



**Ministério da Saúde
Instituto Nacional de Câncer
Coordenação de Pós-Graduação**

**INSTITUTO NACIONAL DE CÂNCER
Pós-Graduação em Oncologia**

SUELLEN VALADARES MOURA FELICIANO

Incidência e Mortalidade das Malignidades Mieloides em Crianças, Adolescentes e Adultos Jovens no Brasil: Estudo de Base Populacional

Orientador (as): Prof.(a). Dra. Maria do Socorro Pombo de Oliveira
Prof.(a). Dra. Marceli de Oliveira Santos

**RIO DE JANEIRO
2019**



**Ministério da Saúde
Instituto Nacional de Câncer
Coordenação de Pós-Graduação**

**INSTITUTO NACIONAL DE CÂNCER
Pós-Graduação em Oncologia**

SUELLEN VALADARES MOURA FELICIANO

Incidência e Mortalidade das Malignidades Mieloides em Crianças, Adolescentes e Adultos Jovens no Brasil: Estudo de Base Populacional

Tese apresentada ao Programa de Pós-graduação em Oncologia, Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva – INCA, como requisito necessário à obtenção do título de Doutor em Oncologia.

Orientador (as): Prof.(a). Dra. Maria do Socorro Pombo de Oliveira
Prof.(a). Dra. Marceli de Oliveira Santos

**RIO DE JANEIRO
2019**

F314i Feliciano, Suellen Valadares Moura.
Incidência e mortalidade das malignidades mieloides em crianças,
adolescentes e adultos jovens no Brasil: estudo de base populacional /
Suellen
Valadares Moura Feliciano. – Rio de Janeiro, 2019.
118 f.: il. color.

Tese (Doutorado em Oncologia) – Instituto Nacional de Câncer José
Alencar Gomes da Silva, 2019.

Orientadores: Maria do Socorro Pombo de Oliveira; Marceli de Oliveira
Santos.

1. Neoplasias Hematológicas. 2. Leucemia. 3. Incidência. 4.
Mortalidade.
I. Oliveira, Maria do Socorro Pombo de (Orient.). II. Santos, Marceli de
Oliveira (Orient.). III. Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da
Silva IV Título



**Ministério da Saúde
Instituto Nacional de Câncer
Coordenação de Pós-Graduação**

INSTITUTO NACIONAL DE CÂNCER

Pós-Graduação em Oncologia

SUELLEN VALADARES MOURA FELICIANO

**INCIDÊNCIA E MORTALIDADE DAS MALIGNIDADES MIELOIDES EM
CRIANÇAS, ADOLESCENTES E ADULTOS JOVENS NO BRASIL: ESTUDO DE
BASE POPULACIONAL**

ORIENTADOR (AS): Prof.(a). Dra. Maria do Socorro Pombo de Oliveira
Prof.(a). Dra. Marceli de Oliveira Santos

Aprovada em: ____/____/____

EXAMINADORES:

Prof. Dra. Beatriz de Camargo (INCA)

Prof. Dra. Marianna de Camargo Cancela (INCA)

Prof. Dra. Mariana Bohns Michalowski (UFRGS)

Prof. Dr. Carlos Anselmo Lima (UFS)

Prof. Dr. Luiz Claudio Santos Thuler (INCA)

Prof. Dr. Luiz Fernando Lopes (HCB)

RIO DE JANEIRO

2019

iv

Ao Pai, Filho e Espírito Santo.

AGRADECIMENTOS

A Deus, pelo amor incondicional, pelo dom da vida, por estar sempre comigo me conduzindo ao caminho de êxito;

À Dra. Maria do Socorro, pela oportunidade, confiança, ensinamentos, orientação;

À Dra. Marceli Santos, pelos ensinamentos que contribuíram para minha formação e desenvolvimento deste estudo, pela dedicação, confiança e cuidado;

À Dra. Marise Rebelo, pela confiança e oportunidade para desenvolver este estudo na Divisão de Vigilância e Análise de Situação/Coordenação de Prevenção e Vigilância do Câncer (CONPREV/INCA);

Aos coordenadores dos RCBP, pela parceria e contribuição com este estudo;

Aos amigos do Programa de Hematologia e Oncologia Pediátricas, pelos ensinamentos e atenção. Em especial a Fran, Elda, Eugênia e Gisele B.;

À Dra. Rejane Reis, pelos ensinamentos e atenção;

Ao meu esposo Vinícius, pelo amor, carinho, cuidado, confiança, por acreditar no meu potencial e por me incentivar a ir além dos meus limites;

À minha família, especialmente a minha mãe, Suzinete Valadares, e avó, Adelaide Valadares, pelo amor incondicional, incentivo e pela compreensão com a minha ausência;

Aos Aps. Eddie e Daniela, e as amigas Mariana F, Adriana, Mariana C, Talytha, pelo amor, carinho, cuidado, incentivo, direcionamento e orações;

Aos enfermeiros (as) do 6ºA, em especial Renato, Antônia e Evelyn, pelo carinho, compreensão e ajuda com as trocas de plantão.



**Ministério da Saúde
Instituto Nacional de Câncer
Coordenação de Pós-Graduação**

INSTITUTO NACIONAL DE CÂNCER

INCIDÊNCIA E MORTALIDADE DAS MALIGNIDADES MIELOIDES EM CRIANÇAS, ADOLESCENTES E ADULTOS JOVENS NO BRASIL: ESTUDO DE BASE POPULACIONAL

RESUMO

TESE DE DOUTORADO

Suellen Valadares Moura Feliciano

Introdução: As malignidades mieloides (MM) são heterogêneas quando se trata das taxas de incidência e patogênese. Essas variações nas taxas são importantes para gerar hipóteses sobre a etiologia causal. Este estudo teve como objetivo descrever os padrões de incidência e mortalidade das MM entre crianças, adolescentes e adultos jovens (cAAJ) no Brasil e avaliar as tendências nas taxas de incidência e mortalidade ao longo do tempo. **Métodos:** As informações foram extraídas do conjunto de dados de 15 Registros de Câncer de Base Populacional (RCBP) localizados em cinco regiões geográficas brasileiras. Foram calculadas as taxas de incidência e mortalidade específica, bruta e ajustada por idade por milhão de pessoas. Análises de regressão por Joinpoint foram realizadas para avaliações de tendências regionalmente. Variação Percentual Anual (APC) e Variação Percentual Anual Média (AAPC) também foram estimadas. **Resultados:** As taxas de incidência e mortalidade ajustadas das MM no Brasil foram 14,57 e 8,83 por milhão, respectivamente. A taxa de incidência ajustada de LMA foi de 8,18 por milhão, enquanto os outros subtipos de MM tiveram uma taxa de incidência de 2,62 por milhão. A análise das tendências de incidência (AAPC) mostrou um declínio significativo em Manaus (-5,6%) e em São Paulo (-4,7%), e um aumento significativo foi observado em Fortaleza (5,8%). As tendências de mortalidade declinaram de forma constante em todas as localidades, com declínios significativos ocorrendo em Goiânia (-1,5), Belo Horizonte (-2,3%), São Paulo (-2,5%), Curitiba (-2,8%) e Porto Alegre (-4,1%). **Conclusão:** Nossos achados mostraram diferenças nas taxas de incidência e mortalidade das MM em cAAJ no Brasil, geograficamente. A LMA em crianças com idade menor de 1 ano teve maior taxa de incidência dentro da população cAAJ (17,42 por milhão). Houve uma diminuição substancial na taxa de mortalidade observada, o que foi interpretado como uma melhoria no reconhecimento das MM e abordagem terapêutica.

Palavras-Chave: Neoplasias hematológicas; Leucemia; Incidência, Mortalidade; Tendências.



**Ministério da Saúde
Instituto Nacional de Câncer
Coordenação de Pós-Graduação**

INSTITUTO NACIONAL DE CÂNCER

INCIDÊNCIA E MORTALIDADE DAS MALIGNIDADES MIELOIDES EM CRIANÇAS, ADOLESCENTES E ADULTOS JOVENS NO BRASIL: ESTUDO DE BASE POPULACIONAL

ABSTRACT

TESE DE DOUTORADO

Suellen Valadares Moura Feliciano

Background: Myeloid malignancies (MM) are heterogeneous when it comes to incidence rates and pathogenesis. These variation rates are important to generate hypotheses on causal aetiology. This study aimed to describe incidence and mortality patterns of MM among children, adolescents and young adults (cAYA) in Brazil and to evaluate trends in incidence and mortality rate overtime. **Methods:** Data were extracted from a dataset of 15 Population-based Cancer Registries located in five Brazilian geographical regions and calculated by age-specific, crude, and age-standardized (ASR) incidence and mortality rates per million persons. Joinpoint regression analyses were performed for trends evaluations, regionally. Annual Percent Change (APC) and Average Annual Percent Change (AAPC) were also estimated. **Results:** The overall ASR for incidence and mortality of MM in Brazil was 14.57 and 8.83 per million, respectively. The AML (ASR) incidence rate is 8.18 per million, whereas other MM subtypes altogether have an incidence rate of 2.62 per million. The analysis of incidence trends (AAPC) showed a significant decline in Manaus (-5.6%) and São Paulo (-4.7%), and a significant increase was observed in Fortaleza (5.8%). Mortality trends steadily declined in all registries, with significant declines occurring in Goiânia (-1.5), Belo Horizonte (-2.3%), São Paulo (-2.5%), Curitiba (-2.8%) and Porto Alegre (-4.1%). **Conclusion:** Our findings showed differences in the incidence and mortality rates of MM in cAYA in Brazil, geographically. Infants-AML have the highest incidence within the cAYA population (17.42 per million). There was a substantial decrease in mortality rate observed, which was interpreted as an improvement in MM recognition and therapeutic approach.

Keywords: Hematologic neoplasms; Leukemia; Incidence, Mortality; Trends.

ÍNDICE

LISTA DE TABELAS	XII
LISTA DE FIGURAS	XIII
LISTA DE QUADROS	XIV
LISTA DE SIGLAS E ABREVIATURAS	XV
1. INTRODUÇÃO	1
2. REFERENCIAL TEÓRICO	3
2.1. REGISTRO DE CÂNCER DE BASE POPULACIONAL	3
2.1.1. <i>Definição e relevância dos registros de câncer de base populacional</i>	3
2.1.2. <i>Atuação dos Registros de câncer de base populacional</i>	3
2.1.3. <i>Fonte de informação, codificação e comparabilidade das informações dos RCBP</i>	4
2.1.4. <i>O papel dos registros de câncer nas pesquisas</i>	6
2.1.5. <i>Registro de Câncer de Base Populacional no Brasil</i>	7
2.2. SISTEMA DE INFORMAÇÕES SOBRE MORTALIDADE	10
2.2.1. <i>Definição e relevância dos registros de mortalidade</i>	10
2.2.2. <i>Sistema de informação de mortalidade no Brasil</i>	10
2.2.2.1. <i>Codificação e classificação das informações de mortalidade</i>	11
2.3. MALIGNIDADES MIELOIDES (MM)	12
2.3.1. <i>Definição</i>	12
2.3.2. <i>Epidemiologia das MM com ênfase na LMA</i>	13
2.3.2.1. <i>Incidência das MM</i>	13
2.3.2.2. <i>Etiologia e fatores de risco das MM</i>	13
2.3.3. <i>Classificação e diagnóstico das MM</i>	19
2.3.3.1. <i>Leucemia Mieloide Aguda (LMA)</i>	19
2.3.3.2. <i>Leucemia Promielocítica Aguda (LPA)</i>	25
2.3.3.3. <i>Neoplasias Mieloproliferativas (NMP)</i>	26
2.3.3.4. <i>Mielodisplasia/Neoplasia Mieloproliferativa (MDS/NMP)</i>	29
2.3.3.5. <i>Síndrome Mielodisplásica (SMD)</i>	31
2.3.4. <i>Tratamento e prognóstico das MM com ênfase na LMA</i>	33
3. JUSTIFICATIVA	37
4. OBJETIVOS	38
4.1. OBJETIVO PRINCIPAL.....	38
4.2. OBJETIVOS SECUNDÁRIOS	38
5. METODOLOGIA	39
5.1. CONSIDERAÇÕES SOBRE O TIPO DE PESQUISA	39
5.2. SUJEITOS.....	39

5.3. FONTE DE INFORMAÇÃO	39
5.3.1. Incidência.....	39
5.3.2. Mortalidade.....	39
5.4. CRITÉRIOS DE ELEGIBILIDADE DOS REGISTROS	40
5.4.1. Critérios de inclusão para análises de incidência.....	40
5.4.2. Critérios de exclusão para análises de incidência.....	40
5.4.3. Critérios de inclusão para análises de mortalidade	40
5.4.4. Critérios de exclusão para análises de mortalidade.....	40
5.5. SELEÇÃO DOS REGISTROS.....	41
5.5.1. Incidência.....	41
5.5.2. Mortalidade.....	43
5.6. CODIFICAÇÃO E CLASSIFICAÇÃO DAS MALIGNIDADES MIELOIDES	43
5.6.1. Codificação e classificação para as análises de incidência.....	43
5.6.2. Codificação e classificação para as análises de mortalidade	47
5.7. VARIÁVEIS	47
5.8. COLETA E PROCESSAMENTOS DAS INFORMAÇÕES.....	47
5.8.1. Registro de Câncer de Base Populacional.....	47
5.8.2. Programa de Hematologia e Oncologia Pediátrico	48
5.8.3. Sistema de Informações sobre Mortalidade - SIM.....	49
5.9. POPULAÇÃO DE REFERÊNCIA.....	50
5.9.1. População para cálculo das taxas específicas e brutas.....	50
5.9.2. População para cálculo das taxas ajustadas.....	51
5.10 CASUÍSTICA.....	51
5.11. METÓDO ESTATÍSTICO	53
5.11.1. Taxas de incidência e mortalidade.....	53
5.11.2. Análise de tendência temporal	54
5.12. COMITÊ DE ÉTICA E PESQUISA.....	55
6. RESULTADOS	56
6.1. ANÁLISE DESCRITIVA.....	56
6.1.1. Cobertura Populacional.....	56
6.1.2. Indicadores de qualidade.....	57
6.1.3. Características demográficas e diagnóstica	58
6.2. ANÁLISE DE INCIDÊNCIA.....	60
6.2.1. Taxas de incidência global das malignidades mieloides	60
6.2.2. Taxas de incidência específica por idade por subtipo das malignidades mieloides	62
6.2.3. Taxas de incidência ajustadas por subtipo das malignidades mieloides.....	65
6.3. ANÁLISE DE MORTALIDADE.....	67
6.3.1. Taxas de mortalidade global das malignidades mieloides	67
6.4. ANÁLISES DE TENDÊNCIA	69
6.4.1. Tendência de incidência.....	69
6.4.2. Tendência de mortalidade.....	71
6.4.3. Tendências observadas e modeladas pelo Joinpoint	73

7. DISCUSSÃO	74
7.1. <i>Incidência ao longo do tempo</i>	74
7.2. <i>Mortalidade ao longo do tempo</i>	79
7.3. <i>Pontos fortes e limitações</i>	80
8. CONCLUSÃO.....	82
REFERÊNCIA BIBLIOGRÁFICA.....	84
APÊNDICE A: POPULAÇÃO DE REFERÊNCIA PARA AS ANÁLISES DAS TAXAS ESPECÍFICAS E BRUTAS	103
APÊNDICE B: COBERTURA POPULACIONAL	107
APÊNDICE C: TENDÊNCIA DE INCIDÊNCIA POR RCBP.....	108
APÊNDICE D: TENDÊNCIA DE MORTALIDADE POR RCBP	109
ANEXO A: CLASSIFICAÇÃO DAS LEUCEMIAS DA OMS E CÓDIGOS DA CID-O	110
ANEXO B: FICHA DE COLETA DO RCBP.....	111
ANEXO C: PARECER CEP	112

LISTA DE TABELAS

Tabela 2.1. Resultados de recentes ensaios para a LMA pediátrica no mundo.....	35
Tabela 2.2. Resultados de estudos de sobrevida em LMA pediátrica no Brasil.....	36
Tabela 5.1. População padrão mundial.....	51
Tabela 5.2. Área de cobertura por região geográfica e distribuição do número de casos por RCBP e SIM incluídos nas análises de incidência e mortalidade.....	52
Tabela 6.1. Indicadores de qualidade dos RCBP para todas as malignidades mieloides em crianças, adolescentes e adultos jovens, Brasil 2000-2009.....	57
Tabela 6.2. Distribuição do número de casos por sexo, faixa etária e subtipo de malignidade mieloide, segundo RCBP, Brasil 2000-2009.....	59
Tabela 6.3. Taxas de incidência específicas por idade, brutas e ajustadas de todas as malignidades mieloides em crianças, adolescentes e adultos jovens, segundo RCBP e região geográfica, Brasil 2000-2009.....	61
Tabela 6.4. Taxas de mortalidade específicas por idade, brutas e ajustadas de todas as malignidades mieloides em crianças, adolescentes e adultos jovens, segundo RCBP e região geográfica, Brasil 2000-2009.....	68

LISTA DE FIGURAS

Figura 5.1. Fluxograma da seleção dos Registros de Câncer de Base Populacional Brasileiros elegíveis para o estudo.....	42
Figura 5.2. Tabulador das informações dos Registros de Câncer de Base Populacional Brasileiros.....	48
Figura 5.3. Sistema <i>on-line</i> informações do Programa de Hematologia e Oncologia Pediátrico. Fonte: MS/INCA.....	49
Figura 5.4. Tabulador das informações do Atlas On-line de Mortalidade.....	50
Figura 6.1. Cobertura populacional em crianças, adolescentes e adultos jovens por região geográfica dos Registros de Câncer de Base Populacional (RCBP).....	56
Figura 6.2. Taxa de incidência específica por idade por milhão de pessoa para cada subtipo de malignidade mielóide entre crianças, adolescentes e adultos jovens, segundo região geográfica, Brasil 2000-2009.....	63
Figura 6.3. Taxa de incidência ajustada por idade por milhão de pessoa para cada subtipo de malignidade mielóide entre crianças, adolescentes e adultos jovens, segundo região geográfica, Brasil 2000-2009.....	66
Figura 6.4. Tendência de incidência entre crianças, adolescentes e adultos jovens para todas as malignidades mielóides, segundo RCBP no Brasil.....	70
Figura 6.5. Tendência de mortalidade entre crianças, adolescentes e adultos jovens para todas as malignidades mielóides, segundo RCBP no Brasil.....	72
Figura 6.6. Análises por Joinpoint para incidência e mortalidade ajustadas por idade (população padrão mundial) em crianças, adolescentes e adultos jovens para todas as malignidades mielóides por RCBP brasileiros, 1979-2015.....	73

LISTA DE QUADROS

Quadro 2.1. Classificação FAB (Franco-Americano-Britânico) para as LMA.....	21
Quadro 2.2. Classificação OMS para as neoplasias mieloides e LMA.....	22
Quadro 2.3. Estratificação de risco conforme alterações genéticas mais frequentes na LMA pediátrica.....	24
Quadro 2.4. Classificação da OMS para as Neoplasias Mieloproliferativas (NMP).....	27
Quadro 2.5. Classificação OMS para as Mielodisplasia/Neoplasia Mieloproliferativa (MDS/NMP).....	29
Quadro 2.6. Classificação OMS para as Síndromes Mielodisplásicas (SMD).....	32
Quadro 5.1. Classificação Internacional de Doenças para Oncologia (CID-O).....	44
Quadro 5.2. Classificação e codificação das malignidades mieloides (CID-O3).....	46

LISTA DE SIGLAS E ABREVIATURAS

AAPC: Sigla em inglês, *Average Annual Percent Change* (Variação Percentual Média Anual)

ABL: Sigla em inglês, *Abelson Murine Leukemia*

ACCIS: Sigla em inglês, *Automated Childhood Cancer Information*

APC: Sigla em inglês, *Annual Percent Change* (Variação Percentual Anual)

AIH: Autorização de internação hospitalar

AML: Sigla em inglês, *Acute Myeloid Leukemia*

APAC: Autorização de procedimentos de alta complexidade

AR: Anemia refratária

AREB: Anemia refratária com excesso de blastos

AREBT: Anemia refratária com excesso de blastos em transformação

ARSA: Anemia refratária com sideroblastos em anel

ASR: Sigla em inglês, *Age-standardized rate*

ATO: Trióxido de arsênico

BCR: Sigla em inglês, *Breakpoint cluster region*

BFM: Sigla em inglês, *Berlin–Frankfurt–Munster*

BPW: SisBasepop versão WEB (Sistema Informatizado para Registro de Câncer de Base Populacional)

cAAJ: Crianças, Adolescentes e Adultos Jovens

CD: Sigla em inglês, *cluster of differentiation* (grupamentos de diferenciação)

CID: Classificação internacional de doenças

CID-9: Classificação Internacional de Doenças, nona revisão

CID-10: Classificação Internacional de Doenças e Problemas Relacionados à Saúde, décima revisão

CID-O: Classificação Internacional de Doenças para Oncologia

CID-O2: Classificação Internacional de Doenças para Oncologia, 2ª edição

CID-O3: Classificação Internacional de Doenças para Oncologia, 3ª edição

CIVD: Coagulação intravascular disseminada

CLIC: Sigla em inglês, *Childhood Leukemia International Consortium*

DATASUS: Departamento de informática do Sistema Único de Saúde

Del: Deleção

DMC: Doenças Mieloproliferativas Crônicas
DRM: Doença residual mínima
EUA: Estados Unidos
F: Sexo feminino
FAB: Franco-Americano-Britânico
IC: Intervalo de confiança
IDH: Índice de desenvolvimento humano
IARC: Sigla em inglês - *International Agency for Research on Cancer*
IR: Sigla em inglês, *Incidence Rate*
LA: Leucemia aguda
LLA: Leucemia linfóide aguda
LMA: Leucemia mieloide aguda
LMC: Leucemia mieloide crônica
LMMC: Leucemia mielomonocítica crônica
LNE: Leucemia não especificada
LPA: Leucemia promielocítica aguda
M: Sexo masculino
MDS/NMP: Mielodisplasia/Neoplasia Mieloproliferativa
MM: Malignidade Mieloide
MLL: Sigla em inglês, *Mixed lineage leukaemias*
MPO: Mieloperoxidase
MO: Medula óssea
MS: Ministério da saúde
N: Número de casos
NCI: Sigla em inglês, *National Cancer Institute*
NMP: Neoplasia Mieloproliferativa
NOS: Sigla em inglês, *Not-otherwise-specified*
OMS - Organização Mundial da Saúde
OR: Sigla em inglês, Odds Ratio (Razão de chance)
Ph: Cromossomo Philadelphia
PHOP: Programa de hematologia e oncologia pediátrica
RARA: Receptor de ácido retinóico α
RCBP: Registro de Câncer de Base Populacional

RHC: Registros Hospitalares de Câncer
RR: Risco relativo
SD: Síndrome de Down
SDO: Somente pela declaração de óbito
SEER: Sigla em inglês, *Surveillance, Epidemiology and End Results*
SMD: Síndrome mielodisplásica
SMP: Síndromes mieloproliferativas
SIM: Sistema de informações sobre mortalidade
SINASC: Sistema de informação de nascidos vivos
SisBasepop: Sistema informatizado para registros de câncer de base populacional
SNC: Sistema nervoso central
SP: Sangue periférico
TAM: Sigla em inglês, *Transient Abnormal Myelopoiesis*
TCTH: Transplante de células tronco hematopoética
TKI: Inibidores de tirosina quinase
VM: Verificação Microscópica
WHO: Sigla em inglês, *World Health Organization*

1. INTRODUÇÃO

As Malignidades Mieloides (MM), incluindo a Leucemia Mieloide Aguda (LMA), são doenças heterogêneas, classificadas por citomorfologia, imunofenotipagem e citogenética, de acordo com as recomendações da Classificação Internacional de Doenças para Oncologia (CID-O) da Organização Mundial de Saúde (OMS) (FRITZ et al., 2013; ARBER et al., 2016; SWERDLOW et al., 2017). A edição mais recente da CID-O (terceira edição, CID-O3), conta com novos termos morfológicos e alterações de código para doenças hematológicas, principalmente as leucemias, nas atividades do Registro de Câncer de Base Populacional (RCBP), necessárias para monitorar o status e mudanças a nível populacional das malignidades associadas a fatores ambientais (IAVARONE et al., 2018; LINET et al., 2018). A interpretação de variáveis relacionadas ao diagnóstico é particularmente crítica em países de renda média a baixa, e os programas de controle do câncer dos RCBP estão sob constante avaliação para evitar informações imprecisas, como consequências da instabilidade econômica dos países (VALSECCHI; STELIAROVA-FOUCHER, 2008; STELIAROVA-FOUCHER et al., 2017).

As MM são doenças raras, estudos com informações dos RCBP em todo o mundo, tem relatado taxas de incidência ajustadas que variam de 7 a 10 casos por milhão em crianças e adolescentes (REIS et al., 2011; DORES et al., 2012; VISSER et al., 2012; NAKATA et al., 2017). Investigações que permitam avaliar características e diferenças epidemiológicas, em doenças como esta, em países desenvolvidos e em desenvolvimento são insubstituíveis, uma vez que essas populações estão expostas a diferentes ambientes, condições socioeconômicas e fatores de risco (VALSECCHI; STELIAROVA-FOUCHER, 2008). A identificação dessas diferenças geográficas, especialmente em populações geneticamente relacionadas, pode fornecer subsídios sobre as possíveis associações etiológicas, e tem sido utilizada para apoiar hipóteses da associação entre exposições relacionadas ao estilo de vida e o risco de câncer infantil, particularmente a leucemia (GREAVES et al., 2003; GREAVES, 2005).

Diante do exposto, este estudo objetiva analisar a incidência e mortalidade por MM em crianças, adolescentes e adultos jovens em diferentes regiões geográficas no Brasil através das informações obtidas nos RCBP. Os resultados obtidos por meio desta análise sobre

incidência e mortalidade contribuem não apenas para o entendimento da etiologia da doença, mas também para monitorar as mudanças no impacto da doença, qualidade da assistência prestada e o tratamento de cânceres infantis (Valsecchi; Steliarova-Foucher, 2008).

2. REFERENCIAL TEÓRICO

2.1. REGISTRO DE CÂNCER DE BASE POPULACIONAL

2.1.1. *Definição e relevância dos registros de câncer de base populacional*

Os registros de câncer de base populacional (RCBP) são centros organizados de coleta de informações sobre o impacto do câncer nas comunidades, por meio da captação sistemática, armazenamento, análise, interpretação e divulgação das informações de indivíduos com câncer. Desta forma, configuram-se como uma condição necessária para o planejamento e a avaliação das ações de prevenção e controle de câncer em todos os países do mundo, sendo especialmente valiosos em países de renda média a baixa, onde existem poucas informações de base populacional sobre a ocorrência de câncer e disponibilidade de resultados (BRAY *et al.*, 2015).

A importância dessas estruturas foi evidenciada na Resolução sobre Prevenção e Controle do Câncer, aprovada pela 58ª Assembleia Mundial de Saúde da OMS, de 2005, e reafirmada no Brasil pelo Ministério da Saúde (MS) com a publicação da Portaria 2.607/GM. Os RCBP constam como estratégia do Eixo I do Plano de Ações Estratégicas para o Enfrentamento das Doenças Crônicas não Transmissíveis (DCNT), no Brasil, 2011-2022, do MS. As atividades dos registros estão inseridas na agenda da vigilância das doenças e agravos não transmissíveis, sob coordenação da Secretaria de Vigilância em Saúde (SVS), e contam com apoio financeiro no âmbito do Sistema Único de Saúde (SUS) desde 2005 (INCA, 2010).

2.1.2. *Atuação dos Registros de câncer de base populacional*

Duas décadas atrás, a Agência Internacional para Pesquisa em Câncer (IARC, termo em inglês: *International agency for research on cancer*) concluiu que os RCBP são parte essencial de qualquer programa racional de controle de câncer (PARKIN; WAGNER; MUIR, 1985; BREWSTER; COEBERGH; STORM, 2005). No entanto, esses registros são suscetíveis a uma série de problemas documentados que podem estar relacionados à recursos humanos, estruturais e financeiros. Estes problemas afetam a implementação, continuidade

das atividades dos registros, e normalmente, refletem na extensão da cobertura populacional (ARMSTRONG, 1992; MUIR; NECTOUX, 1997; BREWSTER; COEBERGH; STORM, 2005).

O primeiro RCBP foi fundado na década de 1930, e atualmente, existem mais de 700 RCBP em todo o mundo. O ritmo de desenvolvimento dos RCBP difere entre os países, sendo mais lento nos países com médio e baixo índice de desenvolvimento humano (IDH). Isso reflete a escassez de recursos humanos e financeiros nesses países, ao invés da falta de consciência da necessidade e importância dos registros (BRAY *et al.*, 2015). Conforme a IARC (2018), a incidência e a mortalidade por câncer estão aumentando rapidamente em todo o mundo, particularmente em países de renda média e baixa. O que reforça a necessidade de adoção e implementação de ações de controle do câncer pelos países. No entanto, apenas 1 em cada 5 países de renda média e baixa tem informações necessárias para impulsionar a política pública (IARC, 2018).

Os registros de câncer desempenham um papel crítico junto aos programas de controle de câncer no desenvolvimento e implementação da política de saúde. O planejamento em saúde se torna possível com a identificação dos principais problemas de saúde, definição de prioridades nos programas preventivos e curativos, e avaliação dos objetivos atingidos. Assim, conforme a OMS, o papel dos programas de vigilância do câncer é fornecer informações de forma contínua para avaliar o impacto do câncer e sua provável evolução futura; oferecer uma base para a pesquisa sobre causas e prevenção; fornecer informação sobre prevalência e tendências; e monitorar os efeitos da detecção/rastreamento precoce, tratamento e cuidados paliativos (WHO, 2002; PARKIN, 2008).

2.1.3. Fonte de informação, codificação e comparabilidade das informações dos RCBP

Os RCBP utilizam múltiplas fontes de informação sobre os casos de câncer na população-alvo, o que facilita a identificação do maior número possível de casos diagnosticados entre os moradores da área do registro. As fontes de informação normalmente são agrupadas em três grandes categorias: hospitais; laboratórios; e certidões de óbito. E para evitar a duplicidade de informações dos mesmos casos identificados em fontes diferentes, os

registros apresentam recursos embutidos nos *softwares* que permitem a identificação desses casos (BRAY *et al.*, 2015).

Os registros de câncer em todo o mundo também apresentam variáveis que requerem codificação padrão de caráter internacional, com o intuito de facilitar as análises e permitir a comparabilidade entre as informações. Diante disso, estão disponíveis esquemas padrão de codificação internacional que devem ser utilizados pelos registros para codificação das variáveis. Entre as diversas variáveis utilizadas nos registros, as referentes ao tumor (por exemplo, localização primária, histologia, comportamento, base do diagnóstico) são consideradas as mais importantes para codificação internacional das informações. Os RCBP utilizam como padrão a CID-O, e a Classificação de Tumores Malignos (TNM) para codificação e estadiamento das neoplasias, respectivamente (BRAY *et al.*, 2015).

A CID-O vem sendo utilizada há mais de 35 anos como ferramenta padrão para codificação de diagnósticos de neoplasias em registros de câncer, e atualmente está na terceira edição (CID-O3) (FRITZ *et al.*, 2013; OMS, 2013). A CID-O é uma classificação multiaxial do sítio (topografia), morfologia (aparência microscópica do tumor), comportamento (se o tumor é maligno, benigno ou *in situ*) e graduação (extensão da diferenciação) das neoplasias. Além de fornecer códigos padrão para a base do diagnóstico. O código topográfico descreve o local de origem da neoplasia, e usa as mesmas categorias de três e quatro caracteres que na seção de neoplasia do Capítulo II da Classificação Estatística Internacional de Doenças e Problemas Relacionados à Saúde, 10ª Revisão (CID-10). Em contraste com a CID-O, a CID-10 inclui topografia para sítios de tumores hematopoiéticos e reticuloendoteliais (bem como outros cânceres que, na CID-O, são definidos por histologia, como sarcoma de Kaposi, melanoma e sarcomas de tecidos moles e osso) (OMS, 1997; BRAY *et al.*, 2015).

No eixo da morfologia, desde as edições anteriores da CID-O até a mais recente (CID-O3), há um esforço especial para usar a nomenclatura publicada na série da Classificação Internacional de Tumores da OMS (*WHO Blue Books*). Esta série abrange todos os principais tipos de câncer e inclui os códigos morfológicos da CID-O para cada neoplasia. E consta com novos termos morfológicos, códigos, sinônimos, termos relacionados, e código de comportamento, por exemplo, a anemia refratária e outras síndromes mielodisplásicas que em edições anteriores eram consideradas benignas, na recente edição são consideradas malignas,

com mudança de código de comportamento 1 para 3 (FRITZ *et al.*, 2013; OMS, 2013; BRAY *et al.*, 2015; SWERDLOW *et al.*, 2017).

Os RCBP em países de renda média e baixa, enfrentam alguns problemas que podem impedir o cumprimento dos padrões internacionais e comprometer a comparabilidade das estatísticas geradas por populações. Por exemplo, a falta de cobertura dos laboratórios de patologia, ou dificuldade de acesso ao diagnóstico, reduzirá o percentual de casos verificados morfológicamente (BRAY *et al.*, 2015).

2.1.4. O papel dos registros de câncer nas pesquisas

Os registros de câncer foram projetados originalmente para calcular as taxas de incidência, de modo a permitir a comparação entre os diferentes grupos populacionais e o risco de desenvolver o câncer. Embora esse ainda seja seu principal papel, os registros se desenvolveram com o tempo e expandiram sua função, determinando o impacto e a variação geográfica do câncer e, assim, auxiliando na compreensão de suas causas, através de estudos etiológicos e formulação de hipóteses, análises de sobrevivência populacional e avaliações da qualidade do diagnóstico e tratamento. Muitos registros são vinculados a um instituto de pesquisa ou atuam como um programa de vigilância do câncer tendo participação primordial em estudos epidemiológicos sobre o câncer incluindo estudos descritivos, de causa, prevenção, eficácia e sobrevida (ARMSTRONG, 1992; PARKIN, 2008; BRAY *et al.*, 2015).

Estudos descritivos usam informações disponíveis nos registros de câncer para examinar como as taxas de incidência variam de acordo com variáveis demográficas (obtidas a partir de informações censitárias, local de residência e nascimento, etnia, *status* social). Classicamente, os estudos descritivos são considerados “geradores de hipóteses” por fornecer indícios sobre a etiologia da doença, baseadas no paradigma clássico agente-hospedeiro-ambiente. Variações nas taxas de câncer entre as populações, o tempo e o local levam a hipóteses sobre as causas do câncer, bem como a definição de grupos de alto risco para o desenvolvimento da doença e para fins de prevenção (PARKIN, 2008; SZKLO; NIETO, 2014).

Em estudos epidemiológicos de causa, os RCBP atuam como fonte para análises de incidência em pesquisas com desenho ecológico. Em teoria, por incluir todos os casos de câncer na população, um registro de câncer fornece uma fonte imparcial de casos para estudos de caso-controle. No entanto, têm sido utilizados para acompanhar grupos específicos de indivíduos (por exemplo, coortes) para detectar a ocorrência de novos casos de câncer (PARKIN, 2008). Recentes desenvolvimentos em pesquisas com RCBP incluem vínculos dos registros com bancos de dados clínicos e repositórios de amostras biológicas. Embora essas conquistas estejam se tornando prática padrão nos registros de países desenvolvidos, ainda há muito trabalho para garantir um desenvolvimento semelhante em países de renda média e baixa (BRAY *et al.*, 2015).

Os registros de câncer também podem fornecer uma amostra populacional adequada para estudos mais detalhados e imparciais sobre o tratamento do câncer, baseado na revisão de prontuários médicos. Resultados de estudos populacionais têm sido utilizados para investigar se o desenvolvimento de serviços, como especialização e atendimento multidisciplinar, contribuem com melhores resultados para os pacientes (BREWSTER; COEBERGH; STORM, 2005). Bem como, para avaliar a eficácia de diferentes intervenções na mudança de comportamento (por exemplo, exposições pessoais, uso de serviços para diagnóstico e rastreamento precoce) e aspectos da sobrevivência (BREWSTER; COEBERGH; STORM, 2005; PARKIN, 2008).

