão de tecido e metástase (Hanahan & Weinberg, 2000).

Embora a maioria das neoplasias seja resultado de interações complexas entre o componente genético do indivíduo e o ambiente, um pequeno percentual decorre principalmente de alterações herdadas que conferem uma maior predisposição ao câncer (Kinzler & Vogelstein, 1998).

Atualmente, estima-se que cerca de 5% a 10% de todos os tumores estejam associados à predisposição hereditária e diretamente associados a mutações germinativas em genes de alta penetrância para o câncer (INCA, 2009). Mais de 50 síndromes de predisposição genética ao câncer (SPHC) foram descritas e o estudo acerca dos aspectos moleculares, celulares, clínicos e terapêuticos destas síndromes, dos genes associados e dos indivíduos e famílias afetadas, constitui o que chamamos coletivamente de oncogenética (Ashton-Prolla & Weitzel, 2020).

A identificação dos indivíduos com formas hereditárias de câncer (ou predisposição hereditária ao câncer) é importante por vários motivos: (1) estes indivíduos apresentam um risco alto de desenvolvimento de câncer; (2) frequentemente outros familiares do indivíduo identificado com uma SPHC também apresentam alto risco de desenvolvimento de câncer; (3) existem medidas de vigilância e/ou de prevenção que podem ser indicadas a este grupo de indivíduos/famílias, visando detecção precoce e/ou redução de risco de desenvolvimento de

câncer; (4) identificando-se os portadores é possível realizar um planejamento de estratégias para redução de risco.

Por outro lado, a abordagem destes pacientes com múltiplos riscos, múltiplos familiares igualmente em risco e a necessidade de acompanhamento a médio-longo prazo de famílias afetadas com as múltiplas questões médicas, psicológicas e éticas decorrentes resultam em uma situação clínica de grande complexidade que requer abordagem multidisciplinar, preferencialmente em centros de referência. Estudar pacientes com estas síndromes de predisposição é vital para melhorar a prevenção, a vigilância, o tratamento, o acompanhamento e o apoio psicológico dos indivíduos afetados e de suas famílias (Borkhardt *et al.*, 2014 *apud* Ripperger *et al.*, 2017).

O câncer infanto-juvenil corresponde a um grupo de várias doenças que têm em comum a proliferação descontrolada de células anormais e que pode ocorrer em qualquer local do organismo. Diferentemente do câncer do adulto, geralmente afeta as células do sistema sanguíneo e os tecidos de sustentação (INCA, 2020). As taxas de cura do câncer infantil aumentaram para cerca de 80% nas últimas décadas, mas ainda é a principal causa de morte por doença no mundo desenvolvido entre crianças com mais de um ano de idade. No Brasil, a taxa de cura estimada é de 64% (Gröbner *et al.*, 2018; Arancibia *et al.*, 2020). Ademais, muitas crianças que sobrevivem ao câncer sofrem de sequelas de longo prazo decorrentes de cirurgias, quimioterapias citotóxicas e radioterapias (Gröbner *et al.*, 2018).

## 2 REVISÃO SISTEMATIZADA DA LITERATURA

### a. Estratégias para busca e seleção de referências bibliográficas

Esta revisão sistematizada da literatura foi focada nos aspectos relacionados às SPHC que ocorrem nos pacientes pediátricos. A estratégia de busca envolveu as bases de dados PubMed e LILACS. Na base PubMed, foram utilizados os MeSH *terms*: ("oncogenetic" OR "oncogenetics" OR "genetic cancer") AND ("pediatric" OR "child" OR "infant" OR "pediatric oncology") e os seguintes filtros: publicados nos últimos 10 anos, trabalhos realizados em humanos, com *full-texts* disponíveis e em língua portuguesa, inglesa e/ou espanhola. Na base LILACS, foram utilizados os MeSH *terms*: ("oncogenetic" OR "oncogenético" OR "oncogenetics" OR "oncogenética" OR "genetic cancer" OR "câncer genético" OR "cancer genético") AND ("pediatric" OR "pediátrico" OR "child" OR "criança" OR "niño" OR "infant" OR "infantil" OR "pediatric oncology" OR "oncologia pediátrica" OR "oncología pediátrica") e os seguintes filtros: publicados nos últimos 10 anos, com *full-texts* disponíveis e em língua portuguesa, inglesa e/ou espanhola. Os resultados das buscas estão representados na Figura 1.

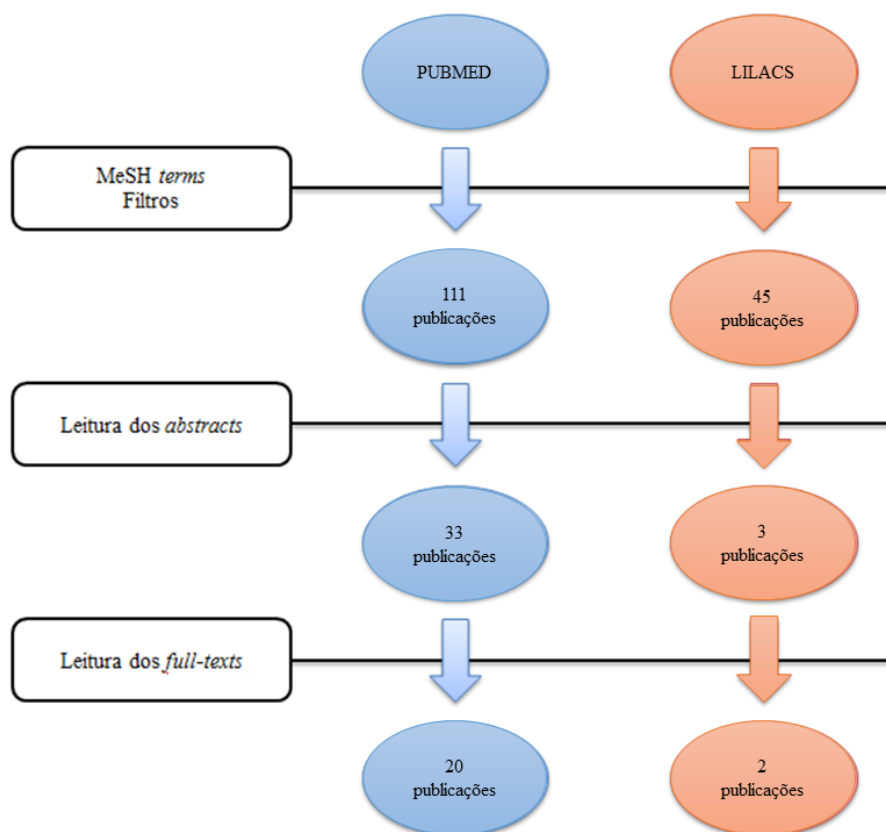


Figura 1. Estratégias para busca e seleção de referências bibliográficas

## **b. Revisão da literatura**

O câncer na criança e no adolescente (entre 0 e 19 anos) consiste em um conjunto de doenças que apresentam características próprias, em relação à histopatologia e ao comportamento clínico (Little, 1999 *apud* INCA, 2017). Correspondendo entre 1% e 4% de todos os tumores malignos na maioria das populações, aproximadamente 12.400 crianças e adolescentes abaixo de 20 anos tem diagnóstico de câncer a cada ano e cerca de 2.300 morrem por ano de câncer (Howlander, 2012).

Existe uma variação na proporção dos tipos de câncer infanto-juvenil nas diferentes populações. Nos países em desenvolvimento, onde a população de crianças chega a 50%, essa proporção do câncer infantil representa de 3% a 10% do total de neoplasias. Já nos países desenvolvidos, essa proporção diminui, chegando a cerca de 1% (American Cancer Society, 2014; Barr *et al.*, 2006; Ferlay *et al.*, 2013; Magrath *et al.*, 2013 *apud* INCA, 2017).

No Brasil, a taxa de incidência estimada é de 154 novos casos por milhão. Isto significa que aproximadamente 12.600 novos casos de câncer em crianças e adolescentes são esperados anualmente (Arancibia *et al.*, 2020).

O grupo pediátrico deve ser estudado separadamente do câncer do adulto por todas as diferenças histológicas, sítios primários, componentes genéticos associados e particularidades de resposta ao tratamento. Tumores infantis em geral tem crescimento mais rápido, menor período subclínico, mas tendem a responder melhor aos tratamentos convencionais e, por este motivo, ter melhor prognóstico. Como as crianças têm maior *clearance* renal e hepático é possível tratá-las com doses mais altas dos quimioterápicos, elevando assim sua chance de resposta favorável (Organização Mundial da Saúde, 2012).

O câncer infantil tem um componente genético forte e anteriormente subestimado e muitas SPHC pediátricas já foram identificadas e caracterizadas. Pesquisas recentes indicam que uma proporção considerável de cânceres infantis é causada por mutações germinativas em genes predispostos ao câncer (Garber & Offit, 2005; Kuhlen e Borkhardt, 2015; Malkin *et al.*, 2014; Zhang, Walsh *et al.*, 2015 *apud* Ripperger *et al.*, 2017).

Devido às potenciais consequências clínicas dramáticas de um SPHC subjacente (por exemplo, toxicidade associada a tratamento, resposta ao tratamento com agentes específicos, vigilância/risco de malignidades secundárias e risco de câncer para

familiares), são urgentemente necessárias diretrizes de cuidados para estes indivíduos em risco (Ripperger *et al.*, 2017).

