

**Universidade Federal do Rio Grande Do Sul**

**Faculdade de Medicina**

**Programa de Pós-Graduação em Medicina:**

**Ciências Médicas**

**ESTIMATIVA DO NÚMERO DE CASOS, DISTRIBUIÇÃO REGIONAL E  
SOBREVIDA DE PACIENTES COM DIAGNÓSTICO DE LEUCEMIA  
MIELÓIDE AGUDA NO ESTADO DO RIO GRANDE DO SUL - BRASIL.**

**MARCELO EDUARDO ZANELLA CAPRA**

**Orientadora:**

Profa. Dra. Lúcia Mariano da Rocha Silla.

Dissertação de Mestrado

2004

## AGRADECIMENTOS

- À UFRGS, ao HCPA, ao Programa de Pós-Graduação em Medicina – Ciências da Saúde, seu corpo docente e administrativo pela oportunidade.
- Ao Serviço de Hematologia do Hospital de Clínicas de Porto Alegre, seu corpo médico e administrativo.
- Aos colegas do Serviço de Hematologia do Hospital Nossa Senhora da Conceição, pelo estímulo, auxílio e aprendizado.
- Aos colegas dos serviços de Hematologia e Hemoterapia do Hospital São Lucas da PUCRS pelo estímulo.
- À Dra. Kátia Fassina pelo coleguismo e exemplo.

## **AGRADECIMENTO ESPECIAL**

- À Dra Lúcia Mariano da Rocha Silla, pela disponibilidade, paciência e empreendedorismo.
- À minha família: Sr. Jaime, D. Lorena, Maria Tereza, Pablo, Emmanuelle e meu sobrinho Arthur, por tudo.
- À minha esposa Micheli, pelo companheirismo, compreensão e fundamental auxílio em viagens pelo estado, revisões de prontuários, telefonemas, cálculos, digitações e conferências. Este trabalho também é seu.

*É absolutamente certo que neste mundo  
nunca se consegue o possível se não se tentar,  
constantemente, fazer o impossível.*

*Max Webber*

## SUMÁRIO

LISTA DE ABREVIATURAS.....	6
LISTA DE FIGURAS .....	7
INTRODUÇÃO.....	8
1 REVISÃO DA LITERATURA .....	10
1.1 O sistema hematopoético .....	10
1.2 A transformação leucêmica.....	13
1.3 Leucemia mielóide aguda .....	14
2 OBJETIVOS.....	28
2.1 Objetivo geral .....	28
2.2 Objetivos específicos.....	28
3 CONSIDERAÇÕES ÉTICAS.....	29
REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS .....	30
ARTIGO CIENTÍFICO EM INGLÊS.....	36
ARTIGO CIENTÍFICO EM PORTUGUÊS .....	59

## LISTA DE ABREVIATURAS

Ara C	citosina-arabinosídeo (ou citarabina)
ATRA	ácido <i>trans</i> -retinóico
CD	<i>cluster of differentiation</i> (marcador de diferenciação)
CID	classificação internacional das doenças
CID-O	classificação internacional das doenças oncológicas
FAB	franco-americano-britânica
IBGE	Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística
INCA	Instituto Nacional do Câncer
LLA	leucemia linfoblástica aguda
LMA	leucemia mielóide aguda
<i>MRC</i>	<i>Medical Research Council</i>
OMS	Organização Mundial da Saúde
RBP	registro de base populacional
<i>SEER</i>	<i>Surveillance, Epidemiology and End Results</i>
SIM	Sistema de Informações de Mortalidade
SMD	síndrome mielodisplásica

## LISTA DE FIGURAS

- Fig. 1. Hematopoese.** Células-tronco hematopoéticas: diferenciação a partir da célula tronco, estágios intermediários e células sanguíneas maduras. Adaptado de *Wintrobe's Clinical Hematology*, 2004. .... 11
- Fig. 2. Classificação Franco-Americano-Britânica (FAB) das leucemias mielóides agudas.** Adaptado de Bain B. *Leukaemia diagnosis. 3 ed.*, 2003. .... 15
- Fig. 3. Classificação de acordo com a Organização Mundial da Saúde para as leucemias mielóides agudas.** Adaptado de Jaffe E, Harris N, Stein H, Vardiman J. *World Health Organization Classification of Tumors. Pathology and genetics of tumors of haematopoietic and lymphoid tissues.* Cap 4. IARC press: Lion, 2001. .... 23
- Fig 4. Incidência da leucemia mielóide aguda.** Taxas / 100.000 habitantes, estratificado por sexo em diferentes países. Adaptado de *Leukemia*, 7 ed, 2002. .... 24
- Fig. 5. Incidência da leucemia mielóide aguda por faixas de idade, cor e sexo nos Estados Unidos da América.** Adaptado de [www.seer.cancer.gov/csr/1975-2000](http://www.seer.cancer.gov/csr/1975-2000). .... 25

## INTRODUÇÃO

A leucemia mielóide aguda (LMA) compreende um grupo heterogêneo de doenças malignas da medula óssea com apresentação clínica semelhante, porém com diferentes características morfológicas, citogenéticas e imunofenotípicas, que definem curso clínico e resposta terapêutica heterogêneas.

Nos Estados Unidos, a incidência anual da LMA é de 2 a 4 casos / 100.000 habitantes, sendo responsável por cerca de 1,2 % dos óbitos por neoplasias neste país. Tal patologia ocorre em qualquer idade, sendo mais comum em adultos, com frequência aumentada em idosos, sendo a idade média ao diagnóstico 60 anos [1].

A apresentação clínica é semelhante em todas as idades e resulta da infiltração da medula óssea por células neoplásicas, levando à diminuição da hematopoese normal com conseqüente queda nas contagens de elementos figurados do sangue periférico. Os principais sintomas da doença: anemia, sangramento e infecções são decorrentes desta queda.

A célula envolvida pertence à série mielóide, um dos três setores hematopoéticos. Tal doença é classificada em subgrupos, de acordo com a célula envolvida, seu grau de diferenciação e alterações citogenéticas, o que contribui para as diferenças encontradas na resposta terapêutica e no comportamento clínico.

Em relação ao tratamento da leucemia mielóide aguda, houve grande avanço com a incorporação de novos fármacos, como o ácido transretinóico, no tratamento da leucemia promielocítica, o transplante de medula óssea e, mais recentemente, o uso de anticorpos monoclonais. Tais avanços, entretanto, ainda não foram suficientes para elevar significativamente as taxas de sobrevida, por se tratarem de estratégias terapêuticas de alta complexidade e custo, estando pouco disponíveis em nosso meio ou sendo utilizados tardiamente no curso da doença, com resultados desfavoráveis.



O prognóstico da LMA, hoje potencialmente curável em centros selecionados, depende de uma combinação de fatores incluindo a idade e alterações citogenéticas, variando de acordo com estes, entre 10 e 60% de sobrevida em 5 anos [2].

No Estado do Rio Grande do Sul, contamos com 8 centros de tratamento da patologia pelo Sistema Único de Saúde (SUS), os quais dispõem em grau variado dos recursos necessários para o seu diagnóstico e tratamento. Não existem, no entanto, dados sistemáticos sobre a incidência de LMA no estado do RS. Os dados disponíveis referem-se à mortalidade das leucemias em geral, extraídos dos registros de óbitos, os quais apresentam a limitação da qualidade de seu preenchimento e do Registro de Câncer de Base Populacional, que apresenta as leucemias mielóides em conjunto (aguda e crônica), quando define o subtipo [3].

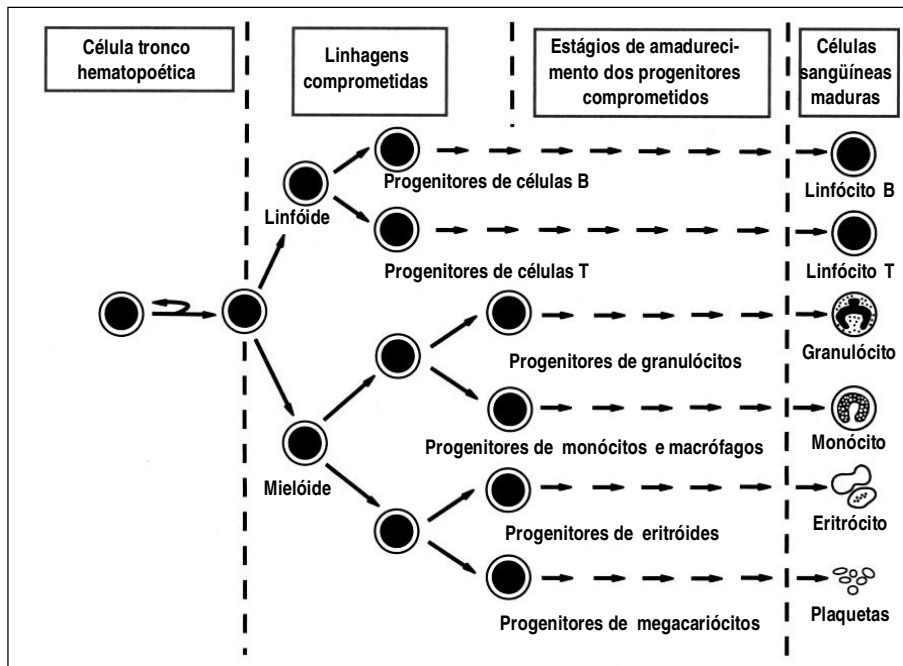
Realizou-se, neste estudo, o levantamento baseado nos registros dos centros de referência a fim de observar as características destes pacientes e o perfil de distribuição regional, visando planejar ações em saúde e otimização dos recursos tais como o tratamento próximo ao domicílio, o que, do contrário, constitui grande custo social e econômico às famílias e ao sistema público de saúde.