2.1.5. Registro de Câncer de Base Populacional no Brasil

No Brasil, a vigilância sobre a ocorrência de câncer na população tem como um de seus pilares os RCBP. O Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva (INCA), por meio da Coordenação de Prevenção e Vigilância (Conprev), e a SVS, pela Coordenação Geral de Vigilância de Agravos e Doenças Não Transmissíveis (CGDANT), apoiam e incentivam o aprimoramento dos registros de câncer no Brasil, com atividades voltadas para a formação de registradores, produção de material didático específico, desenvolvimento de facilidades operacionais, intercâmbio técnico-científico nacional e internacional, assim como a publicação e divulgação das informações produzidas (INCA, 2010).

Atualmente, existem no país 32 RCBP em atividade, sendo que 27 com pelo menos 1 ano de informação consolidada (19 localizados nas capitais, 1 no Distrito Federal e 7 em outros municípios). Os 27 RCBP com informação consolidada estão distribuídos da seguinte forma: Região Norte: Belém (Pará), Manaus (Amazonas), Palmas (Tocantins) e Roraima; Região Nordeste: Aracaju (Sergipe), Fortaleza (Ceará), João Pessoa (Paraíba), Natal (Rio Grande do Norte), Recife (Pernambuco), Salvador (Bahia), Teresina (Piauí); Região Centro-oeste: Campo Grande (Mato Grosso do Sul), Cuiabá (Mato Grosso), Goiânia (Goiás) e Distrito Federal; Região Sudeste: Angra dos Reis, Barretos, Campinas, Jaú, Santos e São Paulo (São Paulo), Vitória (Espírito Santo), Belo Horizonte e Poços de Caldas (Minas Gerais); e Região Sul: Porto Alegre, Curitiba (Paraná) e Florianópolis (Santa Catarina). Esses registros representam uma importante fonte de informações sobre a incidência do câncer no Brasil, correspondendo a cerca de 40 milhões de habitantes (21% da população brasileira). Essas informações permitem comparar a magnitude da doença entre as diferentes regiões brasileiras e outros países (INCA, 2012).

Estes registros têm como principais fontes notificadoras, hospitais de câncer, especializados e gerais (públicos ou privados), laboratórios de anatomia patológica, serviços de quimioterapia e radioterapia. Alguns incluem ainda serviços de hematologia, serviços de necropsia, asilos, clínicas dermatológicas, clínicas médicas, bem como informações obtidas dos sistemas de informação em saúde: Sistema de Informações sobre Mortalidade (SIM), Programa Viva Mulher (SISCOLO), Autorização de Procedimentos de Alta Complexidade em Oncologia (APAC-Onco) e Autorização de Internação Hospitalar (AIH) (INCA, 2012; INCA, 2015).

Ressalta-se que todos os casos com diagnóstico de câncer confirmado do RCBP são obtidos de forma ativa. São incluídos no banco de dados dos RCBP, os tumores de localização primária malignos, *in situ* ou invasores; os de localização secundária ou metastáticos e malignos de localização incerta (primária ou secundária). Os casos identificados pela declaração de óbito são confrontados com os arquivos do registro e, no caso de não constarem no banco, os registradores são orientados a retornar às fontes notificadoras na busca dos prontuários médicos destes pacientes. Os casos que não forem encontrados após essa busca devem ser incluídos no banco como casos resgatados Somente pela Declaração de Óbito (SDO) (INCA, 2012).

Desde 1986, os RCBP brasileiros têm à sua disposição um sistema informatizado desenvolvido pelo INCA, denominado Sistema Informatizado para Registros de Câncer de Base Populacional (SisBasepop), que possibilita e garante a padronização no processamento das informações coletadas de acordo com as normas técnico-operacionais preconizadas pelo MS. Esse sistema foi desenvolvido a partir do instrumento de coleta de dados definido por consenso entre especialistas, tendo como referência as recomendações da IARC e a experiência do programa de *Surveillance Epidemiology and End Results* (SEER) do *National Health Institute* (NIH) dos Estados Unidos. Dentre várias potencialidades, o sistema permite a emissão de relatórios padronizados sobre a incidência do câncer, com número absoluto, taxas brutas e ajustadas, por topografia do tumor primário, idade e sexo. O SisBasepop permite também a importação de base de dados de outros sistemas do SUS, particularmente as do SIM (INFORMES TÉCNICOS INSTITUCIONAIS, 2007). O sistema importa ainda a base de dados dos Registros Hospitalares de Câncer (RHC) pelo sistema Integrador RHC.

2.2. SISTEMA DE INFORMAÇÕES SOBRE MORTALIDADE

2.2.1. Definição e relevância dos registros de mortalidade

Os registros de mortalidade são ferramentas para a obtenção regular das informações de mortalidade nos países. Esses registros fornecem informações essenciais dos sistemas de vigilância da saúde pública e para o planejamento e avaliação de políticas públicas. As informações obtidas por esses registros permitem realizar análises de situação, planejamento e avaliação das ações e programas na área, através de: produção de estatísticas de mortalidade; construção dos principais indicadores de saúde; análises estatísticas, epidemiológicas e sócio-demográficas (DATASUS, 2018; PERALTA *et al.*, 2019). No entanto, ainda existem grandes desigualdades na integridade e qualidade dos registros de mortalidade entre e dentro dos países (PERALTA *et al.*, 2019).

2.2.2. Sistema de informação de mortalidade no Brasil

O Sistema de Informações sobre Mortalidade (SIM) foi desenvolvido e implantado no Brasil pelo MS em 1975 e informatizado em 1979, com o objetivo de compilar as informações de óbitos ocorridos no território nacional. O SIM subsidia as diversas esferas de gestão na saúde pública, com abrangência nacional e detalhamento no nível estadual e municipal. Este sistema é resultado da unificação de mais de quarenta modelos de instrumentos utilizados ao longo dos anos para coletar informações sobre mortalidade no país, o que possibilita análises de tendência da mortalidade do câncer em diversas cidades do Brasil. Ressalta-se que o SIM possui variáveis quantitativas e qualitativas que permitem, a partir da causa do óbito, realizar análises de situação, planejamento e avaliação das ações, programas na área, construção de indicadores demográficos e de saúde da população e processar análises epidemiológicas que contribuam para a eficiência na gestão da saúde pública (FRIAS *et al.*, 1981; CARVALHO, 1997; DATASUS/SIM, 2018).

Desde o ano 2000 tem se relatado melhoria na qualidade das informações das estatísticas vitais no Brasil, e está relacionado ao entendimento de que as estatísticas vitais, compiladas por sistemas de registro contínuo, são cruciais para monitorar os resultados dos

programas de saúde. A busca proativa de eventos vitais tem ganhado relevância e se tornou um instrumento importante para estimar fatores de correção das estatísticas vitais. Além disso, a busca por eventos não reportados a fontes oficiais tornou-se parte da rotina em alguns municípios, contribuindo para a melhoria da qualidade das informações (ALMEIDA; SZWARCOWALD, 2017).

Os formulários da declaração de óbito passaram por um processo de mudança discutido e aprovado no Comitê Técnico Assessor – CTA - do SIM no período de 2007 a 2009. E desde a consolidação das informações de mortalidade em 2011 foi observado uma queda importante das causas mal definida de óbito e das causas de óbito com intenção indeterminada, que são importantes na avaliação de qualidade do SIM como um todo e da identificação de causas externas, respectivamente. Além disso, desde esse período no Brasil houve um consistente avanço da cobertura do SIM, com 96,1% em 2011 (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2011).

2.2.2.1. Codificação e classificação das informações de mortalidade

Desde sua criação, as informações contidas nas declarações de óbito passaram a ser codificadas, tabuladas e divulgadas em anuários estatísticos do MS, de acordo com a Nona Edição da Classificação Internacional de Doenças (CID-9) (WHO, 1976). E a partir de 1996, passou-se a utilizar a tradução da CID-10 em língua portuguesa (OMS, 1997) para classificar as informações sobre mortalidade.

2.3. MALIGNIDADES MIELOIDES (MM)

2.3.1. Definição

As MM, incluindo as LMA, Neoplasias Mieloproliferativas (NMP), Síndromes Mielodisplásica (SMD), compreendem um grupo heterogêneo de doenças malignas resultante da proliferação clonal de células imaturas do sistema hematopoético, denominadas de blastos. Em lugar de sofrer proliferação e diferenciação normais, a célula afetada dá origem a células incapazes de se diferenciar e que continuam a proliferar de modo descontrolado acumulando-se na medula óssea (MO), sangue periférico (SP) e ocasionalmente infiltrando outros tecidos (OLIVEIRA; POLI NETO, 2004; BUCCHERI; LORENZI, 2006).

O desenvolvimento das MM geralmente está associado a uma série de alterações genéticas recorrentes, ao invés de um único evento no precursor hematopoiético em fase inicial de maturação (GREAVES; WIEMELS, 2003). Os eventos genéticos que contribuem para a transformação maligna incluem a expressão inapropriada de oncogenes e perda da função de genes supressores tumorais. Ambos, decorrentes de translocações cromossômicas somáticas, que são originadas de fusões gênicas nas quais parte dos cromossomos se ligam produzindo estruturas funcionalmente anômalas, alterações no número de cromossomos e deleções gênicas ou troca de um único nucleotídeo do gene (GREAVES; WIEMELS, 2003; GREAVES, 2005).

O diagnóstico das doenças hematológicas malignas tornou-se cada vez mais preciso com morfologia suplementada por imunologia, citogenética e marcadores moleculares de doenças. Recentemente, o sofisticado perfil de expressão de genes permitiu a definição de subtipos com prognóstico favorável e desfavorável. Todos esses métodos demonstram que a leucemia infantil não é uma doença única e homogênea e que tanto as leucemias de linhagem linfóide e mieloide possuem subtipos definíveis com suas próprias características e etiologias potencialmente diferentes (KERSEY, 1997; HASLE *et al.*, 2003; PUI; RELLING; DOWNING, 2004).

2.3.2. Epidemiologia das MM com ênfase na LMA

2.3.2.1. Incidência das MM

As leucemias representam 17% de todos os cânceres ocorridos em crianças, adolescentes e adultos jovens (cAAJ) no mundo. Conforme a mais recente estimativa do GLOBOCAN (2018), as leucemias de forma geral apresentaram taxa de incidência ajustada por idade de 28 casos por milhão, sendo 31 por milhão para o sexo masculino e 24 por milhão para o sexo feminino. Maiores taxas foram observadas na América do Norte (Canadá e Estados Unidos da América) com 44 casos por milhão, seguido da América Latina e Caribe (38 por milhão), Europa e Oceania (36 por milhão), Ásia (31 por milhão), e África (13 por milhão) (FERLAY *et al.*, 2018).

Especificamente para a LMA em crianças, estudos com informações dos RCBP em todo o mundo, tem relatado taxas de incidência ajustadas que variam de 7 a 20 casos por milhão. Nos Estados Unidos (EUA), Dores *et al.* relataram taxas para LMA de 19,9 por milhão em lactentes, 9,9 por milhão em crianças com idade entre 1 e 4 anos, e 7,3 por milhão entre 5 e 19 anos (DORES *et al.*, 2012). Na Europa, Visser *et al.*, relataram taxas para LMA de 7,0 por milhão em crianças (0-14 anos), e 8,0 por milhão em adolescentes e adultos jovens (15-24 anos) (VISSER *et al.*, 2012). Na Inglaterra e Japão, Nakata *et al.*, relataram taxas de 7,4, e 10,9 por milhão em crianças com idade entre 0 e 14, respectivamente (NAKATA *et al.*, 2017). No Brasil, Reis *et al.*, relataram taxa de 10,4 por milhão em crianças com idade entre 0 e 14 anos (REIS *et al.*, 2011). E o INCA, em sua mais recente publicação, relatou taxas de 6,70 por milhão em crianças com idade entre 0 e 14 anos, e 6,05 por milhão em adolescentes e adultos jovens com idade entre 15 e 29 anos (INCA, 2016).

2.3.2.2. Etiologia e fatores de risco das MM

As associações causais para a leucemia infantil ainda não estão bem estabelecidas. Estudos sugerem, que as leucemias agudas pediátricas têm origem na vida intra-uterina e exposições a substâncias cancerígenas durante o período gestacional podem ser prejudiciais para o desenvolvimento fetal e contribuem para a leucemogênese, visto que o DNA fetal é mais sensível a agentes danosos principalmente durante o início da gestação (MCNALLY;

PARTER, 2006; EMERENCIANO; KOIFMAN; POMBO-DE-OLIVEIRA, 2007; WIEMELS, 2012). Dentre os fatores ambientais investigados como potenciais moduladores de risco tem-se a exposição parental a agentes genotóxicos como pesticidas e produtos químicos domésticos (BELSON; KINGSLEY; HOLMES, 2007; STILLER, 2007; LINABERY, ROSS, 2008; PUUMALA *et al.*, 2013).

Em relação a LMA, poucos fatores de risco foram determinados de forma conclusiva, e pode estar relacionado ao pequeno número de amostras nos estudos, bem como ao agrupamento inadequado de LMA com LLA. Além disso, a associação de risco específica para a LMA tem sido pouco explorada. Dentre os fatores de risco relatados na literatura destacam-se: os fatores genéticos; fatores parentais incluindo consumo de álcool, tabaco e exposições à pesticida e benzeno; exposições à irradiação ionizante; e fatores da criança como peso ao nascimento e amamentação (PUUMALA *et al.*, 2013):

Fatores genéticos:

O mais comum fator genético para o desenvolvimento da LMA é a trissomia 21. Crianças com síndrome de Down (SD) têm risco elevado entre 10 a 20 vezes para desenvolver leucemia linfóide aguda (LLA) ou LMA (LANGE, 2000; HASLE, 2001). Em particular, a leucemia megacarioblástica aguda (LMA-M7), rara na população pediátrica geral, apresenta risco aumentado de 500 vezes nessa população (ZIPURSKY *et al.*, 1994; LANGE *et al.*, 1998). Além disso, essas crianças têm risco aumentado para desenvolver síndrome mielodisplásica (SMD) e mielopoese anormal transitória (TAM), ambas consideradas como condições pré-leucêmicas (ZIPURSKY *et al.*, 1994; HASLE; KERNDRUP; JACOBSEN, 1995; VYAS; ROBERTS, 2006).

Fatores parentais e perinatais:

Idade: A idade parental têm sido alvo de estudos para identificar fatores associados ao risco de desenvolver leucemia aguda na infância. E os estudos apesar de apresentarem uma classificação divergente e uso de variáveis contínuas na correlação da idade, sustentam um risco aumentado com a idade materna superior a 35 anos e LMA. Marcotte *et al.*, relataram que lactentes com idade materna ≥ 40 anos tiveram um risco aumentado de desenvolver LMA

(OR = 4,80; IC 95%: 1,80-12,76) (MARCOTTE *et al.*, 2017). Johnson *et al.*, ao realizarem um estudo de caso-controle com informações dos RCBP de Nova York, Washington, Minnesota, Texas e Califórnia, relataram risco de LMA, em crianças com idade entre 0-14 anos, em relação ao aumento de 5 anos na idade materna no momento do nascimento da criança (OR = 1,08; IC 95%: 1,01-1,16) (JOHNSON *et al.*, 2009). Puumala *et al.*, relataram um efeito significativo da idade materna em crianças com SD para mulheres com idade de ≥ 35 anos em comparação com mulheres com idade < 30 anos (OR = 2,63; IC 95%: 1,26-5,49) (PUUMALA *et al.*, 2007).

Perda fetal prévia: História de perda fetal, incluindo aborto espontâneo e natimorto, tem sido inconsistentemente associada à leucemia na infância. Yeazel *et al.*, relataram que pacientes diagnosticados com LMA antes dos 2 anos de idade apresentaram risco aumentado de 5 e 12 vezes associado à perda fetal prévia e 2 ou mais perdas fetais anteriores, respectivamente (YEAZEL *et al.*, 1995). Podvin *et al.*, encontraram associação apenas com 2 ou mais perda fetal precoce *versus* nenhuma perda em mulheres com < 20 semanas de gestação (OR = 2,3; IC 95%: 1,0-5,2) (PODVIN *et al.*, 2006). Recentemente, uma análise que combinou resultados de 32 estudos caso-controle, com 3.042 casos e 32.997 controles, não encontrou associação positiva para LMA e perda fetal prévia (OR = 1,13; IC95%: 0,91-1,41) (KARALEXI, *et al.* 2017).

Ordem de nascimento: Evidências sugerem que há um aumento do risco de LMA na infância com o aumento da ordem de nascimento, embora isso possa estar relacionado em parte ao efeito da idade materna e frequência de infecções e exposições hormonais no útero. Para LMA, estudos têm detectado associação positiva ou nenhuma associação com a ordem de nascimento. Westergaard *et al.*, ao analisarem uma coorte de 114 casos de LMA observaram que crianças nascidas após o primeiro irmão tiveram um aumento no risco de desenvolver LMA quando comparadas com as primogênicas (RR = 1,53; IC 95%: 1,01-2,32) (WESTERGAARD *et al.*, 1997). Behren *et al.*, ao analisarem a ordem do nascimento em 842 casos de LMA, observaram que houve um aumento no risco com o aumento da ordem de nascimento, porém seus resultados não foram significativos (BEHREN *et al.*, 2011).

Exposição parentais (antes e durante a gestação):

Tabaco: A associação entre a exposição ao tabaco em LMA está bem estabelecida em adultos, mas não em crianças. Os resultados de estudos de caso-controle, análises em *pool* e meta-análises suportam uma associação positiva para exposição materna ao álcool e tabaco durante a gestação e LMA infantil. Metayer *et al.*, ao analisaram 12 estudos de caso-controle do *Childhood Leukemia International Consortium* (CLIC), que incluiu 1.330 casos de LMA com idade <15 anos e 13.169 controles, relataram associação entre tabagismo paterno e LMA na infância (OR = 1,34; IC 95%: 1,11-1,62), e tabagismo materno (OR = 2,08; IC 95%: 1,20-3,61), porém limitado a crianças hispânicas. No geral, nesta análise foram observados riscos aumentados de 1,2 a 1,3 vezes para o tabagismo pré e pós-natal ($p < 0,05$), com maiores riscos relatados para fumantes pesados (METAYER *et al.*, 2016). Mucci, Granath, e Cnattingius, analisaram os RCBP da Suécia e não encontraram associação significativa em geral, mas encontraram um risco aumentado para mulheres que fumaram 10 ou mais cigarros por dia em comparação com não-fumantes (OR = 2,28; IC 95%: 1,05-4,94) (MUCCI; GRANATH; CNATTINGIUS, 2004).

Álcool: Latino-Martel *et al.*, ao analisaram 21 estudos de caso-controle relataram risco de 1,56 (IC 95%: 1,13-2,15) para LMA em mães que consumiram álcool durante a gestação. O risco para aumento de uma bebida por semana foi de 1,24 (IC 95%: 0,94-1,64). A associação do consumo de álcool durante a gestação com a LMA foi observada para cânceres diagnosticados na idade de 0 a 4 anos (OR, 2,68; IC95%: 1,85-3,89) (LATINO-MARTEL *et al.*, 2010).

Pesticida: A exposição ocupacional materna e paterna à pesticidas durante a gravidez ou próximo ao período de concepção tem sido sugerida para aumentar o risco de leucemia na prole. Buckley *et al.*, relataram risco de 3,8 (IC 95%: 1,5-9,7; $p = 0,004$) e 11,4 (IC 95%: 1,5-88,7, $p = 0,003$) para exposição parental ocupacional prologada (>1000 dias) em crianças com idade <18 anos e <5 anos, respectivamente (BUCKLEY *et al.*, 1989). Alexander *et al.*, relataram risco para LMA em crianças com idade <18 meses para exposição materna doméstica e ocupacional a qualquer tipo de pesticida (OR = 5,08; IC 95%: 1,84-14,4), além disso seus resultados sugerem que exposições químicas específicas durante gravidez podem causar fusões do gene *MLL* (*Mixed lineage leukaemias*), e aumentam o risco para LMA no

feto (OR = 4,96; IC 95%: 1,71–14,43, $p=0,003$) (ALEXANDER *et al.*, 2001). Para a exposição paterna não foram relatados associação de risco para LMA nos estudos (WEN *et al.*, 2000; PEARCE *et al.*, 2006; KEEGAN *et al.*, 2012; BAILEY *et al.*, 2014). No Brasil, Ferreira *et al.*, analisaram as associações com uso de pesticidas durante a gestação e leucemia aguda (LA) na infância, e observaram associação positiva com uso de pesticidas durante a gestação para LMA (OR = 5,01; IC 95%: 1,97-12,7) em crianças de 0-11 meses de idade. Além disso, observaram estimativas de risco mais elevadas para exposição materna à permetrina (composto sintético utilizado em inseticidas, repelentes e acaricidas) (OR = 7,28; IC 95%: 2,60-20,38) e, pesticida relacionada às atividades agrícolas (OR = 7,56; IC 95%: 1,83-31,23) (FERREIRA *et al.*, 2013).

Benzeno: A exposição ao benzeno é causalmente relacionada à LMA na infância, porém os estudos não têm encontrado um padrão consistente de aumento do risco (SHU *et al.*, 1988; SCÉLO *et al.*, 2009; SPYCHER *et al.*, 2017). As evidências de associação com o benzeno têm sido provavelmente misturadas devido à heterogeneidade de fontes e medição da exposição. Fontes de benzeno incluem fumaça de cigarro, exaustão de carro, emissões industriais, bem como de materiais de construção, tintas e adesivos (PUUMALA *et al.*, 2013). Entre os estudos que encontraram alguma associação à exposição parental à fontes de benzeno, Buckley *et al.*, relataram risco de 2,4 (IC 95%: 1,3–4,1; $p=0,002$) para mais de 1.000 dias de exposição *versus* nenhum para exposição parental direta a produtos petrolíferos e risco de 2,0 para exposição à solventes (IC 95%: 1,2-3,8; $p=0,003$), a relação foi semelhante nos períodos de tempo antes e durante a gravidez, mas foi reduzida para exposições após o período gestacional (BUCKLEY *et al.*, 1989). Scelo *et al.*, avaliaram se exposição a solventes de tintas e produtos à base de petróleo em casa antes do nascimento e na primeira infância influenciou o risco de leucemia em crianças. E relataram um risco aumentado para LMA para exposição à solvente (OR = 2,54; IC 95%: 1,19-5,42), mas não com exposição à tinta (OR = 0,64; IC 95%: 0,32–1,25) (SCÉLO *et al.*, 2009). Magnani *et al.*, observaram um risco aumentado para não-LLA para exposição à poluentes de ar por tráfego veicular. Em particular, o risco foi associado ao relato de proximidade da casa aos semáforos e à passagem de caminhões (OR = 6,35; IC 95%: 2,59-15,6) (MAGNANI *et al.*, 2016). Recentemente, Linet *et al.* ao avaliaram a exposição ao benzeno observaram aumento no risco para SMD/LMA para a primeira exposição (dentro da janela de tempo de 2 a <10 anos) antes dos 30 anos, com risco de 1,12 (IC 95%: 0,27-4,29), 5,58 (IC 95%: 1,65-19,68) e 4,50 (IC 95%:

1,22-16,68) para exposições cumulativas de mais de 0 a <40, 40 a <100 e pelo menos 100 partes por milhão/ano, respectivamente, em comparação com nenhuma exposição (LINET *et al.*, 2018). No Brasil, Couto *et al.* observou relação positiva para LMA em crianças com idade <2 anos, cujas mães utilizaram produtos cosméticos como alisantes de cabelo durante a amamentação (OR ajustada = 2,43; IC 95%: 1,13-5,22) (COUTO *et al.*, 2013).

Radiação ionizante: É bem estabelecido na literatura que a radiação ionizante intra-útero causa de leucemia infantil, incluindo LMA (DOLL; WAKEFORD, 1997; PUUMALA *et al.*, 2013). Essa observação levou à diminuição do uso de radiografias em mulheres grávidas e, combinada com a menor dose recebida atualmente, não contribui de forma substancial para o desenvolvimento dessa doença. No entanto, em estudos de caso-controle, embora nenhum resultado significativo tenha sido observado, as estimativas de risco foram maiores que um (OR = 1,8; IC 95%: 0,9-3,3) (ROMAN; ANSELL; BULL, 1997; ROMAN *et al.*, 2005).

Fatores da criança:

Peso ao nascimento: estudos sugerem aumento do risco de LMA na infância em crianças com baixo e alto peso ao nascimento. Hjalgrim *et al.*, relataram em sua meta-análise um risco aumentado, porém não significativo para peso ao nascimento de 4.000g *versus* <4.000g (OR = 1,3; IC 95%: 0,7-2,2). Os autores atribuem esse resultado como impreciso devido a pequenos números de casos e observações para LMA (HJALGRIM *et al.*, 2003). Johnson *et al.*, relataram risco de 2,65 (IC 95%: 1,27-5,49) para LMA para peso ao nascimento entre 3.799-4.309g (JOHNSON *et al.*, 2009). Caughey e Michels, relataram risco de 1,40 (IC 95%: 1,11-1,76) para alto peso ao nascimento *versus* peso normal e risco de 1,50 para baixo peso (IC 95%: 1,05-2,13) (CAUGHEY; MICHELS, 2009). No Brasil, um estudo de caso-controle comparou a distribuição do peso ao nascer entre 201 casos de leucemia infantil, no período de 1999 a 2005. Para LMA, não foram observados associação positiva com o peso e risco de desenvolver leucemia. Em comparação com a população em geral, os casos com peso ao nascer entre 3000-3999g apresentaram risco de 1,48 (IC 95%: 0,64–3,28). Ao realizarem a análise usando controles hospitalares, o risco para 3000-3999g foi de 2,80 (IC 95%: 1,08–7,36), e 1,23 (IC 95%: 0,98–1,55) após o ajuste para fatores de confusão como

sexo, renda, idade materna, pesticida e exposição hormonal durante a gravidez (KOIFMAN; POMBO-DE-OLIVEIRA, 2008).

Amamentação: Estimativas combinadas sugerem que à amamentação a longo prazo (> 6 meses) reduz em 12% o risco de não-LLA (MARTIN *et al.*, 2005). Uma meta-análise combinando informações de oito estudos mostrou que amamentação por aleitamento materno a longo prazo teve um efeito protetor sobre o desenvolvimento de LMA infantil (OR = 0,85; IC 95%: 0,73-0,98), enquanto a amamentação de curta duração (\leq 6 meses) também teve um efeito protetor, porém não atingiu significância estatística (OR = 0,90; IC 95%: 0,80-1,02) (KWAN *et al.*, 2004). Recentemente outra meta-análise combinando informações de seis estudos, com total de 854 casos e 9542 controles, não observaram associação entre a amamentação por seis meses e o risco de LMA (OR = 0,74; IC 95%: 0,48-1,14) (AMITAY; KEINAN-BOKER, 2015).

2.3.3. Classificação e diagnóstico das MM

As malignidades hematológicas são classificadas com base em aspectos morfológicos, perfis de imunofenotipagem, e alterações citogenéticas associados as características clínicas (VARDIMAN *et al.*, 2009; ARBER *et al.*, 2016). A classificação mais recente para as neoplasias mieloides e leucemia aguda recomendada pela OMS incluiu os recentes avanços em citogenética e genética molecular para malignidades hematológicas com o objetivo de determinar os fatores preditivos de sobrevida. Nesta classificação, as neoplasias mieloides foram agrupadas em nove categorias: Neoplasias Mieloproliferativas (NMP), Neoplasias mieloides/linfoides com eosinofilia e rearranjo de *PDGFRA*, *PDGFRB* ou *FGFR1* ou com *PCMI-JAK2*, Mielodisplasia/Neoplasia Mieloproliferativa (MDS/NMP), Síndrome Mielodisplásica (SMD), LMA e neoplasias relacionadas, Neoplasia de células dendríticas-plasmocitoides blásticas, Leucemias agudas de linhagem ambígua, Leucemia/Linfoma linfoblástica B e Leucemia/Linfoma linfoblástico T (ARBER *et al.*, 2016).

2.3.3.1. Leucemia Mieloide Aguda (LMA)

A LMA é uma doença caracterizada pela proliferação clonal de precursores mieloides indiferenciados, resultando no comprometimento da hematopoese normal e insuficiência da

MO (HOFFBRAND; MOSS, 2013). Devido sua característica heterogênea, existem muitas considerações acerca da patogênese, manifestações clínicas, diagnóstico, tratamento e prognóstico das LMAs (SILVA *et al.* 2006). Desde 1990, estudos tem demonstrado recomendações para o diagnóstico, resultado e padronização dos critérios de resposta para LMA (CHESON *et al.*, 1990; CHESON *et al.*, 2003).

O diagnóstico inicial de LMA é realizado baseado nas características morfológicas descritas pelo Grupo Cooperativo Franco-Americano-Britânico (FAB) (BENNETT *et al.*,1985) e OMS (ARBER *et al.*, 2016; SWERDLOW *et al.*, 2017). Atualmente o diagnóstico integrado recomendado pela OMS inclui os aspectos morfológicos, citoquímicos, imunofenotipagem e citogenética-molecular. Como parâmetro de diferenciação com outras MM e seguindo a classificação FAB, a LMA é caracterizada como entidade que possui $\geq 30\%$ blastos na MO (BENNETT *et al.*,1985). Atualmente a classificação OMS considera o ponto de corte para a classificação de LMA, a presença de 20% de blastos, ao invés de 30% (VARDIMAN *et al.*, 2009; ARBER *et al.*, 2016).

A classificação morfológica pela FAB distingue a LMA em indiferenciada, LMA minimamente diferenciada, LA com diferenciação mieloide, leucemia promielocítica aguda (LPA), leucemia aguda com diferenciação mielomonocítica, monoblástica, eritroblástica ou megacariobástica (BENNETT *et al.*, 1991) (Quadro 2.1). A análise morfológica revela a porcentagem de blastos indiferenciados, granulados ou atípicos e a presença de estruturas intracelulares, como bastonetes de Auer e presença de mielodisplasia. As reações citoquímicas podem confirmar o comprometimento com a linhagem mieloide (pela marcação MPO-positiva) e a diferenciação monoblástica (pela marcação esterase não específica-positiva). Na presença de morfologia e citoquímica ambíguas, a técnica de imunofenotipagem permite a definição da linhagem comprometida (CREUTIZIG *et al.*, 2012).

Quadro 2.1. Classificação FAB (Franco-Americano-Britânico) para as LMA

M0: leucemia indiferenciada - MPO+ por método imunológico ou ultra-estrutural; CD13+ ou CD33+ ou CD11b+;
M1: leucemia mieloide aguda sem diferenciação - MPO+ em mais de 3% de blastos; blastos mais de 90% das células nucleadas da MO;
M2: leucemia mieloide aguda com diferenciação - Blastos entre 30 e 80% das células nucleadas da MO; componente monocítico < 20%
M3: leucemia promielocítica - Predomínio de promielócitos anormais;
M4: leucemia mielomonocítica - Blastos entre 30 e 80% das células nucleadas da MO; componente monocitário na MO entre 20 e 80%; >5000monócitos/mm ³ no SP;
M5: leucemia monocítica (M5a:leucemia monocítica sem diferenciação ou M5b:leucemia monocítica com diferenciação) - Componente monocítico >80% das células não eritróides;
M6: Eritroleucemia - Eritroblastos >50% das células nucleadas da MO Blastos >20% das células não eritróides;
M7: leucemia megacariocítica – CD41+/CD61+/CD42+ por imunofenotipagem.
Nota: MPO, Mieloperoxidase; CD, <i>Cluster of differentiation</i> (grupamentos de diferenciação); MO, Medula óssea; SP, Sangue periférico. Adaptado de BENNETT <i>et al.</i> , 1991.

A classificação da OMS, em sua mais recente revisão, agrupou as neoplasias mieloides, incluindo a LMA em seis principais categorias: LMA com anormalidades genéticas recorrentes, LMA com alterações relacionadas à mielodisplasia, neoplasias mieloides relacionadas à terapia, LMA não especificadas, sarcoma mieloide e proliferação mieloide relacionada com síndrome de Down (Quadro 2.2) (ARBER *et al.*, 2016; SWERDLOW *et al.*, 2017).

Quadro 2.2. Classificação OMS para as neoplasias mieloides e LMA

LMA com anormalidade genética recorrente <ul style="list-style-type: none">LMA com t(8;21)(q22;q22.1);<i>RUNX1-RUNX1T1</i>LMA com inv(16)(p13.1q22) ou t(16;16)(p13.1;q22);<i>CBFB-MYH11</i>LMA com <i>PML-RARA</i>LMA com t(9;11)(p21.3;q23.3);<i>MLLT3-KMT2A</i>LMA com t(6;9)(p23;q34.1);<i>DEK-NUP214</i>LMA com inv(3)(q21.3q26.2) ou t(3;3)(q21.3;q26.2); <i>GATA2, MECOM</i>LMA (megacarioblástica) com t(1;22)(p13.3;q13.3);<i>RBM15-MKLI</i>Entidade provisória: LMA <i>BCR-ABL1</i>LMA com <i>NPM1</i> mutadoLMA com mutações bialélicas de <i>CEBPA</i>Entidade provisória: LMA com <i>RUNX1</i> mutado
LMA com alterações relacionadas à mielodisplasia
Neoplasias mieloides relacionadas à terapia
LMA, não especificada <ul style="list-style-type: none">LMA com mínima diferenciaçãoLMA sem maturaçãoLMA com maturaçãoLeucemia mielomonocítica agudaLeucemia monoblástica / monocítica agudaLeucemia eritróide puraLeucemia megacarioblástica agudaLeucemia basofílica agudaPanmielose aguda com mielofibrose
Sarcoma mieloide
Proliferação mieloide relacionada a síndrome de Down <ul style="list-style-type: none">Mielopoese anormal transitória (TAM)Leucemia mieloide associada a síndrome de Down
Nota: T, translocação; inv, inversão. Adaptado de ARBER <i>et al.</i> , 2016; SWERDLOW <i>et al.</i> , 2017.

Alterações genéticas e classificação de risco

Estudos têm demonstrado que o espectro de mutações observados na LMA na infância é semelhante à de adultos, porém com diferenças na frequência para os casos infantis. Entre as alterações genéticas observadas na LMA, tem-se as mutações e fusões gênicas que alteram a função das proteínas envolvidas em várias vias (por exemplo, sinalização, regulação transcricional, modificação da cromatina e transporte núcleo-citoplasma (DOHNER; WEISDORF; BLOOMFIELD, 2015)).

As alterações genéticas são determinantes de resultado, e com isso são comumente usadas para estratificação de risco conforme apresentado no Quadro 2.3 (FAULK; GORE; COOPER, 2014; RUBNITZ, 2016). A estratificação da LMA em subgrupos tem por base a heterogeneidade da doença e pode prever o tratamento mais apropriado, uma vez que reflete diferenças diagnósticas, de patogênese e manifestações clínicas, sendo assim a análise de cariótipo permite a elaboração de protocolos terapêuticos direcionados para cada subtipo (VARDIMAN *et al.*, 2009; CREUTZIG *et al.* 2012; FAULK; GORE; COOPER, 2014).