Embora recomendações de cuidados sejam estabelecidas para pacientes com SPHC específicas, como a síndrome de Li-Fraumeni (Villani *et al.*, 2016), neurofibromatose 1 (Ferner & Gutmann, 2013) e 2 (Evans *et al.*, 2005), retinoblastoma (Canadian Retinoblastoma Society, 2009) e neoplasia endócrina múltipla (Brandi *et al.*, 2001; Thakker *et al.*, 2012), tais estratégias são inexistentes para muitos outros pacientes com SPHC. Segundo Ripperger e colaboradores (2017), “a vigilância do câncer é especialmente importante para crianças com síndrome de predisposição hereditária ao câncer que levam a um alto risco de câncer na infância (por exemplo, risco de câncer infantil excede 1-5%) e para crianças com síndromes de predisposição hereditária ao câncer ligadas a tipos de câncer que podem estar associados a taxas mais altas de cura quando diagnosticados precocemente (por exemplo, sarcomas, tumores cerebrais)”.

Reconhecer a predisposição para o câncer pediátrico é ainda mais complicado pelo fato de que mutações em genes predisponentes ao câncer não resultam necessariamente em um fenótipo clínico reconhecível. A presença de uma SPHC subjacente em um paciente com câncer infantil nem sempre é previsível e a ausência de características clínicas típicas da SPHC, especialmente uma história familiar óbvia de câncer, não exclui o diagnóstico de uma SPHC. Além disso, crianças com formas genéticas de câncer infantil frequentemente não têm uma história familiar clara, por exemplo, devido ao pequeno tamanho da família ou porque a malignidade surgiu devido a mutações germinativas recessivas ou *de novo*. Além disso, as crianças afetadas podem não sobreviver para iniciar uma família e transmitir a mutação predisponente (Jongmans, 2016; Ripperger *et al.*, 2017).

Apesar disso, uma história familiar focada (que abrange três gerações e inclui a idade de início das neoplasias) e um exame físico completo em todas as crianças diagnosticadas com câncer é de importância central. Se os sinais clínicos de uma SPHC estiverem presentes no paciente, no mínimo, aconselhamento genético deve ser oferecido ao paciente e/ou à família. No entanto, para alguns tumores raros, a presença do tumor, mesmo sem história familiar associada de câncer pode ser suficiente para levantar a suspeita de uma SPHC (Goudie, 2017; Wakefield, 2018).

Uma ferramenta de seleção fácil de usar para identificar pacientes com alto risco de predisposição genética pode melhorar o reconhecimento de tal predisposição em

pacientes pediátricos com câncer. Em 2016, Jongmans e colaboradores sugeriram características de crianças com uma SPHC, que ficaram conhecidos como “critérios de Jongmans” (Jongmans, 2016).

Ripperger e colaboradores (2017) propuseram uma versão atualizada desses critérios (Anexo 1). Os seis critérios estão discriminados na Tabela 1.

Um formulário de uma página, com os “critérios de Jongmans” modificados resumindo as situações em que um SPHC deve ser considerada em uma criança com câncer, foi formulado pretendendo ser uma ferramenta simples e clinicamente útil para oncologistas pediátricos.

Identificar a predisposição ao câncer infantil é relevante para o paciente e sua família. Para alguns pacientes, isso pode levar a estratégias de tratamento modificadas em caso de aumento da toxicidade esperada ou doença resistente, bem como medidas de vigilância para detecção precoce de uma neoplasia maligna independente (Jongmans *et al.*, 2016).

Ainda de acordo com Jongmans e colaboradores (2016), “os membros da família de pacientes com uma síndrome de predisposição ao câncer identificados podem se beneficiar do conhecimento sobre o aumento dos riscos de câncer para si próprios e também para eles um programa de vigilância do câncer pode ser iniciado e mantido”.

Além disso, a detecção de uma mutação genética predisponente ao câncer oferece oportunidades para aconselhamento reprodutivo e diagnóstico pré-natal. Como exemplo, podemos citar o artigo que demonstrou porcentagem significativa de crianças com câncer no sul do Brasil que preenchiam critérios para síndrome de Li-Fraumeni Like e que deveriam ser encaminhadas para aconselhamento genético (Giacomazzi, 2013).

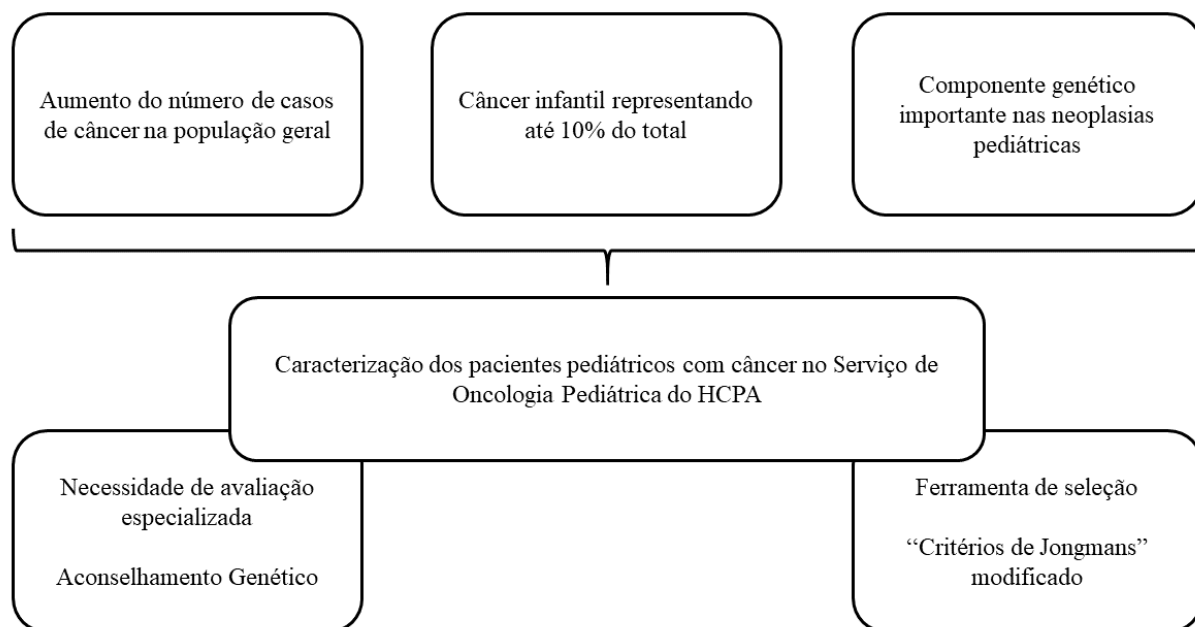
Finalmente, identificar uma causa genética simplesmente responde à pergunta que muitos pais provavelmente se perguntam: "Por que meu filho teve câncer?" (Jongmans *et al.*, 2016).



**Tabela 1. “Critérios de Jongmans” modificados**

	<b>Critério</b>	<b>Justificativa</b>
<b>1</b>	História familiar	Câncer em um ou mais membros da família, especialmente se forem jovens; ou câncer em uma família consanguínea (devido à maior probabilidade de condições recessivas)
<b>2</b>	Tipos especiais de câncer	Por exemplo, carcinoma adrenocortical, carcinoma de plexo coróide e retinoblastoma e/ou características da neoplasia (por exemplo, cariótipo hipodiploide em LLA, rabdomiossarcoma botrióide do colo do útero ou bexiga ou início na infância de “câncer adulto”) são conhecidos por estarem fortemente associados com SPHC
<b>3</b>	Análise genética tumoral	Revela um defeito sugerindo uma predisposição hereditária. Por exemplo, é identificada uma mutação específica que é conhecida por representar um defeito da linhagem germinativa ou detectada uma assinatura somática que é tipicamente vista em pacientes com predisposição hereditária
<b>4</b>	Número de tumores	≥2 malignidades (secundária, bilateral, multifocal, metacrônica) ocorreram no paciente com câncer, pois é altamente plausível que SPHC esteja presente nesses pacientes
<b>5</b>	Sinais não malignos	Alterações clínicas, como dismorfias, anomalias congênitas, alterações cutâneas, entre outras, que sugeriram uma condição genética
<b>6</b>	Toxicidade excessiva	Durante o tratamento, pacientes que apresentam toxicidade excessiva podem apresentar um SPHC, pois isso pode ser um sinal de alterações no reparo de DNA.

### 3 MARCO CONCEITUAL ESQUEMÁTICO



**Figura 2. Marco conceitual esquemático**

#### **4 JUSTIFICATIVA**

Contando com um forte componente genético, o câncer na população pediátrica contribui com até 10% de todas as neoplasias (dependendo da população estudada). Devido às potenciais consequências clínicas de um SPHC, diretrizes específicas de cuidados para estes indivíduos em risco são necessárias e nesse contexto recomendações foram estabelecidas para algumas SPHC. Para o desenvolvimento de diretrizes específicas e pertinentes à nossa população, no entanto, é necessário um melhor entendimento da distribuição e prevalência destes casos em instituições regionais e uma melhor caracterização e acompanhamento longitudinal dos pacientes (conhecendo, assim, a história natural da doença). E antes mesmo da caracterização dos indivíduos com câncer hereditário presumido, o primeiro passo é o melhor reconhecimento dessas síndromes pelos profissionais de saúde.