## 1 REVISÃO DA LITERATURA

### 1.1 O sistema hematopoético

O sangue contém diferentes tipos de células. Apesar das marcadas diferenças morfológicas e funcionais, fortes evidências indicam uma origem comum, a partir da célula precursora hematopoética ou *stem cell*. Tal célula apresenta capacidade de auto-renovação (dando origem a novas *stem cells*), além de originar precursores de todas as séries que, em um processo de proliferação, formarão os diferentes tipos de células do sangue [4].

Ao processo de proliferação, diferenciação e liberação destas células para exercerem suas funções biológicas no sangue periférico denomina-se hematopoese. Tal fenômeno inicia-se na vida intra-uterina entre a sexta a oitava semana, no saco vitelínico. No adulto, ocorre principalmente na medula óssea, cavidade existente no interior dos ossos, onde a célula progenitora encontra o microambiente necessário para desenvolver-se. A hematopoese é um processo contínuo, dada a sobrevida curta da maioria dos tipos celulares sanguíneos. Assim, os granulócitos sobrevivem apenas horas, as plaquetas apenas alguns dias enquanto alguns tipos de linfócitos podem sobreviver meses. Portanto, é necessário um sistema em que, à medida que as células senescentes são eliminadas, células novas, funcionantes, venham substituí-las. Tal processo é finamente regulado, de modo que as contagens de cada elemento celular permaneçam relativamente constantes em estados de normalidade. Para cada linhagem celular, existem fatores específicos que promovem a proliferação e diferenciação de acordo com as necessidades, bem como fatores menos específicos, os quais atuam em etapas mais precoces da diferenciação, quando o precursor ainda não está comprometido com determinada linhagem (figura 1).



**Figura 1: Diagrama da diferenciação hematopoética.** A célula-tronco apresenta a capacidade de auto-renovação. A maioria das descendentes são encaminhadas para diferenciação, que, através de estágios, resulta nos elementos figurados maduros do sangue periférico.

Fonte: Koury M, Bondurant M. Prevention of programmed death in hematopoietic progenitor cells by hematopoietic growth factors. *New Physiol Sci* 1993; 8:170-174 [5].

A partir da *stem cell* derivam duas linhagens primordiais: série linfóide e mielóide (figura 1). Cada célula madura originou-se a partir de precursores que, através de estímulos, adquiriram funções e características específicas. A célula, em cada estágio, expressa certas proteínas marcadoras, os marcadores de diferenciação ou de grupos em diferenciação “*cluster differentiation*” (CD), fundamentais atualmente para o reconhecimento das células e seu estágio de maturação [6]. As células hematopoéticas maduras e seus precursores, originários do progenitor mielóide, objeto deste estudo, serão abordados a seguir:

**Eritrócitos:** são corpúsculos discóides, bicôncavos, anucleados, repletos de hemoglobina (proteína responsável pelo transporte dos gases respiratórios). Apresentam a característica de deformabilidade da membrana, o que permite sua passagem pelos capilares. São derivadas dos pró-eritroblastos, células nucleadas que normalmente são encontradas apenas no compartimento medular. Apresentam vários estágios intermediários como eritroblasto e reticulócito.

**Plaquetas:** são fragmentos celulares, medindo 2 a 4 micra de diâmetro, os quais contém moléculas necessárias à hemostasia. São derivadas da fragmentação do citoplasma dos megacariócitos, células de grande tamanho encontradas na medula óssea. Derivam, juntamente com os eritrócitos, da célula progenitora de eritrócitos e megacariócitos.

**Granulócitos:** são assim chamados por apresentarem grânulos em seu citoplasma. Dividem-se de acordo com características de coloração em neutrófilos, basófilos e eosinófilos. Originam-se a partir do mesmo precursor dos monócitos, a célula progenitora de granulócitos e monócitos.

**Neutrófilos:** constituem-se no subgrupo de leucócitos mais abundante no sangue periférico (60-70%). Subdividem-se, ao alcançar o sangue periférico, em bastões e segmentados de acordo com a forma do núcleo. Apresentam a característica de migrar dos vasos para os tecidos, onde desempenham papel central na resposta inflamatória sendo, portanto, importantes na defesa contra infecções.

**Eosinófilos:** são assim chamados por apresentarem grânulos vermelho vivo na presença do corante eosina. Normalmente são encontrados em pequeno número no sangue periférico, estando aumentado em estados patológicos como infestações parasitárias (principalmente por helmintos), estados alérgicos e neoplasias.

**Basófilos/mastócitos:** são células encontradas pouco freqüentemente no sangue periférico, sendo mais comuns nos tecidos, principalmente em torno dos vasos sanguíneos e tecido conjuntivo. Produzem muitos mediadores inflamatórios como a histamina, interleucina 4,5,6, 10 e fator de necrose tumoral.

**Monócitos:** compõem o sistema monocítico-macrofágico, encontrando-se em pequeno número no sangue periférico. Quando se deslocam para os tecidos, sofrem alterações metabólicas e morfológicas, denominando-se macrófagos. Apresentam as funções de remover restos celulares, regular a função de outras células, processar e apresentar antígenos para iniciar a resposta imune. Participam de várias reações inflamatórias, destroem microorganismos e células tumorais. Originam-se da célula progenitora monodendrítica, seu estágio intermediário na maturação denomina-se monoblasto.

## 1.2 A transformação leucêmica

A leucemogênese, processo que culmina com o desenvolvimento de uma expansão clonal maligna, originária de uma única célula hematopoética, decorre de alterações genéticas no precursor hematopoético [7]. Tais alterações produzem, nas leucemias agudas, uma perda da diferenciação e proliferação normal da célula envolvida, com acúmulo na medula óssea e sangue periférico de células mielóides imaturas que mantiveram sua capacidade proliferativa, porém perderam seu potencial de diferenciação. De maneira semelhante a outras neoplasias, tais alterações genéticas envolvem genes responsáveis por funções de controle no ciclo celular (oncogenes e anti-oncogenes) [8].

O número de mutações seqüenciais necessárias para o desenvolvimento de uma leucemia aguda não é conhecido. Pode-se inferir que a ocorrência de duas mutações (excepcionalmente uma), pode culminar no desenvolvimento do fenótipo leucêmico [9]. Discute-se muito o momento em que ocorre a transformação da célula normal em célula neoplásica, sendo a hipótese mais aceita a de que a mutação ocorre apenas na *stem cell*. A heterogeneidade observada na leucemia mielóide aguda seria decorrente da transformação maligna poder se manifestar em diversos estágios da maturação da linhagem mielóide, cada qual com marcadores moleculares e características biológicas específicas [8].

### **1.3 Leucemia mielóide aguda**

#### **Etiologia**

Estudos epidemiológicos sugerem que fatores genéticos, ambientais e ocupacionais influenciem na patogênese da leucemia mielóide aguda. Fatores genéticos estão implicados na patogênese desta doença visto sua maior incidência associada a síndromes com anormalidades ou instabilidades cromossômicas (síndrome de Down, ataxia-telangiectasia, xeroderma pigmentoso, anemia de Fanconi entre outras). Outras doenças hematológicas com instabilidade cromossômica como as mieloproliferações também estão associadas à LMA [10].

Fatores ambientais também têm sido implicados na gênese da LMA, apesar de uma associação causal irrefutável ser de difícil demonstração. Vários estudos apontam para a associação entre exposição a solventes orgânicos como benzeno e produtos do petróleo e LMA. Estudos de casos e controles observaram um risco de 2 a 4,5 vezes maior em pessoas expostas, correlacionando com o grau de exposição [11]. O consumo de cigarros também tem sido implicado, correlacionando o número de maços com o risco, além de correlacionar com cariótipos considerados de mau prognóstico. Em um estudo de casos e controles, apenas um discreto aumento no risco foi encontrado, havendo um aumento de 2 vezes no risco em pessoas acima de 60 anos [12].

A radiação ionizante também se constitui um fator associado. Sobreviventes de Hiroshima e Nagasaki apresentaram uma incidência muito superior desta patologia, sendo o período de latência observado de 5 a 21 anos. Há correlação positiva com a dose recebida e a idade por ocasião da exposição, sendo maior o risco nas idades mais precoces [13]. Outra evidência provém de estudo randomizado comparando fósforo radioativo com flebotomias e clorambucil no tratamento da policitemia vera. Houve uma incidência de 6% de leucemias no grupo do fósforo radioativo, 11 % no grupo do clorambucil e apenas 1 % no grupo das flebotomias [14].

Várias drogas com ação no ciclo celular estão associadas à LMA, principalmente os agentes alquilantes como o clorambucil (visto acima) e os inibidores da topoisomerase II. A patologia mais estudada é a leucemia pós-tratamento da doença de Hodgkin. O risco aumenta de 11 a 89 vezes nesta população, iniciando cerca de 2 anos após o tratamento. A LMA em crianças pequenas tem sido associada ao consumo materno de álcool e exposição materna a inibidores da topoisomerase II [15,16].