Quadro 2.3. Estratificação de risco conforme alterações genéticas mais frequentes na LMA pediátrica

Anormalidades genéticas	Prognóstico
t(8;21)(q22;q22)/ <i>RUNX1-RUNX1T1</i>	Favorável
inv(16)(p13.1q22)/ <i>CBFB-MYH11</i>	Favorável
t(16;16)(p13.1;q22)/ <i>CBFB-MYH11</i>	Favorável
NPM1 mutado e sem <i>FLT3-ITD</i>	Favorável
Mutações bialélicas de <i>CEBPA</i>	Favorável
t(1;11)(q21;q23)/ <i>MLLT11-KMT2A</i>	Favorável
t(6;11)(q27;q23)/ <i>MLLT4-KMT2A</i>	Desfavorável
t(10;11)(p12;q23)/ <i>MLLT10-KMT2A</i>	Desfavorável
t(10;11)(p11.2;q23)/ <i>ABII-KMT2A</i>	Desfavorável
t(6;9)(p23;q34)/ <i>DEK-NUP214</i>	Desfavorável
t(8;16)(p11;p13)/ <i>KAT6A-CREBBP</i>	Desfavorável
t(16;21)(q24;q22)/ <i>RUNX1-CBFA2T3</i>	Desfavorável
t(5;11)(q35;p15.5)/ <i>NUP98-NSD1</i>	Desfavorável
inv(16)(p13.3q24.3)/ <i>CBFA2T3-GLIS2</i>	Desfavorável
t(11;15)(p15;q35)/ <i>NUP98-KDM5A</i>	Desfavorável
t(3;5)(q25;q34)/ <i>NPM1-MLF1 FLT3-ITD</i>	Desfavorável
Monossomia do cromossomo 7	Desfavorável
t(9;11)(p22;q23)/ <i>MLLT3-KMT2A</i>	Intermediário ou desconhecido
Outras fusões em <i>KMT2A</i>	Intermediário ou desconhecido
t(1;22)(p13;q13)/ <i>RBM15-MKL1</i>	Intermediário ou desconhecido

Nota: T, translocação; inv, inversão. Adaptado de RUBNITZ, 2016.

Aspectos clínicos

Os sinais e sintomas iniciais da leucemia são geralmente inespecíficos e resultam da redução da função normal da MO e da invasão de órgãos normais por blastos leucêmicos. A anemia está presente no diagnóstico na maioria dos pacientes e causa fadiga, mal-estar, palidez e cefaleia. A trombocitopenia pode ser observada em um terço dos pacientes, e apresenta-se como sangramento clinicamente evidente, em geral sob a forma de petéquias, equimoses e hemorragia de mucosa, como sangramento gengival e epistaxe. A neutropenia geralmente provoca infecções recorrentes, principalmente bacterianas, tendo a febre como sintoma mais comum. A infiltração em órgãos normais como fígado e baço podem ocorrer,

sendo mais frequente na LLA, bem como apresentação de linfonodomegalias. O comprometimento do sistema nervoso central (SNC) é incomum. Além disso, algumas manifestações clínicas são únicas nos subtipos específicos de leucemia. Na LMA podem ocorrer cloromas ou mieloblastomas em qualquer parte mole, e os pacientes com LPA comumente apresentam coagulação intravascular disseminada (CIVD) subclínica ou clinicamente evidente (CREUTIZIG *et al.*, 2012).

A suspeita clínica, em geral, é a primeira etapa na identificação do diagnóstico da LA infantil. Esta suspeita é embasada em características clínicas tais como: palidez, hepatomegalia, esplenomegalia, linfadenopatia, febre em consequência de infecções, faringite, petéquias, e outras manifestações hemorrágicas, dor óssea, hipertrofia gengival e infiltrações cutâneas (SILVA *et al.*, 2006). Na sequência, são realizados exames diagnósticos complementares que solidifiquem o diagnóstico ou descarte esta possibilidade. Creutzig *et al.* (2012) citam recomendações de exames para testes diagnósticos e procedimentos iniciais em pacientes pediátricos com LMA tais como: contagem de células sanguíneas, aspiração de MO, biopsia de MO, punção lombar, análise molecular, imunofenotipagem e citogenética. Além disso, podem ser necessários testes adicionais quando na presença de condições de alto-risco ou comorbidade. Diferente da abordagem em adultos, a investigação de SNC é necessária em crianças, pois tratamento específico é requerido em casos de envolvimento deste órgão. Entre os procedimentos recomenda-se a punção lombar, sendo postergado em indivíduos com risco de sangramento até a sua ausência (CREUTZIG *et al.*, 2012).

2.3.3.2. Leucemia Promielocítica Aguda (LPA)

A leucemia promielocítica aguda (LPA) é um subtipo de LMA caracterizada pela proliferação de promielócitos leucêmicos imaturos na MO e no SP com características clínicas e biológicas específicas. A LPA é uma doença rara, responsável por 5% a 10% das LMA no mundo, com uma incidência estimada de 0,1 por 100.000 habitantes (SANT *et al.*, 2010) nos países ocidentais. A característica genética principal dessa doença é a translocação recíproca balanceada t(15;17) (q22; q11-12), que leva à fusão do gene promielocítico (PML) com o gene do receptor de ácido retinóico α (RARA). A oncoproteína híbrida PML-RARA resultante é responsável pelo bloqueio da diferenciação de promielócitos leucêmicos sendo

capaz de induzir a leucemia (LALLEMAND-BREITENBACH *et al.*, 1999; WANG; CHEN *et al.*, 2008).

A apresentação clínica da LPA é frequentemente acompanhada por CIVD que pode causar hemorragias que ameaçam a vida (as mais graves ocorrem no cérebro e nos pulmões) e mais raramente trombose. LPA é considerada uma emergência médica devido alto risco de hemorragia e morte iminente. E por muitos anos, a LPA teve um prognóstico sombrio, com uma alta taxa de mortalidade precoce devido a hemorragia por coagulopatia (SANZ *et al.*, 2009). Entretanto com a introdução da terapia de diferenciação com o ácido all-trans retinóico (ATRA) em 1985 (HUANG *et al.*, 1988), o primeiro agente específico para o oncogene PML-RARA, combinado com a quimioterapia convencional e o subsequente advento do trióxido de arsênio (ATO) descoberto em 1992, a LPA foi transformada da forma mais rapidamente fatal para a forma mais frequentemente curável da LMA (SUN; MA; HU, 1992; ZHANG; WANG; HU, 1996; CHEN *et al.*, 1997; SHEN *et al.*, 1997; SANZ *et al.*, 2009).

Crianças com LPA têm um excelente prognóstico e devem ser tratadas em ensaios clínicos de grupos cooperativos específicos para este subtipo de LMA. Recomendações atuais para o tratamento da LPA na infância são semelhantes às de adultos (KLCO *et al.*, 2015). A adição do ATRA à quimioterapia baseada em antraciclinas, bem como a inclusão da quimioterapia de manutenção, são responsáveis pelas altas taxas de sobrevida de aproximadamente 90% para crianças e adolescentes com LPA (TESTI *et al.*, 2005; BALLY *et al.*, 2012). Esses avanços notáveis foram resultados de pesquisas biológicas e clínicas combinadas que forneceram um paradigma da terapia direcionada em todo o campo da oncologia.

2.3.3.3. Neoplasias Mieloproliferativas (NMP)

As neoplasias mieloproliferativas, anteriormente conhecidas como Doenças Mieloproliferativas Crônicas (DMC), compreendem uma variedade de doenças, incluindo a Leucemia Mieloide Crônica (LMC) (Quadro 2.4), que resultam de alterações genéticas e epigenéticas que perturbam processos-chave, como auto renovação, proliferação e diferenciação do sistema hematopoético (ARBER *et al.*, 2016; SWERDLOW *et al.*, 2017). As categorias de NMP não mudaram significativamente desde a quarta edição da classificação

em 2008 (VARDIMAN *et al.*, 2009), mas descobertas de novas mutações e melhor compreensão das características morfológicas de algumas entidades impactaram os critérios diagnósticos dessas doenças. A mastocitose por exemplo, fazia parte do subgrupo das NMP, no entanto, não é mais considerada devido às suas características clínicas e patológicas únicas, variando de doença cutânea indolente a doença sistêmica agressiva, e é agora uma categoria de doença separada na classificação (ARBER *et al.*, 2016; SWERDLOW *et al.*, 2017).

Quadro 2.4. Classificação da OMS para as Neoplasias Mieloproliferativas (NMP)

Leucemia Mieloide Crônica (LMC), <i>BCR-ABL1</i> ⁺
Leucemia Neutrófila Crônica (LNC)
Policitemia Vera (PV)
Mielofibrose primária (MFP) MFP, fase pré-fibrótica/inicial MFP, fase fibrótica
Trombocitopenia Essencial (TE)
Leucemia Eosinofílica Crônica, não especificada (LEC-NE)
Neoplasia Mieloproliferativa Inclassificável (NMI)
Adaptado de ARBER <i>et al.</i> , 2016; SWERDLOW <i>et al.</i> , 2017.

Leucemia Mieloide Crônica (LMC)

A LMC é uma neoplasia hematológica mieloproliferativa associada a uma translocação cromossômica que dá origem ao cromossomo Philadelphia (Ph) e ao gene de fusão *BCR-ABL*. É uma doença caracterizada por produção excessiva de células da série granulocítica, principalmente neutrófila, resultando em acentuada esplenomegalia e leucocitose, sendo comum também a ocorrência de basofilia e trombocitose. A LMC representa cerca de 2% de todas as leucemias em crianças com idade ≤ 15 anos e 9% em adolescentes (15-19 anos), com incidência anual de 1 e 2,2 casos por milhão nesses dois grupos etários, respectivamente (RIES *et al.*, 1999). Sua incidência aumenta com a idade, com mediana de idade ao diagnóstico de 55 anos, mas pode ocorrer em qualquer grupo etário, sendo menos comum (<10%) em pacientes mais jovens com idade inferior a 20 anos (SMITH *et al.*, 1999; CORTES, 2004).

Cerca de 95% dos casos de LMC estão associados a alteração cromossômica resultante da translocação recíproca e balanceada entre o gene *ABL* (*Abelson Murine Leukemia*) localizado no cromossomo 9, com o gene *BCR* (*breakpoint cluster region*) localizado no cromossomo 22, denominado como cromossomo Philadelphia [t(9;22)(q34;q11)]. O gene híbrido resultante, o *BCR-ABL*, codifica uma proteína de fusão anormal que contém atividade tirosina quinase (TK) continuamente ativada na região ABL, sendo responsável pelo desenvolvimento da leucemia (GEARY, 2000).

A LMC é caracterizada por uma leucocitose marcada e está frequentemente associada a trombocitose, por vezes com função plaquetária anormal. A aspiração ou biópsia da MO revela hiperplasia com maturação granulocítica relativamente normal e sem aumento significativo nos blastos leucêmicos. Embora a atividade da fosfatase alcalina leucocitária reduzida seja observada na LMC, este não é um achado específico. Além disso a LMC se caracteriza clinicamente por duas ou três fases: a primeira é a fase crônica, que pode ser seguida ou não pela fase acelerada e a segunda, a fase aguda ou crise blástica. Nestes estágios avançados, as células não se diferenciam e há predomínio de blastos (mieloides, linfoides ou indiferenciados). Na crise blástica, os pacientes, em geral, são sintomáticos, e apresentam-se com febre, dor óssea, sangramento e sudorese (O'DWYER *et al.*, 2002).

A fase crônica, dura aproximadamente 3 anos se não for tratada. Normalmente se apresenta com sintomas secundários à hiperleucocitose, como fraqueza, febre, sudorese noturna, dor óssea, dificuldade respiratória, priapismo, dor no quadrante superior esquerdo devido a esplenomegalia e, raramente, perda auditiva e distúrbios visuais. A Fase acelerada é caracterizada por esplenomegalia progressiva, trombocitopenia e aumento do percentual de blastos no SP e MO, juntamente com o acúmulo de anormalidades cariotípicas, além do cromossomo Ph. A Crise blástica é notável para a MO, com mais de 20% de blastos e um quadro clínico indistinguível da LA. Aproximadamente dois terços da crise blástica é mieloide, e o restante é linfoide, geralmente da linhagem B. Pacientes em crise blástica tentem a morrer em poucos meses (O'DWYER *et al.*, 2002).

Em relação ao tratamento, a compreensão da fisiopatologia da LMC facilitou o desenvolvimento de agentes direcionados como os inibidores de tirosina quinase (TKI) (imatinibe, dasatinibe e o nilotinibe), como uma droga terapêutica direcionada à inibição da

fusão quinase *BCR-ABL*. A introdução dos TKI há 15 anos revolucionou o tratamento de pacientes com LMC, tanto para crianças quanto para adultos, pois conseguiram alterar o curso da doença e com melhora da qualidade de vida e sobrevida (DRUKER, 2008; MENON-ANDERSEN *et al.*, 2009).

2.3.3.4. Mielodisplasia/Neoplasia Mieloproliferativa (MDS/NMP)

As MDS/NMP são neoplasias mieloides clonais caracterizadas pela presença simultânea de características clínicas, laboratoriais e morfológicas que se sobrepõem síndromes mielodisplásicas (SMD) e NMP. Neste subgrupo estão incluídas as leucemias mielomonocítica crônica (LMMC) e leucemia mielomonocítica juvenil (LMMJ) (Quadro 2.5) (ORAZI; GERMING, 2008; ARBER *et al.*, 2016; SWERDLOW *et al.*, 2017).

Quadro 2.5. Classificação OMS para as Mielodisplasia/Neoplasia Mieloproliferativa (MDS/NMP)

LMMC, Leucemia mielomonocítica crônica
LMCa, Leucemia mielóide crônica atípica, <i>BCR-ABL1</i> ⁻
LMMJ, Leucemia mielomonocítica juvenil
MDS/NMP com sideroblastos em anel e trombocitose (MDS/NMP-SA-T)
MDS/NMP, inclassificável
Nota: MDS, Mielodisplasia; NMP, Neoplasia Mieloproliferativa; SA, sideroblasto em anel. Adaptado de ARBER <i>et al.</i> , 2016; SWERDLOW <i>et al.</i> , 2017

Os distúrbios mielodisplásicos e mieloproliferativos eram classificados conforme os aspetos morfológicos proposto pelo grupo FAB (BENNETT *et al.*, 1982). Em 2002, Hasle *et al.* determinaram critérios mínimos de diagnósticos para as SMD na infância e propuseram uma classificação específica em conformidade com a OMS para as MDS/NMP. Nessa proposta, a LMMC ou leucemia mielóide crônica juvenil (LMCJ), passou a ser chamada de LMMJ (HASLE *et al.*, 2003).

Leucemia mielomonocítica juvenil (LMMJ)

A LMMJ é um distúrbio hematopoiético clonal agressivo da infância e primeira infância, com incidência aproximada de 0,69 casos por milhão, que ocorre como resultado de mutações *de novo* ou no contexto de síndromes de predisposição hereditária (PASSMORE *et al.*, 2003; DEININGER; TYNER; SOLARY, 2017). É considerada uma *RAS*opatia, visto que aproximadamente 90% dos pacientes carregam mutações somáticas ou germinativas em *PTPN11*, *KRAS*, *NRAS*, *CBL* ou *NF1* que ativam a via *RAS* (LOCATELLI; NIEMEYER, 2015; DEININGER; TYNER; SOLARY, 2017).

É caracterizada por uma proliferação excessiva de células de linhagem monocítica e granulocítica (LOCATELLI; NIEMEYER, 2015). E geralmente ao diagnóstico apresenta-se por hepatoesplenomegalia, leucocitose com monocitose, anemia, trombocitopenia e hemoglobina fetal elevada (LOPES *et al.*, 2006). O transplante TCTH é a única terapia curativa, sendo de primeira escolha para a maioria das crianças com LMMJ, e apresenta taxa de cura de aproximadamente de 50% (LOCATELLI; NIEMEYER, 2015). Porém a taxa de recaída é alta (entre 28% e 55%), e a sobrevida livre de doença (SLD) em cinco anos varia entre 25% a 40% (LOPES *et al.*, 2006).

No Brasil, em janeiro de 1997 foi fundado o Grupo Cooperativo Brasileiro de Síndrome Mielodisplásica em Pediatria (GCBSMD-PED) com o objetivo de estudar crianças com idade ≤ 18 anos, com diagnóstico confirmado ou suspeita de mielodisplasia. Desde a sua fundação este grupo tem realizado estudos que caracterizam as SMD e NMP, incluindo as LMMJ no Brasil. Entre os estudos, Valera *et al.*, ao analisarem as informações do banco de dados do GCBSMD-PED no período entre 1997 e 2003, observaram que o grupo das LMMJ apresentaram frequência de 14% dos casos, e pior sobrevida em 5 anos quando comparado com as SMD (VALERA *et al.*, 2004). OLIVEIRA *et al.*, ao analisarem as anormalidades fenotípicas da MO de 13 casos com LMMJ, relataram que a maioria dos casos (n=10) apresentaram cariótipo normal, e dois com monossomia do 7 e um com trissomia do 8 (OLIVEIRA *et al.*, 2016).

2.3.3.5 Síndrome Mielodisplásica (SMD)

As SMD representam um grupo heterogêneo de doenças clonais hematopoética de espectro clínico variável. São caracterizadas por hematopoese ineficaz, manifestada por displasia morfológica em células hematopoiéticas e por citopenia periférica que afetam diferentes linhagem celulares (citopenia única, bi-linhagem ou tri-linhagem), além de predisposição para transformação leucêmica, geralmente do tipo mieloide aguda (GREENBERG, 2006; ARBER *et al.*, 2016).

É uma doença rara em crianças e adolescentes, responsável por menos de 5% das neoplasias hematológicas nesse grupo, em contraste com a maior incidência em adultos e idosos (HASLE, 2016). Em crianças, frequentemente está associada a síndromes hereditárias de insuficiência da MO ou síndromes de predisposição genética (origem primária - *de novo*), e podem ser secundárias a exposições a agentes citotóxicos como tratamento quimioterápico ou radioterápico (NIEMEYER; BAUMANN, 2011; FURUTANI; SHIMAMURA, 2017; GODLEY; SHIMAMURA, 2017; GALAVERNA; RUGGERI; LOCATELLI, 2018). Além disso, as SMD infantis mostram características específicas das alterações genômicas, incluindo mutações nos oncogenes *RAS*, *RUNX1*, *SETBP1* e *ASXL1*, que raramente são encontrados em adultos (PASTOR *et al.*, 2017).

Para classificação e diagnóstico das SMD, o grupo FAB considera significativas displasias em pelo menos duas linhagens hematopoéticas, no SP ou MO, a presença ou ausência de sideroblastos em anel, percentual de blastos e a presença de bastonetes de Auer. As SMD pela FAB são divididas em cinco subgrupos: Anemia refratária (AR); Anemia refratária com sideroblastos em anel (ARSA); Anemia refratária com excesso de blastos (AREB); Anemia refratária com excesso de blastos em transformação (AREB-T); e Leucemia mielomonocítica crônica (LMMC) (GREENBERG, 2006). E pela OMS em seis subgrupos: Anemia refratária (AR); Anemia refratária com sideroblastos em anel (ARSA); Citopenia refratária com displasia multilinear; Anemia refratária com excesso de blastos (AREB); Síndrome mielodisplásica com isolada del(5q); e Síndrome mielodisplásica inclassificável (VARDIMAN *et al.*, 2009).

Recentemente, a classificação revisada da OMS (2016) trouxe um novo olhar para o diagnóstico e classificação da SMD. Em classificações anteriores a esta, a nomenclatura de SMD incluía referências a citopenia ou a tipos específicos de citopenia (por exemplo, “anemia refratária”). No entanto, a classificação da OMS 2016 baseia-se principalmente no grau de displasia e porcentagens de blastos para classificação de doenças, e as citopenias específicas têm apenas um pequeno impacto na classificação da SMD (ARBER *et al.*, 2016; SWERDLOW *et al.*, 2017). A terminologia para SMD em adultos foi alterada com substituição dos termos como “anemia refratária” e “citopenia refratária” por “síndrome mielodisplásica” seguida pelos modificadores apropriados: displasia única ou de multilinhagem, sideroblastos em anel, excesso de blastos, ou a anomalia citogenética com isolada del(5q). E para a SMD infantil, não houve alterações, a citopenia refratária da infância permanece como uma entidade provisória dentro desta categoria (Quadro 2.6) (ARBER *et al.*, 2016).

Quadro 2.6. Classificação OMS para as Síndromes Mielodisplásicas (SMD)

SMD com displasia de linhagem única
SMD com sideroblasto em anel (SMD-SA) SMD-SA e displasia de linhagem única SMD-SA e displasia multilinhagem
SMD com displasia multilinhagem
SMD com excesso de blastos
SMD com isolada del(5q)
SMD, inclassificável
Entidade provisória: citopenia refratária da infância
Nota: SMD, síndrome Mielodisplásica; SA, sideroblasto em anel; del, deleção. Adaptado de ARBER <i>et al.</i> , 2016; SWERDLOW <i>et al.</i> , 2017.

2.3.4. Tratamento e prognóstico das MM com ênfase na LMA

O tratamento de cAAJ com LMA consiste em quatro a cinco cursos de terapia intensiva, transplante de células tronco hematopoética (TCTH) usado para pacientes de alto risco e terapia direcionada para subgrupos selecionados (FAULK; GORE; COOPER, 2014; ZWAAN *et al.*, 2015). O tratamento quimioterápico é composto por duas fases principais. A primeira fase, conhecida como indução de remissão, visa a remissão completa das células leucêmicas (<5% de blastos) através da administração de doses intensivas de quimioterápicos como antraciclina (daunomicina ou idarrubicina) e citarabina. A segunda fase, conhecida como consolidação (quimioterapia pós-remissão ou intensificação), objetiva destruir as células leucêmicas remanescentes (FAULK; GORE; COOPER, 2014; ZWAAN *et al.*, 2015; RUBNITZ, 2016).

Não existe um protocolo quimioterápico universal para o tratamento das LMA. O tratamento é direcionado através de fatores relacionados as características do clone leucêmico, bem como na definição do grupo de risco, como baixo, intermediário ou alto (CREUTZIG *et al.*, 2012; ZWAAN *et al.*, 2015). Atualmente, a recomendação é que os protocolos adotados sejam multicêntricos e multidisciplinares experientes de maneira a facilitar o acesso a tratamentos padrões que assegurem a qualidade do diagnóstico, tratamento e seguimento (RUBNITZ, 2016).

Estudos tem demonstrado que os resultados do tratamento para LMA melhoraram significativamente nos últimos 30 anos. Embora muitos pacientes tiveram resposta positiva à terapia de indução, a doença refratária é comum e a recaída representa a principal causa de falha do tratamento (DOHNER; WEISDORF; BLOOMFIELD, 2015). A intensificação das drogas, melhorias na classificação de risco e cuidados de suporte e o uso de doença residual mínima (DRM) para monitorar a resposta à terapia tem contribuído para melhorias nos resultados da LMA. O progresso adicional exigirá o desenvolvimento de novos agentes voltados para as anormalidades específicas de cada subtipo de leucemia (RUBNITZ, 2016).

Na Europa, um estudo, originado a partir das informações dos RCBP do *Automated Childhood Cancer Information System* (ACCIS), analisou a tendência de sobrevivência do câncer em 72 mil crianças e adolescentes com idade entre 0-14 anos diagnosticados em 1978-1997 e

acompanhados em 30 RCBP localizados em 15 países europeus. Neste estudo, foi observado que a probabilidade de sobrevida cumulativa em cinco anos aumentou significativamente de 54% para os casos diagnosticados no período de 1978-1982 a 75% em 1993-1997 para todos os tipos de tumores combinados. Em relação à LMA, foi observado aumento estatisticamente significativo na sobrevida cumulativa por período de diagnóstico, de 20% entre 1978-1982 a 52% entre 1993-1997, bem como redução da mortalidade para 40% em 5 anos ($p < 0,0001$) (MAGNANI *et al.*, 2006).

Nos Estados Unidos (EUA), outro estudo com RCBP analisou a sobrevida da LA em crianças e adultos no período de 2001 a 2007, através das informações 17 registros de câncer que representam aproximadamente 26% da população dos EUA. Neste estudo, foi observado que lactentes (≤ 1 ano) e crianças menores de 5 anos com LMA tiveram menores taxas de sobrevida relativa comparado com crianças e adolescentes com idade entre 1-4 e 5-19 anos. Além disso, entre os subtipos de LMA categorizados pela OMS, a LPA t(15;17) e LMA com inv(16) apresentaram melhores taxas de sobrevida quando comparados com os outros subtipos (DORES *et al.*, 2012).

Ressalta-se que, ao longo dos anos, vários grupos cooperativos publicaram os resultados de seus ensaios clínicos randomizados para a LMA na infância. Entre eles, incluem o Grupo de Estudo de Berlim-Frankfurt-Muestra (BFM) AML-BFM 2004 (CREUTZIG *et al.*, 2013) e o Children's Oncology Group (COG) AAML0531 (GAMIS *et al.*, 2014), conforme resumido no Quadro 2.7.

Tabela 2.1. Resultados de recentes ensaios para a LMA pediátrica no mundo

Estudo	Período	Idade (anos)	Nº	RC (%)	SLE (%)	SG (%)
AIEOP AML 2002/01 (PESSION <i>et al.</i> , 2013)	2002-2011	≤ 18	482	87	55	68
AML-BFM 2004 (CREUTZIG <i>et al.</i> , 2013)	2004-2010	< 18	611	89	55	74
AAML03P1 (COOPER <i>et al.</i> , 2012)	2003-2005		340		53	66
COG AAML0553 (GAMIS <i>et al.</i> , 2014)	2006-2010	≤ 29	1022	87	47-53	65-69
JCACSG AML99 (TSUKIMOTO <i>et al.</i> , 2009; IMAMURA <i>et al.</i> , 2012)	2000-2002	≤ 18	240	95	62	76
MRC AML12 (GIBSON <i>et al.</i> , 2011)	1995-2002	< 16	529	92	54	64
EORTC 58,921 (ENTZ- WERLE <i>et al.</i> , 2005)	1993-2002	< 18	177	83	59	62
PPLSG AML-98 (DLUZNIEWSKA <i>et al.</i> , 2005)	1998-2002	< 15	104	92	57	69
NOPHO AML 2004 (ABRAHAMSSON <i>et al.</i> , 2011; TIERENS <i>et al.</i> , 2016)	2004-2009	≤ 18	151	92	57	69
SJCRH AML02 (RUBNITZ <i>et al.</i> , 2010)	2002-2008	≤ 21	216	94	63	71

Nota: N, número total de pacientes; RC, remissão completa; SLE, sobrevida livre de evento; OS, sobrevida global, AIEOP (versão em italiano, Associazione Italiana di Ematologia e Oncologia Pediatrica); AML (versão em inglês, acute myeloid leucemia); BFM (versão em inglês, Berlin–Frankfurt–Munster); COG (versão em inglês, Children’s Oncology Group); JCACSG (versão em inglês, Japanese Childhood AML Cooperative Study Group); MRC (versão em inglês, Medical Research Council); NOPHO (versão em inglês, Nordic Society of Paediatric Haematology and Oncology); SJCRH (versão em inglês, St Jude Children’s Research Hospital). Adaptado de RUBNITZ, 2016.

No Brasil, não foram encontrados estudos de base populacional para sobrevida, e os estudos realizados para avaliar a sobrevida e letalidade da LMA em crianças e adolescentes mostraram taxas de sobrevida em 5 anos que variam de 30% a 60%, conforme resumido no Quadro 2.8.

Tabela 2.2. Resultados de estudos de sobrevida em LMA pediátrica no Brasil

Estudo	Período	Região Brasil	Idade (anos)	Nº	RC (%)	SG (%)	SLE (%)
REGO <i>et al.</i> , 2003	1989-2000	Nordeste (Piauí)	<15	19	NA	40,0	NA
VIANA <i>et al.</i> ; 2003	1986-2000	Centro-oeste (Minas Gerais)	<15	83 (65 LMA e 18 LPA)	61,5	31,1	30,5
ANDRADE <i>et al.</i> , 2016	2000-2015	Brasil (todos os estados)	≤21	703	NA	37,7 LMA e 59,8 LPA	17,1**
LIMA <i>et al.</i> , 2016	2004-2012	Sul (Florianópolis)	<15	51	NA	57,0	NA

Nota: N, número total de pacientes; RC, remissão completa; SLE, sobrevida livre de evento; OS, sobrevida global; LMA, leucemia mieloide aguda; LPA, leucemia promielocítica; NA, não avaliado; *de 532 pacientes 114 apresentavam idade <17anos; **Variou de acordo com as regiões do Brasil e com as alterações moleculares.

3. JUSTIFICATIVA

Estudos de base populacional para incidência, mortalidade e sobrevida por neoplasias são indispensáveis para o entendimento da epidemiologia da doença, e planejamento de ações de saúde, bem como políticas de saúde e estratégias para a prevenção e controle do câncer, visto que estas taxas em séries históricas são de alta relevância analítica. Investigações que permitam avaliar características epidemiológicas em países em desenvolvimento são essenciais, uma vez que essas populações estão expostas a diferentes ambientes, condições socioeconômicas e fatores de risco comparado aos países desenvolvidos. As informações dos registros de câncer são, portanto, indispensáveis no enfrentamento do câncer nesses países. Informações de RCPB podem ajudar a entender os fatores etiológicos, monitorar as mudanças no impacto da doença, qualidade da assistência prestada e o monitoramento do tratamento de cânceres infantis (Valsecch; Steliarova-Foucher, 2008).

Os estudos de base populacional de incidência e mortalidade em crianças, adolescentes e adultos jovens com neoplasias mieloproliferativas na população brasileira ainda são incipientes e insuficientes, o que demonstra a relevância e a necessidade desta pesquisa (Reis *et al.*, 2011; Ferman *et al.*, 2013; Callera; Callera; Rosa, 2015). Além disso, esta será a primeira análise de mortalidade em diferentes regiões geográficas em localidades onde existem RCBP implantados no Brasil. Diante disso, os resultados obtidos por meio desta análise contribuirão para a avaliação da efetividade de estratégias de intervenção contra o câncer, especificamente as neoplasias mieloproliferativas, possibilitando o dimensionamento da magnitude e do impacto dessa doença no sistema de saúde do Brasil.

4. OBJETIVOS

4.1. OBJETIVO PRINCIPAL

Determinar as taxas de incidência e mortalidade por malignidade mieloide (MM) em crianças, adolescentes e adultos jovens em diferentes regiões geográficas no Brasil através das informações obtidas de registros nacionais.

4.2. OBJETIVOS SECUNDÁRIOS

- Descrever as taxas de incidência e mortalidade global das MM por região geográfica e localidade do RCBP;
- Descrever as taxas de incidência por subtipo de MM e região geográfica;
- Descrever as tendências de incidência e mortalidade global das MM por localidade do RCBP;

5. METODOLOGIA

5.1. CONSIDERAÇÕES SOBRE O TIPO DE PESQUISA

Foi realizado um estudo descritivo com tendências temporais sobre incidência e mortalidade por MM em crianças, adolescentes e adultos jovens.

5.2. SUJEITOS

Crianças, adolescentes e adultos jovens, com idade < 30 anos, de ambos os sexos, com diagnóstico de MM coletados de forma ativa pelos profissionais dos RCBP nas localidades selecionadas.

5.3. FONTE DE INFORMAÇÃO

5.3.1. Incidência

Para as análises de incidência as informações originaram-se dos RCBP do Brasil. Além dos RCBP foram utilizadas as informações do banco de dados do Programa de Hematologia e Oncologia Pediátrico (PHOP) para melhorar a classificação diagnóstica da leucemia. O PHOP fornece uma cobertura diagnóstica a crianças e adolescentes com hematopatias em âmbito nacional, por meio da Rede de Apoio de Atenção ao Câncer Infanto-Juvenil em caráter cooperativo para o diagnóstico de leucemias e pesquisa (POMBO-DE-OLIVEIRA *et al.*, 2009).

5.3.2. Mortalidade

Para as análises de mortalidade as informações originaram-se do SIM, que dispõe de uma série de informações sobre mortalidade de 1979 a 2016, o que possibilita análises de tendência da mortalidade do câncer em diversas cidades do Brasil. As informações foram

obtidas do Atlas Online de Mortalidade por Câncer (<https://www.inca.gov.br/app/mortalidade>) desenvolvido pelo INCA, onde as informações sobre óbitos por câncer segundo o local de residência são extraídas do SIM e disponibilizadas em diversos formatos para análise.

5.4. CRITÉRIOS DE ELEGIBILIDADE DOS REGISTROS

5.4.1. Critérios de inclusão para análises de incidência

- RCBP com período mínimo de 08 anos de série histórica;
- RCBP com informações consolidadas no mesmo período;
- RCBP com indicador de qualidade superior à 60% de Verificação Microscópica (VM);

5.4.2. Critérios de exclusão para análises de incidência

- RCBP com informações consolidadas em período diferentes impossibilitando a uniformização das informações;
- RCBP com indicador de qualidade inferior à 60% de Verificação Microscópica (VM);

5.4.3. Critérios de inclusão para análises de mortalidade

- Registros localizados nas mesmas cidades incluídas nas análises de incidência;
- Registros com informações de óbitos entre janeiro de 1979 a dezembro de 2015;

5.4.4. Critérios de exclusão para análises de mortalidade

- Registros localizados em cidades diferentes das análises de incidência;
- Registros com informações de óbitos ocorridos após dezembro de 2015;

5.5. SELEÇÃO DOS REGISTROS

5.5.1. Incidência

A seleção dos RCBP foi realizada em quatro etapas. Inicialmente foram identificados todos os 27 RCBP brasileiros e seus respectivos períodos de consolidação. Vale ressaltar que as informações obtidas destes registros diferem em período e qualidade de informação em virtude de resolutividade diagnóstica e coberturas variáveis. Posteriormente a identificação, 18 RCBP com no mínimo de 8 anos de série histórica foram selecionados. Este período mínimo foi estabelecido para obtenção de maior número de casos. Seguido da seleção, foram identificados os registros que apresentavam calendário anual comum, e 16 RCBP apresentavam período de consolidação comum (2000 e 2009, período de 10-anos). A qualidade e atividade dos registros também foram avaliadas, sendo excluído 01 por apresentar indicador de VM abaixo de 60%. Por fim, um total de 15 RCBP atenderam aos critérios e tiveram as informações analisadas (Figura 5.1). Alguns RCBP possuem mais de uma cidade como área de cobertura: Belém (Belém e Ananindeua); Cuiabá (Cuiabá e Várzea Grande); Espírito Santo (Vitória, Cariacica, Guarapari, Serra, Viana, Vila Velha e Fundão) e Barretos (DRS 5 – Barretos: Altair, Barretos, Bebedouro, Cajobi, Colina, Colômbia, Guaíra, Guaraci, Jaborandi, Monte Azul Paulista, Olímpia, Severínia, Taiacu, Taiúva, Taquaral, Terra Roxa, Viradouro, Vista Alegre do Alto). Ressalta-se que o *download* da base de dados foi realizado novamente em agosto de 2018, para obtenção das informações com a atualização mais recente no período.