## 5 OBJETIVOS

**a. Objetivo Geral:** Caracterizar a série de pacientes pediátricos com câncer que internaram em 2017 e 2018 no Serviço de Oncologia Pediátrica do Hospital de Clínicas de Porto Alegre quanto à presença dos “critérios de Jongmans” modificados no momento do diagnóstico.

**b. Objetivos Específicos:**

- i. Verificar a prevalência de critérios de Jongmans na amostra estudada.
- ii. Verificar o percentual de pacientes com critérios de Jongmans que foram encaminhados para avaliação oncogenética (solicitação de consultoria durante a internação ou avaliação ambulatorial) em até 30 e em até 90 dias após o diagnóstico de câncer.
- iii. Verificar, nos pacientes encaminhados para avaliação oncogenética, o motivo do encaminhamento e se este era condizente com os critérios de Jongmans.

## 6 MÉTODOS

O presente estudo seguiu as Diretrizes *STROBE Statement 2007 (Strengthening the reporting of observational studies in epidemiology)*. O *guideline* devidamente preenchido citando a página de cada item está na seção de anexos (Anexo 3).

### a. Delineamento do estudo e população

Este é um estudo observacional descritivo retrospectivo composto pela totalidade de paciente oncológicos pediátricos que internaram nos anos de 2017 e 2018 no Serviço de Oncologia Pediátrica do Hospital de Clínicas de Porto Alegre.

Depois de levantamento realizado no Serviço de Oncologia Pediátrica, que informou uma média de 100 pacientes novos/ano, estimou-se um total de 200 pacientes neste estudo. O levantamento final junto ao serviço identificou 198 casos internados no período. Todos os casos foram avaliados quanto aos critérios de inclusão e exclusão para o presente estudo.

Os critérios de inclusão foram:

- i. Faixa etária abaixo de 18 anos completos no momento do diagnóstico de neoplasia.
- ii. Ao menos uma internação no Serviço de Oncologia Pediátrica, no período entre Janeiro de 2017 a Dezembro de 2018.
- iii. Diagnóstico clínico-radiológico e/ou anatomopatológico de neoplasia.

O critério de exclusão foi:

- i. Não-confirmação de neoplasia quando da realização de exame anátomo-patológico e/ou exame imuno-histoquímico e/ou exame de imunofenotipagem.

Após levantamento e revisão dos critérios de inclusão e exclusão, foram incluídos 149 pacientes. Os dados para o presente estudo foram coletados através de consulta ao prontuário eletrônico (conforme Ficha de Coleta de Dados - Anexo 1), buscando responder aos “critérios de Jongmans” modificados (Tabela 1).

A descrição detalhada de cada critério e da metodologia de uso dos critérios para inferir a probabilidade de câncer hereditário pode ser encontrada no Anexo 2 (Jongmans *et al*, 2016). Para reconhecimento de síndromes de predisposição hereditária ao câncer foram utilizados critérios pré-definidos clássicos de suspeição das mesmas (Ripperger *et al*, 2017).

## **b. Limitações do Estudo**

Uma limitação importante, em especial pela característica retrospectiva do estudo, é a questão relacionada aos dados faltantes em prontuário, que foi a fonte de consulta para este trabalho. Essa falha pode ser secundária a falta de registro (p.ex. ausência de menção à história familiar) ou falta da avaliação referente a um determinado critério que deveria ter sido avaliado (p.ex. análise genética do tumor). Dados faltantes foram registrados e considerados na análise. Mesmo havendo um percentual significativo de dados faltantes, não consideramos esta limitação impeditiva para o estudo, uma vez que essa informação também foi utilizada nos resultados.

Outra limitação, inerente à realidade de trabalhos clínicos, foi a multiplicidade de médicos e outros profissionais assistentes, relacionada à constatação de heterogeneidade de competências, que pode ter tido influência no registro de dados, reconhecimento da suspeita bem como no encaminhamento de casos.

## **c. Análises estatísticas**

Foi utilizado o software de análise estatística *Statistical Package for the Social Sciences* (SPSS) versão 21. Inicialmente, foram colocadas todas as variáveis em estudo no banco de dados do SPSS. Após, os dados coletados foram registrados diretamente no banco. Os dados obtidos foram analisados mediante estatística descritiva. As variáveis categóricas foram apresentadas por meio de frequência absoluta e porcentagens. As variáveis numéricas foram inicialmente avaliadas quanto à sua normalidade, através do teste de Shapiro-Wilk. Variáveis com distribuição paramétrica foram apresentadas por meio de média e desvio-padrão, enquanto variáveis com distribuição não-paramétrica foram apresentadas por meio de mediana e intervalos interquartílicos.

## **d. Considerações éticas**

Este projeto foi submetido ao Comitê de Ética e Pesquisa do Hospital de Clínicas de Porto Alegre (CEP/HCPA) de acordo com a resolução 466/2012 do Conselho Nacional de Saúde (Brasil, 2012), sendo aprovado (CAAE nº 23164719100005327) com dispensa do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE), mas necessidade de Termos de Compromisso de Utilização de Dados (TCUD).

## 7 REFERÊNCIAS

Arancibia, AM *et al.* The effect of hospital care volume on overall survival of children with cancer in Southern Brazil. **Pediatr Blood Cancer**. 2020 Oct 29: e28779. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33118699/>

Ashton-Prolla, P; Weitzel, NJ. (2020). Managing people with high and moderate genetic risk: Genomic tools to promote effective cancer risk reduction. In: Wild CP, Weiderpass E, Stewart BW, editors. **World Cancer Report: Cancer Research for Cancer Prevention**. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer. Disponível em: <http://publications.iarc.fr/586>.

Brasil, Conselho Nacional de Saúde – CNS. **Diretrizes e Normas Regulamentadoras de Pesquisa em Seres Humanos**. Resolução 466/12. Diário Oficial da União, 12 de dezembro de 2012.

Ferreira, CG; Rocha, JCC. **Oncologia Molecular**. 2a ed. São Paulo: Editora Atheneu, 2010.

Giacomazzi, J *et al.* Li-Fraumeni and Li-Fraumeni-like syndrome among children diagnosed with pediatric cancer in Southern Brazil. **Cancer**. 2013 Dec 15; 119 (24): 4341-9. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24122735/>

Goudie, C *et al.* The McGill Interactive Pediatric OncoGenetic Guidelines: An approach to identifying pediatric oncology patients most likely to benefit from a genetic evaluation. **Pediatr Blood Cancer**. 2017 Aug; 64 (8). Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28097779/>

Gröbner, S; Worst, B; Weischenfeldt, J *et al.* The landscape of genomic alterations across childhood cancers. **Nature**. 555, 321–327 (2018). Disponível em: <https://www.nature.com/articles/nature25480>

Guimarães, JRQ. **Manual de Oncologia**. 3a ed. São Paulo: BBS Editora, 2008.

Hanahan, D; Weinberg, RA. The hallmarks of cancer. **Cell**. 2000; 100: 57-70. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10647931>

Howlader, N *et al*. **SEER Cancer Statistics Review, 1975-2009 (Vintage 2009 Populations)**. National Cancer Institute - Bethesda, MD. Abril 2012. Disponível em: [https://seer.cancer.gov/csr/1975\\_2009\\_pops09/](https://seer.cancer.gov/csr/1975_2009_pops09/). Acesso em: 11 de outubro de 2018.

Instituto Nacional de Câncer (INCA). **Rede nacional de câncer familiar**: manual operacional. Rio de Janeiro: INCA, 2009. Disponível em: [http://bvsmms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/rede\\_nacional\\_cancer\\_manual.pdf](http://bvsmms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/rede_nacional_cancer_manual.pdf)

Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva (INCA). **Incidência, mortalidade e morbidade hospitalar por câncer em crianças, adolescentes e adultos jovens no Brasil**: informações dos registros de câncer e do sistema de mortalidade. 2017. Disponível em: <http://www1.inca.gov.br/wcm/incidencia/2017/>.

Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva (INCA). **Câncer infanto-juvenil**. 2020. Disponível em: <https://www.inca.gov.br/tipos-de-cancer/cancer-infantojuvenil>

Jongmans, MC *et al*. Recognition of genetic predisposition in pediatric cancer patients: An easy-to-use selection tool. **Eur J Med Genet**. 2016 Mar; 59 (3):116-25. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26825391>.

Kinzler, KW; Vogelstein, B. Landscaping the cancer terrain. **Science**. 1998; 280 (5366): 1036. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9616081>

Organização Mundial da Saúde (OMS), 2012. [Internet]. Disponível em: <http://www-dep.iarc.fr/>. Acesso em: 12 de outubro de 2020.

Ripperger, T *et al*. Childhood cancer predisposition syndromes-A concise review and recommendations by the Cancer Predisposition Working Group of the Society for Pediatric Oncology and Hematology. **Am J Med Genet A**. 2017 Apr; 173 (4): 1017-1037. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28168833>.



Wakefield, CE *et al.* Family history-taking practices and genetic confidence in primary and tertiary care providers for childhood cancer survivors. **Pediatr Blood Cancer.** 2018 Apr; 65 (4). Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29286558/>

## 8 ARTIGOS

Nesta seção estão as duas produções científicas relacionadas a esta dissertação de mestrado. Primeiro, como resultado direto da dissertação, o artigo a ser submetido ao periódico *Genetics and Molecular Biology*. Segundo, relato de caso referente a um dos pacientes incluídos na amostra do presente estudo, a ser submetido ao *Journal of Pediatric Genetics*.