### **Classificação**

A leucemia mielóide aguda abrange um grupo heterogêneo de doenças. Na tentativa de padronizar a linguagem para fins comparativos e separar grupos de acordo com o prognóstico visando individualizar o tratamento, várias classificações foram realizadas, destacando-se a classificação Franco-Americano-Britânica (FAB) e a classificação da Organização Mundial da Saúde (OMS). A classificação FAB foi inicialmente proposta em 1976 e, com algumas modificações, permanece amplamente utilizada até hoje [17]. Tal classificação utiliza as características morfológicas e citoquímicas da célula blástica, sendo descritas na Figura 2:

<b>M 0: Leucemia mielóide aguda minimamente diferenciada.</b>
<b>M 1: Leucemia mielóide aguda sem maturação.</b>
<b>M 2: Leucemia mielóide aguda com maturação.</b>
<b>M 3: Leucemia promielocítica.</b>
<b>M 4: Leucemia mielo-monocítica aguda.</b>
<b>M 5: Leucemia monocítica aguda.</b>
<b>M 6: Eritroleucemia.</b>
<b>M 7: Leucemia megacarioblástica.</b>

**Figura 2** – Classificação franco-americano-britânica (FAB) das leucemias mielóides agudas.

**Fonte:** Bennett J, Catovski D, Daniel MT. Proposed Revised Criteria for the Classification of Acute Myeloid Leukemia. Ann Int Med 1985; 103: 626-29.

Em 2001 a Organização Mundial da Saúde (OMS) publicou a “Classificação dos Tumores Hematopoéticos e dos Tecidos Linfóides”. Tal classificação incorporou as novas tecnologias como a imunofenotipagem e a cariotipagem de maneira definitiva, mantendo a estratificação por linhagem celular, porém incluindo categorias com alterações citogenéticas específicas e diagnosticadas após tratamento quimioterápico ou radioterápico, além das associadas à displasia prévia [17].

### **Diagnóstico**

O diagnóstico da leucemia mielóide aguda baseia-se em dados clínico-laboratoriais. O quadro clínico decorre das alterações secundárias à proliferação neoplásica dos blastos na medula óssea, podendo o paciente apresentar anemia, sangramentos e infecções. Os exames laboratoriais pertinentes serão abordados a seguir:

**Mielograma:** a contagem de blastos no aspirado de medula óssea acima de 20% (segundo a OMS) ou 30% (segundo a classificação Franco-Americano-Britânica) é diagnóstica de leucemia aguda. Características morfológicas dos blastos como a presença de granulações e bastões de Auer são indicativas de acometimento da linhagem mielóide [18,19].

**Imunocitoquímica:** as colorações citoquímicas são utilizadas para diferenciar a leucemia linfoblástica aguda (LLA) da leucemia mielóide aguda (LMA) e para classificar esta última de acordo com a classificação FAB. A reação da peroxidase é fortemente positiva em células da linhagem granulocítica e fracamente positiva em monócitos. A reação pode ser positiva em mieloblastos indiferenciados que não apresentam grânulos azurófilos na coloração usual. Tal reação, quando negativa, não afasta o diagnóstico de LMA [20].

**Imunofenotipagem:** tal técnica permite analisar marcadores de diferenciação presentes no clone leucêmico, os quais são fundamentais para o reconhecimento da linhagem em algumas situações. Os marcadores imunológicos que identificam uma LMA e a distinguem de uma leucemia linfoblástica aguda (LLA) incluem a reatividade com anticorpos



dos *clusters* CD 13, CD 33, CD 65 e CD 117 e a reatividade com anticorpos que reconhecem a proteína mieloperoxidase (MPO). No entanto, a imunofenotipagem não deve ser considerada isoladamente uma vez que a expressão de marcadores em uma célula neoplásica pode estar alterada e induzir a erros de interpretação [21].

**Cariotipagem:** alterações citogenéticas estão presentes em 55 a 78% dos adultos e em 79 a 85% das crianças [22]. Algumas alterações definem o diagnóstico e constituem importante fator prognóstico. Entre as anormalidades cromossômicas mais comuns estão a t(15;17), t(8;21), inv(16), +8, +21, del (5q), -7, -8, alterações do 11q23 e do 12p [23]. Eventualmente o diagnóstico de LMA pode ser realizado com contagem de blastos inferior a 20%, caso acompanhado de alterações citogenéticas como a t(8;21) (q22;q22), inv(16) (p13;q22) e t(16;16) (p13;q22) [18].

## Tratamento

O objetivo do tratamento na LMA é alcançar e manter remissão completa, definida como contagem no sangue periférico de plaquetas  $> 100.000/\mu\text{l}$ , neutrófilos  $> 1000/\mu\text{l}$ , nenhuma manifestação extramedular da doença e menos de 5 % de blastos na medula óssea [24]. O tratamento consta basicamente de quimioterapia, tendo surgido novas alternativas como os anticorpos monoclonais (ainda em fase experimental) e o transplante de medula óssea (em casos de prognóstico desfavorável e nas recidivas). O tratamento divide-se em indução de remissão e pós-remissão, havendo diferenças no tratamento de acordo com a faixa etária ou em certos subtipos específicos [10], sendo abordado a seguir:

**Indução:** o objetivo da indução consiste em reduzir o número de células leucêmicas de modo a restituir a hematopoese normal. As drogas mais eficazes são as antraciclinas e a citarabina, sendo utilizadas desde a década de 70 no esquema de 100-200 mg / m<sup>2</sup> de citarabina (ara-C) em 7 dias de infusão contínua associado a 45-60 mg / m<sup>2</sup> de daunorrubicina ou 12 mg / m<sup>2</sup> de idarrubicina por 3 dias (esquema 7+3). Atualmente a taxa média de remissão é de 63% em adultos abaixo de 60 anos, não havendo dados que

evidenciem inequivocamente superioridade entre as diferentes combinações de citarabina e antraciclinas [25,26]. Entre as crianças, os tratamentos evoluíram de modo semelhante aos adultos. Na maioria dos protocolos ocorre a adição de etoposide e profilaxia do sistema nervoso central [27].

A leucemia promielocítica apresenta tratamento diferenciado onde o ácido transretinóico (ATRA) constitui-se parte fundamental, tendo mudado dramaticamente o prognóstico da patologia. Vários estudos foram conduzidos visando otimizar a combinação de ATRA e antraciclinas, sendo atualmente consenso que o uso combinado é superior à monoterapia e o uso concomitante é superior ao uso seqüencial [28].

**Tratamento pós-remissão:** mesmo com a obtenção da remissão completa após a indução, a LMA recorre de maneira virtualmente inevitável. Estudo randomizado comparou pacientes em remissão completa pós-indução para receber baixas doses de ara C e tioguanina *versus* observação, com vantagem significativa no grupo tratado [29]. Vários estudos avaliaram a melhor terapia pós-remissão não havendo resultados definitivos. As alternativas atualmente em avaliação envolvem altas doses de ara C, altas doses com suporte de células progenitoras e transplante alogênico de medula óssea [30,31,32].

Desta forma, a escolha do tratamento após a remissão não se encontra completamente definida. De acordo com o *National Comprehensive Cancer Network (NCCN)*, painel de especialistas americanos, recomenda-se na presença de doador compatível, realizar o transplante alogênico em primeira remissão no grupo de risco citogenético desfavorável, não realizá-lo no grupo de prognóstico favorável, não havendo consenso no grupo intermediário [33]. Já em casos de recidiva, todos os pacientes com condições clínicas devem ser encaminhados para transplante.

Em relação à leucemia promielocítica, a terapêutica pós-remissão também vem apresentando significativas modificações. O grupo espanhol PETHEMA introduziu o tratamento de consolidação sem o uso de citarabina, que neste subtipo específico parece não apresentar efeito importante [34]. Tal supressão vem sendo avaliada de maneira

randomizada no estudo AML 15, conduzido pelo *Medical Research Council (MRC)*, iniciado em 2002.

### **Prognóstico**

Muita atenção vem sendo dada para fatores que possam estimar a sobrevida e a resposta ao tratamento, individualizando a terapia de modo a obter a melhor relação eficácia / toxicidade. Nos pacientes de bom prognóstico (boa performance, jovens, citogenética e subtipo FAB favorável), as taxas de sobrevida longa podem alcançar 60 %. Nos de prognóstico padrão (*standard*), obtém-se 30 a 40 % de sobrevida longa, apresentando os de prognóstico ruim sobrevida menor que 10% [2].

Vários fatores influenciam o prognóstico de determinado paciente com LMA, incluindo idade, morfologia da medula óssea, alterações citogenéticas, parâmetros laboratoriais e até sócio-econômicos. Tais fatores são importantes na medida em que a heterogeneidade da patologia indica uma individualização dos tratamentos, tendo como exemplo típico a leucemia promielocítica, que evoluiu para um tratamento bastante diferente das demais, com dramático incremento na sobrevida. Dentre os fatores prognósticos mais importantes destacam-se:

**Idade:** é a variável mais importante relacionada ao paciente, correlacionando de modo inverso com a chance de alcançar remissão completa, sobrevida livre de doença e sobrevida global [35]. Pacientes idosos tendem a ter comorbidades e alterações citogenéticas de prognóstico reservado, além de uma maior incidência de leucemia pós-mielodisplasia [36].