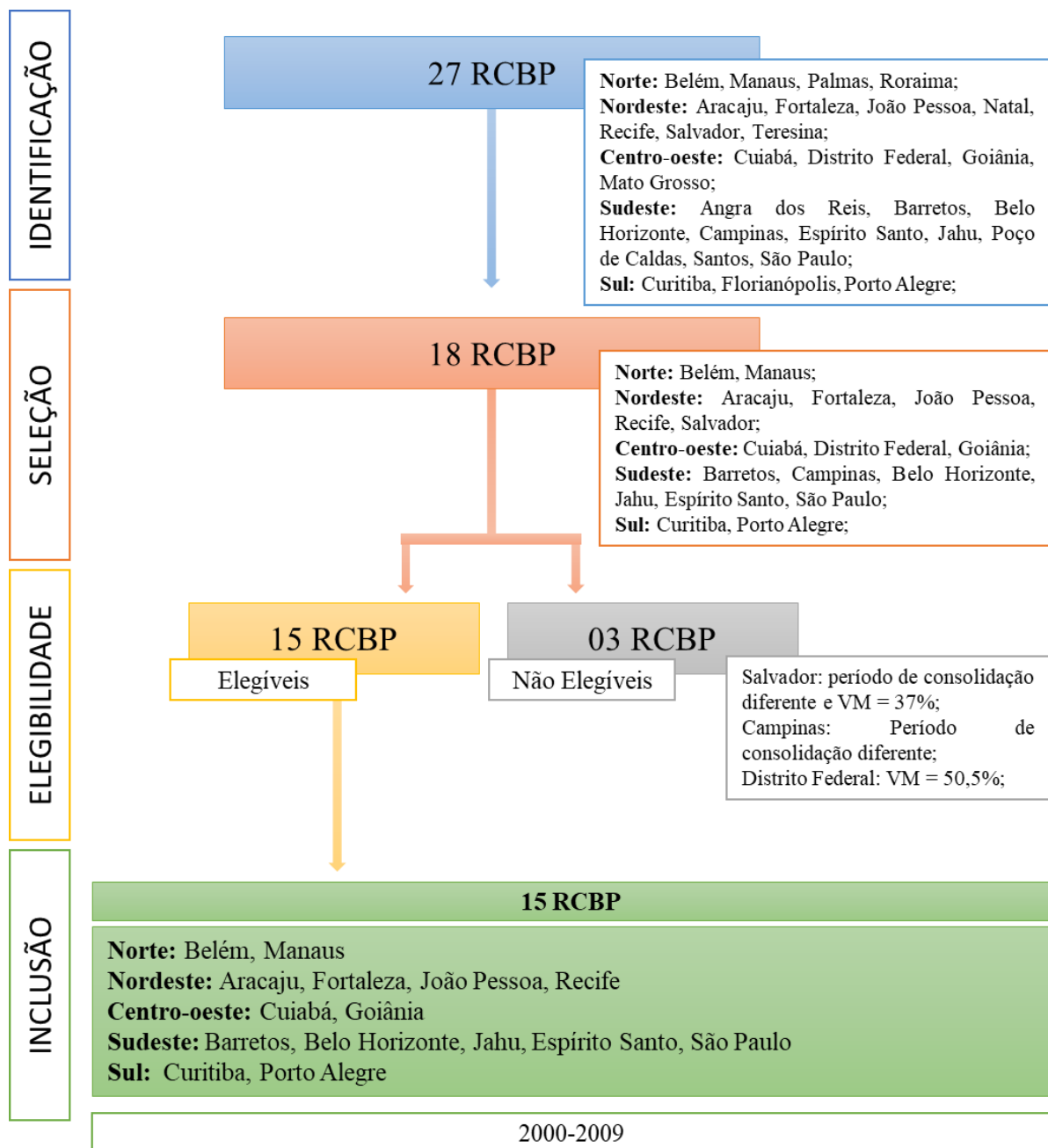


Figura 5.1. Fluxograma da seleção dos Registros de Câncer de Base Populacional Brasileiros elegíveis para o estudo.

Fonte: Registros de Câncer de Base Populacional (RCBP)/MS/INCA/Conprev/Divisão de Informação (www.inca.gov.br), Brasil 2019.

5.5.2. Mortalidade

A seleção dos registros de mortalidade foi realizada após a seleção dos RCBP. Foram selecionados 15 registros de informação sobre mortalidade localizados nas cidades da área de cobertura dos RCBP Aracaju, Barretos, Belém, Belo Horizonte, Cuiabá, Curitiba, Espírito Santo, Fortaleza, Goiânia, Jahu, João Pessoa, Manaus, Recife, Porto Alegre e São Paulo. Ressalta-se que o *download* da base de dados foi realizado novamente em agosto de 2018, para obtenção de informações com a atualização mais recente incluindo o período de 2015.

5.6. CODIFICAÇÃO E CLASSIFICAÇÃO DAS MALIGNIDADES MIELOIDES

5.6.1. Codificação e classificação para as análises de incidência

Os RCBP utilizam para codificar os tumores (morfologia e topografia) a adaptação para Oncologia da Classificação Internacional de Doenças, a CID-O. E para este estudo, as informações de incidência foram definidas baseando-se na primeira edição desta classificação (CID-O1) (WHO, 1976), para o período entre 1988 e 1999; na segunda edição (CID-O2) (WHO, 1990), para o período entre 2000 e 2004; e na terceira edição (CID-O3) publicada em 2000 e revista em 2012 (FRITZ *et al.*, 2013; PERCY *et al.*, 2013), para o período entre 2005 e 2014. Ressalta-se que a seção de morfologia da versão atualizada da CID-O3 foi revisada baseada na classificação da OMS sobre doenças linfoides e hematopoiéticas. Nesta classificação foram incluídos novos termos que apareceram na literatura médica mais recente e alterações de código sugerido pela classificação atualizada da OMS, e foram introduzidas várias subcategorias de LMA baseadas nas alterações citogenéticas (ANEXO A).

Para permitir a comparabilidade entre as informações apresentadas neste estudo, foram usados critérios de conversão entre as edições da CID, baseados na mais recente atualização (OMS, 2013). O Quadro 5.1 especifica todas descrições morfológicas das MM e seus respectivos códigos da CID. Em **negrito** destaca-se as descrições e códigos que foram convertidos especificamente para este estudo.

Quadro 5.1. Classificação Internacional de Doenças para Oncologia (CID-O)

Descrição Morfológica	CID-O1	CID-O2	CID-O3	Conversão
Leucemia, sem outras especificações, SOE	9800	9800	9800	9800
Leucemia aguda, SOE	9801	9801	9801	9801
Leucemia subaguda, SOE	9802	9802	9800	9800
Leucemia crônica, SOE	9803	9803	9800	9800
Leucemia aleucêmica, SOE	9804	9804	9801	9801
Leucemia aguda bifenotípica	NA	NA	9805	9805
Leucemia eritróide aguda (LMA M6)	9840	9840	9840	9840
Leucemia mieloide, SOE	9860	9860	9860	9860
Leucemia mieloide aguda, SOE	9861	9861	9861	9861
Leucemia mieloide subaguda, SOE	9862	9862	9860	9860
Leucemia mieloide crônica, SOE	9863	9863	9863	9863
Leucemia mieloide aleucêmica	9864	9864	9860	9860
LMA com t(6;9)(p23;q34); DEK-NUP214	NA	NA	9865	9865
Leucemia neutrófila	9865	NA	NA	NA
Leucemia promielocítica aguda (LMA M3 ou LPA)	9866	9866	9866	9866
Leucemia mielomonocítica aguda (LMA M4)	9861	9867	9867	9867
LMA com inv(3)(q21q26.2) ou t(3;3)(q21;q26.2)	NA	NA	9869	9869
Leucemia basofílica aguda	9870	9870	9870	9870
LMA com inv(16)(p13.1q22) ou t(16;16)(p13.1;q22);CBFB-MYH11	NA	NA	9871	9871
Leucemia mieloide aguda com diferenciação mínima (LMA M0)	9861	9861	9872	9872
Leucemia mieloide aguda sem maturação (LMA M1)	9861	9861	9873	9873
Leucemia mieloide aguda com maturação (LMA M2)	9861	9861	9874	9874
Leucemia crônica mielogênica, BCR/ABL positiva	NA	NA	9875	9875
Leucemia mieloide crônica atípica, BCR/ABL negativa	NA	NA	9876	9876
Leucemia Eosinofílica	9880	9880	9860	9860
Leucemia monocítica aguda	9891	9891	9891	9891
Leucemia monocítica crônica	9893	9893	9860	9860
LMA com modificações relacionadas a mielodisplasia	NA	NA	9895	9895
Leucemia mieloide aguda, t(8;21)(q22;q22)	NA	NA	9896	9896
Leucemia mieloide aguda, com anormalidades em 11q23	NA	NA	9897	9897
Mielopoiese anormal transitória	NA	NA	9898/1	9898/1
LM associado a síndrome de Down (LM-SD)	NA	NA	9898	9898
Leucemia de mastócitos	9900	9900	9742	9742
Leucemia megacarioblástica aguda (LMA M7)	9910	9910	9910	9910
LMA M7 com t(1;22)(p13;q13); RBM15-MKL1	NA	NA	9911	9911

Neoplasia mieloide relacionada ao tratamento	NA	NA	9920	9920
Sarcoma mieloide	9930	9930	9930	9930
Panmielose aguda com Mielofibrose	9950	9931	9931	9931
Leucemia mielomonocítica crônica, SOE	9863	9868	9945	9945
Leucemia mielomonocítica juvenil	NA	NA	9946	9946
Policitemia vera	9950	9950	9950	9950
Doença mieloproliferativa, crônica SOE	9960	9960	9960	9960
Mielofibrose primária	NA	9961	9961	9961
Trombocitopenia essencial	9962	9962	9962	9962
Leucemia crônica neutrofílica	NA	NA	9963	9963
Leucemia eosinofílica crônica, SOE	NA	NA	9964	9964
Neoplasia Mieloproliferativa, não classificável	NA	NA	9975	9975
Anemia refratária	NA	9980, 9981	9980	9980
Anemia refratária com sideroblasto	NA	9982	9982	9982
Anemia refratária com excesso de blastos	NA	9983	9983	9983
Anemia refratária com excesso de blastos, em transformação	NA	9984	9984	9984
Citopenia refratária com displasia multilinhagem	NA	NA	9985	9985
Síndrome mielodisplásica com deleção 5q(5q-)	NA	NA	9986	9986
Síndrome mielodisplásica relacionada a terapia, SOE	NA	NA	9987	9987
Síndrome mielodisplásica, SOE	NA	9989	9989	9989
Nota: SOE, Sem Outras Especificações; inv, inversão; t, translocação; NA, Não se aplica.				

Posterior a codificação e conversão das MM apresentadas no Quadro 5.1, as MM foram classificadas e divididas em grupos levando em consideração a relevância clínica e baseado na classificação OMS (2016) para neoplasias mieloides e leucemia aguda (ARBER *et al.*, 2016; SWERDLOW *et al.*, 2017). As neoplasias mieloides foram agrupadas em cinco categorias: 1) Leucemia Mieloide Aguda (LMA) e neoplasias relacionadas; 2) Neoplasia Mieloproliferativa (NMP); 3) Mielodisplasia/Neoplasia Mieloproliferativa (MDS/NMP); 4) Síndrome Mielodisplásica (SMD); 5) Leucemia não especificada (LNE). A LMA, foi dividida em dois subgrupos: a) LMA não Leucemia Promielocítica Aguda (LMA não-LPA) e b) LPA, Leucemia Promielocítica Aguda, visto que a LPA apresenta características únicas, tratamentos e resultados clínicos separados de LMA não-LPA (Quadro 5.2). E as NMP, MDS/NMP e SMD posteriormente foram agrupadas como Outros, devido ao pequeno número de casos.

Quadro 5.2. Classificação e codificação das malignidades mieloides (CID-O3)

Entidade	CID-O3	Descrição morfológica
LMA e neoplasias relacionadas		
LMA-não LPA	98403	Leucemia eritróide aguda
	99103	Leucemia megacarioblástica aguda
	98743	Leucemia mieloide aguda com maturação
	98733	Leucemia mieloide aguda sem maturação
	98973	Leucemia mieloide aguda, com anomalias em 11q23
	98723	Leucemia mieloide aguda, com diferenciação mínima
	98613	Leucemia mieloide aguda, soe
	98963	Leucemia mieloide aguda, t(821) (q22q22)
	98673	Leucemia mielomonocítica aguda
	98913	Leucemia monocítica aguda
	98713	LMA com eosinófilos anormais na medula
	98953	LMA com modificações relacionadas a mielodisplasia
	99203	Neoplasia mieloide aguda relacionada ao tratamento
	99313	Panmielose aguda com Mielofibrose
	99303	Sarcoma mieloide
99843	Anemia refrataria com exces.de blastos, em transf.	
LPA	98663	Leucemia promielocítica aguda
NMP	99603	Doença Mieloproliferativa crônica, soe
	98753	Leucemia crônica mielogênica, BCR/ABL positiva
	97423	Leucemia de mastócitos
	98633	Leucemia mieloide crônica, soe
	99613	Mielofibrose primária
	99503	Policitemia vera
	99623	Trombocitemia essencial
MDS/NMP	99453	Leucemia mielomonocítica crônica, soe
	99463	Leucemia mielomonocítica juvenil
SMD	99803	Anemia refrataria
	99833	Anemia refrataria com excesso de blastos
	99873	Síndrome mielodisplásica relacionada a terapia, soe
	99893	Síndrome mielodisplásica, soe
LNE	98053	Leucemia aguda, bifenotípica
	98013	Leucemia aguda, soe
	98603	Leucemia mieloide, soe
	98003	Leucemia, soe

Nota: N, número total de casos; LMA, Leucemia Mieloide Aguda; LPA, Leucemia Promielocítica Aguda; NMP, Neoplasia Mieloproliferativa; MDS/NMP, Mielodisplasia/Neoplasia Mieloproliferativa; SMD, Síndrome Mielodisplásica; LNE, Leucemia não especificada; SOE, Sem Outras Especificações; inv, inversão; t, translocação.

5.6.2. Codificação e classificação para as análises de mortalidade

Para as análises de mortalidade, como o SIM codifica as informações das neoplasias de acordo com CID, foram utilizadas as informações já convertidas para a CID-10, conforme descrito abaixo. Os detalhes do processo de conversão podem ser encontrados na Nota técnica do Atlas *On-line* de Mortalidade, página 4, disponível através do *link*: <file:///C:/Users/suell/Downloads/Nota%20tecnica.pdf>. Para estas análises não foi realizado nenhum tipo de agrupamento entre os subtipos de MM.

- Leucemia mieloide (C92);
- Leucemia monocítica (C93);
- Outras leucemias de tipo celular especificado (C94);
- Leucemia de tipo celular não especificado (C95);
- Síndrome mielodisplásica (D46);

5.7. VARIÁVEIS

Foram analisadas variáveis demográficas como sexo, data de nascimento, idade na data do diagnóstico, e variáveis referentes ao tumor, como ano de diagnóstico, localização primária do tumor, morfologia, meio de diagnóstico, extensão da doença, data do diagnóstico, data do óbito, tipo do óbito (por câncer e por não câncer). Os RCBP coletam de forma rotineira essas variáveis não sendo necessário a elaboração de formulário específico para este estudo (ANEXO B).

5.8. COLETA E PROCESSAMENTOS DAS INFORMAÇÕES

5.8.1. Registro de Câncer de Base Populacional

Para a obtenção das informações disponíveis nos RCBP de Aracaju, Barretos, Belém, Belo Horizonte, Cuiabá, Curitiba, Fortaleza, Espírito Santo, Jahu, João Pessoa, Manaus, Porto Alegre e Recife foi utilizado o tabulador das informações dos RCBP (Figura 5.2), disponível

através do link: <https://www.inca.gov.br/BasePopIncidencias/Home.action>. O download das bases de dados foi realizado individualmente para cada RCBP, de acordo com o grupo etário e códigos da CID-O, para o período completo de cada registro. Como os RCBP de Goiânia e São Paulo não utilizam o SisBasepopWeb (BPW), responsável por disponibilizar as informações consolidadas para o tabulador, os coordenadores destes registros enviam ao INCA a planilha com as informações já codificadas e desta forma são inseridas no tabulador. Após a obtenção de todas as bases de dados, foi realizado a unificação dessas informações em uma única planilha.

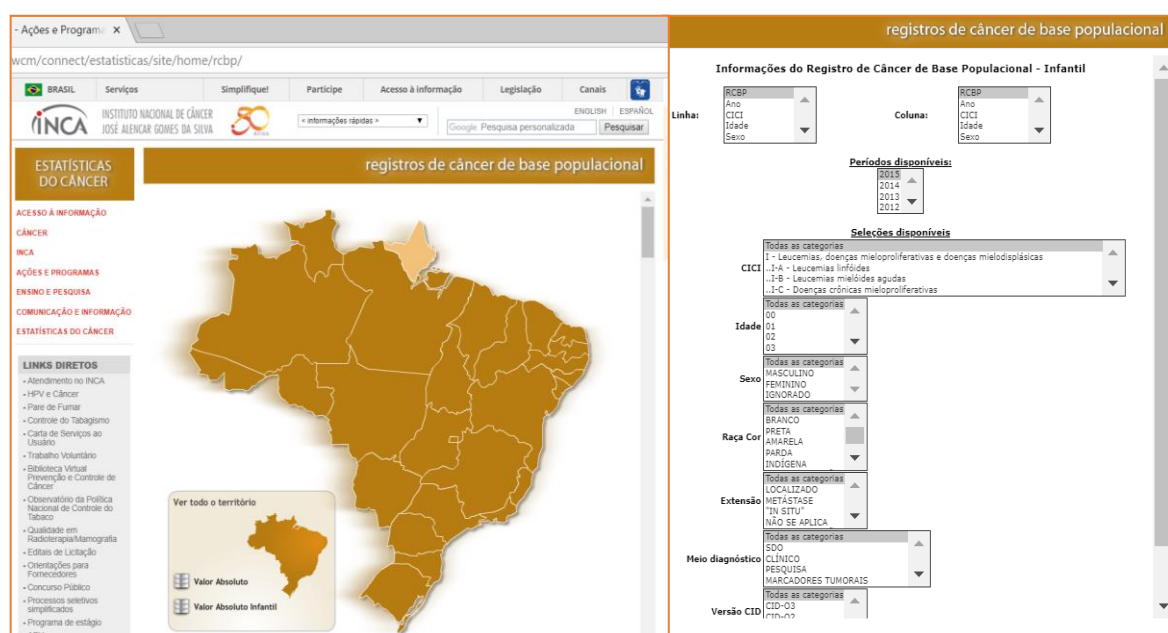


Figura 5.2. Tabulador das informações dos Registros de Câncer de Base Populacional Brasileiros.

Fonte: Registros de Câncer de Base Populacional (RCBP)/MS/INCA/Conprev/Divisão de Informação (www.inca.gov.br), Brasil 2019.

5.8.2. Programa de Hematologia e Oncologia Pediátrico

Entre as 15 localidades dos RCBP selecionados para as análises, 03 (Recife, João Pessoa e Cuiabá) apresentavam informações consolidadas e disponíveis no PHOP. E para a obtenção dessas informações foi utilizado o sistema *on-line* do PHOP (Figura 5.3), disponível através do link: <https://imunomolecular.inca.gov.br/Marcadores/>. Após a obtenção das bases de dados, foi realizado o cruzamento das informações juntos aos RCBP com o propósito de

melhorar a qualidade do diagnóstico registrado. Ressalta-se que este cruzamento de dados foi realizado pela área técnica responsável pela coordenação nacional dos RCBP.

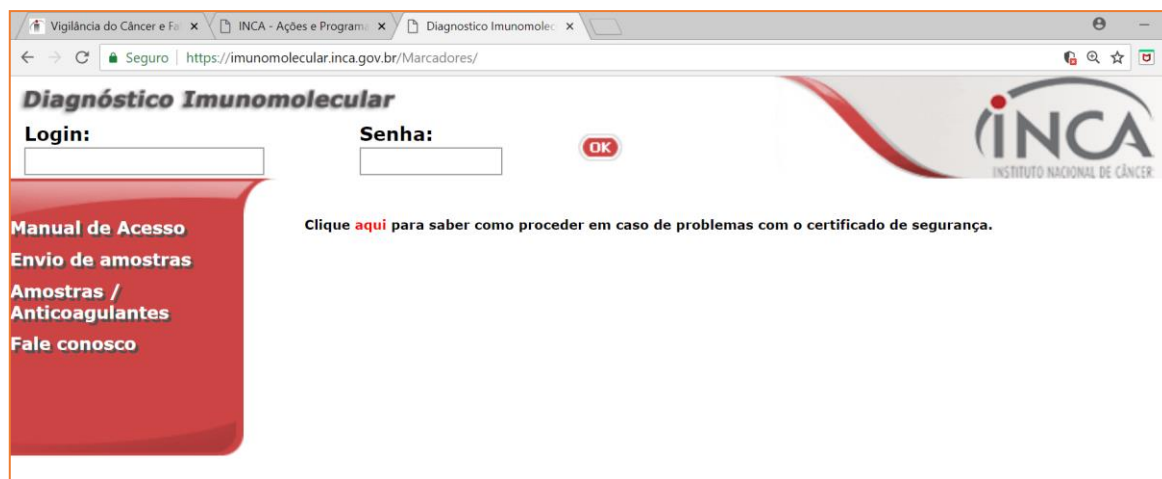


Figura 5.3. Sistema *on-line* informações do Programa de Hematologia e Oncologia Pediátrico.
Fonte: MS/INCA

5.8.3. Sistema de Informações sobre Mortalidade - SIM

Para a obtenção das informações disponíveis no SIM das localidades dos RCBP de Aracaju, Barretos, Belém, Belo Horizonte, Cuiabá, Curitiba, Fortaleza, Espírito Santo, Goiânia, Jahu, João Pessoa, Manaus, Porto Alegre, Recife e São Paulo foi utilizado o tabulador das informações do Atlas *On-line* de Mortalidade (Figura 5.4), disponível através do link: <https://www.inca.gov.br/app/mortalidade>. O *download* das bases de dados foi realizado individualmente para cada localidade, para o período completo no atlas (1979-2015), de acordo com o grupo etário e códigos da CID-10.

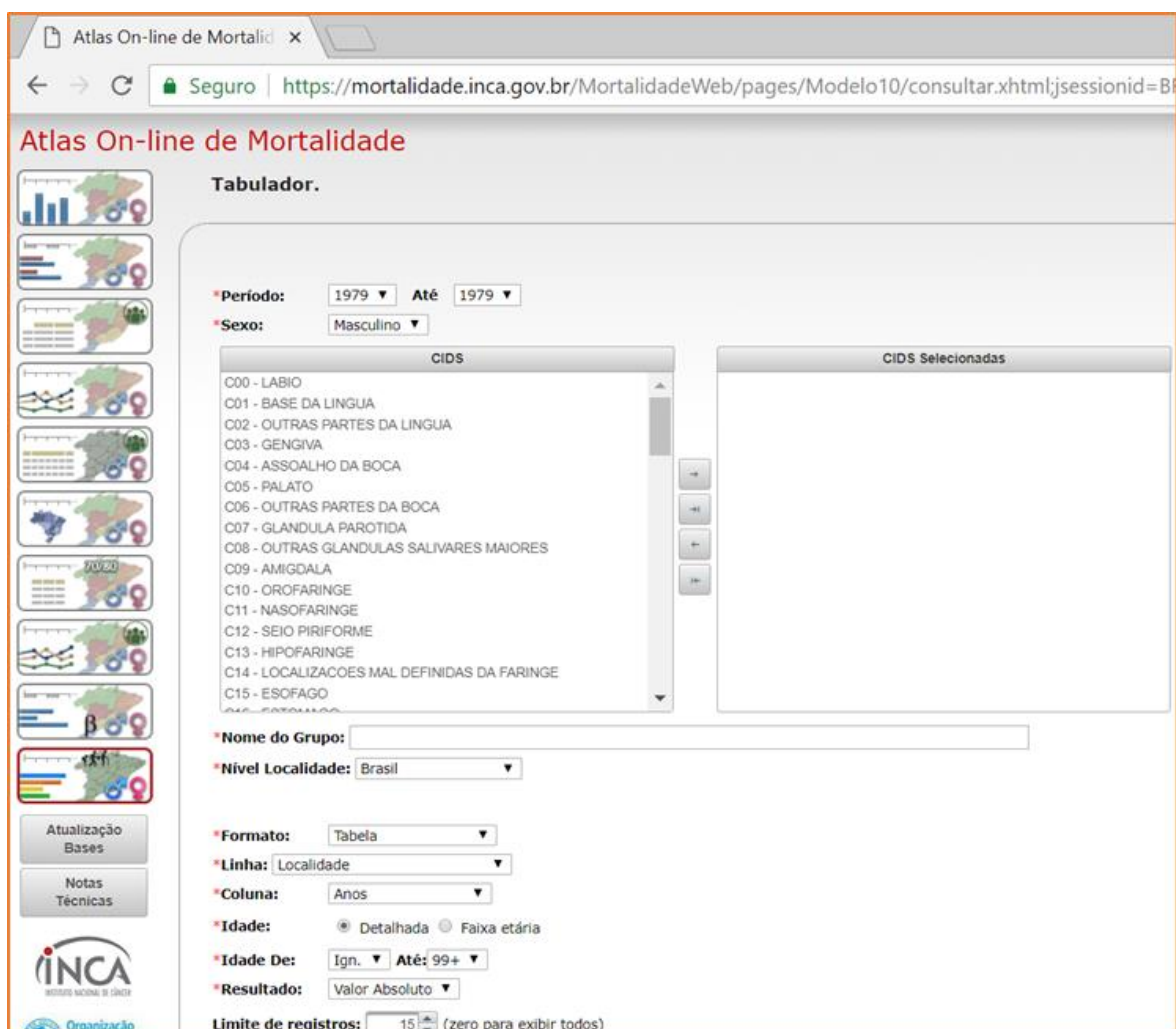


Figura 5.4. Tabulador das informações do Atlas On-line de Mortalidade.

Fonte: MS/SVS/DASIS/CGIAE/Sistema de Informação sobre Mortalidade - SIM
 MP/Fundação Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística - IBGE
 MS/INCA/Conprev/Divisão de Vigilância

5.9. POPULAÇÃO DE REFERÊNCIA

5.9.1. População para cálculo das taxas específicas e brutas

As informações populacionais, censitárias (1991, 1996, 2000 e 2010) e intercensitárias (1992, 1993, 1994, 1995, 1997, 1998, 1999, 2001, 2004, 2005, 2006, 2007, 2008, 2009, 2011, 2012, 2013 e 2014), utilizadas como denominadores para a estimativa de pessoa-tempo para o cálculo das taxas de incidência e mortalidade foram provenientes do Instituto Brasileiro de

Geografia e Estatística (IBGE), disponível através do link: <https://www.ibge.gov.br/>; e obtidas no portal do DATASUS, disponível através do link: <http://datasus.saude.gov.br/> (APÊNDICE A). Ressalta-se que a população estimada para o ano de 2012 foi também utilizada para os anos de 2013, 2014 e 2015, uma vez que esta é última informação disponibilizada pelo DATASUS com a população desagregada por município, faixa etária e sexo. As populações foram classificadas em cinco grupos por faixa etária: menor de 1 ano, de 1 a 4 anos, de 5 a 9 anos, de 10 a 19 anos e de 20 a 29 anos.

5.9.2. População para cálculo das taxas ajustadas

Para o cálculo das taxas ajustadas, foi utilizado como população padrão, a população padrão mundial proposta por Segi (1960), modificada por Doll *et al.* (1966) e usada nas publicações da série internacional *Cancer Incidence in Five Continents* (Incidência de Câncer em Cinco Continentes) da *International Agency for Research on Cancer* (IARC). Tal população baseou-se em uma combinação das estruturas etárias de países desenvolvidos ou em desenvolvimento (Tabela 5.1).

Tabela 5.1. População padrão mundial

Faixa etária	Total
Menor de 1 ano	2.400
1-4 anos	9.600
5-9 anos	10.000
10-19	18.000
20-29	16.000
Total (00-29 anos)	56.000

Adaptado de Doll *et al.*, 1996.

5.10 CASUÍSTICA

Para as análises das taxas de incidência e mortalidade no período entre 2000 e 2009, foram selecionados 2.297 casos de MM e 1.403 óbitos por MM no Brasil, respectivamente. E para as análises de tendência 3.668 casos diagnosticados entre 1988 e 2015, e 5.319 óbitos ocorridos entre 1979 e 2015. Ressalta-se que a distribuição dos casos para a tendência de incidência varia por RCBP e por ano de atualização dos mesmos (Tabela 5.2).

Tabela 5.2. Área de cobertura por região geográfica e distribuição do número de casos por RCBP e SIM incluídos nas análises de incidência e mortalidade

Região	Local	Cobertura	Incidência				Mortalidade			
			Período - Tendência	N	Período - Taxas	Nº	Período - Tendência	N	Período - Taxas	Nº
Norte	Belém	Capital e município ^a	1996-2014	279	2000-2009	159	1979-2015	384	2000-2009	121
		Capital	1999-2009	175	2000-2009	153	1979-2015	282	2000-2009	108
	Manaus	Capital		454	2000-2009	312		666	2000-2009	229
Nordeste	Aracaju	Capital	1996-2013	55	2000-2009	27	1979-2015	103	2000-2009	18
	Fortaleza	Capital	1990-2009	297	2000-2009	190	1979-2015	417	2000-2009	120
	João Pessoa	Capital	1999-2013	103	2000-2009	61	1979-2015 ^e	130	2000-2009	28
	Recife	Capital	1995-2013	214	2000-2009	112	1979-2015 ^e	289	2000-2009	60
Centro-oeste	Cuiabá	Capital e município ^b	2000-2009	69	2000-2009	69	1979-2015	129	2000-2009	44
		Capital	1988-2011	222	2000-2009	128	1979-2015	269	2000-2009	66
	Goiânia	Capital		291	2000-2009	197		398	2000-2009	110
Sudeste	Barretos	Área Metropolitana ^c	2000-2015	29	2000-2009	17	1979-2015	63	2000-2009	15
	Belo Horizonte	Capital	2000-2012	201	2000-2009	156	1979-2015	516	2000-2009	94
	Jahu	Município	1996-2015	21	2000-2009	11	1979-2015	17	2000-2009	3
	Espírito Santo	Área Metropolitana ^d	1997-2012	143	2000-2009	84	1979-2015	245	2000-2009	72
	São Paulo	Capital	1997-2013	1454	2000-2009	903	1979-2015	1888	2000-2009	511
Sul	Curitiba	Capital		1848	2000-2009	1171		2729	2000-2009	695
			1998-2014	223	2000-2009	131	1979-2015	323	2000-2009	94
	Porto Alegre	Capital	1993-2011	183	2000-2009	96	1979-2015	264	2000-2009	49
				406	2000-2009	227		587	2000-2009	143
Brasil			1988-2015	3.668	2000-2009	2.297	1979-2015	5.319	2000-2009	1.403

Nota. N, número total de casos; RCBP, Registro de Câncer de Base Populacional; ^aBelém (Capital) e Ananindeua; ^bCuiabá (Capital) e Várzea Grande; ^cDRS Barretos (Altair, Barretos, Bebedouro, Cajobi, Colina, Colômbia, Guaíra, Guaraci, Jaborandi, Monte Azul Paulista, Olímpia, Severínia, Taiacu, Taiúva, Taquaral, Terra Roxa, Viradouro e Vista Alegre do Alto; ^dVitória (Capital), Cariacica, Vila Velha, Fundão, Guarapari. Serra e Viana; ^eAs análises foram realizadas em dois períodos: 1979-2005 e 2007-2015.

5.11. METÓDO ESTATÍSTICO

5.11.1. Taxas de incidência e mortalidade

O perfil da incidência foi descrito utilizando-se a distribuição percentual para evidenciar os diferentes tipos de leucemia e sua distribuição por faixa etária e localidade. As cidades selecionadas nos RCBP e SIM foram agrupadas em cinco diferentes regiões geográficas do Brasil distribuídos da seguinte forma: duas cidades na região Norte (Belém e Manaus), quatro na Nordeste (Aracaju, Fortaleza, João Pessoa e Recife), duas na Centro-Oeste (Cuiabá e Goiânia).), cinco na Sudeste (Barretos, Belo Horizonte, Espírito Santo, Jahu e São Paulo) e duas na região Sul (Curitiba e Porto Alegre). A cobertura populacional por região geográfica e para o Brasil foi calculada.

Foram calculadas as taxas de incidência e mortalidade específicas por idade, como também as taxas brutas, e as taxas ajustadas (ASR, inglês: *age-standardized rate*) de acordo com as localidades e grupos etários, no período de 10-anos (2000 e 2009).

As taxas foram calculadas por meio das seguintes fórmulas:

Taxa específica:

$$\text{Taxa específica} = \frac{\text{Número total de eventos, por faixa etária e período definido}}{\text{População de referência, por faixa etária e período definido}} \times 1.000.000$$

Taxa bruta:

$$\text{Taxa bruta} = \frac{\text{Número total de um evento num período definido}}{\text{População de referência para o período definido}} \times 1.000.000$$

Taxa ajustada:

$$\text{Taxa ajustada por idade} = \frac{\sum(\text{taxa específica por idade}) \times (\text{população padrão mundial na faixa etária})}{\sum \text{população padrão mundial}}$$

As taxas específicas para todas as MM foram calculadas de acordo com a faixa etária: menor de 1 ano, 1-4 anos, 5-9 anos, 10-19 anos e 20-29 anos. E as taxas específicas por grupo morfológico foram calculadas de acordo com a faixa etária: 00-19 anos e 20-29 anos.

Com a finalidade de se obter uma avaliação global, uma vez que o Brasil não possui informações nacionais para incidência, utilizou-se como estratégia calcular o total da distribuição das taxas de incidência nas 15 localidades, de modo a ter uma ideia aproximada sobre o perfil das MM nas principais capitais do país.

Foram calculados os intervalos de confiança (IC 95%) para a taxa ajustada de incidência e mortalidade. O cálculo do IC 95% pode ser expresso como: Taxa de incidência ou mortalidade ajustada $\pm Z_{\alpha/2}(\text{EP (Taxa de incidência ou mortalidade ajustada)})$; o erro padrão da taxa é expresso como:

$$\sqrt{\frac{\sum [\text{tx esp. faixa etaria} \times (\text{pop padrão na faixa etaria})^2 \times (100.000 - \text{tx esp. faixa etaria}) / \text{pop local, período, f. etaria}]}{(\sum \text{pop padrao})^2}}$$

5.11.2. Análise de tendência temporal

As tendências de incidência e mortalidade foram estimadas com base nas taxas ajustadas por idade utilizando-se o método *Joinpoint* (KIM et al, 2000). O *software* foi fornecido pelo *Surveillance Research Program* do *US National Cancer Institute*, versão 4.6.0.0 (<https://surveillance.cancer.gov/joinpoint>).

Para minimizar a variabilidade inerente ao pequeno número de observações, o logaritmo das taxas foi utilizado no conjunto de dados total, para cada localidade. A direção e a magnitude dos resultados das tendências foram descritas pela variação percentual anual (APC) e a variação percentual média anual (AAPC). Houve situações em que a taxa assumiu o valor zero e, portanto, seu logaritmo não pode ser obtido. Essas situações são observadas pela ausência do valor apresentado, em alguns gráficos e tabelas, nos quais o valor da tendência das taxas e a AAPC são apresentadas.

Os intervalos de confiança (IC95%) foram estimados para cada um dos segmentos lineares identificados, e a significância foi determinada usando o método de Permutação de Monte Carlo.

O banco de dados foi analisado por meio do pacote *Statistical package for social sciences* (SPSS Inc, Chicago, IL, USA), versão 18.0. E o Microsoft Office Excel 365 foi utilizado para edição de planilhas e cálculo das taxas de incidência e mortalidade.

5.12. COMITÊ DE ÉTICA E PESQUISA

Este estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa do Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva - CEP-INCA, sob o número CAAE: 81841718.1.0000.5274 e número do parecer: 2.488.883 (ANEXO C).

6. RESULTADOS

6.1. ANÁLISE DESCRITIVA

6.1.1. Cobertura Populacional

A cobertura populacional dos 15 RCBP incluídos neste estudo foi estimada, conforme mostra a Figura 6.1. Foi observado que esses registros representam 23% da população brasileira na faixa etária entre 0 e 29 anos (Apêndice B). Quando analisado por região geográfica, a cobertura variou entre 14% na região Sul e 30% na região Norte.



Figura 6.1. Cobertura populacional em crianças, adolescentes e adultos jovens por região geográfica dos Registros de Câncer de Base Populacional (RCBP).

6.1.2. Indicadores de qualidade

Os indicadores de qualidade para validade e cobertura dos RCBP estão mostrados na Tabela 6.1. A proporção de verificação microscópica (VM) para todos os casos de MM no Brasil foi de 80%, somente por declaração de óbito (SDO) foi de 18%, e para a Leucemia não especificada (LNE) foi de 25%. Quando analisado por região geográfica, apenas a região Sudeste apresentou %VM inferior a 80%. E quando analisado por localidade, a maioria dos RCBP apresentaram %VM acima de 70%, exceto o RCBP de Porto Alegre que apresentou 65%, e SDO de 32%. Não foi possível avaliar os indicadores de qualidade dos RCBP de Goiânia e São Paulo, pois as informações não estavam disponíveis.