## **Evaluation of pediatric patients with cancer: Recognizing hereditary predisposition syndromes in a Pediatric Oncology Service in Southern Brazil.**

Joshua Werner Bicalho da Rocha<sup>1</sup>, Lauro José Gregianin<sup>2,3</sup>, Patrícia Ashton-Prolla<sup>4,5</sup>

<sup>1</sup>Postgraduate Program in Medical Sciences – Federal University of Rio Grande do Sul.

<sup>2</sup>Pediatric Oncology Service – Hospital de Clínicas de Porto Alegre.

<sup>3</sup>Medical College, Federal University of Rio Grande do Sul.

<sup>4</sup>Medical Genetics Service and Experimental Research Center – Hospital de Clínicas de Porto Alegre.

<sup>5</sup>Department of Genetics, Federal University of Rio Grande do Sul.

### **ABSTRACT**

Currently, it is estimated that about 5-10% of all tumors are associated with hereditary predisposition and directly caused by pathogenic or likely pathogenic germline variants in cancer predisposition genes. Childhood cancer has a strong and previously underestimated genetic component and many Hereditary Cancer Predisposition Syndromes (HCPS) have already been identified and characterized. Identifying predisposition to childhood cancer is relevant to the patient and his/her family. For some patients, this may lead to modified treatment strategies in case of predicted increased toxicity or resistant disease, as well as surveillance measures for the early detection of an independent malignancy. The objective of this study is to characterize a series of pediatric patients with cancer as to their characteristics at diagnosis, based on modified “Jongmans criteria”, thus defining the prevalence of cases that should be referred for genetic evaluation. This is a retrospective and descriptive/observational study, composed of the analysis of all pediatric oncology patients who were admitted in the years 2017 and 2018 to the Pediatric Oncology Service of Hospital de Clínicas de Porto Alegre. Data were collected by consulting the electronic medical records, seeking for the “Jongmans criteria” (modified questionnaire). Of the 149 patients included in the study, 86 (57.75%) were male, the median age was 6 years (1.5-11.5 years) and 77 (51.7%) met at least one of the modified “Jongmans criteria”, and therefore had an indication for genetic cancer risk evaluation. It is noteworthy that in 148 cases (99.3%), the data available in the medical records were insufficient to assess all six criteria. Of the patients with criteria, only 36 (46.7%) were referred to the genetics clinic or evaluated in an inpatient genetic consultancy within 90 days after diagnosis.

The proportion of patients who met criteria and who were not referred in 90 days (58%; 45/77) suggests that there is still a lack of knowledge among health professionals about the indications for genetic cancer risk assessment in pediatric cancer patients. Our results underscore the importance of the description of clinical information in all medical records as well as the importance of providing continuous education on the indications for genetic risk assessment to all health care professionals involved in the care of pediatric cancer patients.

## **KEYWORDS**

Hereditary cancer predisposition syndrome, pediatric oncogenetics; modified Jongmans criteria

## **INTRODUCTION**

Currently, it is estimated that about 5% to 10% of all tumors are associated with hereditary predisposition and are directly caused by pathogenic and likely pathogenic germline variants in cancer predisposition genes (INCA, 2009). More than 50 hereditary cancer predisposing syndromes (HCPS) have been described and the study of the molecular, cellular, clinical and therapeutic aspects of these syndromes, associated genes and affected individuals and families, constitutes what we collectively call oncogenetics (Ashton-Prolla & Weitzel, 2020).

The identification of individuals with HCPS is important for several reasons: (1) these individuals have a high risk of developing cancer; (2) often other family members of the individual identified with an HCPS are also at high risk of developing cancer; (3) there are surveillance and/or prevention measures that can be recommended to this group of individuals/families, aiming at early detection and/or reduction of the risk of developing cancer; (4) by identifying the carriers, it is possible to propose cancer risk reduction strategies.

Childhood and youth cancers correspond to a group of several diseases that have in common the uncontrolled proliferation of abnormal cells and that can originate in any tissue. Unlike adult cancer, pediatric cancer often involves the hematopoietic system (INCA, 2020). Cure rates for childhood cancer have increased to around 80% in the past few decades, but it is still the leading cause of death from illness in the developed world among children over one year of age. In Brazil, the overall estimated cure rate from pediatric cancers (both solid and hematologic tumors) is 64% (Gröbner *et al*, 2018; Arancibia *et al*, 2020).

Childhood cancer has a strong and previously underestimated genetic component and many pediatric HCPSs have already been identified and characterized. Recent research

confirms that a considerable proportion of childhood cancers are caused by germline mutations in cancer predisposition genes (Garber & Offit, 2005; Kuhlen e Borkhardt, 2015; Malkin et al., 2014; Zhang, Walsh et al., 2015 apud Ripperger et al., 2017).

Due to the significant clinical consequences of an underlying HCPS (eg treatment-associated toxicity, response to treatment with specific agents, surveillance / risk of secondary malignancies and increased cancer risk for family members), care guidelines are urgently needed for these at-risk individuals (Ripperger et al., 2017). In this context, an easy-to-use tool to identify patients at high risk for genetic predisposition could improve recognition of at-risk patients among children diagnosed with cancer. To this end, Jongmans and collaborators suggested that specific characteristics of children cancer could be suggestive of HCPS, which became known as “Jongmans criteria” (Jongmans, 2016), presented in a modified version one year later by Ripperger and collaborators (2017). The six criteria that are indicative of hereditary cancer are shown below:

1. Family History: Cancer in one or more family members, especially if they are young; or cancer in an inbred family (due to the greater likelihood of recessive conditions).
2. Type of Neoplasia: For example, adrenocortical carcinoma, choroid plexus carcinoma and retinoblastoma and/or features of the neoplasm (i.e., ALL hypodiploid karyotype, cervical or bladder botryoid rhabdomyosarcoma or early childhood "adult cancer") are known to be strongly associated with HCPS.
3. Tumor Genetic Analysis: may reveal a defect suggesting a hereditary predisposition. For example, a specific mutation is identified that is known to represent a germline defect or a somatic signature is detected that is typically seen in patients with hereditary predisposition.
4. Number of Tumors:  $\geq 2$  different primary tumors (bilateral, multifocal, synchronous or metachronic) in the same patient, since this increases the likelihood of a HCPS.
5. Non-malignant Signs: Clinical changes, such as dysmorphia, congenital anomalies, skin changes, among others, that suggest a genetic condition.
6. Excessive Toxicity: During treatment, patients who have excessive toxicity may be affected by an HCPS, as this may be a sign of abnormal DNA repair.

## **MATERIALS AND METHODS**

This is a retrospective descriptive observational study composed of all pediatric oncology patients who were admitted in the years 2017 and 2018 to the Pediatric Oncology Service of Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA).

After a survey carried out at the Pediatric Oncology Service, which reported an average of 100 new patients/year, a total of 200 patients were estimated in this study. The final survey undertaken in the service identified 198 cases admitted during the period. All cases were assessed for inclusion and exclusion criteria for the present study.

The inclusion criteria were:

- i. Age group under 18 years old at the time of diagnosis of neoplasia.
- ii. At least one admission to the Pediatric Oncology Service, from January 2017 to December 2018.
- iii. Clinical-radiological and/or anatomopathological diagnosis of neoplasia.

The exclusion criterion was:

- i. Non-confirmation of neoplasia when performing an anatomopathological exam and/or immunohistochemical exam and/or immunophenotyping exam.

After reviewing the inclusion and exclusion criteria, 149 patients were included. The data for the present study were collected by consulting the electronic medical records, seeking to identify the modified “Jongmans criteria”.

For statistical analyses, the software Statistical Package for the Social Sciences (SPSS) version 21 was used. The data obtained were analyzed using descriptive statistics. Categorical variables were presented using absolute frequency and percentages. The numerical variables were initially assessed for normality, using the Shapiro-Wilk test. Variables with parametric distribution were presented using mean and standard deviation, while variables with non-parametric distribution were presented using median and interquartile intervals.

The project was submitted to the Ethics and Research Committee of Hospital de Clínicas de Porto Alegre (CEP/HCPA) and was approved (CAAE nº 23164719100005327) allowing for a waiver of Informed Consent (IC).

## **RESULTS**

During the period defined by the study (January 1, 2017 to December 31, 2018), a total of 198 patients were admitted to the Pediatric Oncology Service of HCPA, 114 patients in 2017

and 84 patients in 2018. After review of the inclusion and exclusion criteria, 149 patients were eligible for the present study. The demographic characteristics of the patients included are summarized in Table 1. The median age of the studied population was 6 years (1.5-11.5 years).

**Table 1. Demographic characteristics of the sample (N = 149).**

Variable	Detailing	N (%)
<b>Gender</b>	Male	86 (57,7)
<b>Age group (years)</b>	0 – 5	74 (49,7)
	6 – 10	28 (18,8)
	11 – 15	40 (26,8)
	> 15	7 (4,7)

Regarding presence of the modified “Jongmans criteria”, 77 patients (51.7%) met at least 1 of the criteria, therefore having an indication for a genetics referral for HCPS investigation. The observed frequencies of each of the criteria in the studied sample are summarized in Table 2. Considering that a significant portion of medical records did not contain data referring to some criteria (especially criteria 1 and 5), Table 3 shows additional data on these missing data.