**Citogenética:** é considerado atualmente (juntamente com a idade) o mais importante fator prognóstico, sendo inclusive criadas classificações de risco com base citogenética. O *Medical Research Council (MRC)* analisou 1612 pacientes participantes do estudo MRC AML 10, classificando-os em três categorias de risco:

1. **favorável:** incluiu as alterações t(15;17), t(8;21) e inv(16) com qualquer anormalidade adicional.
2. **Intermediária:** trissomia do 8, 21 e 22. Cariótipo normal, anormalidades do 11q23, del 7q, del 9q. Todas as outras anormalidades numéricas e estruturais não incluídas nas categorias 1 e 3 enquadram-se nesta.
3. **Desfavorável:** deleção do cromossoma 7, deleção do 5q, anormalidades do 3q, t(9;22), t(6;9) e cariótipos complexos (mais de 5 anormalidades).

O *Southwest Oncology Group (SWOG)* também elaborou uma classificação para definir risco através do exame citogenético. No estudo conduzido por Cassileth et al [8], foram criadas categorias de risco bastante semelhantes ao do grupo MRC:

1. **Favorável:** t(15;17), inv(16), t(16;16) / del 16q (com qualquer outra anormalidade). t(8;21) desde que não acompanhada da del (9q) ou de cariótipos complexos (mais de 3 anormalidades)
2. **Intermediário:** +8, -Y, +6, del (12p), cariótipo normal
3. **Desfavorável:** -5 / del (5q), -7, del (7q), t (8;21) com del (9q) ou cariótipos complexos, inv (3q), anormalidades do 11q23, 20q, 21q, del (9q), t (6;9), t (9;22), anormalidades do 17p e cariótipos complexos.
4. **Desconhecido:** todas as outras anormalidades com menos de 3 alterações.

Estudo comparativo entre as 2 classificações evidenciou que a primeira (MRC) foi melhor em prever a remissão completa e a segunda (SWOG) foi melhor em prever a sobrevida a partir da remissão. Ambas as classificações foram deficientes em prever a sobrevida global [37].

Anormalidades moleculares (não detectadas na citogenética convencional) também são importantes fatores prognósticos. É possível que muitos pacientes com cariótipo normal apresentem mutações a nível molecular. O defeito molecular mais conhecido atualmente é a

mutação do gene FLT-3, que pode estar associada com casos com alta contagem de blastos no sangue periférico, com citogenética normal, FAB M5 ou à translocação t(15;17). Apesar de tal alteração não ter correlação com a remissão completa, parece predizer recidiva e sobrevida pobre, podendo ser útil na estratificação dos pacientes com cariótipo normal e demais características descritas acima [38].

**Classificação FAB:** vários estudos tentaram associar a classificação FAB com o prognóstico. Considera-se que pacientes com o subtipo M2 e M3 apresentam melhor prognóstico do que aqueles com subtipo M0, M5, M6 e M7 [32]. Outros estudos, entretanto, não evidenciaram diferenças na sobrevida de acordo com tal classificação [2].

**Número de leucócitos ao diagnóstico:** tal variável parece associar-se com a mortalidade inicial e também com a duração da remissão, embora em alguns estudos, esta correlação não tenha sido observada. A contagem de leucócitos superior a 100.000 /  $\mu\text{l}$  parece estar associada a prognóstico pior, embora em alguns estudos, obteve-se diferença significativa utilizando como ponto de corte a contagem de 25.000 /  $\mu\text{l}$  [39].

**Remissão completa:** pacientes que responderam ao tratamento apresentam sobrevida mais longa em relação aos não-responsivos. O número de ciclos necessários para obter remissão completa correlaciona-se de maneira mais importante com a duração da remissão do que a própria classificação citogenética [40]. Outro aspecto importante é a qualidade da resposta. Estudo conduzido pelo Medical Research Council observou sobrevida de 53%, 44% e 22% nos pacientes em remissão completa, parcial e doença refratária respectivamente [41].

## Epidemiologia da leucemia mielóide aguda

A patologia denominada “leucemia” foi caracterizada em 1845. Apenas em 1957 a Classificação Internacional das Doenças (CID) subdividiu a patologia em “linfóide” e “mielóide”, sendo até então consideradas como patologia única. Somente na oitava revisão da classificação, em 1967, as categorias “aguda” e “crônica” foram incluídas. A Classificação Internacional das Doenças Oncológicas (CID-O), desenvolvida pela Organização Mundial da Saúde (OMS) em 1992, incorporou a classificação do grupo Franco-Américo-Britânico (FAB), o qual criou um sistema baseado na morfologia e na imuno-citoquímica para subdividir as leucemias mielóides, dando origem a oito novos grupos. Já em sua última versão (2001), a OMS apresenta 19 categorias para a classificação das LMAs [18,42]. (figura 3).

<p><b>•Leucemia mielóide aguda com anormalidades genéticas recorrentes.</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>•LMA com t(8;21)(q22;q22);(AML1/ETO)</li> <li>•LMA com anormalidade eosinofílica e inv(16)(p13q22) ou t(16;16)(p13;q22);(CBFβ/MYH11)</li> <li>•Leucemia promielocítica aguda (LMA com t(15;17)(q22;q12) (LPA/RARα) e variantes)</li> <li>•LMA com anormalidades do 11q23 (MLL)</li> </ul>
<p><b>•LMA com displasia de linhagens</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>•Após síndrome mielodisplásica ou síndrome mielodisplásica/mieloproliferativa</li> <li>•Sem antecedentes de síndrome</li> </ul>
<p><b>•Leucemia mielóide aguda e síndrome mielodisplásica, relacionada a tratamento prévio</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>•Relacionada a agentes alquilantes</li> <li>•Relacionada a inibidores da topoisomerase II</li> <li>•Outros tipos</li> </ul>
<p><b>•LMA não categorizada em outra parte</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>•LMA minimamente categorizada</li> <li>•LMA sem maturação</li> <li>•LMA com maturação</li> <li>•Leucemia mielomonocítica</li> <li>•Leucemia monocítica</li> <li>•Eritroleucemia</li> <li>•Leucemia megacarioblástica aguda</li> <li>•Leucemia basofílica aguda</li> <li>•Pam-mielose sem mielofibrose</li> <li>•Sarcoma mielóide</li> </ul>

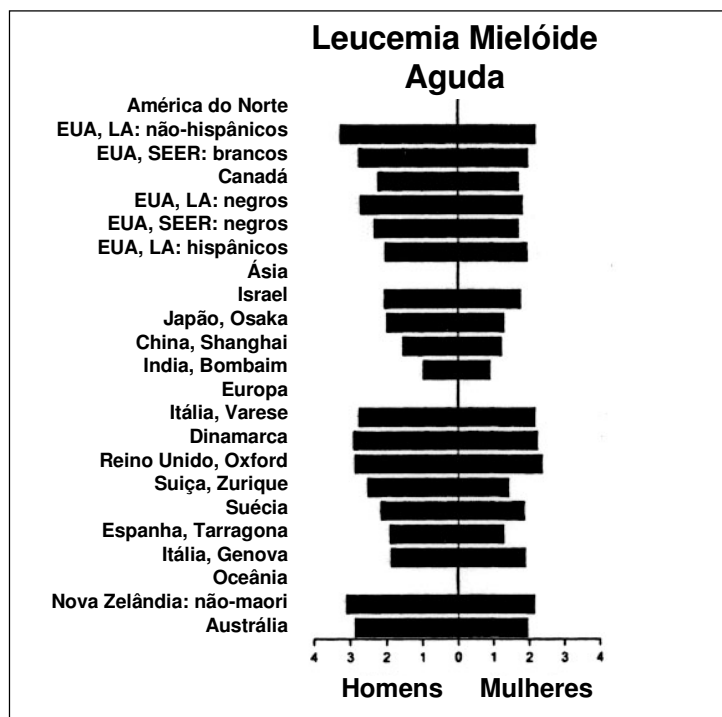
**Figura 3** - Classificação de Leucemia Mielóide Aguda. Adaptado de Jaffe E, Harris N, Stein H, Vardiman J. World Health Organization Classification of Tumors. Pathology and Genetics of Tumors of Haematopoietic and Lymphoid Tissues. IARC Press. Lion, 2001.

Desta forma, os estudos epidemiológicos sobre as LMAs também sofrem várias restrições uma vez que a classificação vigente é fundamental para o registro dos casos. Outro fator importante é que, à medida que técnicas mais modernas como a imunofenotipagem, cariotipagem e biologia molecular são incorporadas às classificações, ocorrem distorções causadas pela escassa disponibilidade de tais técnicas em países em desenvolvimento, aliado à falta de padronização das mesmas.

### **Padrões Demográficos**

Em estudos epidemiológicos descritivos das leucemias comparam-se taxas entre diferentes populações e subtipos. As taxas são calculadas dividindo-se o número de casos (ou óbitos) pelo produto da população em risco com o número de anos de observação, ou pela soma da estimativa da população anual. O resultado geralmente é expresso em casos (ou mortes) por 100.000 pessoas em risco / ano. Devido à incidência da LMA variar com a idade, populações com composição etária distinta podem apresentar incidências diferentes. Para contornar tal problema, utiliza-se a padronização de taxas por idade. Tal padronização permite a comparação de taxas entre populações com estruturas etárias diferentes [43].