Tabela 6.1. Indicadores de qualidade dos RCBP para todas as malignidades mieloides em crianças, adolescentes e adultos jovens, Brasil 2000-2009

Região	Local	N	VM, %	SDO, %	LNE, %
Norte	Belém	159	76,7	22,0	33,3
	Manaus	153	81,7	17,6	17,6
	Total	312	79,2	19,9	25,6
Nordeste	Aracaju	27	88,9	11,1	7,4
	Fortaleza	190	74,2	25,3	25,3
	João Pessoa	61	93,4	3,3	45,9
	Recife	112	83,0	13,4	23,2
	Total	390	80,8	17,4	26,7
Centro-oeste	Cuiabá	69	82,6	17,4	34,8
	Goiânia	128	NA	NA	21,9
	Total	197	82,6	17,4	26,4
Sudeste	Barretos	17	100,0	0,0	11,8
	Belo Horizonte	156	72,4	23,7	16,0
	Jahu	11	100,0	0,0	9,1
	Espírito Santo	84	78,6	17,9	22,6
	São Paulo	903	NA	NA	28,7
Sul	Total	1171	77,2	19,4	26,1
	Curitiba	131	94,7	5,3	7,6
	Porto Alegre	96	65,6	32,3	21,9
	Total	227	82,4	16,7	13,7
Brasil		2.297	80,0	18,3	24,9

Nota: N, Número total de casos; RCBP, Registro de Câncer de Base Populacional; VM, Verificação microscópica; SDO, Somente pela declaração de óbito; LNE, Leucemia não especificada; NA, Não se aplica.

6.1.3. Características demográficas e diagnóstica

A distribuição das MM por sexo, faixa etária e subtipo, obtida através dos 15 RCBP brasileiros analisados é apresentada na Tabela 6.2. Um total de 2.297 casos incidentes de MM em cAAJ nos 15 PBCR brasileiros foram observados. De um modo geral, a ocorrência foi discretamente maior no sexo masculino na maioria das regiões do Brasil, com exceção da região Nordeste (48,2%). Variou entre 54,6% e 59,5%, nas regiões Sudeste e Sul, respectivamente, com a razão de masculinidade (M/F) por localidade de 1,1 em Manaus e Goiânia, a 2,3 em Cuiabá.

Na análise por faixa etária, foi observado maior distribuição dos casos em adultos jovens (20 a 29 anos), e em crianças e adolescentes (10 a 19 anos), com 41,2% e 30,7% dos casos em todos os RCBP, respectivamente. E menor distribuição em lactentes (menores de 1ano) com 3,6% dos casos. Essa mesma distribuição na frequência de casos por faixa etária foi também observada quando analisado por região geográfica e localidade do registro, com exceção para Belém, Espírito Santo e Porto Alegre que apresentaram maior número de casos na faixa etária de 10-19 anos.

Especificamente para este estudo foram comparadas as informações de 125 casos recebidos no PHOP e procedentes das cidades de Recife, João Pessoa, Cuiabá. Destes 125 casos, 11 (07 de João Pessoa e 04 de Recife) foram identificados como o mesmo caso. Destes, sete manteve-se o diagnóstico do RCBP, pois eram iguais ao do PHOP, quatro casos obtiveram-se melhora do diagnóstico, sendo três casos classificados como LNE no RCBP mudaram para LMA, e um caso de leucemia mieloide (SOE) no RCBP mudou para LPA.

Entre os subtipos de MM analisados neste estudo, a LMA (incluindo a LPA) foi o subtipo mais frequente no Brasil (55,8%) e em suas regiões geográficas. Porém, quando observado por localidade dos RCBP, João Pessoa apresentou maior frequência de LNE com 45,9% dos casos registrados. A LNE, no geral, apresentou segunda maior frequência de casos (24,9%) seguida do subtipo Outros (19,3%) que é representado pelos distúrbios mieloproliferativos (NMP, SMD e MDS/NMP). E, quando comparada a frequência desses subtipos por localidade do registro, Aracaju, Goiânia, Barretos, Belo Horizonte, Jahu e Curitiba apresentaram maiores proporções de Outros e menores proporções de LNE.

Tabela 6.2. Distribuição do número de casos por sexo, faixa etária e subtipo de malignidade mieloide, segundo RCBP, Brasil 2000-2009

Região	Local	N, total	Sexo			Faixa etária					Subtipo MM		
			M, N (%)	F, N (%)	M/F	<1 ano, N (%)	1-4 anos, N (%)	5-9 anos, N (%)	10-19 anos, N (%)	20-29 anos, N (%)	LMA, N (%)	Outros, N (%)	LNE, N (%)
Norte	Belém	159	91 (57,2)	68 (42,8)	1,3	3 (1,9)	19 (11,9)	21 (13,2)	60 (37,7)	56 (35,2)	70 (44,0)	36 (22,6)	53 (33,3)
	Manaus	153	80 (52,3)	73 (47,7)	1,1	8 (5,2)	21 (13,7)	17 (11,1)	48 (31,4)	59 (38,6)	99 (64,7)	27 (17,6)	27 (17,6)
	Total	312	171 (54,8)	141 (45,2)	1,2	11 (3,5)	40 (12,8)	38 (12,2)	108 (34,6)	115 (36,9)	169 (54,2)	63 (20,2)	80 (25,6)
Nordeste	Aracaju	27	13 (48,1)	14 (51,9)	0,9	1 (3,7)	1 (3,7)	3 (11,1)	8 (29,6)	14 (51,9)	15 (55,6)	10 (37,0)	2 (7,4)
	Fortaleza	190	87 (45,8)	103 (54,2)	0,8	6 (3,2)	32 (16,8)	26 (13,7)	57 (30,0)	69 (36,3)	113 (59,5)	29 (15,3)	48 (25,3)
	João Pessoa	61	36 (59,0)	25 (41,0)	1,4	2 (3,3)	9 (14,8)	17 (27,9)	12 (19,7)	21 (34,4)	25 (41,0)	8 (13,1)	28 (45,9)
	Recife	112	52 (46,4)	60 (53,6)	0,9	4 (3,6)	14 (12,5)	11 (9,8)	40 (35,7)	43 (38,4)	65 (58,0)	21 (18,8)	26 (23,2)
	Total	390	188 (48,2)	202 (51,8)	0,9	13 (3,3)	56 (14,4)	57 (14,6)	117 (30,0)	147 (37,7)	218 (55,9)	68 (17,4)	104 (26,7)
Centro-oeste	Cuiabá	69	48 (69,6)	21 (30,4)	2,3	6 (8,7)	12 (17,4)	9 (13,0)	15 (21,7)	27 (39,1)	32 (46,4)	13 (18,8)	24 (34,8)
	Goiânia	128	66 (51,6)	62 (48,4)	1,1	4 (3,1)	13 (10,2)	16 (12,5)	33 (25,8)	62 (48,4)	66 (51,6)	34 (26,6)	28 (21,9)
	Total	197	114 (57,9)	83 (42,1)	1,4	10 (5,1)	25 (12,7)	25 (12,7)	48 (24,4)	89 (45,2)	98 (49,7)	47 (23,9)	52 (26,4)
Sudeste	Barretos	17	11 (64,7)	6 (35,3)	1,8	0 (0,0)	3 (17,6)	1 (5,9)	4 (23,5)	9 (52,9)	12 (70,6)	3 (17,6)	2 (11,8)
	Belo Horizonte	156	92 (59,0)	64 (41,0)	1,4	4 (2,6)	15 (9,6)	21 (13,5)	54 (34,6)	62 (39,7)	91 (58,3)	40 (25,6)	25 (16,0)
	Jahu	11	5 (45,5)	6 (54,5)	0,8	0 (0,0)	0 (0,0)	3 (27,3)	4 (36,4)	4 (36,4)	6 (54,5)	4 (36,4)	1 (9,1)
	Espírito Santo	84	48 (57,1)	36 (42,9)	1,3	7 (8,3)	10 (11,9)	10 (11,9)	29 (34,5)	28 (33,3)	58 (69,0)	7 (8,3)	19 (22,6)
	São Paulo	903	483 (53,5)	420 (46,5)	1,2	27 (3,0)	116 (12,8)	98 (10,9)	263 (29,1)	399 (44,2)	481 (53,3)	163 (18,1)	259 (28,7)
	Total	1171	639 (54,6)	532 (45,4)	1,2	38 (3,2)	144 (12,3)	133 (11,4)	354 (30,2)	502 (42,9)	648 (55,3)	217 (18,5)	306 (21,6)
Sul	Curitiba	131	77 (58,8)	54 (41,2)	1,4	6 (4,6)	13 (9,9)	17 (13,0)	37 (28,2)	58 (44,3)	94 (71,8)	27 (20,6)	10 (7,6)
	Porto Alegre	96	58 (60,4)	38 (39,6)	1,5	4 (4,2)	11 (11,5)	5 (5,2)	41 (42,7)	35 (36,5)	54 (56,2)	21 (21,9)	21 (21,9)
	Total	227	135 (59,5)	92 (40,5)	1,5	10 (4,4)	24 (10,6)	22 (9,7)	78 (34,4)	93 (41,0)	148 (65,2)	48 (21,1)	31 (13,7)
Brasil		2.297	1.247 (54,3)	1.050 (45,7)	1,2	82 (3,6)	289 (12,6)	275 (12,0)	705 (30,7)	946 (41,2)	1.281 (55,8)	443 (19,3)	573 (24,9)

Nota: N, Número total de casos; RCBP, Registro de Câncer de Base Populacional; M, Masculino; F, Feminino; LMA, Leucemia Mieloide Aguda; LNE, Leucemia não especificada; Outros incluíram casos de: NMP, SMD e MDS/NMP.

6.2. ANÁLISE DE INCIDÊNCIA

6.2.1. *Taxas de incidência global das malignidades mieloides*

As taxas de incidência específicas por idade, bruta e ajustadas (ASR) para todas as MM, por registro de câncer e região geográfica estão apresentadas na Tabela 6.3. Para o Brasil, foi observado taxa de incidência bruta e ajustada de 15,11 e 14,57 por milhão, respectivamente. Na análise das taxas ajustadas, foi observado um padrão semelhante entre as regiões geográficas, com exceção da região Centro-oeste que apresentou maior incidência de MM (17,79 por milhão).

Na análise de incidência específica por idade, para o Brasil foram observadas maiores taxas em lactentes (17,42 por milhão) e em adultos jovens (20-29 anos, 17,29 por milhão); e menores taxas em crianças na faixa etária de 5-9 anos de idade (11,34 por milhão). Configurando-se como um pico bimodal na idade. As taxas de incidência específicas por idade também apresentaram um padrão semelhante entre as regiões geográficas, com exceção da região Nordeste que apresentou taxas mais altas em crianças de 1-4 anos (16,41 por milhão), seguidas por menores de 1 ano (15,57 por milhão) e 20-29 anos (15,44 por milhão), respectivamente. Em menores de 1 ano, as maiores taxas foram observadas nos RCBP da Região Centro-oeste (31,51 por milhão), Sul (22,19 por milhão) e Norte (16,20 por milhão). Com destaque para a região Centro-oeste, que apresentou maiores taxas em todos os grupos etários, exceto entre 10 a 19 anos (31,51; 19,09; 14,81 e 22,55, respectivamente).

No geral, as taxas de incidência variaram de acordo com as faixas etárias e localidades dos RCBP. Sendo observado taxas iguais ou maiores a 20 casos por milhão em lactentes para as localidades de Manaus (22,91 por milhão), Cuiabá (44,77 por milhão), Goiânia (21,81 por milhão), Espírito Santo (25,13 por milhão), Curitiba (23,94 por milhão) e Porto Alegre (20,00 por milhão). Em crianças de 1-4 e 5-9 anos em João Pessoa (20,86 e 29,90 por milhão, respectivamente). E em adultos jovens em Goiânia (25,57 por milhão).

Tabela 6.3. Taxas de incidência específicas por idade, brutas e ajustadas de todas as malignidades mieloides em crianças, adolescentes e adultos jovens, segundo RCBP e região geográfica, Brasil 2000-2009

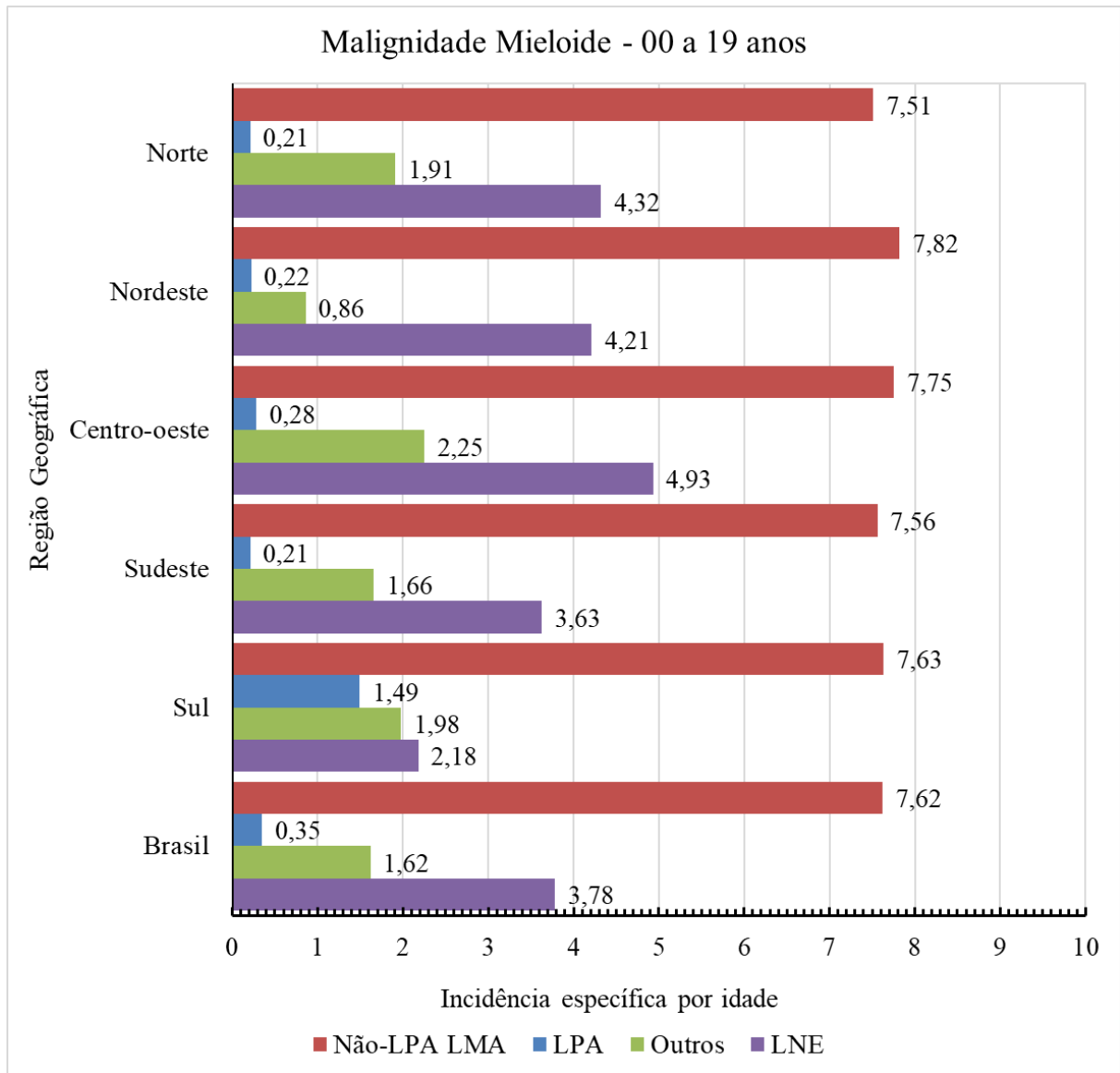
Região	Local	N	Específica por idade					Bruta	Ajustada*	
			<1 ano	1-4 anos	5-9 anos	10-19 anos	20-29 anos	00-29 anos	00-29 anos	IC 95%
Norte	Belém	159	9,10	14,04	12,00	15,88	14,89	22,04	14,30	14,26-14,33
	Manaus	153	22,91	15,03	9,79	14,01	17,80	14,97	14,90	14,86-14,93
	Total	312	16,20	14,54	10,90	14,99	16,25	17,89	14,60	14,56-14,63
Nordeste	Aracaju	27	11,71	2,89	6,92	8,01	13,99	9,43	8,80	8,78-8,83
	Fortaleza	190	14,63	18,88	11,90	11,93	15,42	14,03	14,23	14,19-14,26
	João Pessoa	61	18,75	20,86	29,90	9,25	16,72	16,67	17,47	17,43-17,50
	Recife	112	17,17	14,88	8,89	14,33	15,41	14,02	13,89	13,86-13,92
	Total	390	15,57	16,41	12,88	11,86	15,44	13,90	14,00	13,97-14,03
Centro-oeste	Cuiabá	69	44,77	21,66	12,48	9,55	17,75	15,33	16,00	15,97-16,03
	Goiânia	128	21,81	17,18	16,54	14,91	25,57	19,56	18,93	18,90-18,97
	Total	197	31,51	19,09	14,81	12,69	22,55	17,83	17,79	17,75-17,82
Sudeste	Barretos	17	0,00	12,09	3,00	5,42	13,16	8,25	8,11	8,09-8,14
	Belo Horizonte	156	11,31	10,43	11,63	13,16	13,85	12,81	12,54	12,51-12,56
	Jahu	11	0,00	0,00	32,20	19,11	18,85	18,25	17,28	17,25-17,31
	Espírito Santo	84	25,13	8,95	7,24	9,53	9,45	9,56	9,67	9,64-9,69
	São Paulo	903	15,72	16,53	11,40	14,17	19,79	16,11	15,75	15,72-15,78
	Total	1171	15,67	14,55	10,89	13,28	17,61	14,69	14,41	14,38-14,44
Sul	Curitiba	131	23,94	12,38	12,30	12,19	17,74	14,57	14,33	14,30-14,36
	Porto Alegre	96	20,00	13,56	4,76	17,70	14,54	14,15	13,87	13,84-13,90
	Total	227	22,19	12,89	9,04	14,57	16,38	14,39	14,14	14,11-14,17
Brasil		2.297	17,42	15,03	11,34	13,34	17,29	15,11	14,57	14,54-14,61

Nota: N, Número total de casos; RCBP, Registro de Câncer de Base Populacional; IC, Intervalo de Confiança. *Taxas ajustadas pela população padrão mundial.

6.2.2. Taxas de incidência específica por idade por subtipo das malignidades mieloides

As taxas de incidência específica por idade em crianças, adolescentes (0 a 19 anos) e adultos jovens (20 a 29 anos), segundo subtipo de MM no Brasil e em suas regiões geográficas são mostradas na Figura 6.2a e b. De uma forma geral, as maiores taxas de incidência foram observadas no grupo de Não-LPA LMA tanto para crianças e adolescentes (7,62 por milhão) como para adultos jovens (8,13 por milhão), com maior incidência entre adultos jovens. Este padrão também é observado na LPA onde o grupo de adultos jovens (0,57 por milhão) apresenta taxas de incidência maior que em crianças e adolescentes (0,35 por milhão), e em Outros (1,62 a 5,10 por milhão, respectivamente). A análise regional, mostra um cenário com variação das taxas por região geográfica. Em crianças e adolescentes, as regiões Nordeste e Centro-oeste apresentaram maior predominância de Não-LPA LMA (7,82 e 7,75 por milhão, respectivamente). Em adultos Jovens, as regiões Centro-oeste e Norte apresentaram maior predominância de Não-LPA LMA (9,38 e 8,34 por milhão, respectivamente). As NMP, MDS e MDS/NMP apresentaram alta incidência no grupo de 20-29 anos em todas as regiões, sendo maior na região Centro-oeste (7,86 por milhão). No grupo das LNE, as taxas de incidência foram mais altas no grupo de 00-19 anos em todas as regiões, sendo maior na região Centro-oeste (4,93 por milhão).

a)



b)

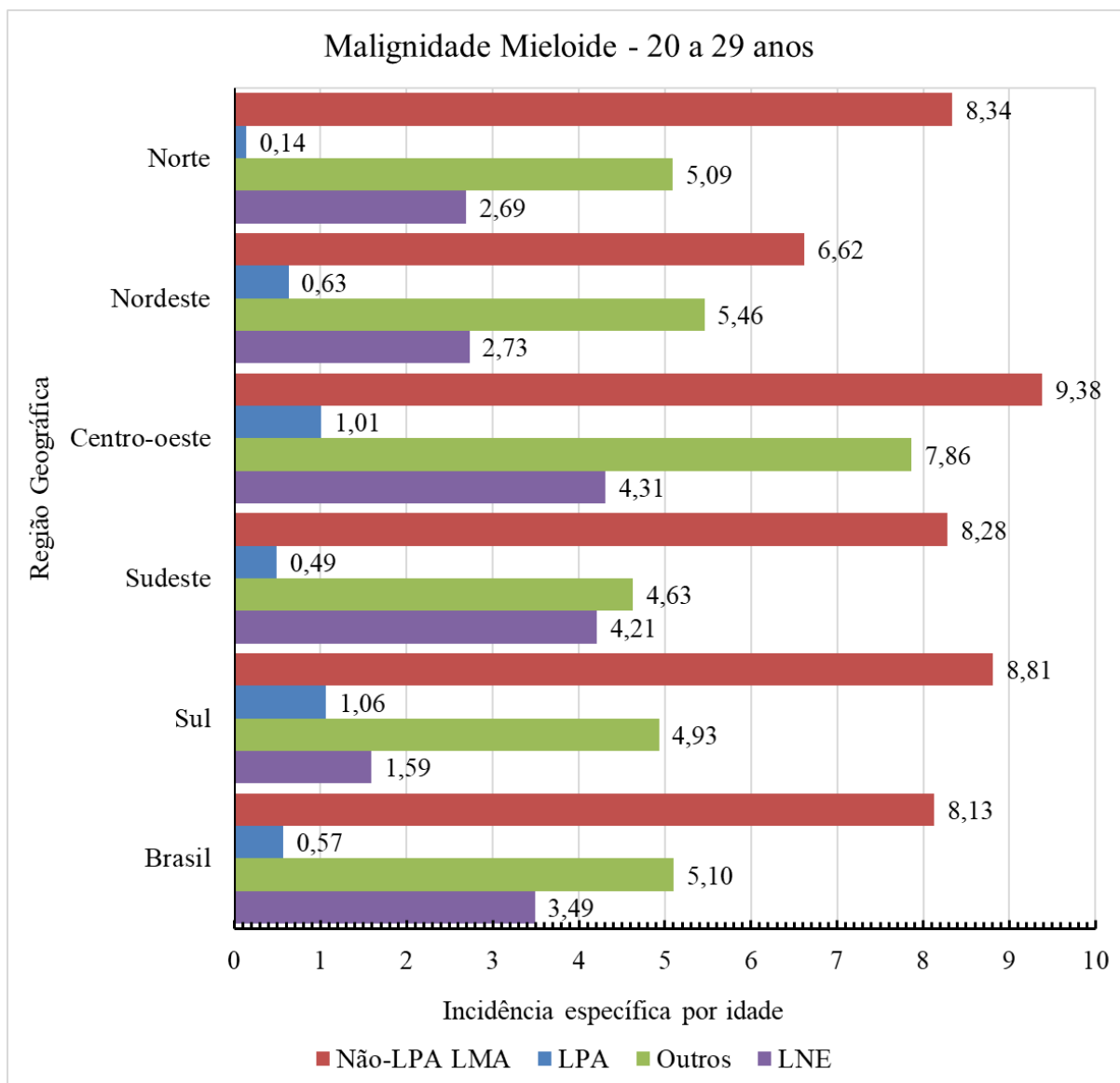


Figura 6.2. Taxa de incidência específica por idade por milhão de pessoa para cada subtipo de malignidade mieloide entre crianças, adolescentes e adultos jovens, segundo região geográfica, Brasil 2000-2009. a) Taxa de incidência em crianças e adolescentes com idade entre 00 e 19 anos; b) Taxa de incidência em adultos jovens com idade entre 20 e 29 anos. Nota: RCBP, Registros de Câncer de Base Populacional; LMA, Leucemia Mieloide Aguda; LPA, Leucemia Promielocítica Aguda; LNE, Leucemia não especificada; Outros incluíram casos de: NMP, SMD e MDS/NMP.

6.2.3. Taxas de incidência ajustadas por subtipo das malignidades mieloides

As taxas de incidência ajustadas pela população padrão mundial em cAAJ, segundo subtipo de MM no Brasil e em suas regiões geográficas são mostradas na Figura 6.3. No geral, a LMA total (incluindo a LPA) foi o subtipo mais incidente em todas as regiões, com incidência para o Brasil de 8,18 casos por milhão, sendo 7,77 por milhão de Não-LPA LMA, e 0,41 por milhão de LPA. A incidência de não-LPA LMA foi maior em todas as regiões geográficas, e variou entre a região Nordeste com 7,48 por milhão e Centro-oeste com 8,21 por milhão. A LPA foi menos incidente em todas as regiões, com variação nas taxas entre 0,19 e 1,36 por milhão nas regiões Norte e Sul, respectivamente. O subtipo Outros apresentou taxa ajustada de 2,62 por milhão, com maior taxa na região Centro-oeste (3,85 por milhão) e menor na região Nordeste (2,18 por milhão). O subtipo LNE apresentou alta taxa de incidência em todas as regiões, com exceção do Sul (2,01 por milhão).

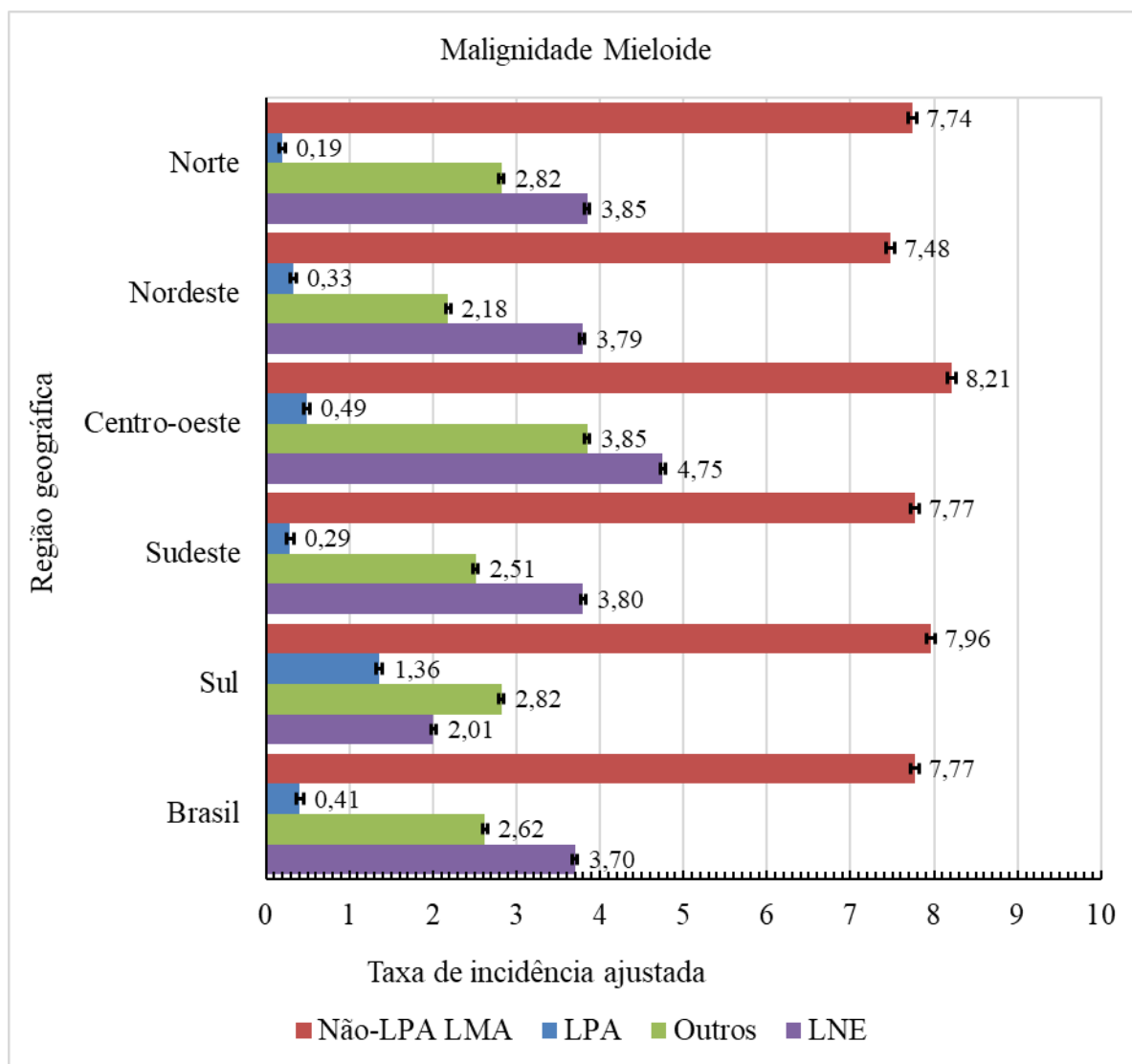


Figura 6.3. Taxa de incidência ajustada por idade por milhão de pessoa para cada subtipo de malignidade mieloide entre crianças, adolescentes e adultos jovens, segundo região geográfica, Brasil 2000-2009. Nota: RCBP, Registros de Câncer de Base Populacional; LMA, Leucemia Mieloide Aguda; LPA, Leucemia Promielocítica Aguda; LNE, Leucemia não especificada; Outros incluíram casos de: NMP, SMD e MDS/NMP. Barras de erro representam os intervalos de confiança de 95%.

6.3. ANÁLISE DE MORTALIDADE

6.3.1. *Taxas de mortalidade global das malignidades mieloides*

As taxas de mortalidade específicas por idade, bruta e ajustadas para todas as MM, por RCBP e região geográfica estão apresentadas na Tabela 6.4. Para o Brasil, foi observado taxa de mortalidade bruta e ajustada de 9,23 e 8,83 por milhão, respectivamente. Na análise das taxas ajustadas, foi observado diferenças na mortalidade por região geográfica e localidade do registro. Maior taxa de mortalidade foi evidenciada na região Norte (10,74 por milhão), seguida da região Centro-oeste (9,91 por milhão), e menor taxa na região Nordeste (7,88 por milhão). Quando analisado por localidade, a mortalidade variou entre 4,80 e 6,82 por milhão em Jahu e Porto Alegre, respectivamente, e 10,93 por milhão em Belém.

Na análise da mortalidade específica por idade, para o Brasil foram observadas maiores taxas em adultos jovens (10,60 por milhão) e em lactentes (9,14 por milhão); e menores taxas em crianças na faixa etária de 5-9 anos de idade (6,31 por milhão). Porém, quando analisado por região geográfica e localidade do registro, foram observadas diferenças nas taxas de mortalidade. Apesar do grupo de 20 a 29 anos apresentar maior taxa de mortalidade geral, quando comparadas com outros grupos etários, na análise por região mostrou que as regiões Norte, Sul e Nordeste apresentaram as maiores taxas de mortalidade entre lactentes com 14,73 por milhão, 13,32 por milhão e 10,78 por milhão de óbitos, respectivamente. E quando analisados por localidade do RCBP, as cidades de Manaus, Cuiabá, Curitiba e Recife apresentaram maiores taxas de mortalidade entre os lactentes, com 22,91 por milhão, 22,38 por milhão, 19,95 por milhão e 17,17 por milhão, respectivamente. O grupo etário de 5-9 anos apresentou menores taxas mortalidade em todas as regiões.

Tabela 6.4. Taxas de mortalidade específicas por idade, brutas e ajustadas de todas as malignidades mieloides em crianças, adolescentes e adultos jovens, segundo RCBP e região geográfica, Brasil 2000-2009

Região	Local	N	Específica por idade					Bruta	Ajustada*	
			<1 ano	1-4 anos	5-9 anos	10-19 anos	20-29 anos	00-29 anos	00-29 anos	IC 95%
Norte	Belém	121	6,06	12,56	8,57	11,11	11,97	16,78	10,93	10,91-10,96
	Manaus	108	22,91	9,31	6,91	9,63	12,67	10,56	10,53	10,50-10,55
	Total	229	14,73	10,91	7,74	10,41	12,30	13,13	10,74	10,72-10,77
Nordeste	Aracaju	18	0,00	2,89	2,31	8,01	7,99	6,28	5,77	5,75-5,79
	Fortaleza	120	9,75	7,08	6,41	9,21	10,28	8,86	8,67	8,65-8,70
	João Pessoa	28	9,38	6,95	8,79	6,94	7,96	7,65	7,67	7,65-7,69
	Recife	60	17,17	5,31	4,85	7,53	8,60	7,51	7,39	7,37-7,41
	Total	226	10,78	6,15	5,88	8,31	9,24	8,05	7,88	7,85-7,90
Centro-oeste	Cuiabá	44	22,38	12,64	6,93	7,64	11,18	9,78	10,01	9,99-10,04
	Goiânia	66	0,00	11,89	8,27	8,59	12,37	10,08	9,81	9,78-9,84
	Total	110	9,45	12,21	7,70	8,19	11,91	9,96	9,91	9,88-9,94
Sudeste	Barretos	15	0,00	16,12	3,00	4,07	10,24	7,28	7,53	7,51-7,55
	Belo Horizonte	94	8,48	8,34	7,20	7,80	7,60	7,72	7,76	7,73-7,78
	Jahu	03	0,00	0,00	10,73	4,78	4,71	4,98	4,80	4,78-4,82
	Espírito Santo	72	14,36	3,58	5,79	7,56	11,14	8,20	7,87	7,85-7,90
	São Paulo	511	4,66	8,12	6,16	9,27	10,96	9,11	8,80	8,78-8,83
	Total	695	6,19	7,78	6,22	8,67	10,39	8,72	8,46	8,44-8,49
Sul	Curitiba	94	19,95	17,14	5,79	6,26	13,46	10,46	10,68	10,66-10,71
	Porto Alegre	49	5,00	3,70	2,86	10,36	7,48	7,22	6,82	6,80-6,85
	Total	143	13,32	11,28	4,52	8,03	10,92	9,07	9,01	8,99-9,04
Brasil		1.403	9,14	8,58	6,31	8,74	10,60	9,23	8,83	8,80-8,85

Nota: N, Número total de casos; RCBP, Registro de Câncer de Base Populacional; IC, Intervalo de Confiança. *Taxas ajustadas pela população padrão mundial.

6.4. ANÁLISES DE TENDÊNCIA

6.4.1. Tendência de incidência

As tendências de incidência ajustadas pela população padrão mundial em cAAJ para todos os subtipos de MM, segundo os RCBP e período completo de consolidação são mostradas na Figura 6.4. A análise de tendência de incidência por *Joinpoint* mostrou estabilidade durante todo o período em Belém, Aracaju, Recife, Cuiabá, Goiânia, Barretos, Belo Horizonte, Espírito Santo, Jahu, Curitiba e Porto Alegre. Um declínio significativo foi observado em Manaus (AAPC: -5,6%; $p < 0,000,1$) e São Paulo (AAPC: -4,7%; $p < 0,000,1$), e um aumento significativo foi observado em Fortaleza (AAPC: 5,8%; $p < 0,000,1$) (Apêndice C). João Pessoa apresentou significância estatística em três períodos de tempo diferentes, mas não no AAPC.