**Table 2. Distribution of the “modified Jongmans criteria” in the study sample (N = 149)**

Criterion	1 <sup>a</sup> N (%)	2 <sup>b</sup> N (%)	3 <sup>c</sup> N (%)	4 <sup>d</sup> N (%)	5 <sup>e</sup> N (%)	6 <sup>f</sup> N (%)
<b>Presence</b>	6 (4,0)	46 (30,9)	-	28 (18,8)	20 (13,4)	-
<b>Absence</b>	63 (42,3)	103 (69,1)	12 (8,1)	121 (81,2)	10 (6,7)	149 (100)
<b>NA</b>	80 (53,7)	-	137 (91,9)	-	119 (79,9)	-

NA = information not available in the medical record; a = family history; b = type of neoplasia; c = tumor genetic analysis; d = number of tumors; e = non-malignant signs; f = excessive toxicity

**Table 3. Information on the six “modified Jongmans criteria” in electronic medical records (N = 149).**

<b>Information in medical records</b>	<b>Available for all criteria</b>	<b>Available for 5 criteria</b>	<b>Available for 4 criteria</b>	<b>Available for 3 criteria</b>
<b>Cases</b>	1	26	58	64
<b>N (%)</b>	(0,7%)	(17,5%)	(38,9%)	(42,9%)

Of the 149 patients evaluated in the study, 36 were referred for cancer risk assessment by the oncogenetics team, either in outpatient or in-hospital consultations. Of the 36 patients, 32 (88.9%) met at least one of the modified “Jongmans criteria” and 4 (11.1%) did not meet any of these criteria. These 4 patients were referred due to presence of a family history of cancer, but the details of such histories did not meet criterion 1 of the modified “Jongmans criteria”.

Of the 77 patients who met at least one of the modified “Jongmans criteria” (considering high percentages of data not available for criteria 1, 3 and 5 as shown in 3), 30 (39.0%) were referred for oncogenetic evaluation in up to 30 days after diagnostic confirmation, 2 patients (2.6%) were referred from 30 to 90 days after diagnosis and 45 patients (58.4%) were not referred for an evaluation within 90 days.

Among the 32 patients with criteria and who were referred within 90 days, 22 (68.7%) met only 1 criterion and 10 (31.3%) met two or more criteria. Among those who were referred, in the majority (25/32 patients, 78.1%) the described reason for referral was consistent with one of the Jongmans' criteria.

Among the 45 patients who had an indication for referral and were not referred, most (37/45, 82%) met only one of the Jongman’s criteria, while 8 patients met 2 criteria each. The detailed data are shown in Table 4.



**Table 4. Detailed description of the “modified Jongmans criteria” in the 45 patients who were not referred for genetic evaluation**

<b>“Jongmans criteria” identified</b>	<b>Patients, N (%)</b>
<b>Presence of 1 criterion</b>	<b>37 (82,2)</b>
<b>1 (Family History)</b>	1 (2,7)
<b>2 (Type of Neoplasia)</b>	17 (45,9)
<b>4 (Number of Tumors)</b>	13 (35,1)
<b>5 (Non-malignant Signs)</b>	6 (16,3)
<b>Presence of 2 criteria</b>	<b>8 (17,8)</b>
<b>2 and 4</b>	6 (75,0)
<b>2 and 5</b>	1 (12,5)
<b>4 and 5</b>	1 (12,5)

## **DISCUSSION**

The distribution of patients according to sex and age follows the patterns present in most publications on pediatric cancer, with diagnoses of solid tumors being the most common in males and in the age group between 0 and 4 years (Ward, 2014; Mutti, 2018). In a study carried out in the state of Rio Grande do Sul, demographic data were similar to those of the present study (Arancibia, 2020).

Individually evaluating each of the modified Jongmans criteria, we observed that criteria that require a detailed description by the healthcare team were more frequently absent upon review of the medical records. This “registration failure” has been described previously in other studies. For instance, an American study (Mehrabi, 2016), assessed the concordance of information on family history between the data provided by the patient and the data recorded in electronic medical records, identifying that there are significant gaps in the family history documentation. In another Chilean study (Montañez-Valverde, 2015), review of 450 medical records, resulted in identification of incomplete information in 147 (32.7%) records.

Analysing specific criteria and initiating with criterion 1, which assesses family history, for this to be fulfilled one needs to record information on cancer diagnoses in family members of at least three generations and to include the age at which the family member was diagnosed with cancer. Considering the detail in which the data needs to be available, the number of incomplete cases was high (80 patients, 53.7% of cases), either due to the lack of any description

of the family history in the electronic medical record, or to the lack of the entire information (for example, description of cancer in a relative, but without the age at diagnosis).

Regarding Criterion 2, which assesses the type of neoplasia, data were available in all cases, as an accurate diagnosis of the tumor type is essential to guide the therapy of patients and necessary for authorization of hospitalization and treatment. In addition, the records of histopathology, and/or immunohistochemistry and/or immunophenotyping exams were available for consultation in the electronic medical record in all cases.

Regarding Criterion 3, which assesses the presence of a somatic genetic variant (in the tumor) that suggests an HCPS, there was again a large amount of data not available (91.9%). Such lack of information is expected, since the cost of carrying out tumor genetic analyses is high, and it is currently not performed by the public health care system in Brazil – Sistema Único de Saúde (SUS). This would, however, be an important practice to assist both in the treatment and investigation of HCPS. In countries in the northern hemisphere, there is an increasing tendency to perform genomic analysis of all solid tumors at diagnosis (Chandrasekaran, 2018; Cheng, 2019), which can eventually identify changes in the tumor that are also hereditary.

Regarding Criterion 4, which assesses the presence of two or more primary tumors (be they secondary, bilateral, multifocal, synchronous or metachronic), the data were always available, as this information is also essential to guide the treatment of patients.

Criterion 5, which assesses non-malignant clinical changes (such as congenital anomalies, facial dysmorphia, neurodevelopmental delay, among others), also showed a high frequency of unavailable data (79.9%), being probably similar to the case of criterion 1, in which there was no adequate description in the electronic medical record. A possible explanation for this finding is the lack of specific training of most health care professionals involved in the care of pediatric cancer patients in identifying clinical signs that would result in suspicion or recognition of genetic syndromes.

Finally, with regard to Criterion 6, which assesses excessive toxicity to treatment, data were available for all patients, probably since information about therapy and its effects is more often described in electronic medical records.

It is interesting to note that among the 36 patients referred for genetic evaluation, 4 (11.1%) did not meet any of the modified “Jongmans criteria”, indicating that the criteria should be used as a complement and clinical suspicion should not be limited by any given tool. The

evaluation of suspected cases, even if they do not meet criteria, is always of fundamental importance for genetic counseling of the patient and family.

We consider that the main discussion resulting from this study is about patients who met at least one of the modified “Jongmans criteria” and who were not referred for evaluation within 90 days (about 60% of all patients who had criteria for referral). According to Jongmans (2016), the identification of suspected cases is relevant for the patient and the family for several reasons: the possibility of changing the therapeutic strategy; differentiated follow-up, with early diagnosis; possibility of diagnosing HCPS in family members; and reproductive genetic counseling and prenatal diagnosis. This finding may indicate that health care professionals that are involved with pediatric oncology patients are still unaware of the indications for a genetic cancer risk evaluation evaluation, or perhaps, do not assess such an evaluation as a priority or a necessity to establish the best possible treatment in a given situation. Specific short term training and implementation of an objective tool containing the modified Jongmanns criteria to be fulfilled in each hospitalization of a pediatric patient with a solid tumor could optimize not only the registration, but the referral of suspected patients for evaluation by the specialist.

## **CONCLUSION**

The present study, despite limitations related to incomplete registration of information in electronic medical records, allowed us to characterize the series of pediatric cancer patients who were admitted in 2017 and 2018 to the Pediatric Oncology Service of Hospital de Clínicas de Porto Alegre and had criteria for an HCPS. The results demonstrate that there are still important points for improvement in the recording of data in electronic medical records and in promoting effective referrals for genetic cancer risk assessment in pediatric cancer patients. The modified “Jongmans criteria” constitute an easy-to-use selection tool to identify pediatric cancer patients at high risk of having an HCPS and could be used to improve the recognition of such cases.

## **REFERENCES**

Ashton-Prolla, P; Weitzel, NJ. (2020). Managing people with high and moderate genetic risk: Genomic tools to promote effective cancer risk reduction. In: Wild CP, Weiderpass E, Stewart BW, editors. **World Cancer Report: Cancer Research for Cancer Prevention**. Lyon,

France: International Agency for Research on Cancer. Available in: <http://publications.iarc.fr/586>.