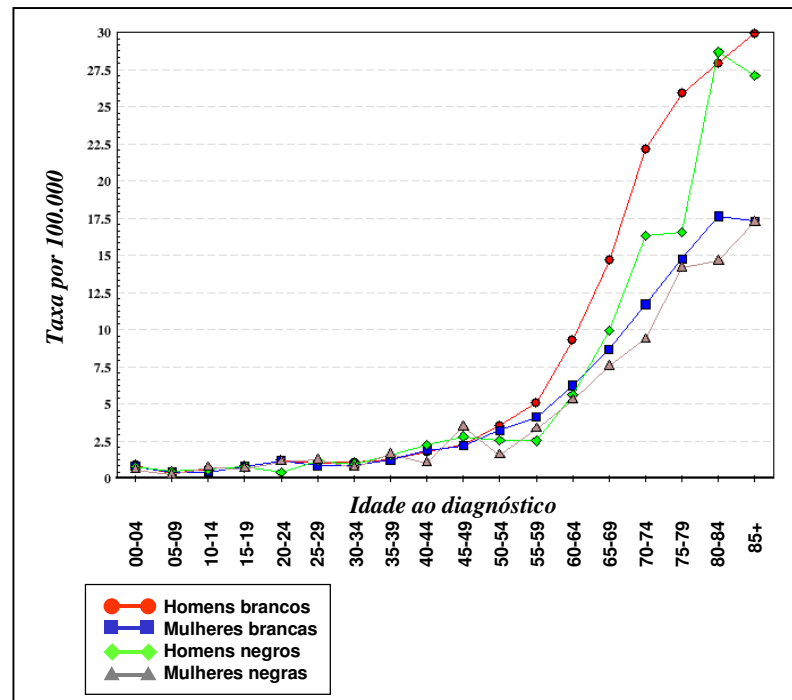
**Incidência:** nos Estados Unidos, a incidência da patologia (geral), varia de 2 a 4 casos / 100.000 habitantes, tendo permanecido relativamente estável entre 1973 e 1996 [44]. Países em desenvolvimento como Índia, China e Colômbia apresentam taxas menores, variando de 1 a 2 casos / 100.000 habitantes [45]. Na Europa, as taxas situam-se entre 2 e 3 casos / 100.000 habitantes na maioria dos países. Há discreto predomínio de homens na maioria dos países avaliados (porém não em todos) (figura 4).



**Figura 4:** variação internacional da incidência de LMA por 100.000 habitantes (ajustada para idade, padrão mundial) por sexo. Fonte: Parkin DM, Muir CS, Whelan SL, et al: Cancer Incidence in Five Continents, vol 7. Lyon, France, IARC Scientific Publication No. 143, 1997.

A incidência apresenta um aumento importante de acordo com a idade, variando nos EUA de 0,4 a 0,6 casos / 100.000 habitantes entre 3 e 20 anos até 17 casos / 100.000 habitantes aos 75 anos. Há uma incidência maior (1,07 casos / 100.000 habitantes) em crianças menores de 1 ano, associado a prognóstico pior [44,47,48]. Após os 40 anos, há um aumento progressivo da incidência até os 70 – 80 anos, quando o aumento torna-se menor [1]. **(figura 3)**. Tendência semelhante foi observada em adultos com idade entre 15 e 64 anos nas regiões monitorizadas por um registro especializado em patologias hematológicas no Reino Unido, que também observou uma diminuição na incidência de cerca de 3% ao ano na população idosa, atribuída a detecção precoce da síndrome mielodisplásica (SMD) [49].





**Figura 5:** Incidência de LMA por idade nos EUA, extratificada por sexo e cor. Fonte: Ries LAG, Eisner MP, Kosary CL, et al: Cancer Statistics Review, 1975-2000. Bethesda: National Cancer Institute, <http://seer.cancer.gov>, 2003.

No Brasil, o Ministério da Saúde através do Instituto Nacional do Câncer (INCA), publica periodicamente as “Estimativas da Incidência e Mortalidade por Câncer no Brasil”. Tal publicação congrega os dados do Registro de Base Populacional (RBP) e do Sistema de Informações de Mortalidade (SIM), abordando as leucemias como categoria única, não havendo, portanto, estimativas de incidência por tipos (como é o caso da LMA). Para o ano de 2003 projetou-se a ocorrência de 7.380 casos novos de leucemia, sendo 55% em homens. No Rio Grande do Sul, a estimativa de novos casos de leucemias para o ano de 2003 foi de 520 casos (5,19 casos / 100.000 homens e 4,68 casos / 100.000 mulheres) [3].

O Registro de Câncer de Base Populacional de Porto Alegre, o qual coleta dados em hospitais e laboratórios de patologia do município computou em média 30 casos novos por

ano de leucemia mielóide no período entre 1993 e 1997, também não havendo especificação entre os tipos aguda e crônica [50].

**Mortalidade:** as maiores taxas de mortalidade estandardizada por idade considerando todos os tipos de leucemia encontram-se nas populações do Oeste Europeu, Oceania e América do Norte, com taxas que variam de 4,8 a 7,4 / 100.000 pessoas/ano para homens e 3,2 a 4,6 / 100.000 pessoas/ano para mulheres. Em regiões como Ásia e América Latina situam-se as menores taxas, variando de 3,7 a 4,5 / 100.000 pessoas/ano para homens e 2,8 a 3,5 / 100.000 pessoas/ano para mulheres [51].

O Programa Norte-Americano *Surveillance, Epidemiology and End Results (SEER)* do *National Cancer Institute (NCI)* publicado anualmente, monitoriza as taxas de cinco estados e quatro grandes cidades americanas, abrangendo cerca de 10% da população do país. A taxa de sobrevivência da LMA obtida no período entre 1974 – 1976 (todas as idades, sexos e raças) foi de 5,7% e no período entre 1989 – 1995 (critérios de seleção idênticos) foi de 14,5 % ( $p < 0,05$ ). Entre as crianças, a taxa de sobrevivência em 5 anos elevou-se de 13,7 % para 42,6% [44]. As maiores taxas de sobrevivência aplicam-se a crianças com idade ao diagnóstico entre 5 e 9 anos, sendo inferior em crianças abaixo e acima do intervalo citado [52].

No Rio Grande do Sul, segundo o sistema de informações de mortalidade (SIM) vinculado ao Ministério da Saúde, ocorreram 83 óbitos por LMA no ano de 1996, 77 casos em 1997, 89 óbitos em 1998, 78 casos em 1999 e 106 óbitos em 2000. Em Porto Alegre foram registrados 29 óbitos por LMA no ano de 1996, 20 casos em 1997, 27 casos em 1998, 21 casos em 1999 e 29 casos em 2000 [53].

## **2. OBJETIVOS**

### **2.1 Objetivo geral**

Avaliar características demográficas dos pacientes com leucemia mielóide aguda atendidos em centros de referência no Rio Grande do Sul no período entre 1996-2000.

### **2.2 Objetivos específicos**

- Avaliar o número de pacientes com diagnóstico de LMA no período entre 1996 e 2000 residentes no Estado do Rio Grande do Sul.
- Avaliar idade, sexo e procedência destes pacientes, estratificando por mesorregião do Estado.
- Avaliar o número de casos por 100.000 pessoas em diferentes faixas de idade.
- Quantificar o tempo de sobrevida a partir da data do diagnóstico.

### **3. CONSIDERAÇÕES ÉTICAS**

O projeto foi aprovado pelos comitês de Ética em Pesquisa das instituições envolvidas segundo as normas do Conselho Nacional de Pesquisa (CONEP), estando de acordo, ética e metodologicamente, com as diretrizes e normas que regulam as pesquisas envolvendo seres humanos, atendendo especialmente a resolução 196/96 do Conselho Nacional de Saúde.

Os dados foram obtidos a partir dos prontuários dos pacientes e registros oficiais. Os dados publicados não permitem a identificação de pacientes de modo individual. Não foram solicitados exames adicionais aos requeridos pelo médico assistente. Desta forma, foi solicitada e concedida a dispensa do consentimento informado.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Ries LAG, Eisner MP, Kosary CL et al. SEER Cancer statistics review, 1975-2000: National Cancer Institute. Bethesda, MD, <http://seer.cancer.gov/csr/1975-2000>, 2003.
2. Cassileth PA, Harrington DP, Appelbaum FR, et al. Chemotherapy compared with autologous or allogenic bone marrow transplantation in the management of acute myelogenous leukemia in first remission. *N Engl J Med* 1998; 339: 1649-1656.
3. INCA – Instituto Nacional do Câncer. Estimativas da incidência e mortalidade por câncer no Brasil. Ministério da Saúde. Rio de Janeiro, 2003.
4. Bondurant MC and Koury MJ. Origin and development of blood cells. *In: Greer J, Foester J, Lukens J et al. Wintrobe's Clinical Hematology*. 11 ed. Cap 6. Williams & Wilkins. Baltimore, 2004.
5. Koury MJ, Bondurant MC. Prevention of programmed death in hematopoietic progenitor cells by hematopoietic growth factors. *New Physiol Sci* 1993; 8:170-174.
6. Bagby GC, Heinrich M. Growth factors, cytokines, and the control of hematopoiesis. *In: Hoffman R, Benz Jr, E, Shattil S. Hematology: basic principles and practice*. 3 ed. Cap 14. Churchill Livingstone. Philadelphia, 2000.
7. Greaves M. Biology of Leukemia: an overview. *In: Henderson E, Lister T and Greaves M. Leukemia*. 7 ed. Cap 2. Saunders. Philadelphia, 2002.
8. Stock W, Thirman MJ. Pathobiology of acute myelogenous leukemia. *In Hoffman R, Benz Jr, E, Shattil S. Hematology: basic principles and practice*. 3 ed. Cap 52. Churchill Livingstone. Philadelphia, 2000.
9. Greaves M. Molecular genetics, natural history and the demise of childhood leukaemia. *Europ J Cancer* 1999; 35:173-75.