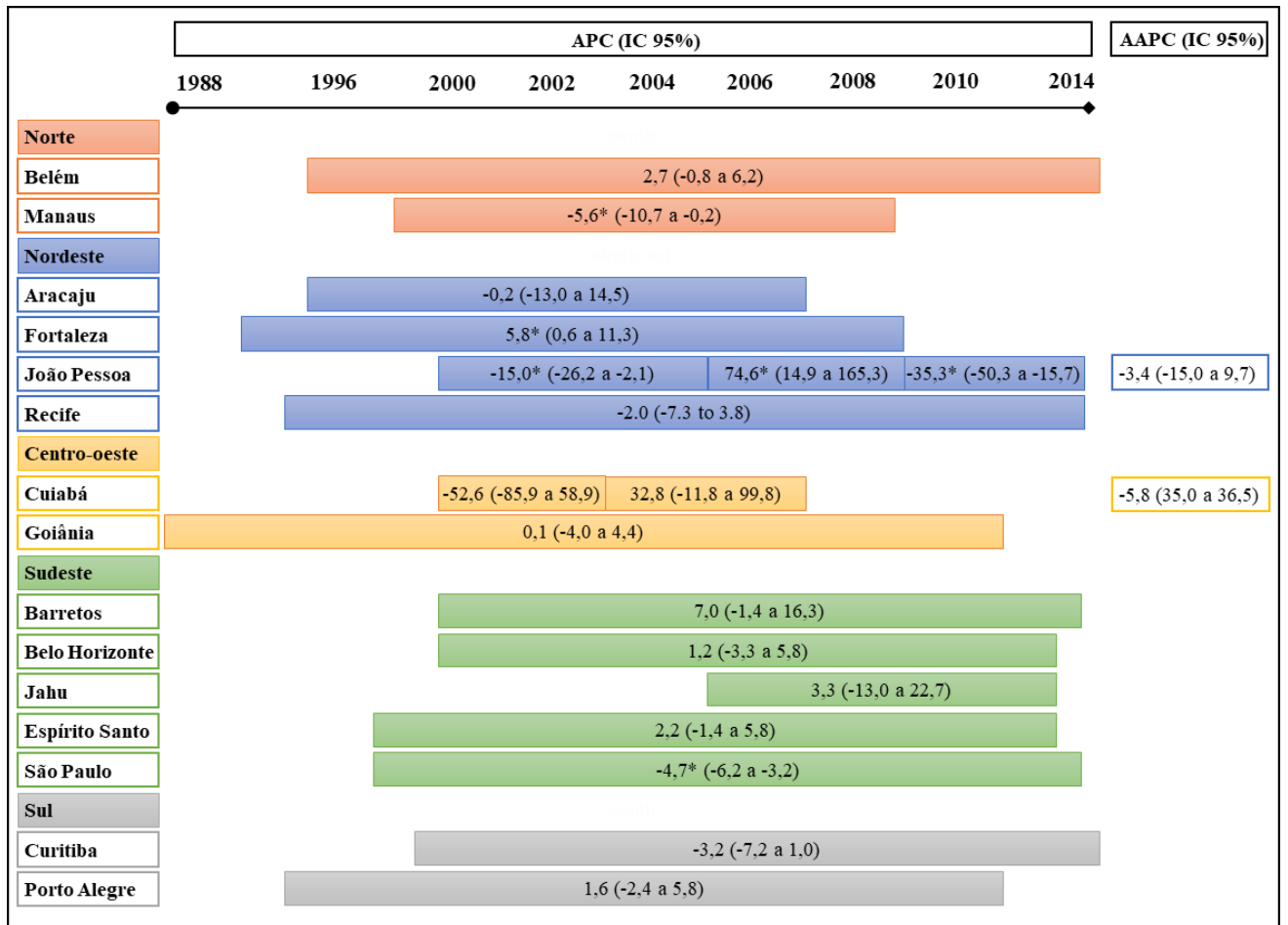


Figura 6.4. Tendência de incidência entre crianças, adolescentes e adultos jovens para todas as malignidades mieloides, segundo RCBP no Brasil.

Nota: APC, variação percentual anual; AAPC, variação percentual anual média. * APC ou AAPC estatisticamente significante (valores de $p < 0,05$). Barra única indica que o *Joinpoint* foi calculado para um período de tempo.

6.4.2. Tendência de mortalidade

As tendências de mortalidade ajustadas pela população padrão mundial em cAAJ para todos os subtipos de MM, segundo os RCBP e período completo de consolidação são mostradas na Figura 6.5. A análise de tendência de mortalidade por *Joinpoint* mostrou estabilidade durante todo o período em Belém, Manaus, Aracaju, Fortaleza, João Pessoa, Recife, Cuiabá, Barretos, Espírito Santo. Um declínio significativo foi observado em Goiânia (AAPC: -1,5%; $p < 000,1$), Belo Horizonte (AAPC: -2,3%; $p < 000,1$), São Paulo (AAPC: -2,5%; $p < 000,1$), Curitiba (AAPC: -2,8%; $p < 000,1$) e Porto Alegre (AAPC: -4,1%; $p < 000,1$) (Apêndice D).

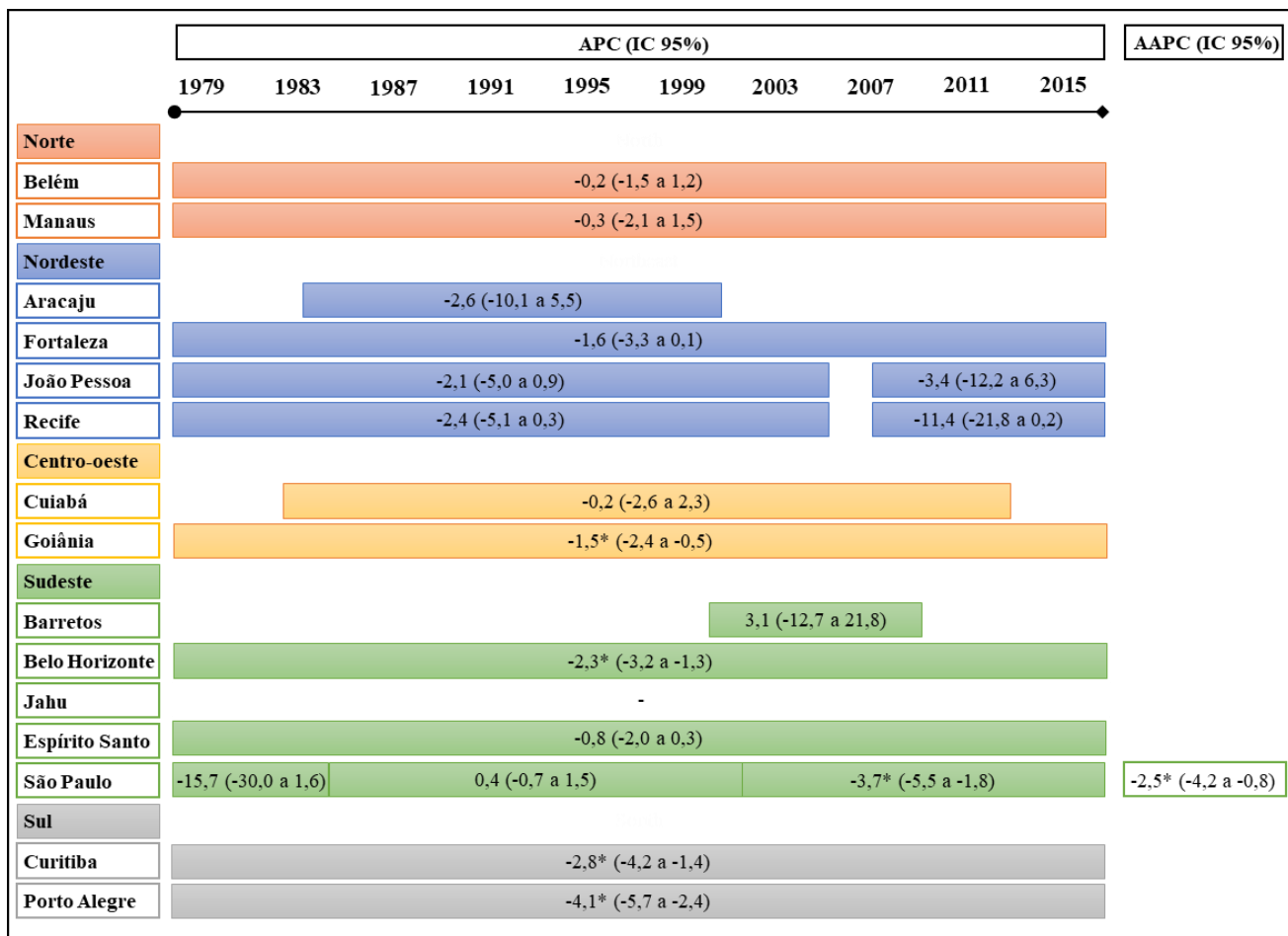


Figura 6.5. Tendência de mortalidade entre crianças, adolescentes e adultos jovens para todas as malignidades mieloides, segundo RCBP no Brasil.

Nota: APC, variação percentual anual; AAPC, variação percentual anual média. * APC ou AAPC estatisticamente significativa (valores de $p < 0,05$). Para João Pessoa e Recife, no ano de 2006, as taxas de mortalidade não foram computadas porque não houve ocorrência; - As taxas não foram computadas em porque em muitos anos houve zero na ocorrência. Barra única indica que o *Joinpoint* foi calculado para um período de tempo.

6.4.3. Tendências observadas e modeladas pelo Joinpoint

As análises por *Joinpoint* com as tendências observadas e modeladas para incidência e mortalidade são melhores observadas na Figura 6.6. O significativo declínio na tendência de incidência em Manaus e São Paulo, e aumento significativo em Fortaleza é mostrado na Figura 6.6a. E o declínio significativo na tendência de mortalidade em Goiânia, Belo Horizonte, São Paulo, Curitiba e Porto Alegre na Figura 6.6b.

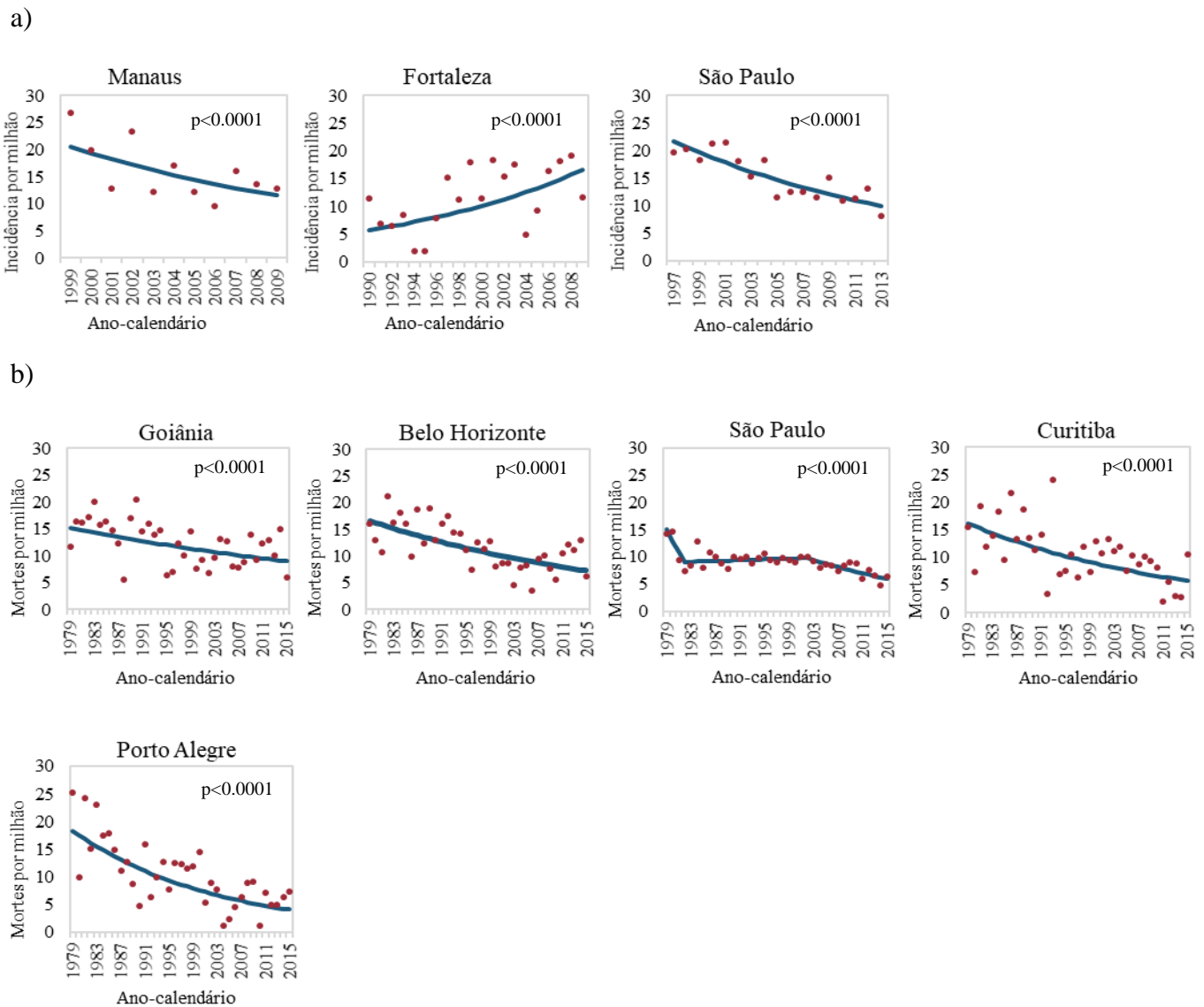


Figura 6.6. Análises por *Joinpoint* para incidência e mortalidade ajustadas por idade (população padrão mundial) em crianças, adolescentes e adultos jovens para todas as malignidades mieloides por RCBP brasileiros, 1979-2015. Nota: a) Taxas de incidência; b) Taxas de mortalidade. Círculos sólidos, indicam dados para a taxa ajustada observada; Linha sólida, indica dados para taxa ajustada modelada.

7. DISCUSSÃO

7.1. Incidência ao longo do tempo

Neste amplo estudo com informações de base populacional sobre MM (por subtipos), descrevemos as taxas de incidência e mortalidade e suas tendências em cAAJ no Brasil. Uma forte motivação para esta investigação foram as variações nas taxas de incidência e mortalidade da leucemia infantil relatadas internacionalmente, que careciam de informações sobre os padrões dessa doença, em especial das MM (CHATENOUD *et al.*, 2010; FERLAY *et al.*, 2018; STELIAROVA-FOUCHER *et al.*, 2018). O fato da qualidade das informações dos RCBP neste país ter melhorado nas últimas duas décadas permite informações e interpretações mais consistentes do perfil da LMA e distúrbios mieloproliferativos infantis.

Outra motivação foi explorar as informações epidemiológicas de investigações anteriores a esta no Brasil, com o intuito de atualizá-las, e de contribuir com informações adicionais não exploradas até o presente momento (REIS *et al.*, 2011; REIS *et al.*, 2016). No primeiro estudo, Reis *et al.* realizaram uma análise longitudinal de incidência das leucemias infantis (em crianças com idade até 14 anos), em 16 RCBP com 8 anos de consolidação (1997 a 2004) (REIS *et al.*, 2011). No segundo, foram analisadas as tendências de incidência da LA em crianças na primeira infância (com idade até 5 anos), em 18 RCBP brasileiros com 12 anos de consolidação (1999 a 2010) (REIS *et al.*, 2016).

Nesses estudos, foram encontrados e relatados aumento nas taxas de incidência da leucemia, incluindo as MM (descritas pelos autores como desordens mieloproliferativas e leucemia não linfóide aguda) nas cidades brasileiras, em comparação com as taxas de incidência da LLA. Foi ressaltado também a necessidade de continuar a melhorar a qualidade das informações nos RCBP, a fim de determinar com precisão as taxas de incidência e tendências das MM em populações de risco em diferentes idades. E foi levantada a hipótese que as diferenças na incidência estão relacionadas a fatores ambientais altamente associados à LMA infantil, especialmente quando a exposição ocorre em uma idade precoce (REIS *et al.*, 2011; REIS *et al.*, 2016).

Esta presente investigação trouxe informações relevantes do cenário epidemiológico brasileiro, visto que foram analisadas as mais recentes consolidações do banco de dados dos RCBP, assim mais informações de qualidade foram adicionadas em termos de representação de registros e casos de incidência na maioria das regiões do país. Nota-se que o Brasil não possui um único registro, com caráter nacional, e cada RCBP brasileiro tem sua própria dinâmica e estrutura e, portanto, apresenta diferentes séries históricas e períodos de tempo. Diante disso, foram selecionados o mesmo período de tempo com 10 anos de consolidação (2000-2009) para calcular as taxas de incidência e mortalidade, o que permitiu a uniformização das informações. Além disso, as taxas de incidência foram calculadas de acordo com o subtipo morfológico em conformidade com a CID-O-3 e OMS, o que permitiu melhor compreensão do comportamento das MM no Brasil, incluindo as LPA. Vale ressaltar, que este estudo foi o primeiro a analisar essa doença por subtipo, separando o grupo das LPA de outras LMA.

A cobertura populacional dos 15 RCBP incluídos neste estudo, abrangeu cerca de 23% da população do país, e até 30% em suas regiões. Estudos de incidência de câncer em crianças e adolescentes com registros de câncer Europeus tem relatado coberturas populacionais de 21% na Itália, 33% na França e 36% na Espanha (STELIAROVA-FOUCHER *et al.*, 2004; STELIAROVA-FOUCHER *et al.*, 2017). Os RCBP brasileiros foram incluídos nas últimas estimativas globais pelo projeto GLOBOCAN e ACCIS, e suas bases de dados foram consideradas com boa qualidade regional (FERLAY *et al.*, 2013; STELIAROVA-FOUCHER *et al.*, 2018).

No presente estudo, observamos que as taxas de incidência ajustadas para LMA (incluindo o subgrupo da LPA) no Brasil estão entre as mais altas do mundo, e as taxas de incidência específicas globais das MM apresentam um padrão de idade bimodal. Um pico inicial ocorre em lactentes (com idade inferior a 1 ano), seguido por um declínio na infância (com idade entre 5 e 9 anos), depois um aumento exponencial em adultos jovens com idade entre 20 e 29 anos. Esse padrão bimodal é semelhante às análises realizadas com RCBP para as MM nos EUA (DORES *et al.*, 2012), e validam estudos prévios com informações dos registros no Brasil (REIS *et al.*, 2011; REIS *et al.*, 2016).

No entanto, observamos também maiores taxas de incidência no grupo de crianças com idade entre 1-4 anos (15,03 por milhão), sendo aproximadamente 30% mais alta que a observada nos EUA (9,9 por milhão) (DORES *et al.*, 2012). E isto é biologicamente plausível e pode estar relacionado à exposição ocupacional materna a pesticidas e benzeno, uma vez que existem evidências de que alguns metabólitos de benzeno atravessam a barreira sanguínea da placenta, resultando em exposição fetal e aumento do risco de LMA na infância (ALEXANDER *et al.*, 2001; POMBO-DE-OLIVEIRA *et al.*, 2016).

As principais diferenças observadas em lactentes e adultos jovens nas regiões Norte, Centro-Oeste e Sul (16,20 a 31,51 por milhão), e nas localidades de Manaus, Cuiabá, Goiânia, Curitiba e Porto Alegre (20,00 a 44,77 por milhão) situadas nessas três regiões, sugerem a hipótese de que exposições ambientais específicas da região podem estar associadas a fatores causais subjacentes. É importante ressaltar que essas cidades estão situadas em regiões brasileiras onde as indústrias do agronegócio, do petróleo e gás são as atividades econômicas predominantes (IBGE, 2018).

Ressalta-se que atividades que envolvem o uso de substâncias tóxicas ambientais foram associadas à LMA infantil (FERREIRA *et al.*, 2013; BAILEY *et al.*, 2014; POMBO-DE-OLIVEIRA *et al.*, 2016). Esses resultados reforçam a necessidade de continuar investigando os fatores de risco parentais e da criança associados às exposições e LMA na criança e no adulto jovem. A consistência dos achados de que o desenvolvimento de leucemias em idade precoce ocorre no útero associado à exposição química materna inadvertida durante a gestação pode explicar as altas taxas de incidência em algumas regiões brasileiras (ALEXANDER *et al.*, 2001; REIS *et al.*, 2016). Características sociodemográficas ou relacionadas ao estilo de vida parental, como tabagismo (METAYER *et al.*, 2013) ou consumo de álcool (KARALEXI *et al.*, 2017; LATINO-MARTEL *et al.*, 2010) também foram relacionadas ao aumento da incidência de LMA em crianças.

Nas análises de incidência específica por idade, a taxa para LMA total em crianças e adolescentes foi de 7,97 por milhão, sendo discretamente maior que as taxas observadas nos EUA e na Europa de 7,0 por milhão (STILLER *et al.*, 2006; VISSER *et al.*, 2012). Foi observado também maiores taxas de incidência no grupo que reúne as NMP, SMD e MDS/NMP em adultos jovens. Visser *et al.* e Park *et al.*, também analisaram a incidência

nesses subtipos de MM, e em seus estudos, as análises foram realizadas separadas para cada subtipo e faixa etária (VISSER *et al.*, 2012; PARK *et al.*, 2017). Entretanto, quando comparamos esses resultados com os nossos, observamos que as taxas diferem em termo de valores, mas se assemelham no grupo etário sendo mais incidente em casos com idade acima de 15 anos.

Nas análises de incidência ajustada, as taxas para LMA total em cAAJ foi de 8,18 por milhão. Seria interessante analisar como as variações observadas nas taxas de incidência associada aos grupos etários se aplicam aos subtipos de LMA, visto que os padrões de incidência são dependentes da idade na LMA e consistentes com os subtipos citogenéticos (MOORMAN *et al.*, 2001; CHAUDHURY *et al.*, 2015). A anormalidade cromossômica mais comum na LMA infantil até os 5 anos de idade ao diagnóstico é a translocação envolvendo o gene *MLL* (ou anormalidades no 11q23), altamente prevalente em lactentes, enquanto que a translocação cromossômica t(15;17)/*PML-RARA* é exclusivo do LPA (MOORMAN *et al.*, 2001; CHAUDHURY *et al.*, 2015). É reconhecido que a LA com rearranjo envolvendo o gene *MLL* (*MLL-r*) tem uma relação causal com substâncias que levam danos ao DNA (ALEXANDER *et al.*, 2001; FERREIRA *et al.*, 2013). E que a LPA com *PML-RARA* tem sido um modelo de referência para o sucesso no tratamento do câncer infantil por causa da terapia alvo com o ATRA (TESTI *et al.*, 2005; BALLY *et al.*, 2012).

Como a variação nas taxas de incidência de LPA entre grupos étnicos foi descrita e compreende cerca de 7% dos casos de LMA no mundo (VISSER *et al.*, 2012; CHAUDHURY *et al.*, 2015; THULER; POMBO-DE-OLIVEIRA, 2017), nós investigamos se as taxas de incidência da LPA teriam impacto na incidência de MM nas regiões geográficas brasileiras. E observamos que as taxas de incidência de LPA são diferentes entres as regiões e localidades dos registros, embora com inconsistências. Em uma recente análise com informações de registros de câncer hospitalar extraídos de 239 centros de câncer (90% dos hospitais com assistência oncológica no Brasil), o subgrupo LPA foi o principal subtipo de MM especificado na série brasileira, mesmo considerando as altas taxas de LMA-NOS (THULER; POMBO-DE-OLIVEIRA, 2017). A distribuição dos subgrupos de LMA encontrados nessas análises hospitalares apresenta resultados semelhantes ao estudo de base populacional realizado nos EUA (DORES *et al.*, 2012).

É importante ressaltar, que a maioria das informações de diagnóstico da leucemia nos RCBP foram classificadas e registradas em conformidade com a CID-O-3 e os subtipos de MM agrupados de acordo com os critérios de classificação da OMS (FRITZ *et al.*, 2013; SWERDLOW *et al.*, 2017). Nas avaliações de qualidade de RCBP, a categoria LNE (no inglês: *NOS, not-otherwise-specified*) continua sendo uma grande preocupação, pois reúne a heterogeneidade de LMA e a falta de especificação no registro da LPA. Destaque-se que ao comparamos as taxas de LNE e LPA em diferentes regiões brasileiras, encontramos taxas de incidência inversamente proporcionais, com uma menor taxa de incidência de LPA e maior de LNE nas cidades do Centro-oeste (0,49 *versus* 4,75 por milhão), enquanto no Sul a LPA apresentou maior taxa de incidência e consequentemente a LNE apresentou uma menor taxa (LPA, 1,36 *versus* LNE, 2,01 por milhão). Essa observação nos levou a conjecturar que os casos de LPA poderiam estar incluídos no grupo da LNE na maioria dos RCBP brasileiros. Ressalta-se que em nosso estudo alguns casos registrados como LNE tiveram diagnóstico melhorado após a verificação junto ao banco de dados do PHOP.

No geral, a proporção da LNE foi superior a 20% nas regiões brasileiras, embora as taxas de incidência ajustadas tenham diminuído entre o período de 2000 e 2005 (ASR: 5,06 a 2,40 por milhão) e 2007 e 2009 (ASR: 3,77 a 3,44 por milhão). No Japão, na Coreia e na Costa Rica, as taxas de incidência relatadas para a LNE foram semelhantes às encontradas neste estudo (PARK *et al.*, 2015; NAKATA *et al.*, 2017; ERDMANN *et al.*, 2018). Nós acreditamos que a falta de LMA codificada por subtipos no RCBP reflète a ausência de registro no prontuário do paciente, em vez de falta de acesso ao diagnóstico. Os registros utilizam principalmente como fonte de coleta as informações disponíveis nos prontuários hospitalares, relatórios de patologia e declarações de óbito. A qualidade dessas informações deve refletir a assistência prestada ao paciente desde o diagnóstico inicial, tratamento e seguimento. Porém, não é incomum que, devido à raridade da doença, algumas das instituições brasileiras para tratamento oncológico infantil solicitem à outras instituições de maior porte, a confirmação diagnóstica. Esse processo depende de inúmeros fatores e incluem necessidade de recursos humanos, financeiros e estruturais, e reflète muitas vezes na ausência da informação diagnóstica registrada de forma precisa ou completa no prontuário do paciente.

As taxas de incidência mais baixas observadas para o grupo de NMP, SMD e MDS/NMP não foram muito diferentes das taxas observadas na Europa em crianças com 0-14

anos de idade (VISSER *et al.*, 2012). Possivelmente, essas taxas baixas estão relacionadas ao sistema de classificação (CID-O). Visto que anterior a adoção da CID-O-3 em 2001, essas entidades não eram consideradas malignas e, portanto, não eram reportadas nos registros de câncer em todo o mundo (SROUR *et al.*, 2016). No Brasil, Lopes e Lorand-Metze ao analisarem informações diagnósticas numa série com aproximadamente 300 casos hospitalares com suspeita de leucemia infantil no período de 1984 a 1995, identificaram 14 casos compatíveis com SMD, e alta transformação para LA (11 de 14 casos com SMD evoluíram para LA) (LOPES; LORAND-METZE, 1999). Essa informação nos faz supor que alguns casos de distúrbios mieloproliferativos não foram detectados pelos registros, sendo incluídos como LA mesmo apresentando SMD prévias.

As tendências de incidência das MM parecem estáveis ao longo do tempo, embora em alguns RCBP, como Manaus e São Paulo, tenha sido observado uma diminuição estatisticamente significativa. No entanto, houve aumento em Fortaleza. A interpretação desse achado pode estar relacionada à distribuição de centros oncológicos no Brasil com modernização de áreas para tratamento da LMA (THULER; POMBO-DE-OLIVEIRA, 2017). Embora os RCBP sejam bastante criteriosos em relação à localização da residência de onde vieram os casos, também não é incomum que famílias migrem para que seu filho tenha acesso ao tratamento em outra localidade que não seja o local de moradia, passando, portanto, a residirem neste novo local, enquadrando-se nos critérios de inclusão do RCBP. A redução na taxa de incidência observada em São Paulo também foi observada previamente e pode ser explicada pela ampliação das acesso às unidades oncológicas fora da cidade de São Paulo melhorando o acesso e evitando a migração, e não relacionadas a mudanças ambientais (REIS *et al.*, 2016).

7.2. Mortalidade ao longo do tempo

Estudos de mortalidade por câncer em cAAJ são escassos na literatura internacional, e quando realizados relatam mortalidade por LA de forma global - isto é, sem especificação de subtipo (incluindo LLA e LMA). A recente estimativa do GLOBOCAN (2018), por exemplo, estimou que a mortalidade ajustada global por LA, nas idades de 0 a 29 anos, foi de 15,00 por milhão em todo o mundo (FERLAY *et al.*, 2018). Neste estudo, a taxa de mortalidade ajustada por MM foi de 8,83 por milhão em cAAJ, sendo foi maior em adultos jovens (10,60

por milhão) e em lactentes (9,14 por milhão). Na análise por localidade do RCBP, constatamos que as maiores diferenças nas taxas de mortalidade foram observadas em crianças com idade inferior a um ano, que apresentaram taxas elevadas (> 20 por milhão) em Manaus, Cuiabá e Curitiba, e foram semelhantes às observadas nas taxas de incidência.

A mortalidade por leucemia, em crianças com idade ≤ 14 anos, nos países da Europa, Estados Unidos e Japão tem apresentado declínio desde a década de 1960 (LEVI *et al.*, 2000; BOSETTI *et al.*, 2010; CHATENAUD *et al.*, 2010; BERTUCCIO *et al.*, 2013). Em comparação com estudos prévios, essa mais recente atualização dos padrões geográficos e tendências temporais na mortalidade por MM em várias localidades brasileiras revela que a mortalidade diminuiu significativamente ao longo do tempo (FERMAN *et al.*, 2013). Nas regiões menos desenvolvidas, as altas taxas de mortalidade e as tendências desfavoráveis observadas demonstram a necessidade de esforços contínuos para melhorar o tratamento e a qualidade das informações coletadas. As taxas de mortalidade por MM são semelhantes entre as regiões mais pobres e com condições socioeconômicas desfavoráveis. As tendências declinantes da mortalidade nas cidades mais desenvolvidas sugerem uma melhor gestão na qualidade dos cuidados de saúde, incluindo a adoção de protocolos eficazes de quimioterapia com múltiplas drogas e implementação do TCTH; medidas de suporte para superar a toxicidade e as diretrizes práticas para o uso de agentes antimicrobianos em pacientes neutropênicos com leucemia; precauções ambientais hospitalares; avanços na radioterapia; e melhores técnicas de diagnóstico podem ter impacto na redução da mortalidade.

7.3. Pontos fortes e limitações

Em adição ao estudo anterior, que se concentrou na leucemia infantil em uma idade muito precoce (REIS *et al.*, 2016), nossa presente investigação acumulou um grande número de casos de MM em cAAJ. Ressalta-se que este é o primeiro relatório sobre MM em um país da América do Sul que calculou as taxas de incidência e mortalidade por subtipos de MM. O poder estatístico avaliado, ao longo do tempo, explorou um novo grupo, como adultos jovens, não sendo analisado anteriormente. Nossos resultados encontraram alta incidência de MM, sendo um importante determinante para a realização de estudos ecológicos ambientais. As taxas de incidência de LMA (pediátrica e na idade adulta) têm sido associadas ao nível socioeconômico, bem como ao tabagismo dos pais ou ao consumo de álcool (em casos

pediátricos) e atividades nas indústrias de petróleo e gás (METAYER *et al.*, 2016, KARALEXI *et al.*, 2017; MCKENZIE *et al.*, 2017). Entretanto, tem as limitações inerentes aos estudos observacionais onde não é possível delinear relações de causa e efeito, mas permite levantar um conjunto de hipóteses relevantes.

8. CONCLUSÃO

As taxas de incidência das malignidades mieloides em cAAJ no Brasil apresentaram um padrão semelhante entre as regiões geográficas, com taxa de incidência ajustada de aproximadamente 14 por milhão, com exceção da região Centro-oeste que apresentou taxa de 18 por milhão.

Foi observado um padrão bimodal na idade em todas as regiões, com maiores taxas de incidência em lactentes com idade <1 ano e adultos jovens (20-29 anos), e menores taxas em crianças com idade de 5-9 anos. Com destaque para a região Centro-oeste que apresentou maiores taxas de incidência em todos os grupos etários.

A Não-LPA LMA foi o subtipo de MM mais incidente (8,0 por milhão) em todos os grupos etários e regiões geográficas. A LPA apresentou menores taxas de incidência, com diferenças entre as regiões e localidades dos registros, embora com inconsistências.

As tendências de incidência foram estáveis ao longo do tempo. Houve uma tendência de aumento nas taxas de incidência em Fortaleza. Nas cidades de Manaus e São Paulo observou-se um declínio das taxas de incidência.

As taxas de mortalidade apresentaram variação por localidade e região geográfica, com maiores taxas na região Norte e Centro-oeste, e menores taxas na região Nordeste.

A taxas de mortalidade também apresentaram o mesmo padrão bimodal na idade, porém com diferenças entre as regiões. Foi observado maiores taxas de mortalidade em lactentes nas regiões Norte, Sul e Nordeste. Com destaque para Manaus, Cuiabá, Curitiba e Recife com taxa de mortalidade acima de 20 por milhão.

As tendências de mortalidade foram estáveis ao longo do tempo em Belém, Manaus, Aracaju, Fortaleza, João Pessoa, Recife, Cuiabá, Barretos, Espírito Santo. Houve declínio nas taxas de mortalidade em Goiânia, Belo Horizonte, São Paulo, Curitiba e Porto Alegre.

Uma melhor compreensão das associações dependentes da idade nas diferenças geográficas no Brasil ajudaria nas investigações de exposições ambientais e efeitos causais nas MM, bem como contribuiria para a melhoria dos serviços regionais de saúde. Estudos que aprofundem as hipóteses e resultados aqui apresentados analisando a distribuição de MM em RCBP devem ser realizados.

REFERÊNCIA BIBLIOGRÁFICA

ABRAHAMSSON, J. *et al.* Response-guided induction therapy in pediatric acute myeloid leukemia with excellent remission rate. **J Clin Oncol.**, v. 29, n. 3, p. 310–5, 2011.

ALEXANDER, FE. *et al.* Transplacental chemical exposure and risk of infant leukemia with MLL gene fusion. **Cancer Research**, v. 61, n.6, p. 2542–2546, 2001.

ALMEIDA WS; SZWARCWALD CL. Adequacy of mortality data and correction of reported deaths from the Proactive Search of Deaths. **Ciência & Saúde Coletiva**, v. 22, n. 10, p. 3193-3203, 2017.

AMITAY, EL; KEINAN-BOKER, L. Breastfeeding and Childhood Leukemia Incidence: A Meta-analysis and Systematic Review. **JAMA Pediatr.**, v. 169, n. 6, p. e151025, 2015.

ANDRADE, FG. *et al.* Molecular Characterization of Pediatric Acute Myeloid Leukemia: Results of a Multicentric Study in Brazil. **Arch Med Res.**, v. 47, n. 8, p. 656-667, 2016.

ARBER, DA. *et al.* The 2016 revision to the World Health Organization classification of myeloid neoplasms and acute leukemia. **Blood**, v. 127, n. 20, p. 2391-405, 2016.

ARMSTRONG, BK. The role of the cancer registry in cancer control. **Cancer Causes Control**, v. 3, p. 569–79, 1992.

BAILEY, HD. *et al.* Parental occupational pesticide exposure and the risk of childhood leukemia in the offspring: findings from the childhood leukemia international consortium. **Int J Cancer**, v. 135, n. 9, p. 2157-72, 2014.

BALLY, C. *et al.* Outcome of acute promyelocytic leukemia (APL) in children and adolescents: an analysis in two consecutive trials of the European APL Group. **J Clin Oncol.**, v. 30, p. 1641–6, 2012.

BEHREN, JV. *et al.* Birth order and risk of childhood cancer: a pooled analysis from five US States. **Int. J. Cancer**, v. 128, n. 11, p. 2709-2716, 2011.

BELSON, M; KINGSLEY, B; HOLMES, A. Risk factors for acute leukemia in children: a review. **Environ Health Perspect**, v. 115, n. 1, p. 138-45, 2007.

BENNETT, JM. *et al.* Proposals for the Classification of the Myelodysplastic Syndromes. **Br J Haematol.**, v. 51, p. 189-99, 1982.

BENNETT, JM. *et al.* Proposed revised criteria for the classification of acute myeloid leukemia, a report of the French-American-British cooperative group. **Ann Intern Med.**, Philadelphia, v. 13, p. 620-625, 1985.

BENNETT, JM. *et al.* Proposal for the recognition of minimally differentiated acute myeloid leukaemia (AML-M0). **Br J Haematol.**, v. 78, p. 325-329, 1991.