Arancibia, AM *et al.* The effect of hospital care volume on overall survival of children with cancer in Southern Brazil. *Pediatr Blood Cancer*. 2020 Oct 29; e28779. Available in: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33118699/>

Chandrasekaran, D; Manchanda, R. Germline and somatic genetic testing in ovarian cancer patients. **BJOG**. 2018 Oct; 125 (11): 1460. Available in: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29577554/>

Cheng, HH *et al.* Germline and Somatic Mutations in Prostate Cancer for the Clinician. **J Natl Compr Canc Netw**. 2019 May 1; 17 (5): 515-521. Available in: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31085765/>

Gröbner, S; Worst, B; Weischenfeldt, J *et al.* The landscape of genomic alterations across childhood cancers. **Nature**. 555, 321–327 (2018). Available in: <https://www.nature.com/articles/nature25480>

Instituto Nacional de Câncer (INCA). Rede nacional de câncer familiar: manual operacional. Rio de Janeiro: INCA, 2009. Available in: [http://bvsmms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/rede\\_nacional\\_cancer\\_manual.pdf](http://bvsmms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/rede_nacional_cancer_manual.pdf)

Instituto Nacional de Câncer (INCA). Câncer infanto-juvenil. 2020. Available in: <https://www.inca.gov.br/tipos-de-cancer/cancer-infantojuvenil>

Jongmans, MC *et al.* Recognition of genetic predisposition in pediatric cancer patients: An easy-to-use selection tool. **Eur J Med Genet**. 2016 Mar; 59 (3):116-25. Available in: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26825391>

Mehrabi, S *et al.* Exploring Gaps of Family History Documentation in EHR for Precision Medicine - A Case Study of Familial Hypercholesterolemia Ascertainment. **AMIA Jt Summits**

**Transl Sci Proc.** 2016; 2016: 160-166. Available in:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5001769/>

Montañez-Valver, RA; Montenegro-Idrogo, JJ; Vasquez-Alva, R. Missing information in medical records: Beyond the quality of registration. **Rev. Méd. Chile.** 2015 Jun; 143 (6): 812.

Available in: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26230567/>

Mutti, CF *et al.* Perfil Clínico-epidemiológico de Crianças e Adolescentes com Câncer em um Serviço de Oncologia. **Rev. Bras. Cancerol.** 2018; 64 (3): 293-00. Available in:

<https://rbc.inca.gov.br/revista/index.php/revista/article/view/%25a>

Ripperger, T *et al.* Childhood cancer predisposition syndromes-A concise review and recommendations by the Cancer Predisposition Working Group of the Society for Pediatric Oncology and Hematology. **Am J Med Genet A.** 2017 Apr; 173 (4): 1017-1037. Available in:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28168833>

Ward, E *et al.* Childhood and adolescent cancer statistics, 2014. **CA Cancer J Clin.** 2014 Mar-Apr; 64 (2): 83-103. Available in: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24488779/>

## **Rare childhood tumor in the central nervous system: A case report**

Joshua Werner Bicalho da Rocha<sup>1</sup>, Cristina Brinckmann Oliveira Netto<sup>2</sup>, Patrícia Ashton-Prolla<sup>2,3</sup>

1. Postgraduate Program in Medical Sciences – Federal University of Rio Grande do Sul
2. Medical Genetics Service – Hospital de Clínicas de Porto Alegre
3. Department of Genetics, Federal University of Rio Grande do Sul

### **ABSTRACT:**

Rhabdoid tumors are one of the rarest and most aggressive childhood brain tumors. They have been associated with variants in *SMARCB1* and *SMARCA4*, which are part of the SWI/SNF complex genes. Germline pathogenic variants in *SMARCB1* cause the Rhabdoid tumor predisposition syndrome (RTPS). Herein, we report a newborn with an atypical teratoid/rhabdoid tumor in the posterior fossa who was found to carry a germline *SMARCB1* exon 1 deletion and provide a review of RTPS.

### **KEYWORDS:**

Childhood tumors - Rhabdoid tumors - Rhabdoid tumor predisposition syndrome

### **INTRODUCTION:**

Rhabdoid tumors are rare and aggressive embryonal tumors which are typically diagnosed in early childhood. [1] They are referred to as atypical teratoid/rhabdoid tumor (AT/RT) when they arise in the central nervous system and malignant rhabdoid tumor (MRT) when they are found in renal or extra-renal sites. [2] Rhabdoid tumors are quite rare, accounting for an estimated 0.9-2.0% of renal cancers and 1.5-2.1% of CNS tumors in children. [1] In the United States, annual incidence among children less than 15 years of age is estimated at 0.19 per million for renal tumors, 0.89 per million for AT/RT and 0.32 per million for tumors of other sites. In the United Kingdom, the annual incidence was estimated to be 0.6 per 1 million children, and was shown to decrease with increasing age: 5 per million in the first year of life, and 0.04 per million at age 10 to 14 years. [1][3] Different genes have been linked to different tumors in the setting of inherited SWI/SNF-deficiency syndromes. These include *SMARCB1*, *SMARCA4*, *SMARCE1*, *PBRM1* among other rarely affected genes. [4] These mutations can arise somatically or be inherited in the germline (35% of tumors), with germline mutations more

often seen among patients with multiple primary tumors. [1] The pathogenesis follows a classical two-hit model and heterozygous germline mutations of *SMARCB1* (associated with rhabdoid tumor predisposition syndrome 1) or *SMARCA4* (rhabdoid tumor predisposition syndrome 2) constitute the first hit in up to 35% of cases. [5] In this report, we describe a patient diagnosed with AT/RT, who underwent molecular investigation, confirming presence of a germline deletion of *SMARCB1* exon 1.

### **CASE REPORT:**

The patient, a healthy newborn boy, adequate for gestational age, born after an uneventful pregnancy and second child of an unrelated couple, was discharged on the 3rd day of life without complications. On the 7th day of life, while collecting a sample for the local newborn screening program, respiratory dysfunction was noted and the baby was referred to a pediatric emergency department in a tertiary care hospital. Initial assessment showed hypotonia and macrocrania, and a cerebral ultrasound demonstrated ventricular dilation. The patient was evaluated by the medical genetics team of the institution at age 11 days and physical examination evidenced significant hypoactivity, macrocrania (head circumference above the 99th percentile) and diastasis of cranial sutures. The parents reported a maternal family history of cancer including distant relatives with peri-menopausal breast cancer, “throat” cancer, lung cancer, osteosarcoma and leukemia (Figure 1). Brain magnetic resonance imaging showed a large expansive lesion in the posterior fossa with signs of high cellularity and contrast enhancement, presumably a primary neoplastic lesion (Figure 2). He underwent microsurgery to excise the intracranial tumor, with extensive macroscopic resection, but an unresectable portion of the tumor remained attached to the brain stem structures. Surgical pathology showed an embryonic malignancy and immunohistochemical analyses were compatible with AT/RT. Germline multigene panel testing evidenced a pathogenic *SMARCB1* exon 1 deletion, which confirmed the diagnosis of Rhabdoid tumor predisposition syndrome (RTPS) type 1.

### **DISCUSSION:**

Rhabdoid tumor predisposition syndrome (RTPS) type 1 is a rare, autosomal dominant syndrome which is characterized by the development of highly aggressive tumors in young children, mainly atypical teratoid/rhabdoid tumors (AT/RT) of the brain and malignant rhabdoid tumors of the kidney and soft tissue. [6] In addition to the increased risk for rhabdoid tumors, patients may be at risk of developing schwannomas, malignant tumors of the peripheral

nerve sheath, cribriform neuroepithelial tumors and meningiomas. [3][7] The *SMARCB1* gene encodes a protein of a protein complex responsible for the remodelling of chromatin and involved in the epigenetic regulation of gene transcription. Therefore, it is considered an important part of a pathway that regulates gene expression, cell differentiation and proliferation. [2] [4] No specific genotype-phenotype correlations have yet been identified that associate the location of the mutation and the organ of the presentation. The variant of the patient described is a gross deletion of the genomic region encompassing exon 1 of the *SMARCB1* gene, which includes the initiation codon. The 5' end of this event is unknown as it extends beyond the assayed region for this gene and the 3' boundary is likely confined to intron 1 of the *SMARCB1* gene. The deletion is expected to result in an absent or disrupted protein product. In 2018, a study cited all the reported deletions and duplications in RTPS type 1 and a similar deletion of exon 1 has been observed in an individual diagnosed with a rhabdoid tumor. Despite the recommendation of surveillance guidelines for RTPS type 1, proposed in a 2017 study, formal cancer screening recommendations in patients carrying pathogenic or likely pathogenic germline *SMARCB1* variants have not yet been established. The current case report contributes to the literature available for this rare genetic disorder adding to the knowledge on its natural history. It also underscores the importance of a comprehensive clinical and molecular cancer risk assessment whenever there is a suspicion of heredity in pediatric cancer patients.

#### **REFERENCES:**

1. Heck JE, Lombardi CA, Cockburn M, Meyers TJ, Wilhelm M, Ritz B. Epidemiology of rhabdoid tumors of early childhood. *Pediatr Blood Cancer*. 2013;60(1):77-81
2. Eaton KW, Tooke LS, Wainwright LM, Judkins AR, Biegel JA. Spectrum of *SMARCB1/INI1* mutations in familial and sporadic rhabdoid tumors. *Pediatr Blood Cancer*. 2011;56(1):7-15
3. Foulkes WD, Kamihara J, Evans DGR, et al. Cancer Surveillance in Gorlin Syndrome and Rhabdoid Tumor Predisposition Syndrome. *Clin Cancer Res*. 2017;23(12):e62-e67
4. Agaimy A, Foulkes WD. Hereditary SWI/SNF complex deficiency syndromes. *Semin Diagn Pathol*. 2018;35(3):193-198
5. Thomas C, Knerlich-Lukoschus F, Reinhard H, et al. Two molecularly distinct atypical teratoid/rhabdoid tumors (or tumor components) occurring in an infant with rhabdoid tumor predisposition syndrome 1. *Acta Neuropathol*. 2019;137(5):847-850



6. Diets IJ, Prescott T, Champaigne NL, et al. A recurrent de novo missense pathogenic variant in SMARCB1 causes severe intellectual disability and choroid plexus hyperplasia with resultant hydrocephalus. *Genet Med.* 2019;21(3):572-579