10. Greer J, Baer M, Kinney M. Acute myeloid leukemia in adults. *In: Greer J, Foester J, Lukens J et al. Wintrobe's Clinical Hematology. 11 ed. Cap 79. Williams & Wilkins. Baltimore, 2004.*
11. Cronkite E. Chemical leukemogenesis: Benzene as a model. *Sem Hematol* 1987; 24:2-4.
12. Sandler D, Shore D, Anderson J et al. Cigarette smoking and risk of acute leukemia: associations with morphology and cytogenetics abnormalities in bone marrow. *J Natl Cancer Inst* 1994; 87:1994.
13. Folley J, Borges W, Yamawaki T. Incidence of leukemia in survivors of the atomic bomb in Hiroshima e Nagasaki, Japan. *Am J Med* 1982; 13:311.
14. Berk P, Goldberg J, Silverstein M et al. Increased incidence of acute leukemia in polycythemia vera associated with chlorambucil therapy. *N Engl J Med* 1981; 304:441.
15. Andrieu J, Ifrah N, Payen C et al. Increased risk of secondary acute nonlymphocytic leukemia after extended-field radiation therapy combined with MOPP chemotherapy for Hodgkin's Disease. *J Clin Oncol* 1990; 8:1148-1154.
16. Shu X, Gao Y, Linet M et al. Parental alcohol consumption, cigarette smoking and risk of infant leukemia: a Childrens Cancer Group Study. *J Natl Cancer Inst* 1996; 88: 24-31.
17. Rego E, Falcão R. Leucemia mielóide aguda – Diagnóstico: Morfologia, imunofenótipo e citogenética. Série de monografias da escola brasileira de hematologia. Fundação Hemocentro de Ribeirão Preto, 2002. V9. p 54-65.
18. Jaffe E, Harris N, Stein H, Vardiman J. World Health Organization Classification of Tumors. Pathology and genetics of tumors of haematopoietic and lymphoid tissues. Cap 4. IARC press: Lion, 2001.

19. Bennett J, Catovski D, Daniel M et al. Proposals for the classification of the acute leukaemias: French-American-British Cooperative Study Group. *Br J Haematol* 1976; 33: 451-458.
20. Bain B. *Leukaemia diagnosis*. 3 ed. Cap 1. Blackwell Publishing. London, 2003.
21. Hoffbrand A, Pettit J. *Atlas colorido de hematologia clínica*. 3 ed. Cap 8. São Paulo, 2001.
22. Mittelman F, Johansson B and Mertens F: *Mittelman Database of Chromosome Aberrations in Câncer*. (Eds), <http://cgap.nci.gov/Chromosomes/Mittelman>, 2003.
23. Mrozek K, Heinonen K, delaChapelle A et al. Clinical significance of cytogenetics in acute myelogenous leukemia. *Sem Oncol* 1997; 24:17-31.
24. Cheson B, Cassileth P, Head D et al. Report of the National Cancer Institute-sponsored workshop on definitions of diagnosis and response in acute myelogenous leukemia. *J Clin Onc* 1990; 8:813-819.
25. Preisler H, Davis, R, Krishner J et al. Comparison of three remission induction regimens and two postinduction strategies for the treatment of acute non-lymphocitic leukemia. A cancer and Leukemia Group B study. *Blood* 1987; 69: 1441.
26. Rowe J, Neuberg D, FriedenberG W et al. A phase III study of daunorubicin vs idarubicin vs mitoxantrone for older adult patient (>55 years) with acute myelogenous leukemia: A study of the Eastern European Cooperative Oncology Group. *Blood* 1998; 92:1284a.
27. Creutzig U, Ritter J, Zimmermann M et al. Improved treatment results in high-risk pediatric acute myeloid leukemia patients after intensification with high-dose cytarabina and mitoxantrone: results of study acute myeloid leukemia – Berlin-Frankfurt-Münster 93. *J Clin Onc* 2001; 19 (10): 2705-2713.

28. Fenaux P, Chastang C, Chevret S et al. A randomized comparison of all-*trans* retinoic acid (ATRA) followed by chemotherapy and ATRA plus chemotherapy and the role of maintenance therapy in newly diagnosed acute promyelocytic leukemia. The European APL Group. *Blood* 1999; 94:1192.
29. Cassileth P, Harrington D, Hines J et al. Maintenance chemotherapy prolongs remission duration in adult acute nonlymphocytic leukemia. *J Clin Onc* 1988; 6:583.
30. Mayer R, Davis R, Schiffer C et al. Intensive post remission chemotherapy in adults with acute myelogenous leukemia. *N Engl J Med* 1994; 331:896.
31. Zittoun R, Mandelli F, Willemze R et al. Autologous or allogenic bone marrow transplantation compared with intensive chemotherapy in acute myelogenous leukemia. *N Engl J Med* 1995; 332:217.
32. Harousseau J, Cahn J, Pignon B et al. Comparison of autologous bone marrow transplantation and intensive chemotherapy as post remission therapy in adult acute myelogenous leukemia. *Blood* 1997; 90:2978.
33. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology – Acute Myelogenous Leukemia. [www.nccn.org](http://www.nccn.org) , 2003.
34. Sanz M, Martin G, Rayon C et al. A modified AIDA protocol with antraciclina-based consolidation results in high antileukemic efficacy and reduced toxicity in newly diagnosed PML / RAR $\alpha$  positive acute promyelocytic leukemia. *Blood* 1999; 94 (9):3015-3021.
35. Fagundes E. Fatores prognósticos em leucemia mielóide aguda do adulto. Série de monografias da escola brasileira de hematologia. Fundação Hemocentro de Ribeirão Preto, 2002. V9. p 66-76



36. Leith C, Kopecky K, Godwin J et al. Acute myelogenous leukemia in the elderly: assessment of multidrug resistance (MDR1) and cytogenetics distinguishes biological subgroups with remarkably distinct responses to standard chemotherapy: a Southwest Oncology Group. *Blood* 1997; 89:3323.
37. Slovak M. Karyotypic analysis predicts outcome of preremission and postremission therapy in adult acute myeloid leukemia: a Southwest Oncology Group / Eastern Cooperative Oncology Group study). *Blood* 2000; 96 (13): 4075.
38. Frohling S, Schenk R, Beituck J et al. Prognostic significance of activating FLT3 mutations in younger adults (16 to 60 years) with acute myelogenous leukemia and normal cytogenetics. *Blood* 2002; 100:4372.
39. Estey E, Keating M, McCredie K. Causes of initial remission induction failure in acute myelogenous leukemia. *Blood* 1982; 60:309-16.
40. Estey E. Prognostic factors in acute myelogenous leukemia. *Leukemia* 2001; 15:670-672.
41. Wheatley K, Burnett A, Goldstone A et al. A simple, robust, validated and highly predictive index for the determination of risk-directed therapy in acute myeloid leukaemia derived from MRC AML 10 trial. *Br J Haematol* 1999; 107:69-79.
42. Bennett J, Catovsky D, Daniel MT. Proposed revised criteria for the classification of acute myeloid leukemia. *Ann Int Med* 1985; 103:626-629.
43. INCA – Instituto Nacional do Câncer. Epidemiologia do Câncer: conceitos e definições. Rio de Janeiro, <http://www.inca.gov.br/epidemiologia.html>; 2004.
44. Ries L, Kosary C, Hankey B. Cancer statistics review, 1973-1996. National Cancer Institute. Bethesda 1999.

45. Groves FD, Linet MS, Devesa SS. Patterns of Occurrence of Leukamies. *Europ J Cancer* 1995; 6: 863-7.
46. Parkin DM, Muir CS, Whelan SL. *Cancer Incidence in Five Continents. V6.* Lion, France, 1997.
47. Bathia S, Neglia J. Epidemiology of childhood acute myelogenous leukemia. *Journal of Pediatric Hematology/Oncology* 1995; 17 (2): 94-100.
48. Douer D, Preston-Martin S, Chang W et al. High frequency of acute promyelocytic leukemia among latinos with acute myeloid leukemia. *Blood* 1996; 87 (1): 308-313.
49. Cartwright R, McNally R, Rowland D et al. The descriptive epidemiology of leukaemia and related conditions in parts of the United Kingdom, 1984-1993. *Leukemia Research Foundation.* London, 1997.
50. INCA – Instituto Nacional do Câncer. *Câncer no Brasil: dados dos registros de base populacional.* Ministério da Saúde. Vol 3. Rio de Janeiro, 2003.
51. Linet M, Devesa S. Epidemiology of leukemia: overview and patterns of occurrence. *In:* Henderson E, Lister T and Greaves M. *Leukemia.* 7 ed. Cap 7. Saunders. Philadelphia, 2002.
52. Smith M, Gloeckler R, Gurney J et al. *Cancer incidence and survival among children and adolescents: United States SEER program 1975-1995.* National Cancer Institute. Bethesda, 1999.
53. Ministério da Saúde. *Sistema de Informações de Mortalidade (SIM).* Secretaria da Saúde e do Meio Ambiente do Estado do Rio Grande do Sul. Núcleo de Informações em Saúde. Porto Alegre, 2002.