BERTUCCIO, P. *et al.* Trends in mortality from leukemia in Europe: An update to 2009 and a projection to 2012. **Int J Cancer**, v. 132, n. 2, p. 427-36, 2013.

BRAY, F. *et al.* (eds). **Planning and developing population-based cancer registration in low- and middle-income settings**. IARC Technical Publications; 43: International Agency for Research on Cancer, 2015. Disponível em: https://www.iarc.fr/wp-content/uploads/2018/07/IARC_Technical_Report_No43.pdf. Acesso em janeiro de 2018.

BREWSTER, DH; COEBERGH, JW; STORM, HH. Population-based cancer registries: the invisible key to cancer control. **Lancet Oncol.**, v. 6, n. 4, p. 193-5, 2005.

BUCCHERI, V; LORENZI, TF. Patologias dos leucócitos – Doenças proliferativas - Linfadenopatias reacionais – Parte A: Leucemias agudas. In Lorenzi, TF (Org.). **Atlas de Hematologia, Clínica Hematológica Ilustrada**. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2006. p. 351-98

BUCKLEY, JD. *et al.* Occupational exposures of parents of children with acute nonlymphocytic leukemia: A report from the Children's Cancer Study Group. **Cancer Res.**, v. 49, p. 4030–4037, 1989.

CALLERA, F; CALLERA, AF; ROSA, ES. Trends in mortality of adult patients diagnosed with myeloid leukemia from 1994 to 2011 in southeastern Brazil. **Rev Bras Hematol Hemoter.**, v. 37, n. 1, p. 7-11, 2015.

CARVALHO, DM. Grandes sistemas nacionais de saúde: revisão e discussão da situação atual. **Inf Epidemiol SUS**; v. 6, p. 7-45, 1997.

CAUGHEY, RW; MICHELS, KB. Birth weight and childhood leukemia: a meta-analysis and review of the current evidence. **Int J Cancer**. v. 124, n. 11, p. 2658-70, 2009.

CHATENOUD, L. *et al.* Childhood cancer mortality in America, Asia, and Oceania, 1970 through 2007. **Cancer**, v. 116, n. 21, p. 5063-74, 2010.

CHAUDHURY, SS. *et al.* Insights into ontogeny, age and acute myeloid Leukemia. **Experimental Hematology**, v. 43, p. 745-755, 2015.

CHEN, GQ. *et al.* Use of arsenic trioxide (As₂O₃) in the treatment of acute promyelocytic leukemia (APL): I. As₂O₃ exerts dose-dependent dual effects on APL cells. **Blood**. v. 89, n. 9, p. 3345–3353, 1997.

CHESON, BD. *et al.* Report of the National Cancer Institute-sponsored Workshop on Definitions of Diagnosis and Response in Acute Myeloid Leukemia. **J Clin Oncol.**, v. 8, n. 5, 1990.

CHESON, BD. *et al.* Revised recommendations of the Working Group for Diagnosis, standardizations of response criteria, treatment outcomes, and reporting standards for therapeutic trials in acute myeloid leukemia. **J Clin Oncol.**, v. 21, n. 24, p. 4642-9, 2003.

CORTES, J. Natural history and staging of chronic myelogenous leukemia. **Hematol Oncol Clin North Am.**, v. 18, n. 3, p. 569-84, 2004.

COUTO, AC. *et al.* Pregnancy, maternal exposure to hair dyes and hair straightening cosmetics, and early age leukemia. **Chem Biol Interact.**, v. 205, n. 1, p. 46-52, 2013.

COOPER, TM. *et al.* AAML03P1, a pilot study of the safety of gemtuzumab ozogamicin in combination with chemotherapy for newly diagnosed childhood acute myeloid leukemia: a report from the Children's Oncology Group. **Cancer**, v. 118, n. 3, p. 761-9, 2012.

CREUTZIG, U. *et al.* Diagnosis and management of acute myeloid leukemia in children and adolescents: recommendations from an international expert panel. **Blood**, v. 120, n. 16, p. 3187-205, 2012.

CREUTZIG, U. *et al.* Randomized trial comparing liposomal daunorubicin with idarubicin in induction for pediatric acute myeloid leukemia: results from Study AML-BFM 2004. **Blood**, v. 122, n. 1, p. 37-43, 2013.

DATASUS - Departamento de Informática do SUS. **Sistema de Informações sobre Mortalidade – SIM, Ministério da Saúde.** Secretaria de Vigilância Saúde. Disponível em: <<http://www.datasus.gov.br>>. Acesso em outubro de 2018.

DEININGER, MWN; TYNER, JW; SOLARY, E. Turning the tide in myelodysplastic /myeloproliferative neoplasms. **Nat Rev Cancer**, v. 17, n. 7, p. 425-440, 2017.

DOHNER, H; WEISDORF, D; BLOOMFIELD, CD. Acute myeloid leukemia. **N Engl J Med.**, v. 373, n. 12, p. 1136-52, 2015.

DOLL, R; PAYNE, P; WATERHOUSE, JAH. (eds.). **Cancer incidence in five continents**, v. 1. Berlin: Springer, 1966.

DOLL, R; WAKEFORD, R. Risk of childhood cancer from fetal irradiation. **Br J Radiol.**, v. 70, p. 130-139, 1997.

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

DLUZNIEWSKA, A. *et al.* Twenty years of Polish experience with three consecutive protocols for treatment of childhood acute myelogenous leukemia. **Leukemia**, v. 19, n. 12, p. 2117-24, 2005.

DRUKER, BJ. Translation of the Philadelphia chromosome into therapy for CML. **Blood**, v. 112, n. 13, p. 4808-17, 2008.

EMERENCIANO, M; KOIFMAN, S; POMBO-DE-OLIVEIRA, MS. Acute leukemia in early childhood. **Braz J Med Biol Res.**, v. 40, n. 6, p. 749-60, 2007.

ENTZ-WERLE, N. *et al.* Results of 58872 and 58921 trials in acute myeloblastic leukemia and relative value of chemotherapy vs allogeneic bone marrow transplantation in first complete remission: the EORTC Children Leukemia Group report. **Leukemia**, v. 19, n. 12, p. 2072-81, 2005.

ERDMANN, F. *et al.* Incidence of childhood cancer in Costa Rica, 2000-2014: An international perspective. **Cancer Epidemiol.**, v. 56, p. 21-30, 2018.

FAULK, K; GORE, L; COOPER, T. Overview of therapy and strategies for optimizing outcomes in de novo pediatric acute myeloid leukemia. **Paediatr Drugs**. v. 16, p. 213–27, 2014.

FERLAY, J. *et al.* **GLOBOCAN 2012 v1.0, Cancer Incidence and Mortality Worldwide:** IARC Cancer Base No. 11, International Agency for Research on Cancer; 2013. Disponível em:< <http://globocan.iarc.fr>>. Acessado em abril de 2018.

FERLAY, J. *et al.* **Global Cancer Observatory: Cancer Today.** Lyon, France: International Agency for Research on Cancer, 2018.

Disponível em:< <https://gco.iarc.fr/today>>. Acessado em novembro de 2018.

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

FERREIRA, JD. *et al.* In utero pesticide exposure and leukemia in Brazilian children < 2 years of age. **Environ Health Perspect.**, v. 121, p. 269-75, 2013.

FRIAS, LAM. Comentários sobre os resultados do registro civil – 1974 a 1979. **Boletim Demográfico**. v. 12, n. 2, p. 5-14, 1981.

FRITZ, A. *et al.* (eds). **ICD-O-3: International Classification of Diseases for Oncology** (3rd ed, 1st revision). Geneva: World Health Organization, 2013.

FURUTANI, E; SHIMAMURA, A. Germline genetic predisposition to hematologic malignancy. **J Clin Oncol.** v. 35, p. 1018–1028, 2017.

GALAVERNA, F; RUGGERI, A; LOCATELLI, F. Myelodysplastic syndromes in children. **Curr Opin Oncol.**, v. 30, n. 6, p. 402-408, 2018.

GAMIS, AS. *et al.* Gemtuzumab ozogamicin in children and adolescents with de novo acute myeloid leukemia improves event-free survival by reducing relapse risk: results from the randomized phase III Children’s Oncology Group trial AAML0531. **J Clin Oncol.**, v. 32, p. 3021–32, 2014.

GEARY, CG. The story of chronic myeloid leukaemia. **Br J Haematol.** v. 110, n. 1, p. 2-11, 2000.

GIBSON, BE. *et al.* Results of a randomized trial in children with acute myeloid leukaemia: medical research council AML12 trial. **Br J Haematol.**, v. 155, p. 366–76, 2011.

GODLEY, LA; SHIMAMURA, A. Genetic predisposition to hematologic malignancies: management and surveillance. **Blood**, v. 130, p. 424–432, 2017.

GREAVES, MF; WIEMELS, J. Origins of chromosome translocations in childhood leukaemia. **Nat. Rev. Cancer.** v. 3, n. 9, p. 639-649, 2003.

GREAVES, MF. *et al.* Leukemia in twins: lessons in natural history. **Blood**, v. 102, n. 7, p. 2321-33, 2003.

GREAVES, MF. In utero origins of childhood leukaemia. **Early Hum Dev.**, v. 81, n. 1, p. 123-9, 2005.

GREENBERG, PL. Clinical and prognostic characterization of myelodysplastic syndromes. In: **Myelodysplastic syndromes clinical and biological advances** (1st ed, ed). Cambridge: 2006, p. 1-24.

HASLE, H; KERNDROP, G; JACOBSEN, B. Childhood myelodysplastic syndrome in Denmark: incidence and predisposing conditions. **Leukemia**, v. 9, p. 1569-1572, 1995.

HASLE, H. Pattern of malignant disorders in individuals with Down's syndrome. **Lancet Oncol.**, v. 2, p. 429-436, 2001.

HASLE, H. *et al.* A pediatric approach to the WHO classification of myelodysplastic and myeloproliferative diseases. **Leukemia**, v. 17, n. 2, p. 277-82, 2003.

HASLE, H. Myelodysplastic and myeloproliferative disorders of childhood. **Hematology Am Soc Hematol Educ Program**, v. 1, p. 598-604, 2016.

HJALGRIM, LL. *et al.* Birth weight as a risk factor for childhood leukemia: a meta-analysis of 18 epidemiologic studies. **Am J Epidemiol.**, v. 158, n. 8, p. 724-35, 2003.

HOFFBRAND, AV; MOSS, PA. **Fundamentos em hematologia** (6. ed). Porto Alegre: Artmed, 2013.

HUANG, ME. *et al.* Use of all-trans retinoic acid in the treatment of acute promyelocytic leukemia. **Blood**, v. 72, n. 2, p. 567-572, 1988.

IAVARONE, I. *et al.* Cancer incidence in children and young adults living in industrially contaminated sites: from the Italian experience to the development of an international surveillance system. **Epidemiol Prev.**, v. 42, p. 76-85, 2018.

IMAMURA, T. *et al.* Outcome in 146 patients with paediatric acute myeloid leukaemia treated according to the AML99 protocol in the period 2003-06 from the Japan Association of Childhood Leukaemia Study. **Br J Haematol.**, v. 159, p. 204–10, 2012.

INFORMES TÉCNICOS INSTITUCIONAIS. Departamento de Ciência e Tecnologia, Secretaria de Ciência e Tecnologia e Insumos Estratégicos do Ministério da Saúde. Integração de informações dos registros de câncer brasileiros. **Rev Saúde Pública**, v. 41, n. 5, p. 865-68, 2007.

INSTITUTO BRASILEIRO DE GEOGRAFIA E ESTATÍSTICA – IBGE. Ministério do Planejamento, Orçamento e Gestão. Disponível em: < <https://www.ibge.gov.br/>>. Acesso em novembro de 2018.

INSTITUTO NACIONAL DO CÂNCER JOSÉ ALENCAR GOMES DA SILVA - INCA. Coordenação Geral de Prevenção e Vigilância. **Câncer no Brasil: dados dos registros de base populacional**. v. 4. Rio de Janeiro: INCA, 2010.

_____. **Manual de rotinas e procedimentos para registros de câncer de base populacional**. 2. ed. Rio de Janeiro: INCA, 2012.

_____. **Estimativa 2016: incidência de câncer no Brasil**. Rio de Janeiro: INCA, 2015.

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

INTERNATIONAL AGENCY FOR RESEARCH ON CANCER - IARC (2018). **Global initiative for cancer registry development, making cancer data count**.

Disponível em: <<http://gicr.iarc.fr/>>. Acesso em janeiro de 2018.

JOHNSON, KJ. *et al.* Parental age and risk of childhood cancer: A pooled analysis. **Epidemiology**, v. 20, p. 475–483, 2009.

KARALEXI, MA. *et al.* Maternal fetal loss history and increased acute leukemia subtype risk in subsequent offspring: a systematic review and meta-analysis. **Cancer Causes Control**, v. 28, n. 6, p. 599-624, 2017.

KEEGAN, TJ. *et al.* Case-control study of paternal occupation and childhood leukaemia in Great Britain, 1962-2006. **British Journal of Cancer**, v. 107, n. 9, p. 1652–1659, 2012.

KERSEY, JH. Fifty years of studies of the biology and therapy of childhood leukemia. **Blood**, v. 90, n. 11, p. 4243–51, 1997.

KIM, HJ. *et al.* Permutation tests for joinpoint regression with applications to cancer rates. **Stat Med.**, v. 19, n. 3, p. 335-51, 2000.

KLCO, JM. *et al.* Association between mutation clearance after induction therapy and outcomes in acute myeloid leukemia. **J Am Med Assoc.**, v. 314, p. 811–22, 2015.

KOIFMAN, S; POMBO-DE-OLIVEIRA, MS; Brazilian Collaborative Study Group of Infant Acute Leukemia. High birth weight as an important risk factor for infant leukemia. **Br J Cancer**, v. 98, n. 3, p. 664-7, 2008.

KWAN, M. *et al.* Breastfeeding and the risk of childhood leukemia: A metanalysis. **Public Health Rep.**, v. 119, p. 521–535, 2004.

LALLEMAND-BREITENBACH, V. *et al.* Retinoic acid and arsenic synergize to eradicate leukemic cells in a mouse model of acute promyelocytic leukemia. **J Exp Med.**, v. 189, n. 7, p. 1043–1052, 1999.

LANGE, BJ. *et al.* Distinctive demography, biology, and outcome of acute myeloid leukemia and myelodysplastic syndrome in children with Down syndrome: Children's cancer group studies 2861 and 2891. **Blood**, v. 91, p. 608-615, 1998.

LANGE, B. The management of neoplastic disorders of haematopoiesis in children with Down's syndrome. **British Journal of Haematology**, n. 110, p. 512–524, 2000.

LATINO-MARTEL, P. *et al.* Maternal alcohol consumption during pregnancy and risk of childhood leukemia: Systematic review and meta-analysis. **Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.**, v. 19, p. 1238–1260, 2010.

LEVI, F. *et al.* Trends in mortality from leukemia in subsequent age groups. **Leukemia**, v. 14, p. 1980–5, 2000.

LIMA, MC. *et al.* Acute Myeloid Leukemia: analysis of epidemiological profile and survival rate. **J Pediatr (Rio J)**, v. 92, n. 3, p. 283-9, 2016.

LINABERY, AM; ROSS, JA. Trends in childhood cancer incidence in the U.S. (1992–2004). **Cancer**. v. 112, p. 416–432, 2008.

LINET, MS. *et al.* Benzene Exposure Response and Risk of Myeloid Neoplasms in Chinese Workers: A Multicenter Case-Cohort Study. **J Natl Cancer Inst.**, v. 111, n. 5, p. 465-474, 2018.

LOCATELLI, F; NIEMEYER, CM. How I treat juvenile myelomonocytic leukemia. **Blood**, v. 125, n. 7, p. 1083-90, 2015.

LOPES, LF; LORAND-METZE, I. Childhood myelodysplastic syndromes in a Brazilian population. **Pediatr Hematol Oncol.**, v. 16, n. 4, p. 347-53, 1999.

LOPES, LF. *et al.* Síndrome mielodisplásica na infância. **Rev. bras. hematol. hemoter.**, v. 28, n. 3, p. 226-237, 2006.

MAGNANI, C. *et al.* Trends in survival after childhood cancer in Europe, 1978-1997: report from the Automated Childhood Cancer Information System project (ACCIS). **Eur J Cancer**, v. 42, n. 13, p. 1981-2005, 2006.

MAGNANI, C. *et al.* Road Traffic Pollution and Childhood Leukemia: A Nationwide Case-control Study in Italy. **Arch Med Res**. v. 47, n. 8, p. 694-705, 2016.

MARCOTTE, EL. *et al.* Parental age and risk of infant leukemia: a pooled analysis. **Paediatr Perinat Epidemiol.**, v. 31, n. 6, p. 563–572, 2017.

MARTIN, RM. *et al.* Breast-feeding and childhood cancer: A systematic review with meta-analysis. **Int J Cancer**. v. 117, n. 6, p. 1020-31, 2005.

MCNALLY, RJ. PARKER, L. Environmental factors and childhood acute leukemias and lymphomas. **Leuk Lymph.**, v. 47, p. 583–98, 2006.

MENON-ANDERSEN, D. *et al.* Population pharmacokinetics of imatinib mesylate and its metabolite in children and young adults. **Cancer Chemother Pharmacol.**, v. 63, n. 2, 229-38, 2009.

METAYER, C. *et al.* The Childhood Leukemia International Consortium. **Cancer Epidemiol.**, v. 37, n. 3, p. 336-47, 2013.

METAYER, C. *et al.* Parental Tobacco Smoking and Acute Myeloid Leukemia: The Childhood Leukemia International Consortium. **Am J Epidemiol.**, v. 184, n. 4 p. 261-73, 2016.

MINISTÉRIO DA SAÚDE. Coordenação Geral de Informações e Análises Epidemiológicas – CGIAE / Secretaria de Vigilância em Saúde. Sistema de Informações sobre Mortalidade - SIM Consolidação da base de dados de 2011. Disponível em: <http://tabnet.datasus.gov.br/cgi/sim/Consolida_Sim_2011.pdf>. Acesso em março de 2019.

MOORMAN, AV. *et al.* Karyotype and age in acute myeloid leukemia. Are they linked? **Cancer Genet Cytogenet.**, v. 126, p. 155-161, 2001.

MUCCI, LA; GRANATH, F; CNATTINGIUS, S. Maternal smoking and childhood leukemia and lymphoma risk among 1,440,542 Swedish children. **Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.**, v. 13, n. 9, p. 1528-33, 2004.

MUIR, CS. NECTOUX, J. Role of the Cancer Registry. **Natl Cancer Inst Monogr.**, v. 47, p. 3-6, 1997.

NAKATA, K. *et al.* Childhood cancer incidence and survival in Japan and England: A population-based study (1993-2010). **Cancer Sci.**, v. 109, n. 2, p. 422-434, 2017.

NIEMEYER, CM; BAUMANN, I. Classification of childhood aplastic anemia and myelodysplastic syndrome. **Hematology Am Soc Hematol Educ Program.**, p. 84-89, 2011.

O'DWYER, ME. *et al.* The impact of clonal evolution on response to imatinib mesylate (STI571) in accelerated phase CML. **Blood.**, v. 100, n. 5, p. 1628-33, 2002.

OLIVEIRA, AF. *et al.* Characteristics of the phenotypic abnormalities of bone marrow cells in childhood myelodysplastic syndromes and juvenile myelomonocytic leukemia. **Pediatr Blood Cancer.** v. 64, n. 4, 2017.

OLIVEIRA, RA; POLI NETO, A. Fisiopatologia e Diagnóstico Laboratorial das neoplasias Hematológicas e doenças correlacionadas. In:_____.**Anemias e Leucemias. Conceitos básicos e diagnóstico por técnicas laboratoriais.** São Paulo: Roca, 2004, p. 111.

ORAZI, A; GERMING, U. The myelodysplastic/myeloproliferative neoplasms: myeloproliferative diseases with dysplastic features. **Leukemia.**, v. 22, n. 7, p. 1308-19, 2008.

ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DA SAÚDE – OMS. **CID-10: Classificação Estatística Internacional de Doenças e Problemas Relacionados à Saúde** (10^a. ed., v. 3). São Paulo: EDUSP, 1997.

_____. **CID-O: Classificação Internacional de Doenças para Oncologia** (3ª. ed). São Paulo: EDUSP, 2013.

PARK, EH. *et al.* Nationwide statistical analysis of myeloid malignancies in Korea: incidence and survival rate from 1999 to 2012. **Blood Res.**, v. 50, p. 204-17, 2015.

PASSMORE, SJ. *et al.* Paediatric myelodysplastic syndromes and juvenile myelomonocytic leukaemia in the UK: a population-based study of incidence and survival. **Br J Haematol.**, v. 121, n. 5, p. 758-67, 2003.

PARKIN DM; WAGNER G; MUIR CS (eds). **The role of the registry in cancer control.** Lyon: IARC Scientific Publications no 66: International Agency for Research on Cancer, 1985.

PARKIN, DM. The role of cancer registries in cancer control. **Int J Clin Oncol.**, v. 13, n. 2, p. 102-11, 2008.

PASTOR, V. *et al.* Mutational landscape in children with myelodysplastic syndromes is distinct from adults: specific somatic drivers and novel germline variants. **Leukemia**, v. 31, p. 759–762, 2017.

PEARCE, MS. *et al.* Paternal occupational exposure to pesticides or herbicides as risk factors for cancer in children and young adults: a case-control study from the North of England. **Arch Environ Occup Health**, v. 61, n. 3, p. 138-44, 2006.

PERALTA A., *et al.* Correction to: Evaluation of the mortality registry in Ecuador (2001–2013) – social and geographical inequalities in completeness and quality. **Population Health Metrics.**, v. 17, n. 1, p. 5, 2019.

PERCY, CL. *et al.* (eds). **International classification of diseases for oncology (ICD-O)** (3rd ed). Geneva, Switzerland: World Health Organization, 2013.

PESSION, A. *et al.* Results of the AIEOP AML 2002/01 multicenter prospective trial for the treatment of children with acute myeloid leukemia. **Blood**, v. 122, n. 2, p. 170–8, 2013.

PODVIN, D. *et al.* Maternal and birth characteristics in relation to childhood leukaemia. **Paediatr Perinat Epidemiol.**, v. 20, n. 4, p. 312-22, 2006.

POMBO-DE-OLIVEIRA, M. *et al.* Development and perspective of current Brazilian studies on the epidemiology of childhood leukemia. **Blood Cells Mol Dis.**, v. 42, n. 2, p. 121-5, 2009.

POMBO-DE-OLIVEIRA, MS. *et al.* Early-age Acute Leukemia: Revisiting Two Decades of the Brazilian Collaborative Study Group. **Arch Med Res.**, v. 47, n. 8, p. 593-606, 2016.

PUUMALA, SE. *et al.* Reproductive history, infertility treatment, and the risk of acute leukemia in children with down syndrome: A report from the Children’s Oncology Group. **Cancer**, v. 110, n. 9, p. 2067–2074, 2007.

PUUMALA, SE. *et al.* Epidemiology of childhood acute myeloid leukemia. **Pediatr Blood Cancer**. v. 60, n. 5, p. 728-33, 2013.

PUI, CH; RELING, MV; DOWNING, JR. Acute lymphoblastic leukemia. **New Engl J Med.**, v. 350, n. 15, p. 1535–48, 2004.

REGO, MFN. *et al.* Acute leukemias in Piauí: comparison with features observed in other regions of Brazil. **Braz J Med Biol Res.**, v. 36, n. 3, 2003.

REIS, R. *et al.* Childhood Leukemia Incidence in Brazil According to Different Geographical Regions. **Rev. Pediatr Blood Cancer**, v. 56, p. 58-64, 2011.

REIS, R. *et al.* Early childhood leukemia incidence trends in Brazil. **Pediatr Hematol Oncol.**, v. 33, n. 2, p. 83-93, 2016.

RIES, LAG. *et al.* (eds). **Cancer Incidence and Survival among Children and Adolescents: United States SEER Program 1975-1995**. In: National Cancer Institute, vol. 99. Bethesda, MD: SEER Program, 1999, p. 46-49.

ROMAN, E; ANSELL, P; BULL, D. Leukaemia and non-Hodgkin's lymphoma in children and young adults: Are prenatal and neonatal factors important determinants of disease? **Br J Cancer**, v. 76, p. 406–415, 1997.

ROMAN, E. *et al.* Perinatal and reproductive factors: a report on haematological malignancies from the UKCCS. **Eur J Cancer**, v. 41, n. 5, p. 749-59, 2005.

RUBNITZ, JE. *et al.* Minimal residual disease directed therapy for childhood acute myeloid leukaemia: results of the AML02 multicentre trial. **Lancet Oncol.**, v. 11, n. 6, p. 543–52, 2010.

RUBNITZ, JE. *et al.* Current Management of Childhood Acute Myeloid Leukemia. **Paediatr Drugs.**, v. 9, n. 1, p. 1-10, 2016.

SANZ, MA. *et al.* Management of acute promyelocytic leukemia: recommendations from an expert panel on behalf of the European LeukemiaNet. **Blood**, v. 113, n. 9, p. 1875–1891, 2009.

SCÉLO, G. *et al.* Household exposure to paint and petroleum solvents, chromosomal translocations, and the risk of childhood leukemia. **Environ Health Perspect.**, v. 117, n. 1, p. 133-9, 2009.

SEGI, M. **Cancer mortality for selected sites in 24 countries (1950-57)**. Sendai: Department of Public Health, Tohoku University School of Medicine, 1960.

SHEN, ZX. *et al.* Use of arsenic trioxide (As₂O₃) in the treatment of acute promyelocytic leukemia (APL): II. Clinical efficacy and pharmacokinetics in relapsed patients. **Blood**, v. 89, n. 9, p. 3354–3360, 1997.

SHU, XO. *et al.* A population-based case-control study of childhood leukemia in Shanghai. **Cancer**, v. 62, n. 3, p. 635-44, 1988.

SILVA, GC. *et al.* Diagnóstico laboratorial das leucemias mielóides agudas. **J Bras Patol Med Lab.**, v. 42, n. 2, p. 77-84, 2006.

SMITH, MA. *et al.* Leukemia. In: RIES, LA. *et al.* (eds). **Cancer incidence and survival among children and adolescents: United States SEER Program 1975-1995**. Bethesda, Md: National Cancer Institute, SEER Program, p. 17-34, 1999.

SPYCHER, BD. *et al.* Parental occupational exposure to benzene and the risk of childhood cancer: A census-based cohort study. **Environ Int.**, v. 108, p. 84-91, 2017.

SROUR, SA. *et al.* Incidence and patient survival of myeloproliferative neoplasms and myelodysplastic/myeloproliferative neoplasms in the United States, 2001-12. **Br J Haematol.**, v. 174, p. 382-96, 2016.

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

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

STELIAROVA-FOUCHER, E. *et al.* Changing geographical patterns and trends in cancer incidence in children and adolescents in Europe, 1991-2010 (Automated Childhood Cancer Information System): a population-based study. **Lancet Oncol.**, v. 19, n. 9, p. 1159-1169, 2018.

STILLER, CA. *et al.* Cancer incidence and survival in European adolescents (1978–1997). Report from the Automated Childhood Cancer Information System project. **Eur J Cancer.**, v. 42, p. 2006–2018, 2006.

STILLER, CA. International patterns of cancer incidence in adolescents. **Cancer Treat Rev.**, v. 33, p. 631-45, 2007.

SUN, HD; MA, L; HU, XC. Ai-Ling 1 treated 32 cases of acute promyelocytic leukemia. **Chin J Integrat Chin Western Med.**, v. 12, p. 170–172, 1992.

SWERDLOW, SH. *et al.* (eds). **WHO Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues** (4th edition, v. 2). Lyon, International Agency for Research on Cancer Geneva, Switzerland: WHO, 2017.

SZKLO, M; NIETO, FJ. In: **Epidemiology: beyond the basics / Moyses Szklo and F. Javier Nieto** (3rd ed), 2014.

TESTI, AM. *et al.* GIMEMA-AIEOP AINDA protocol for the treatment of newly diagnosed acute promyelocytic leukemia (APL) in children. **Blood**, v. 106, p. 447–53, 2005.

THULER, LCS; POMBO-DE-OLIVEIRA, MS. Acute promyelocytic leukaemia is highly frequent among acute myeloid leukaemias in Brazil: a hospital-based cancer registry study from 2001 to 2012. **Ann Hematol.**, v. 96, p. 355-362, 2017.

TIERENS, A. *et al.* Residual disease detected by flow cytometry is an independent predictor of survival in childhood acute myeloid leukaemia; results of the NOPHO-AML 2004 study. **Br J Haematol.**, v. 174, p. 600–9, 2016.

TSUKIMOTO, I. *et al.* Risk-stratified therapy and the intensive use of cytarabine improves the outcome in childhood acute myeloid leukemia: the AML99 trial from the Japanese Childhood AML Cooperative Study Group. **J Clin Oncol.**, v. 27, p. 4007–13, 2009.

VALERA, ET. *et al.* Treatment of pediatric myelodysplastic syndromes and juvenile myelomonocytic leukemia: the Brazilian experience in the past decade. **Leuk Res.**, v. 28, n. 9, p. 933-9, 2004.

VALSECCHI, MG; STELIAROVA-FOUCHER, E. Cancer registration in developing countries: luxury or necessity? **Lancet Oncol.**, v. 9, n. 2, p. 159-67, 2008.

VARDIMAN, J. *et al.* The 2008 revision of the World Health Organization (WHO) classification of myeloid neoplasms and acute leukemia: rationale and important changes. **Blood**, v. 114, p. 937-951, 2009.

VIANA, MB. *et al.* Acute myeloid leukemia in childhood: fifteen-year experience in a single institution. **Jornal de Pediatria**, v. 79, n. 6, p. 489-96, 2003.

VISSER, O. *et al.* Incidence, survival and prevalence of myeloid malignancies in Europe. **Eur J Cancer**. 2012; 48:3257-66, 2012.

VYAS, P; ROBERTS, I. Down myeloid disorders: A paradigm for childhood preleukaemia and leukaemia and insights into normal megakaryopoiesis. **Early Human Development**, v. 82, p. 767-773, 2006.

WANG, ZY; CHEN, Z. Acute promyelocytic leukemia: from highly fatal to highly curable. **Blood**, v. 111, n. 5, p. 2505–2515, 2008.

WEN, WQ. *et al.* Paternal military service and risk for childhood leukemia in offspring. **Am J Epidemiol.**, v. 151, n. 3, p. 231-40, 2000.

WESTERGAARD, T. *et al.* Birth characteristics, sibling patterns, and acute leukemia risk in childhood: a population-based cohort study. **J Natl Cancer Inst.**, v. 89, n. 13, p. 939-47, 1997.

WIEMELS, J. Perspectives on the causes of childhood leukemia. **Chem. Biol. Interact.**, v. 196, n. 3, p. 59-67, 2012.

WORLD HEALTH ORGANIZATION - WHO. **ICD-O-1: International Classification of Diseases for Oncology** (1st Edition). Geneva, Switzerland: WHO, 1976.

_____. **ICD-O-2: International Classification of Diseases for Oncology** (2nd Edition). Geneva, Switzerland: WHO, 1990.

_____. **National cancer control programmes: policies and managerial guidelines** (2nd ed). Geneva: World Health Organization, 2002.

YEAZEL, MW. *et al.* History of maternal fetal loss and increased risk of childhood acute leukemia at an early age. A report from the Childrens Cancer Group. **Cancer**, v. 75, n. 7, p. 1718-27, 1995.

ZHANG, P; WANG, SY; HU, XH. Arsenic trioxide treated 72 cases of acute promyelocytic leukemia. **Chin J Hematol.**, v. 17, p. 58–62, 1996.

ZIPURSKY, A. *et al.* Myelodysplasia and acute megakaryoblastic leukemia in Down's syndrome. **Leuk. Res.**, v.18, p. 163–171, 1994.

ZWAAN, CM. *et al.* Collaborative efforts driving progress in pediatric acute myeloid leukemia. **J Clin Oncol.**, v. 33, p. 2949–62, 2015.