7. Pawel BR. SMARCB1-deficient Tumors of Childhood: A Practical Guide. *Pediatr Dev Pathol.* 2018;21(1):6-28

**FIGURES:**

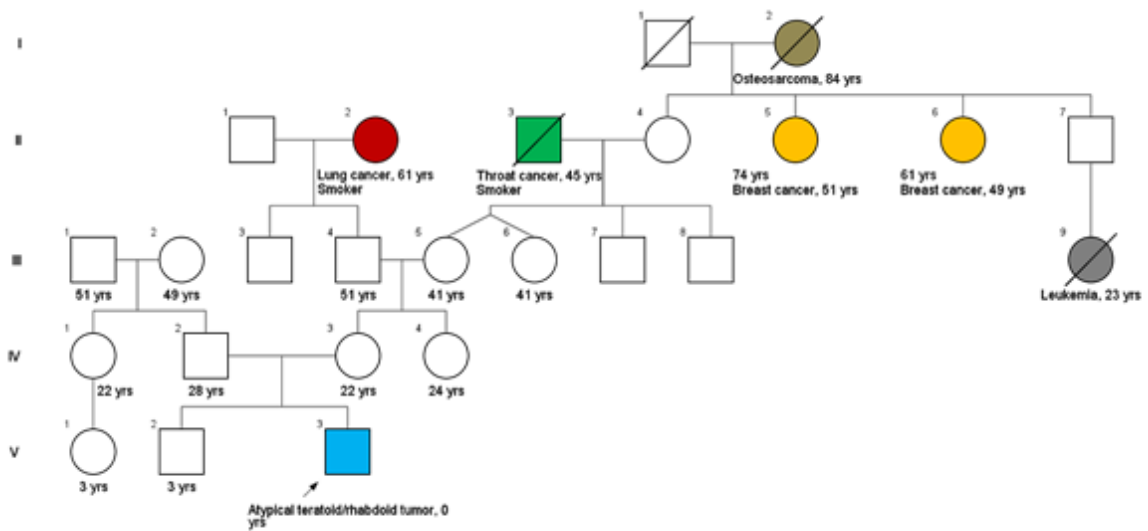


Figure 1. Pedigree of the proband at the time of first evaluation.

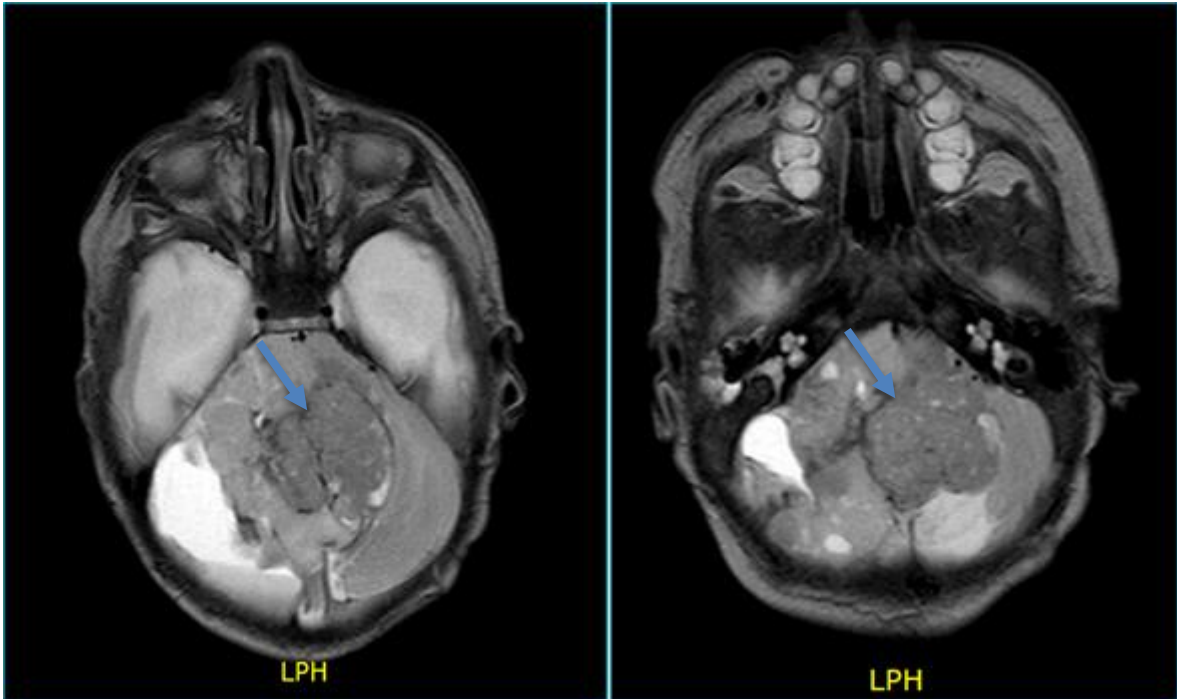


Figure 2. Brain magnetic resonance imaging (axial section, T2 sequence) of the patient during the initial diagnostic evaluation showing a large expansive lesion (arrow) in the posterior fossa with signs of high cellularity and contrast enhancement, highly suggestive of neoplasia.

## 9 CONSIDERAÇÕES FINAIS

Os “critérios de Jongmans” modificados constituem uma ferramenta de seleção fácil de usar para identificar pacientes com alto risco de apresentar uma SPHC, podendo melhorar o reconhecimento de tal predisposição em pacientes pediátricos com câncer.

Este estudo permitiu caracterizar a série de pacientes pediátricos com câncer que internaram em 2017 e 2018 no Serviço de Oncologia Pediátrica do Hospital de Clínicas de Porto Alegre, apesar das limitações na análise devido a falta de dados disponíveis em prontuário eletrônico.

Considerando os objetivos específicos apresentados para este projeto, conclui-se que, em uma série de casos de instituição única, acadêmica e terciária, a prevalência de pacientes que preenchiam ao menos um dos “critérios de Jongmans” modificados foi de 51,7%. Dos pacientes com critérios para avaliação genética, apenas 39,0% foram encaminhados para avaliação (solicitação de consultoria durante a internação ou avaliação ambulatorial) em até 90 dias após o diagnóstico de câncer, o que é surpreendente considerando a disponibilidade deste serviço na mesma instituição, tanto para pacientes internados quanto ambulatoriais.

Considerando os pacientes com indicação de encaminhamento para avaliação oncogenética e que foram encaminhados, na maioria dos casos (78,1%), o motivo de encaminhamento foi o próprio critério de Jongmans.

Os dados do presente estudo demonstram que ainda existem pontos importantes para melhoria nos registros de dados em prontuário eletrônico e na capacitação de equipes assistenciais quanto às indicações de encaminhamento para avaliação genética em pacientes pediátricos com câncer.

## **10 PERSPECTIVAS FUTURAS**

A partir desta análise inicial, temos a possibilidade de expandir os estudos sobre avaliação genética de pacientes pediátricos com suspeita de SPHC. Um estudo prospectivo, utilizando os “critérios de Jongmans” modificados como base para o encaminhamento de pacientes poderia confirmar a proporção de pacientes que necessitam de avaliação oncogénica. Esta avaliação prospectiva poderia ser realizada em mais de uma instituição que oferece tratamento ao paciente oncológico pediátrico para verificar se o encaminhamento (ou falta de encaminhamento) tem um padrão similar em diferentes instituições. A análise prospectiva teria também a potencial vantagem de reduzir a frequência de dados não disponíveis.

Uma ampliação das atividades deste estudo para outras instituições deveria ser acompanhada de um programa específico de capacitação dos profissionais de saúde quanto às indicações de encaminhamento dos pacientes pediátricos para avaliação oncogénica, além de facilitar a implantação do uso dos “critérios de Jongmans” modificados e ações decorrentes na linha de cuidado do paciente oncológico pediátrico.

## 11 ANEXOS

### Anexo 1: Ficha de Coleta de Dados



Hospital de Clínicas de Porto Alegre  
Programa de Pós-Graduação em Medicina: Ciências Médicas  
Universidade Federal do Rio Grande do Sul



#### Ficha de Coleta de Dados

1 – Nome: \_\_\_\_\_

2 – Data de Nascimento: \_\_\_\_\_

3 – Diagnóstico: \_\_\_\_\_

4 – Idade ao Diagnóstico: \_\_\_\_\_

5 – “Critérios de Jongmans” modificados:

5.1 – \_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

5.2 – \_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

5.3 – \_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

5.4 – \_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

5.5 – \_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

5.6 – \_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

**Anexo 2: Childhood cancer: Indication for genetic counseling? (updated Jongmans criteria)**

**Childhood cancer: Indication for genetic counseling?\***

\*updated Jongmans criteria [Jongmans et al., 2016]

*if at least one criterion is fulfilled, your patient may benefit from genetic counseling*

**1. Family history (3 generation pedigree)**

- ≥2 malignancies occurred in family members before age 18 years, including index patient
- Parent or sibling with current or history of cancer before age 45 years
- ≥2 first or second degree relatives in the same parental lineage with cancer before age 45 years
- The parents of the child with cancer are consanguineous