**Artigo Científico em Inglês**

**Estimated number of cases, regional distribution and survival of patients diagnosed with acute myeloid leukemia between 1996 and 2000 in Rio Grande do Sul - Brazil.**

(Artigo a ser submetido ao periódico “**Acta Haematologica**”)

**Estimated number of cases, regional distribution and survival of patients diagnosed with acute myeloid leukemia between 1996 and 2000 in Rio Grande do Sul - Brazil.**

Marcelo Eduardo Zanella Capra<sup>\*</sup>; Líbia Vilella<sup>°</sup>; Waldir Veiga Pereira<sup>¥</sup>; Virgínia Maria Coser<sup>¥</sup>; Mário Sérgio Fernandes<sup>£</sup>; Marco Antônio Schilling<sup>§</sup>; Denise Ramos Almeida<sup>§</sup>; Mauro Gross<sup>#</sup>; Márcia Araújo Leite<sup>°</sup>; Tânia Maria Centenaro Hellwig<sup>°</sup>; Gilca Natchigal<sup>°</sup>; Alice Zelmanovitz, A.<sup>∅</sup>; GIORGIO Paskulin.<sup>°</sup>; Jorge Milton Neumann<sup>ê</sup>; Lúcia Mariano da Rocha Silla.<sup>\*</sup>

<sup>\*</sup>Division of Hematology and Bone Marrow Transplantation, Hospital de Clínicas de Porto Alegre, Universidade Federal do Rio Grande do Sul. Porto Alegre – RS. Brazil.

<sup>°</sup> Division of Hematology, Hospital Nossa Senhora da Conceição, Porto Alegre –RS. Brazil.

<sup>¥</sup> Division of Hematology, Oncology and Bone Marrow Transplantation, Hospital Universitário, Universidade Federal de Santa Maria. Santa Maria – RS. Brazil.

<sup>£</sup> Division of Hematology, Hospital São Lucas, Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul. Porto Alegre – RS. Brazil.

<sup>§</sup> Division of Hematology, Hospital São Vicente de Paula. Universidade de Passo Fundo. Passo Fundo – RS. Brazil.

<sup>#</sup>Hospital de Caridade de Ijuí. Ijuí – RS. Brazil.

<sup>°</sup>Universidade de Caxias do Sul. Caxias do Sul – RS. Brazil.

Division of Hematology. Hospital Universitário da Universidade Federal de Pelotas. Pelotas – RS. Brazil.

<sup>∅</sup>Division of Oncology, Santa Rita. Complexo Hospitalar Santa Casa. Porto Alegre – RS. Brazil.

<sup>°</sup>Laboratório Genex. Porto Alegre – RS. Brazil.

<sup>ê</sup>Laboratory of Transplantation Immunology. Complexo Hospitalar Santa Casa. Porto Alegre – RS. Brazil.

Marcelo Eduardo Zanella Capra  
Av. Ramiro Barcelos 1745 / 411  
CEP 90035006 - Bairro Bom Fim  
Porto Alegre – RS – Brasil.  
Tel.: +55 51 33203455  
E-mail: [marcelocapra@hotmail.com](mailto:marcelocapra@hotmail.com)

**Abstract**

Acute myeloid leukemia (AML) affects patients in all age groups, but it is more frequent among elderly people. The state of Rio Grande do Sul does not have systematic data on AML; thus these data have to be collected from hospitals or centers where the disease is diagnosed and treated. Patients with de novo acute myeloid leukemia were included based on the information retrieved from hospital registries between 1996 and 2000. At the time, 532 patients had been registered (estimated rate of 1.04 cases per 100,000 inhabitants / year). Mean age at diagnosis was 41.0 years, and 46.6% of the patients were male. Cases were similarly distributed across the seven meso-regions of Rio Grande do Sul. There was an estimated incidence of 0.5 to 1 case per 100,000 inhabitants up to the age of 45 years, and of 3.5 cases per 100,000 inhabitants for individuals aged 70 years and older. The mean five-year survival rate was 17% for all cases, 25% for patients under the age of 60 years, and 40% for those aged between 10 and 20 years. There was a similar distribution of AML cases per region, an incidence rate in the pediatric population similar to that of developed countries, and a much lower incidence among elderly patients. Overall mortality was comparable to that reported in the literature.

**Key words:** Leukemia, acute myeloid leukemia, epidemiology.

## Introduction

Acute myeloid leukemia (AML) encompasses a group of hematopoietic neoplasms with common clinical presentation, but with different morphological, immunophenotypic and cytogenetic features, with distinct treatment responses. If untreated, AML rapidly leads to death. AML accounts for approximately 1.2% of cancer deaths in the United States, with an incidence of 2 to 4 cases per 100,000 inhabitants / year, ranging from 0.4 to 17.5 cases per 100,000 inhabitants in the pediatric and elderly populations, respectively [1].

The pathogenesis of AML remains unclear. Chromosomal mutations, which play a crucial role in the development of the disease, are frequently seen, and some of them are recurrent [2]. With the advent of improved molecular methods (polymerase chain reaction, fluorescent in situ hybridization and microarray analysis), it is possible to detect prognostically important genetic mutations in most patients [3]. There has been remarkable development in the treatment of AML in the last few years. Mortality dropped from virtually 100% in the 1950s to 40% today, in accordance with the analyzed subgroup. Although infrequent, nowadays, AML has considerable epidemiological importance due to its curative potential and to its diagnostic and therapeutic complexity, as it requires a large amount of financial and human resources. Additionally, patients and their families usually have to move to specialized centers, away from their homes.

The statistical data on AML available in Brazil is usually obtained from death certificates, whose quality of information is often poor. There are rare isolated population-based registries of cases observed in the population of a given city or region, which therefore do not allow us to reliably estimate AML cases, not to mention survival data or referral strategies to assure optimal treatment [4].

This study was designed to retrieve all medical registries of each one of the specialized centers throughout the state of Rio Grande do Sul in order to optimize the available resources, providing small hospitals or centers with access to costly diagnostic

tools, assuring a reasonable quality of services and reducing the number of patients that have to be treated away from home.

## **Materials and methods**

Patients diagnosed with de novo AML between January 1st 1996 and December 31st 2000 in the state of Rio Grande do Sul were included. Demographic data such as date of birth, age, skin color, and gender, date of diagnosis, place of origin, and place of treatment were recorded. Data concerning patient outcome, including current status (live, dead, or lost to follow-up), were also recorded. The cases inclusion was based on bone marrow aspiration reports, pathological findings, and the records of cytogenetic and immunophenotyping laboratories. Additionally, hospital registries (database) were reviewed, and physicians were directly contacted in order to identify possible cases of AML at the hospitals or centers that treat this disease in the state of Rio Grande do Sul (**Table1**). Due to the available diagnostic and therapeutic resources, we believe we could include most of the diagnosed cases. Cases described as “acute leukemia” or which have been described as AML (even if a different diagnosis had been previously established) were recorded for later review. Cases secondary to chronic myeloid leukemia, myelodysplasia, post-radiation therapy or post-chemotherapy leukemia, and patients from other states were not included in the study. Each hospital or center was contacted and the health records of patients diagnosed with AML were thoroughly reviewed.

All bone marrow aspirations performed at Hospital de Clínicas de Porto Alegre and Hospital Nossa Senhora Conceição were reviewed, and so were all the records of patients with an ICD code for AML. At Hospital São Lucas, AML cases were retrieved from pathological records, bone marrow aspiration reports, and from the hospital information system. The records of the immunophenotyping laboratory of Santa Casa de Porto Alegre (the only hospital to perform flow cytometry at the time) and the records of Laboratório

Genex and of the laboratory of Universidade Federal de Santa Maria (the only laboratories to perform cytogenetic analysis) were also reviewed. These reference laboratories also analyzed bone marrow samples from other regions of Rio Grande do Sul, private hospitals, and from private practices, which were assigned to the corresponding hospital and/or assistant physician for later review. Data on AML cases in the non-metropolitan centers of Rio Grande do Sul were also retrieved from the records of outpatient clinics and laboratories, which, in some cases, included immunophenotyping and karyotyping in Porto Alegre. In Santa Maria, the records of cytogenetic and immunophenotyping analyses (routinely performed in virtually all patients), as well as hospital registries, were reviewed. In Passo Fundo, medical records were reviewed using the IDC, bone marrow aspiration reports, and cytogenetic reports. The pathological records of a Porto Alegre-based laboratory (Patologistas Reunidos) were reviewed, since these laboratories receive all pathological and cytological specimens from Ijuí. In Pelotas, medical records from 1999 onwards were reviewed, and the data of patients referred for treatment in Porto Alegre from 1996 to 2000, by the only hematologist in the region, were also analyzed. Cases whose diagnoses were done by the aforementioned laboratories and treated at unlisted hospitals were reviewed with the assistant physician's permission.

The date of diagnosis was defined as the date of the first confirmatory test (bone marrow aspiration, bone marrow biopsy, immunophenotyping or cytogenetic analysis). Whenever additional samples were collected, the date of the first test was still considered. The date of diagnosis for cases in which the diagnosis was based only on peripheral blood analysis was defined as the date on which samples for immunophenotypic analysis were collected. The origin, age, and skin color of patients were obtained from hospital registries, and all this information was checked against hospital admission forms and official documents so that errors could be kept to a minimum. Age at diagnosis (expressed in years and months) was calculated using the date of birth and date of diagnosis.