APÊNDICE A: População de referência para as análises das taxas específicas e brutas

RCBP	População de referência por ano																		
Aracaju	1996	1997	1998	1999	2000	2001	2002	2003	2004	2005	2006	2007	2008	2009	2010	2011	2012	2013	
< 1	7771	7888	7987	8086	8245	8366	8468	8571	8674	8907	9027	8341	8478	8328	8070	8959	9085	9085	
1-4	30312	30768	31153	31541	33012	33496	33903	34316	34729	35664	36142	34460	35249	34779	32603	32313	32768	32768	
5-9	41737	42365	42896	43429	40636	41231	41733	42242	42749	43901	44487	43933	46184	46638	40442	41038	41614	41614	
10-19	98902	9	6	2	99099	1	3	3	1	2	4	89696	92446	92511	95830	97242	98607	98607	
20-29	85375	86660	87743	88837	92730	94089	95233	96393	97551	1	1	4	2	5	7	3	4	4	
Total	26409	26807	27142	27480	27372	27773	28111	28453	28795	29571	29967	28204	29138	29079	29417	29850	30269	30269	
Belém	1996	1997	1998	1999	2000	2001	2002	2003	2004	2005	2006	2007	2008	2009	2010	2011	2012	2013	2014
< 1	29461	30280	30971	31661	33043	33861	34499	35175	35848	37378	38156	28948	26864	26030	27208	28033	28248	28248	28248
1-4	11816	12142	12417	12692	13172	13499	13753	14023	14292	14903	15214	12970	11990	11513	10965	10992	11077	11077	11077
5-9	14640	15036	15368	15702	16131	16529	16840	17169	17497	18242	18621	18493	17851	17672	14603	14720	14833	14833	14833
10-19	34824	35728	36489	37251	35985	36861	37543	38266	38987	40625	41458	36581	35609	36013	33609	33876	34136	34136	34136
20-29	30075	30842	31489	32136	34301	35127	35772	36454	37135	38680	39467	40807	39260	39086	36779	37069	37350	37350	37350
Total	64227	65934	67372	68812	68593	70275	71587	72977	74362	77508	79110	70941	68137	67802	61899	62393	62872	62872	62872
Belo Horizonte	2000	2001	2002	2003	2004	2005	2006	2007	2008	2009	2010	2011	2012						
< 1	35498	35820	36227	36565	36902	37667	38057	33268	32249	31368	26813	27569	27686						
1-4	14284	14414	14578	14714	14849	15157	15314	13837	13499	13186	10639	10622	10668						
5-9	17512	17671	17872	18039	18205	18583	18775	18041	17992	17904	14486	14550	14612						
10-19	41197	41571	42042	42435	42826	43714	44167	37693	37427	37363	35420	35576	35727						
20-29	42994	43384	43876	44286	44694	45621	46094	46311	45533	44817	44954	45152	45344						
Total	11953	12062	12199	12313	12426	12684	12815	11921	11767	11640	10818	10865	10912						
Cuiabá	2000	2001	2002	2003	2004	2005	2006	2007	2008	2009									
< 1	12723	13019	13242	13483	13723	14268	14546	13743	12779	12498									
1-4	52371	53591	54508	55499	56490	58735	59879	57265	53381	52267									
5-9	68802	70401	71600	72901	74197	77135	78633	70479	68015	68881									
10-19	15351	15704	15970	16258	16545	17195	17526	14841	13929	13732									
20-29	13945	14266	14508	14770	15031	15622	15924	16564	15774	15715									

	7	4	3	2	3	6	7	2	8	7	4	8	5	1	2	4				
20-29	23350	23842	24335	26456	27143	27626	28168	28710	30196	30827	33031	32078	32067	32344	32712	33068				
	2	6	6	4	8	0	8	2	4	8	9	0	1	2	8	9				
Total	76340	77968	79596	81368	83504	84995	86679	88358	92991	94950	90480	87591	87486	84639	85605	86539				
	8	0	8	3	8	8	6	7	5	7	7	3	8	2	3	1				
Jahu	1996	1997	1998	1999	2000	2001	2002	2003	2004	2005	2006	2007	2008	2009	2010	2011	2012	2013	2014	2015
< 1	1588	1624	1655	1686	1718	1746	1776	1803	1830	1891	1922	1625	1627	1581	1597	1697	1715	1715	1715	1715
1-4	6469	6616	6741	6866	6686	6796	6911	7016	7121	7358	7479	7044	7113	6946	6581	6572	6642	6642	6642	6642
5-9	8823	9023	9193	9365	8752	8896	9047	9185	9321	9631	9790	9197	9626	9723	8622	8718	8811	8811	8811	8811
10-19	20098	20557	20943	21333	20543	20883	21236	21558	21880	22608	22979	18867	19383	19357	19770	19990	20201	20201	20201	20201
20-29	17357	17754	18087	18423	19336	19655	19989	20292	20594	21280	21629	22658	23394	23345	23059	23315	23562	23562	23562	23562
Total	54335	55574	56619	57673	57035	57976	58959	59854	60746	62768	63799	59391	61143	60952	59629	60292	60931	60931	60931	60931
João Pessoa	1999	2000	2001	2002	2003	2004	2005	2006	2007	2008	2009	2010	2011	2012	2013					
< 1	10258	10372	10537	10738	10908	11078	11462	11658	10054	9960	9884	10332	10275	10406	10406					
1-4	42718	41667	42329	43139	43820	44501	46047	46834	41582	41010	40525	39962	40689	41207	41207					
5-9	57816	54137	54997	56048	56935	57820	59828	60849	56011	56098	55904	52412	53111	53786	53786					
	12907	12455	12653	12895	13099	13303	13765	14000	12538	12518	12490	11956	12115	12269	12269					
10-19	0	9	8	8	7	3	3	5	7	1	6	4	9	8	8					
	10977	11284	11463	11682	11867	12052	12470	12683	13901	14046	14149	14124	14312	14494	14494					
20-29	8	4	8	9	7	1	8	7	5	0	2	7	8	8	8					
Total	34964	34357	34903	35571	36133	36695	37969	38618	37204	37270	37271	36351	36836	37304	37304					
	0	9	9	2	7	3	8	3	9	9	1	7	2	5	5					
Manaus	1999	2000	2001	2002	2003	2004	2005	2006	2007	2008	2009									
< 1	29451	34286	35411	36310	37249	38185	40111	41180	30150	28445	27858									
	11646	13341	13779	14129	14494	14859	15608	16024	13197	12325	11920									
1-4	0	8	4	2	6	1	6	6	0	0	2									
	13486	15523	16032	16439	16864	17288	18160	18644	18686	18095	17875									
5-9	4	0	3	1	2	3	3	5	8	4	2									
	30520	31010	32028	32841	33690	34537	36279	37246	34896	34638	35476									
10-19	2	8	3	1	5	4	7	5	2	5	3									
	25569	29292	30253	31021	31823	32623	34269	35182	36430	35306	35278									
20-29	4	6	6	4	8	8	5	8	7	9	8									
Total	84167	92596	95634	98061	10059	10312	10832	11121	10622	10321	10333									
	1	8	7	8	80	71	92	64	57	03	63									
Porto Alegre	1993	1994	1995	1996	1997	1998	1999	2000	2001	2002	2003	2004	2005	2006	2007	2008	2009	2010	2011	
< 1	21920	22166	22407	20082	20226	20347	20474	21171	21369	21527	21692	21857	22231	22421	16882	15736	15065	16245	16540	
1-4	87755	88743	89704	77687	78243	78712	79203	82905	83680	84298	84946	85591	87055	87802	76150	71104	67646	62381	62294	
	11838	11971	12101	10251	10324	10386	10451	10225	10320	10397	10476	10556	10736	10829	10718	10452	10294			
5-9	7	8	6	1	5	2	2	2	7	0	9	5	9	1	6	1	1	84783	85008	
	22207	22457	22700	23439	23606	23747	23896	23246	23464	23637	23819	23999	24410	24619	21761	21339	21403	20427	20481	
10-19	6	3	8	0	8	9	6	6	2	2	0	6	2	5	0	3	2	2	6	
	22180	22430	22673	20786	20935	21060	21192	22994	23209	23380	23560	23739	24145	24352	25734	24974	24687	24826	24892	
20-29	8	1	3	4	2	4	1	1	1	5	2	1	1	0	0	0	0	4	3	
Total	67194	67950	68686	64253	64713	65100	65507	66873	67498	67997	68519	69040	70220	70822	67516	65449	64655	61594	61758	

	6	1	8	4	4	4	6	5	9	2	9	0	8	9	8	4	4	5	1	
Recife	1995	1996	1997	1998	1999	2000	2001	2002	2003	2004	2005	2006	2007	2008	2009	2010	2011	2012	2013	
< 1	22343	22343	22541	22708	22875	23591	23828	24026	24228	24429	24886	25119	21101	20985	20768	19142	19726	19506	19506	
1-4	92813	92813	93635	94328	95023	94450	95398	96192	97000	97806	99635	10056	7	87846	86605	85253	77704	77676	78704	78704
5-9	12498	12498	12609	12702	12796	12142	12263	12365	12469	12573	12808	12928	12108	12096	11939	10497	10557	10615	10615	
10-19	6	6	4	6	2	0	8	8	7	5	4	3	8	4	5	7	9	9	9	
20-29	27766	27766	28012	28219	28427	27830	28110	28343	28582	28819	29358	29632	26197	26168	26018	24567	24708	24844	24844	
Total	7	7	7	9	7	8	2	9	2	6	5	9	2	0	3	3	1	3	3	
< 1	25278	25278	25502	25690	25879	26528	26794	27017	27244	27470	27984	28246	29123	29304	29260	28104	28265	28421	28421	
1-4	2	2	1	6	9	0	3	0	2	5	2	0	1	7	7	6	6	4	4	
5-9	77059	77059	77741	78316	78893	78304	79090	79748	80418	81087	82603	83375	78323	78328	77820	72854	73271	73702	73702	
10-19	1	1	8	7	6	9	9	5	9	1	2	8	8	1	6	2	8	6	6	
20-29	16225	16291	16357	17589	17698	17868	17998	18128	18421	18571	15948	15073	14459	14284	14877	14957	14957			
Total	0	6	7	4	8	9	6	0	7	3	7	4	2	3	6	3	3			
< 1	63552	63813	64072	70361	70798	71479	71998	72515	73690	74288	68518	65284	62963	56808	56610	56913	56913			
1-4	4	3	2	2	7	3	3	8	6	9	2	4	9	4	7	7	7			
5-9	84231	84576	84919	82733	83247	84048	84658	85266	86648	87351	89362	88507	88090	75827	76249	76657	76657			
10-19	0	9	9	5	9	3	4	9	4	9	0	6	9	9	8	9	9			
20-29	18744	18820	18897	18786	18903	19084	19223	19361	19675	19835	17123	16798	16802	17096	17192	17284	17284			
Total	01	98	31	33	14	84	41	60	27	00	50	81	46	87	00	01	01			
< 1	18588	18665	18740	19695	19818	20008	20154	20299	20627	20795	20535	19994	19733	20662	20777	20888	20888			
1-4	72	06	76	89	36	87	14	02	87	34	83	79	54	41	38	58	58			
5-9	53733	53954	54173	55550	55896	56433	56843	57251	58179	58651	55042	53680	53087	52451	52743	53025	53025			
10-19	57	22	05	63	04	36	08	69	21	55	22	14	40	34	19	48	48			
20-29	72	06	76	89	36	87	14	02	87	34	83	79	54	41	38	58	58			
Total	57	22	05	63	04	36	08	69	21	55	22	14	40	34	19	48	48			
< 1	5706	5770	5823	5879	5936	6057	6119	5654	5396	5208	4982	5264	5287	5287	5287	5287				
1-4	24600	24882	25109	25343	25588	26118	26393	24245	23277	22593	20279	20109	20204	20204	20204	20204				
5-9	33325	33708	34007	34322	34638	35353	35715	30778	30549	30665	26844	26964	27082	27082	27082	27082				
10-19	75297	76158	76804	77529	78225	79828	80638	66541	64130	62581	64827	65114	65413	65413	65413	65413				
20-29	64530	65260	65841	66446	67052	68424	69131	72689	72179	72207	72572	72912	73229	73229	73229	73229				
Total	20345	20577	20758	20951	21143	21578	21799	19990	19553	19325	18950	19036	19121	19121	19121	19121				
< 1	8	8	4	9	9	0	6	7	1	4	4	3	5	5	5	5				

Fonte: MP/Fundação Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística - IBGE

MS/SGEP/Datasus - Departamento de Informática do SUS

APÊNDICE B: Cobertura Populacional

Capitais	População das Capitais (0-29anos)	População dos municípios (0-29 anos)	População dos Estados (0-29 anos)	Cobertura Populacional (%) (0-29 anos)
Manaus	1.050.324	-	2.183.843	
Belém	723.638	263.146	4.598.047	
Região Norte	1.773.962		6.781.890	30
Fortaleza	1.272.295	-	4.600.820	
João Pessoa	363.517	-	1.979.889	
Recife	728.542	-	4.667.590	
Aracaju	294.172	-	1.148.533	
Região Nordeste	2.658.526		12.396.832	21
Goiânia	646.652	-	3.085.880	
Cuiabá	286.368	137.934	1.634.210	
Região Centro-Oeste	933.020		4.720.090	23
Grande Vitória	151.901	694.491	1.759.002	
Belo Horizonte	1.081.820	-	9.551.481	
Jahú	-	59.629	-	
Barretos	-	189.504	-	
São Paulo	5.245.134	-	19.592.302	
Região Sudeste	6.478.855		30.902.785	24
Curitiba	813.776	-	5.101.695	
Porto Alegre	615.945	-	4.870.146	
Região Sul	1.429.721		9.971.841	14
BRASIL	13.274.084		64.773.438	23

Fonte: MP/Fundação Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística - IBGE
MS/SGEP/Datasus - Departamento de Informática do SUS

APÊNDICE C: Tendência de incidência por RCBP

RCBP	Tendência 1			Tendência 2			Tendência 3			AAPC	IC	p-valor
	Ano	APC	IC	Ano	APC	IC	Ano	APC	IC			
Norte												
Belém	1996-2014	2,7	-0,8 a 6,2							2,7	-0,8 a 6,2	0,1
Manaus	1999-2009	-5,6*	-10,7 a -0,2							-5,6*	-10,7 a -0,2	<0,0001
Nordeste												
Aracaju	1996-2007	-0,2	-13,0 a 14,5							-0,2	-13,0 a 14,5	1,0
Fortaleza	1990-2009	5,8*	0,6 a 11,3							5,8*	0,6 a 11,3	<0,0001
João Pessoa ^a	1999-2005	-15,0*	-26,2 a -2,1	2005-2009	74,6*	14,9 a 165,3	2009-2013	-35,3*	-50,3 a -15,7	-3,4	-15,0 a 9,7	0,6
Recife ^a	1995-2013	-2,0	-7,3 a 3,8							-2,0	-7,3 a 3,8	0,5
Centro-oeste												
Cuiabá	2000-2003	-52,6	-85,9 a 58,9	2003-2009	32,8	-11,8 a 99,8				-5,8	35,0 a 36,5	0,8
Goiânia	1988-2011	0,1	-4,0 a 4,4							0,1	-4,0 a 4,4	1,0
Sudeste												
Barretos	2000-2013	7,0	-1,4 a 16,3							7,0	-1,4 a 16,3	0,1
Belo Horizonte	2000-2012	1,2	-3,3 a 5,8							1,2	-3,3 a 5,8	0,6
Jahu	2005-2012	3,3	-13,0 a 22,7							3,3	-13,0 a 22,7	0,7
Espírito Santo	1997-2012	2,2	-1,4 a 5,8							2,2	-1,4 a 5,8	0,2
São Paulo	1997-2013	-4,7*	-6,2 a -3,2							-4,7*	-6,2 a -3,2	<0,0001
Sul												
Curitiba	1998-2014	-3,2	-7,2 a 1,0							-3,2	-7,2 a 1,0	0,1
Porto Alegre	1993-2011	1,6	-2,4 a 5,8							1,6	-2,4 a 5,8	0,4

Nota: Nota: APC, variação percentual anual; AAPC, variação percentual anual média. * APC ou AAPC estatisticamente significante (valores de p<0,05).

APÊNDICE D: Tendência de mortalidade por RCBP

RCBP	Tendência 1			Tendência 2			Tendência 3			AAPC	IC	p-valor
	Ano	APC	IC	Ano	APC	IC	Ano	APC	IC			
Norte												
Belém	1979-2015	-0,2	-1,5 a 1,2							-0,2	-1,5 a 1,2	0,8
Manaus	1979-2015	-0,3	-2,1 a 1,5							-0,3	-2,1 a 1,5	0,7
Nordeste												
Aracaju	1984-2000	-2,6	-10,1 a 5,5							-2,6	-10,1 a 5,5	0,5
Fortaleza	1979-2015	-1,6	-3,3 a 0,1							-1,6	-3,3 a 0,1	0,1
João Pessoa	1979-2005	-2,1	-5,0 a 0,9							-2,1	-5,0 a 0,9	0,2
João Pessoa	2007-2015	-3,4	-12,2 a 6,3							-3,4	-12,2 a 6,3	0,4
Recife	1979-2005	-2,4	-5,1 a 0,3							-2,4	-5,1 a 0,3	0,1
Recife	2007-2015	-11,4	-21,8 a 0,2							-11,4	-21,8 a 0,2	0,1
Centro-oeste												
Cuiabá	1981-2013	-0,2	-2,6 a 2,3							-0,2	-2,6 a 2,3	0,9
Goiânia	1979-2015	-1,5*	-2,4 a -0,5							-1,5*	-2,4 a -0,5	<0,0001
Sudeste												
Barretos	2001-2009	3,1	-12,7 a 21,8							3,1	-12,7 a 21,8	0,7
Belo Horizonte	1979-2015	-2,3*	-3,2 a -1,3							-2,3*	-3,2 a -1,3	<0,0001
Jahu	-	-	-							-	-	-
Espírito Santo	1979-2015	-0,8	-2,0 a 0,3							-0,8	-2,0 a 0,3	0,2
São Paulo	1979-1982	-15,7	-30,0 a 1,6	1982-2002	0,4	-0,7 a 1,5	2002-2015	-3,7*	-5,5 a -1,8	-2,5*	-4,2 a -0,8	<0,0001
Sul												
Curitiba	1979-2015	-2,8*	-4,2 a -1,4							-2,8*	-4,2 a -1,4	<0,0001
Porto Alegre	1979-2015	-4,1*	-5,7 a -2,4							-4,1*	-5,7 a -2,4	<0,0001

Nota: APC, variação percentual anual; AAPC, variação percentual anual média. * APC ou AAPC estatisticamente significante (valores de $p < 0,05$). Para João Pessoa e Recife, no ano de 2006, as taxas de mortalidade não foram computadas porque não houve ocorrência; - As taxas não foram computadas em porque em muitos anos houve zero na ocorrência. Barra única indica que o Joinpoint foi calculado para um período de tempo.

ANEXO A: Classificação das leucemias da OMS e códigos da CID-O

NEOPLASIAS MIELÓIDES

CID-O	Nomenclatura OMS
	Doenças mieloproliferativas
9875/3	Leucemia mielóide crônica, cromossoma Philadelphia positivo {t(9;22)(q34;q11)}, {BCR/ABL}
9963/3	Leucemia neutrofilica, crônica
9964/3	Leucemia eosinofílica, crônica/síndrome hipereosinofílico
9961/3	Mielofibrose idiopática, crônica
9950/3	Policitemia Vera
9962/3	Trombocitemia essencial
9975/1	Doença mieloproliferativa crônica classificável
	Doenças mielodisplásicas/mieloproliferativas
9945/3	Leucemia mielomonocítica, crônica
9876/3	Leucemia crônica mielóide atípica,
9946/3	Leucemia mielomonocítica juvenil
	Síndromes mielodisplásicas
9980/3	Anemia refratária
9982/3	Com sideroblastos em anel
9980/3	Sem sideroblastos em anel
9985/3	Citopenia refratária com displasia multilinear (síndrome mielodisplásica)
9983/3	Anemia refratária com excesso de blastos (síndrome displásica)
9986/3	Síndrome 5q- negativo (deleção 5q)
9989/3	Síndrome mielodisplásica não classificável
	Leucemia mielóide aguda (LMA)
	LMA com translocações citogenéticas recorrentes
9896/3	LMA com {t(8;21)(q22;q22)}, {LMA 1(CBF-ALFA)/ETO}
9866/3	Leucemia promielocítica aguda {LMA com t(15;17)(q22;q11-12) e com variantes {PML/RAR-ALFA}
9871/3	LMA com eosinófilos anormais na medula óssea {inv(16)(p13q22) {t(16;16)(p13;q11)}, {CBFb/MYH11}
9897/3	LMA com anormalidades em 11q23 (LML)
9895/3	LMA com displasia multilinear
9895/3	Com síndrome mielodisplásica pregressa
9895/3	Sem síndrome mielodisplásica pregressa
9920/3	LMA e síndrome mielodisplásica, relacionados a terapêutica
9920/3	Relacionados a agentes alquilantes
9920/3	Relacionados ao inibidor da topoisomerase II
9920/3	Outros tipos
9861/3	LMA, SOE
9872/3	LMA pouco diferenciada
9873/3	LMA sem maturação
9874/3	LMA com maturação
9867/3	Leucemia mielomonocítica aguda
9891/3	Leucemia monoblastica e monocítica aguda
9840/3	Leucemia eritróide aguda
9910/3	Leucemia megacariocítica aguda
9870/3	Leucemia basofílica aguda
9931/3	Pan-mielose com mielofibrose, aguda
9861/3	Sarcoma mielóide (<i>ver também M-9930/3</i>)
9805/3	Leucemia bifenotípicas agudas

ANEXO B: Ficha de coleta do RCBP



RCBP: _____

Ano: _____ **Fonte Notificadora:** _____

Identificação do Paciente

Prontuário: _____

Cartão SUS: _____ **CPF:** _____ **Documento:** _____

Nome completo do paciente: _____

Nome da mãe: _____

Sexo: Feminino Masculino Ignorado **Data de nascimento:** ___/___/___ **Idade:** _____

Raça/Cor: 1-BRANCO 2-PRETA 3-AMARELA
 4-PARDA 5-INDÍGENA 9-SEM INFORMAÇÃO

Nacionalidade: _____ **Naturalidade:** _____

Estado Civil: 1-SOLTEIRO 2-CASADO 3-VIÚVO
 4-SEPARADO JUDICIALMENTE 5-UNIÃO CONSENSUAL 9-SEM INFORMAÇÃO

Escolaridade: Anos de estudos concluídos

0-SEM ESCOLARIDADE 1-FUNDAMENTAL I (1ª A 4ª SÉRIE) 2-FUNDAMENTAL II (5ª A 8ª SÉRIE) 3-MÉDIO (ANTIGO SEGUNDO GRAU)
 4-SUPERIOR INCOMPLETO 5-SUPERIOR COMPLETO 9-SEM INFORMAÇÃO

Ocupação/ Profissão: _____

Identificação do Tumor

Endereço

Logradouro: _____

Número: _____ **Complemento:** _____ **Bairro:** _____

CEP: _____ **Município:** _____ **UF:** _____

Procedência: _____

Nº Exame: _____

Topografia: _____

Morfologia: _____

Meio de diagnóstico: 0-SDO 1-CLÍNICO 2-PESQUISA
 4-MARCADORES TUMORAIS 5-CITOLOGIA 6-HISTOLOGIA DA METÁSTASE
 7-HISTOLOGIA DO TUMOR PRIMÁRIO 9-SEM INFORMAÇÃO

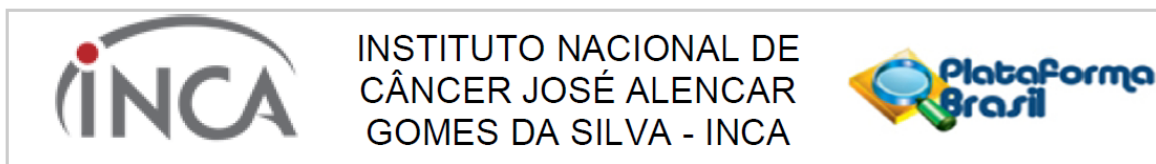
Extensão da doença: 1-LOCALIZADO 2-METÁSTASE 3-"IN SITU"
 4-NÃO SE APLICA 9-SEM INFORMAÇÃO

Data do diagnóstico: ___/___/___

Data do óbito: ___/___/___ **Tipo:** Câncer Não Câncer Ignorado

Data da Coleta: ___/___/___ **Registrador:** _____

ANEXO C: Parecer CEP



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: INCIDÊNCIA, MORTALIDADE E SOBREVIVÊNCIA DAS LEUCEMIAS NÃO LINFÓCIDAS EM CRIANÇAS, ADOLESCENTES E ADULTOS JOVENS NO BRASIL: ESTUDO DE BASE POPULACIONAL

Pesquisador: Maria do Socorro Pombo de Oliveira

Área Temática:

Versão: 1

CAAE: 81841718.1.0000.5274

Instituição Proponente: Coordenação de Pesquisa

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 2.488.883

Apresentação do Projeto:

As informações elencadas nos campos "Apresentação do Projeto", "Objetivo da Pesquisa" e "Avaliação dos Riscos e Benefícios" foram retiradas do documento "PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_PROJETO_896547" de 8/1/18.

INTRODUÇÃO:

No Brasil, o percentual de tumores pediátricos observado nos Registros de câncer de base populacional (RCBP) encontra-se próximo a 3%, sendo estimado cerca de 12.600 casos novos de câncer em crianças e adolescentes com idade 19 anos para o biênio 2016-2017. Os registros estimam que as regiões que apresentarão os maiores números de casos novos serão Sudeste (6.050 casos novos) e Nordeste (2.750 casos novos), seguidos pelas regiões Sul (1.320 casos novos), Centro-Oeste (1.270 casos novos) e Norte (1.210 casos novos) (INCA, 2015). Entre os tipos de cânceres da população infanto-juvenil, a leucemia é o tipo mais frequente, correspondendo a 25-35% dos casos de câncer em menores de 15 anos. Dentre as leucemias da infância, 75% dos casos correspondem à leucemia linfóide aguda (LLA), e 15-20% à leucemia mieloide aguda (LMA) e o restante de 1-3% à leucemia mieloide crônica (LMC). O câncer configura-se como um grande problema de saúde pública tanto nos países desenvolvidos como nos países em desenvolvimento. No Brasil, as neoplasias ocuparam a segunda causa de morte em crianças e adolescentes com

Endereço: RUA DO RESENDE, 128 - SALA 203
Bairro: CENTRO **CEP:** 20.231-092
UF: RJ **Município:** RIO DE JANEIRO
Telefone: (21)3207-4550 **Fax:** (21)3207-4556 **E-mail:** cep@inca.gov.br



Continuação do Parecer: 2.488.883

2.800 óbitos em 2013, perdendo somente por morte devida causas externas, configurando-se como a doença de maior letalidade (INCA, 2015). Esta pesquisa se faz necessária pela pequena quantidade de estudos de incidência, mortalidade e sobrevida em crianças, adolescentes e adultos jovens com Leucemia Não Linfóide (LNL) na população brasileira. Além disso, representa a primeira análise de mortalidade e sobrevida em diferentes regiões geográficas baseados nos Registros de Câncer de Base Populacional (RCBP) do Brasil.

HIPÓTESE:

As LNL em crianças, adolescentes e adultos jovens têm apresentando aumento na incidência ao longo dos anos, com melhoria nas taxas de sobrevida em 5 anos e redução das taxas de mortalidade nas diversas regiões brasileiras.

CRITÉRIOS DE INCLUSÃO:

- Incidência (tendência): casos diagnosticados e registrados no período completo do RCBP com no mínimo 08 anos de série histórica;- Mortalidade (tendência): óbitos ocorridos no período de janeiro de 1979 a dezembro de 2014;- Sobrevida: casos diagnosticados e registrados nos RCBP no período de janeiro de 2000 a dezembro de 2010;

CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO:

- Incidência (tendência): RCBP com menos de 08 anos de série histórica;
- Mortalidade (tendência): óbitos ocorridos após dezembro de 2014;
- Sobrevida: casos diagnosticados e registrados antes do janeiro de 2000 e posterior a dezembro de 2010;

DESFECHOS

Desfecho Primário:

Obter um cenário real e atualizado das LNL em crianças, adolescentes e adultos jovens no Brasil, e comprovar a melhora na sobrevida global, bem como redução da mortalidade com melhora na qualidade de vida.

Desfecho Secundário:

METODOLOGIA:

Endereço: RUA DO RESENDE, 128 - SALA 203
Bairro: CENTRO **CEP:** 20.231-092
UF: RJ **Município:** RIO DE JANEIRO
Telefone: (21)3207-4550 **Fax:** (21)3207-4556 **E-mail:** cep@inca.gov.br



INSTITUTO NACIONAL DE
CÂNCER JOSÉ ALENCAR
GOMES DA SILVA - INCA



Continuação do Parecer: 2.488.883

Será realizado um estudo retrospectivo, de coorte, de crianças, adolescentes e adultos jovens com LNL com base populacional. Os sujeitos serão crianças, adolescentes e adultos jovens, com idade 29 anos, de ambos os sexos, com diagnóstico de LNL coletados de forma ativa pelas localidades dos RCBP selecionados. As fontes de informações para a análise de tendência (incidência e mortalidade) originaram-se de 16 Registros de Câncer de Base Populacional (RCBP) do Brasil (Aracaju, Belém, Belo Horizonte, Campinas, Cuiabá, Curitiba, Fortaleza, Grande Vitória, Goiânia, Jahu, João Pessoa, Manaus, Porto Alegre, Recife, Salvador e São Paulo). Além disso, para a análise de mortalidade será utilizado também às informações do Sistema de Informação sobre Mortalidade (SIM) do DATASUS. O SIM dispõe de uma série de informações sobre mortalidade de 1979 a 2014, o que possibilita análises de tendência da mortalidade do câncer em diversas cidades do Brasil. Para a análise de sobrevida serão utilizadas as informações consolidadas de 17 RCBP (Aracaju, Belém, Belo Horizonte, Cuiabá, Curitiba, Fortaleza, Grande Vitória, Goiânia, Jahu, João Pessoa, Manaus, Natal, Porto Alegre, Recife, Salvador, São Paulo e Terezina).

TAMANHO DA AMOSTRA: 3000

Objetivo da Pesquisa:

Objetivo Primário:

Analisar a incidência, mortalidade e sobrevida por Leucemia Não Linfóide (LNL) em crianças, adolescentes e adultos jovens por Registro de Câncer de Base Populacional (RCBP) localizados em diferentes regiões geográficas no Brasil.

Objetivo Secundário:

- Descrever os padrões e as tendências de incidência de LNL por localidade dos RCBP;
- Descrever os padrões e as tendências de mortalidade de LNL por localidade dos RCBP;
- Estimar a sobrevida relativa das crianças, adolescentes e adultos jovens por localidade dos RCBP;

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Conforme informados pelo pesquisador:

RISCOS:

Por causa de sua natureza, que é de simples observação retrospectiva, a participação neste estudo não gera qualquer risco adicional para o paciente. Este estudo não submeterá o paciente a qualquer tipo de procedimentos ou exames invasivos e novos medicamentos. As análises das variáveis obtidas são consideradas confidenciais e inseridas no banco de dados de forma que não

Endereço: RUA DO RESENDE, 128 - SALA 203
Bairro: CENTRO **CEP:** 20.231-092
UF: RJ **Município:** RIO DE JANEIRO
Telefone: (21)3207-4550 **Fax:** (21)3207-4556 **E-mail:** cep@inca.gov.br



INSTITUTO NACIONAL DE
CÂNCER JOSÉ ALENCAR
GOMES DA SILVA - INCA



Continuação do Parecer: 2.488.883

sejam vinculadas a identificação dos pacientes.

BENEFÍCIOS:

As informações obtidas neste estudo podem contribuir para o entendimento da epidemiologia da doença, e planejamento de ações de saúde, bem como políticas de saúde e estratégias para a prevenção e controle do câncer, visto que estas taxas em séries históricas são de alta relevância analítica. Além disso, podem resultar numa melhora na qualidade do cuidado dos pacientes por fornecer elementos objetivos sobre a qualidade da assistência prestada e eficácia do tratamento de leucemias no Brasil, aplicando os conhecimentos obtidos tanto na área da pesquisa clínica quanto na área de informação em câncer de uma forma geral.

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

Projeto de Pesquisa voltado à conclusão de Doutorado junto ao Programa de Pós-graduação em Oncologia, Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva – INCA, sob orientação da Prof^a Dr^a Maria do Socorro Pombo de Oliveira, e co-orientação da Prof^a Dr^a Marcella de Oliveira Santos.

Trata-se de estudo retrospectivo, de coorte, visando a analisar a incidência, mortalidade e sobrevida por Leucemia Não Linfóide (LNL) em crianças, adolescentes e adultos jovens por Registro de Câncer de Base Populacional (RCBP) localizados em diferentes regiões geográficas no Brasil.

A pesquisadora justifica que estudos de base populacional para incidência, mortalidade e sobrevida por neoplasias são indispensáveis para o entendimento da epidemiologia da doença, e planejamento de ações de saúde, e aponta para a escassez de estudos de incidência, mortalidade e sobrevida em crianças, adolescentes e adultos jovens com neoplasias mieloproliferativas na população brasileira, notadamente fazendo uso daqueles registros.

Projeto bem fundamentado e delineado, relevante, exequível, contendo toda a documentação comprobatória necessária.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

Foram analisados os seguintes documentos de apresentação obrigatória:

1) Folha de Rosto para pesquisa envolvendo seres humanos: Documento devidamente preenchido, datado e assinado.

Endereço: RUA DO RESENDE, 128 - SALA 203
Bairro: CENTRO **CEP:** 20.231-092
UF: RJ **Município:** RIO DE JANEIRO
Telefone: (21)3207-4550 **Fax:** (21)3207-4556 **E-mail:** cep@inca.gov.br



INSTITUTO NACIONAL DE
CÂNCER JOSÉ ALENCAR
GOMES DA SILVA - INCA



Continuação do Parecer: 2.488.883

2) Projeto de Pesquisa: Adequado.

3) Orçamento financeiro e fontes de financiamento: Adequado.

4) Termo de Consentimento Livre e Esclarecido: Carta de isenção devidamente apresentada.

5) Cronograma: Adequado.

6) Formulário para Submissão de Estudos no INCA: Adequado.

7) Currículo do pesquisador principal e demais colaboradores: Contemplados no documento "PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_PROJETO_1038027".

8) Documentos necessários para armazenamento de material biológico humano em biorrepositório/biobanco: Não se aplica.

Recomendações:

- Em vista de casuística apresentada em seção de Projeto, compreende-se haver uma estimativa amostral superior àquela indicada no arquivo Informações Básicas (PB) e em Folha de Rosto, que deve ser ajustada conforme andamento de estudo;

- Atentar futuramente à enumeração de apêndices ao Projeto e à sua correta referência no corpo do texto;

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

- Não se aplica.

Considerações Finais a critério do CEP:

Diante do exposto, o Comitê de Ética em Pesquisa do Instituto Nacional de Câncer (CEP-INCA), de acordo com as atribuições definidas na Resolução CNS N° 466/2012 e na Norma Operacional CNS N° 001/2013, manifesta-se pela aprovação do projeto de pesquisa proposto.

Ressalto o(a) pesquisador(a) responsável deverá apresentar relatórios semestrais a respeito do seu estudo.

Endereço: RUA DO RESENDE, 128 - SALA 203

Bairro: CENTRO

CEP: 20.231-092

UF: RJ

Município: RIO DE JANEIRO

Telefone: (21)3207-4550

Fax: (21)3207-4556

E-mail: cep@inca.gov.br



Continuação do Parecer: 2.488.883

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BASICAS_DO_PROJETO_896547.pdf	08/01/2018 22:24:11		Aceito
Outros	Formulario_submissao_estudo_INCA.pdf	08/01/2018 22:23:25	Maria do Socorro Pombo de Oliveira	Aceito
Outros	Folha_Rosto_Pesquisa seres humanos .pdf	08/01/2018 22:17:52	Maria do Socorro Pombo de Oliveira	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	Carta_Isencao_TCLE_18Dez2017.pdf	08/01/2018 22:16:41	Maria do Socorro Pombo de Oliveira	Aceito
Declaração de Pesquisadores	Termo_Anuencia_11Dez17.pdf	08/01/2018 22:15:38	Maria do Socorro Pombo de Oliveira	Aceito
Folha de Rosto	FolhadeRosto.pdf	05/12/2017 22:06:09	Suellen Valadares Moura	Aceito
Declaração de Instituição e Infraestrutura	Carta_de_Anuencia_SaoPaulo.pdf	05/12/2017 09:41:08	Suellen Valadares Moura	Aceito
Declaração de Instituição e Infraestrutura	Carta_de_Anuencia_Teresina.pdf	05/12/2017 09:31:05	Suellen Valadares Moura	Aceito
Declaração de Instituição e Infraestrutura	Carta_de_Anuencia_Salvador.pdf	05/12/2017 09:30:47	Suellen Valadares Moura	Aceito
Declaração de Instituição e Infraestrutura	Carta_de_Anuencia_Recife.pdf	05/12/2017 09:30:34	Suellen Valadares Moura	Aceito
Declaração de Instituição e Infraestrutura	Carta_de_Anuencia_PortoAlegre.pdf	05/12/2017 09:30:22	Suellen Valadares Moura	Aceito
Declaração de Instituição e Infraestrutura	Carta_de_Anuencia_Natal.pdf	05/12/2017 09:30:07	Suellen Valadares Moura	Aceito
Declaração de Instituição e Infraestrutura	Carta_de_Anuencia_Manauas.pdf	05/12/2017 09:29:54	Suellen Valadares Moura	Aceito
Declaração de Instituição e Infraestrutura	Carta_de_Anuencia_JoaoPessoa.PDF	05/12/2017 09:29:34	Suellen Valadares Moura	Aceito
Declaração de Instituição e Infraestrutura	Carta_de_Anuencia_Jahu.pdf	05/12/2017 09:29:20	Suellen Valadares Moura	Aceito
Declaração de Instituição e Infraestrutura	Carta_de_Anuencia_GrandeVitoria.pdf	05/12/2017 09:29:10	Suellen Valadares Moura	Aceito
Declaração de	Carta_de_Anuencia_Goiania.pdf	05/12/2017	Suellen Valadares	Aceito

Endereço: RUA DO RESENDE, 128 - SALA 203

Bairro: CENTRO

CEP: 20.231-092

UF: RJ

Município: RIO DE JANEIRO

Telefone: (21)3207-4550

Fax: (21)3207-4556

E-mail: cep@inca.gov.br



Continuação do Parecer: 2.488.883

Instituição e Infraestrutura	Carta_de_Anuencia_Goiania.pdf	09:28:59	Moura	Aceito
Declaração de Instituição e Infraestrutura	Carta_de_Anuencia_Fortaleza.pdf	05/12/2017 09:28:24	Suellen Valadares Moura	Aceito
Declaração de Instituição e Infraestrutura	Carta_de_Anuencia_Curitiba.pdf	05/12/2017 09:27:13	Suellen Valadares Moura	Aceito
Declaração de Instituição e Infraestrutura	Carta_de_Anuencia_Cuiaba.pdf	05/12/2017 09:26:59	Suellen Valadares Moura	Aceito
Declaração de Instituição e Infraestrutura	Carta_de_Anuencia_Belo_Horizonte.pdf	05/12/2017 09:26:47	Suellen Valadares Moura	Aceito
Declaração de Instituição e Infraestrutura	Carta_de_Anuencia_Belem.pdf	05/12/2017 09:25:56	Suellen Valadares Moura	Aceito
Declaração de Instituição e Infraestrutura	Carta_de_Anuencia_Aracaju.pdf	05/12/2017 09:25:45	Suellen Valadares Moura	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	PROJETO_SUELLEN_VALADARES.pdf	05/12/2017 09:17:14	Suellen Valadares Moura	Aceito

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

RIO DE JANEIRO, 07 de Fevereiro de 2018

Assinado por:
Carlos Henrique Debenedito Silva
(Coordenador)