**2. One of the following Neoplasms was diagnosed:**

- |   |   |
|---|---|
| <ul style="list-style-type: none"> <li><input type="checkbox"/> Adrenocortical carcinoma / adenoma</li> <li><input type="checkbox"/> ALL (low hypodiploid)</li> <li><input type="checkbox"/> ALL (ring chromosome 21)</li> <li><input type="checkbox"/> ALL (Robertsonian translocation 15;21)</li> <li><input type="checkbox"/> ALL relapse (TP53 mutated)</li> <li><input type="checkbox"/> AML (Monosomy 7)</li> <li><input type="checkbox"/> Basal cell carcinoma</li> <li><input type="checkbox"/> Botryoid rhabdomyosarcoma of the urogenital tract (fusion-negative)</li> <li><input type="checkbox"/> Chondromesenchymal hamartoma</li> <li><input type="checkbox"/> Choroid plexus carcinoma / tumor</li> <li><input type="checkbox"/> Colorectal carcinoma</li> <li><input type="checkbox"/> Cystic nephroma</li> <li><input type="checkbox"/> Endolymphatic sack tumor</li> <li><input type="checkbox"/> Fetal rhabdomyoma</li> <li><input type="checkbox"/> Gastrointestinal stromal tumor</li> <li><input type="checkbox"/> Glioma of the optic pathway (with signs of NF1)</li> <li><input type="checkbox"/> Gonadoblastoma</li> <li><input type="checkbox"/> Hemangioblastoma</li> <li><input type="checkbox"/> Hepatoblastoma (CTNNB1 wildtype)</li> <li><input type="checkbox"/> Hepatocellular carcinoma</li> <li><input type="checkbox"/> Infantile myofibromatosis</li> <li><input type="checkbox"/> Juvenile myelomonocytic leukemia</li> <li><input type="checkbox"/> Keratocystic odontogenic tumor</li> <li><input type="checkbox"/> Large cell calcifying Sertoli-cell-tumor</li> <li><input type="checkbox"/> Malignant peripheral nerve sheath tumor</li> <li><input type="checkbox"/> Medullary thyroid carcinoma</li> <li><input type="checkbox"/> Medulloblastoma (SHH activated)</li> <li><input type="checkbox"/> Medulloblastoma (WNT activated, CTNNB1 wildtype)</li> </ul> | <ul style="list-style-type: none"> <li><input type="checkbox"/> Medullary renal cell carcinoma</li> <li><input type="checkbox"/> Medulloepithelioma</li> <li><input type="checkbox"/> Melanoma</li> <li><input type="checkbox"/> Meningioma</li> <li><input type="checkbox"/> Myelodysplastic syndrome</li> <li><input type="checkbox"/> Myeloproliferative neoplasms (except CML)</li> <li><input type="checkbox"/> Myxoma</li> <li><input type="checkbox"/> Neuroendocrine tumor</li> <li><input type="checkbox"/> Paraganglioma / pheochromocytoma</li> <li><input type="checkbox"/> Parathyroid carcinoma / adenoma</li> <li><input type="checkbox"/> Pineoblastoma</li> <li><input type="checkbox"/> Pituitary adenoma / tumor</li> <li><input type="checkbox"/> Pituitary blastoma</li> <li><input type="checkbox"/> Pleuropulmonary blastoma</li> <li><input type="checkbox"/> Renal cell carcinoma</li> <li><input type="checkbox"/> Retinoblastoma</li> <li><input type="checkbox"/> Rhabdoid tumor</li> <li><input type="checkbox"/> Rhabdomyosarcoma with diffuse anaplasia</li> <li><input type="checkbox"/> Schwannoma</li> <li><input type="checkbox"/> Schwannomatosis</li> <li><input type="checkbox"/> Sertoli-Leydig cell tumor</li> <li><input type="checkbox"/> Sex cord stromal tumor with annular tubules</li> <li><input type="checkbox"/> Small cell carcin. of the ovary hypercalcemic type</li> <li><input type="checkbox"/> Squamous cell carcinoma</li> <li><input type="checkbox"/> Subependymal giant cell astrocytoma</li> <li><input type="checkbox"/> Thyroid carcinoma (non-medullary)</li> <li><input type="checkbox"/> Transient myeloproliferative disease</li> <li><input type="checkbox"/> <b>Other rare cancers or cancers that typically occur in adults, unusually early manifestation age</b></li> </ul> |
|---|---|

**3.  Genetic tumor analysis reveals defect suggesting a germline predisposition**

**4.  A patient with ≥2 malignancies (e.g. secondary, bilateral, multifocal, metachronous)**

**5.  A child with cancer and congenital or other anomalies**

<b>Sign</b>	<b>Think of</b>
<input type="checkbox"/> Congenital anomalies	Abnormal organs, skeletal anomalies, oral clefting, abnormal teeth, urogenital anomalies, abnormal hearing or vision, etc.
<input type="checkbox"/> Facial dysmorphism	
<input type="checkbox"/> Mental impairment, developmental delay	Abnormal behavior, learning difficulties
<input type="checkbox"/> Abnormal growth	Height, head circumference, birth weight, hemihyperplasia, growth chart
<input type="checkbox"/> Skin anomalies	Abnormal pigmentation such as ≥2 café-au-lait spots, vascular lesions, hypersensitivity to sun, benign tumors, etc.
<input type="checkbox"/> Hematological abnormalities (not explained by current cancer)	Pancytopenia, anemia, thrombocytopenia, neutropenia, leukopenia, macrocytic erythrocytes
<input type="checkbox"/> Immune deficiency	Frequency of infections, lymphopenia
<input type="checkbox"/> Endocrine anomalies	Primary hyperparathyroidism, precocious puberty, gigantism/acromegaly, Cushing syndrome

**6.  The patient suffers from excessive toxicity of cancer therapy**

**Anexo 3: STROBE Statement - Checklist of items that should be included in reports of cross-sectional studies**

STROBE Statement—Checklist of items that should be included in reports of *cross-sectional studies*

	Item No	Recommendation	
<b>Title and abstract</b>	1	(a) Indicate the study's design with a commonly used term in the title or the abstract	1
		(b) Provide in the abstract an informative and balanced summary of what was done and what was found	4
<b>Introduction</b>			9
Background/rationale	2	Explain the scientific background and rationale for the investigation being reported	11
Objectives	3	State specific objectives, including any prespecified hypotheses	18
<b>Methods</b>			
Study design	4	Present key elements of study design early in the paper	19
Setting	5	Describe the setting, locations, and relevant dates, including periods of recruitment, exposure, follow-up, and data collection	19
Participants	6	(a) Give the eligibility criteria, and the sources and methods of selection of participants	19
Variables	7	Clearly define all outcomes, exposures, predictors, potential confounders, and effect modifiers. Give diagnostic criteria, if applicable	19
Data sources/measurement	8*	For each variable of interest, give sources of data and details of methods of assessment (measurement). Describe comparability of assessment methods if there is more than one group	19
Bias	9	Describe any efforts to address potential sources of bias	20
Study size	10	Explain how the study size was arrived at	19
Quantitative variables	11	Explain how quantitative variables were handled in the analyses. If applicable, describe which groupings were chosen and why	19
Statistical methods	12	(a) Describe all statistical methods, including those used to control for confounding	20
		(b) Describe any methods used to examine subgroups and interactions	20
		(c) Explain how missing data were addressed	20
		(d) If applicable, describe analytical methods taking account of sampling strategy	20
		(e) Describe any sensitivity analyses	20
<b>Results</b>			ARTIGO
Participants	13*	(a) Report numbers of individuals at each stage of study—eg numbers potentially eligible, examined for eligibility, confirmed eligible, included in the study, completing follow-up, and analysed	28
		(b) Give reasons for non-participation at each stage	28
		(c) Consider use of a flow diagram	28
Descriptive data	14*	(a) Give characteristics of study participants (eg demographic, clinical, social) and information on exposures and potential confounders	29
		(b) Indicate number of participants with missing data for each variable of interest	29
Outcome data	15*	Report numbers of outcome events or summary measures	29
Main results	16	(a) Give unadjusted estimates and, if applicable, confounder-adjusted estimates and their precision (eg, 95% confidence interval). Make clear which confounders were adjusted for and why they were included	29
		(b) Report category boundaries when continuous variables were categorized	29
		(c) If relevant, consider translating estimates of relative risk into absolute risk for a meaningful time period	29
Other analyses	17	Report other analyses done—eg analyses of subgroups and interactions, and sensitivity analyses	26

<b>Discussion</b>			31-33
Key results	18	Summarise key results with reference to study objectives	31-33
Limitations	19	Discuss limitations of the study, taking into account sources of potential bias or imprecision. Discuss both direction and magnitude of any potential bias	31-33
Interpretation	20	Give a cautious overall interpretation of results considering objectives, limitations, multiplicity of analyses, results from similar studies, and other relevant evidence	31-33
Generalisability	21	Discuss the generalisability (external validity) of the study results	31-33
<b>Other information</b>			
Funding	22	Give the source of funding and the role of the funders for the present study and, if applicable, for the original study on which the present article is based	

\*Give information separately for exposed and unexposed groups.

**Note:** An Explanation and Elaboration article discusses each checklist item and gives methodological background and published examples of transparent reporting. The STROBE checklist is best used in conjunction with this article (freely available on the Web sites of PLoS Medicine at <http://www.plosmedicine.org/>, Annals of Internal Medicine at <http://www.annals.org/>, and Epidemiology at <http://www.epidem.com/>). Information on the STROBE Initiative is available at [www.strobe-statement.org](http://www.strobe-statement.org).



**Anexo 4:** Distribuição, por idade (em anos), da população estudada