After reviewing the records, each patient was assigned to his/her place of origin, according to the Brazilian Institute of Statistics and Geography (IBGE), which divides Rio Grande do Sul into 7 meso-regions (Figure 1). Then, the number of cases per region was divided by the respective annual population estimated by the IBGE, so that we could have an estimate of cases per region per year. These estimates were compared throughout the study period and between different regions. The number of cases per 100,000 inhabitants was calculated according to age, considering the 1998 population data. Percentage values regarding gender, skin color, place of origin, and age were obtained.

The study was approved by the Research Ethics Committee of all participating hospitals. Unlisted hospitals were provided with a copy of the research approval. The data published in the present study assure patients' anonymity. No additional exams needed to be performed besides those requested by the assistant physician. Therefore, a written informed consent form was not obtained.

### **Statistical analysis**

The results were analyzed by SPSS version 10.0 and expressed as descriptive statistics and Kaplan-Meier survival curve.

### **Results**

Between January 1st 1996 and January 31st 2000, the medical records of 532 patients diagnosed with de novo AML were reviewed. Among these patients, 248 were male and 284 were female (0.87 : 1). The mean age was 41 years, ranging from 6 days to 89.5 years (standard deviation of 23.5 years). The distribution of patients according to skin color was as follows: 93.7% of the patients were white, 2% were black, 2% were brown, and this information was not available for the remaining 2.3%. With regard to the place of origin, 445

patients lived in a city/town (83.6%), 81 (15%) lived in rural areas, and was unknown for the remaining 1.4%.

The distribution of cases by year of diagnosis is shown in **Figure 2**. As for the regions of origin, 101 patients belonged to meso-region 1 (northwest); 50 patients came from meso-region 2 (northeast); 33 from meso-region 3 (central west); 35 from meso-region 4 (central east); 244 from meso-region 5 (metropolitan); 37 from meso-region 6 (southwest) and 32 were from meso-region 7 (southeast). The estimated yearly incidence per region (number of cases per region every year divided by its population) ranged from 0.35 cases per 100,000 inhabitants in meso-region 7 up to 2.69 cases per 100,000 inhabitants in meso-region 3 in 1999. The regional means for the five-year study period ranged between 0.71 and 1.28 cases per 100,000 inhabitants and were not statistically significant (**Table 2**). The yearly incidence rate for Rio Grande do Sul (number of cases / estimated population per year) was 0.996 per 100,000 inhabitants in 1996. In 1997, 1998, 1999 and 2000, the rates were 1.06, 1.09, 1.26, and 0.95 per 100,000 inhabitants, respectively, with a mean of 1.04 cases per 100,000 inhabitants for the whole state, considering the five-year study period. These differences, especially the increase observed in 1999, were not statistically significant (**Figure 3**).

The age distribution of AML patients was as follows: 0 to 4 years: 36 patients (6.7%); 5 to 9 years: 29 patients (5.4%); 10 to 14 years: 33 patients (6.2%); 15 to 19 years: 27 patients (5%), 20 to 24 years: 30 patients (5.6%); 25 to 29 years: 18 patients (3.4%); 30 to 34 years: 35 patients (6.6%); 35 to 39 years: 35 patients (6.6%); 40 to 44 years: 34 cases (6.4%); 45 to 49 years: 40 cases (7.5%); 50 to 54 years: 42 cases (7.9%); 55 to 59 years: 36 cases (6.8%); 60 to 64 years: 38 cases (7.1%); 65 to 69 years: 35 cases (6.6%); 70 to 74 years: 34 cases (6.4%); 75 to 79 years: 25 cases (4.7%); 80 to 84 years: 11 cases (2.1%); and older than 85 years: 5 cases (1%).

The number of cases per 100,000 inhabitants per age group was obtained by using the number of cases of a given age divided by 5 (length of the study in years) and the population of Rio Grande do Sul, considering the respective age in 1998. The number of cases ranged from 0.46 per 100,000 inhabitants aged between 25 and 29 years old up to 3.37 cases per 100,000 inhabitants aged over 70 years (**Figure 4**).

In terms of outcome, 429 patients died (80.6%), 7 were lost to follow-up (1.3%) and 96 (17%) survived (mean follow-up of 4.61 years) until January 2004 (**Figure 5**). The distribution of deaths per year of study is the following: 54 deaths in 1996, 70 in 1997, 79 in 1998, 83 in 1999, 93 in 2000, 38 in 2001, 6 in 2002, 5 in 2003 and 1 in 2004. The survival rate was analyzed in each age group in order to detect groups with significant differences and/or to use ages that interfere with the clinical approach as cutoff points. The sample proportion (age groups containing 20% of AML cases) is shown in **Figure 6**. Younger patients had a better survival rate, which was significantly higher in the 0-16 year-old group (a five-year survival rate of 31%) and in the 17-35 year-old group (a five-year survival rate of 23%) compared to other age groups ( $p < 0.01$ ). The five-year survival for patients older than 60 years was 3% versus 21% for those younger than 60 ( $p < 0.01$ ) (**Figure 7**).

## **Discussion**

Mean age at diagnosis of the 532 patients with AML between 1996 and 2000 in the state of Rio Grande do Sul was 41 years, whereas the mean reported in the international literature is 60 years [5]. In Brazilian single center studies, the mean age at diagnosis ranges from 32 to 38 years [6,7,8]. This difference may be ascribed to underdiagnosis of AML in elderly people, age characteristics of the Brazilian population, and exclusion of secondary AML. There was a slight female predominance, without statistical significance. The literature reports a 1:1 male/female ratio, with a slight male predominance, depending on the record analyzed [9].

As for the number of cases per year, the larger difference found in 1999 was not statistically significant, partially confirming, since the data are not directly comparable, the statistics of the National Cancer Institute, which shows a stable incidence of leukemias of any type in the state of Rio Grande do Sul [10].

The incidence of AML cases for Rio Grande do Sul was 1.04 cases per 100,000 inhabitants / year (1.11 if standardized for the world population, for comparative purposes), and lower than that when compared to countries such as Italy, USA and New Zealand, which have 2 and 3 cases per 100,000 inhabitants / year, but similar to that of India and Colombia, which have 1 and 2 cases per 100,000 inhabitants. This lower incidence in relation to developed countries has been widely described in the literature [9]. It should be highlighted that the exclusion of cases secondary to previous treatments (10% of the cases in the USA) might hamper comparison [11].

The gross incidence (cases / age group) for Rio Grande do Sul is similar to the U.S. rate for pediatric patients, which could translate into a higher proportional incidence in this group, or more likely, into fewer problems with underdiagnosis, which is rare among children [12]. After the age of 40, the estimated incidence of AML increases less in Rio Grande do Sul than in the USA, amounting to at most 3.5 cases per 100,000 inhabitants versus 17 cases per 100,000 inhabitants in U.S. 75-year-olds [1]. This may result from the exclusion of AML cases secondary to the myelodysplastic syndrome (MDS), in addition to underdiagnosis or a lower increase in the elderly population in Brazil [8,13,14].

No significant difference was observed in the mean incidence rate (5 years) between different regions of Rio Grande do Sul. However, the highest rate in 1999 in meso-region 3 (Santa Maria) requires further investigation. The lower rate in meso-region 6 (Pelotas-Rio Grande) might have been influenced by the absence of a specialized center for the diagnosis and treatment of AML until 1999.

The overall survival (all patients) of 17% was similar to that described in the literature for the 1989-1995 period in the USA (14.5%). In our study, the exclusion of secondary cases,

with an admittedly worse prognosis, may have played an important role [15]. In Brazilian studies, overall survival ranges between 11 and 52%, including very distinct subgroups (only M3, only patients who received treatment, survival per age group, etc), which hinders any comparison [14]. A higher survival rate was observed among younger patients, which is consistent with the literature, showing that age is one of the major prognostic factors [16,17] **(Figures 7 and 8)**. This age stratification should be interpreted carefully, since we are analyzing a group of patients submitted to different treatments (including palliative treatment), where the age threshold used to define treatment is usually 60 years old.

The results described herein represent the data that could be actively retrieved from hospital registries. Nonetheless, this strategy is not bias-free, because we cannot be sure about the inclusion of all AML cases (due to problems with hospital registries, cases whose diagnosis was based only on cytological or histological analysis and treated in an outpatient setting, patients who seek medical care outside Rio Grande do Sul, etc). Another bias that should be taken into account concerns the access to health services, which has an influence on the number of diagnosed cases and on treatment results, especially because of the acute character of the disease. Population-based registries are not bias-free either, especially for hematological diseases, where diagnoses are not based upon pathoanatomical findings. The literature reveals that in up to 17% population-based registries fail to include cases of multiple myeloma and leukemia, whose diagnosis is mainly cytological, when compared to the specific retrieval of cases from hospital records [18].

Descriptive epidemiology is a powerful tool for health planning, being crucial for the allocation of extensive resources, as required in AML cases. This health planning involves quick identification of cases and access to health services, improved access of hospital or centers to costly diagnostic resources, in addition to appropriate payment of procedures and treatment expenses by the Unified Health System (SUS).

Given the fact that our results are similar to those reported in the literature, except for the lower rate obtained for elderly patients (probably because the aforementioned reasons),

it is possible that our findings can correspond to or are close to the actual incidence. For more reliable results it would be necessary a larger and more comprehensive data base with highly qualified information.

## REFERENCES

1. Ries LAG, Eisner MP, Kosary CL et al. SEER Cancer statistics review, 1975-2000: National Cancer Institute. Bethesda, MD, <http://seer.cancer.gov/csr/1975-2000>, 2003.
2. Yunis J, Bloomfield C, Ensrud K. All patients with acute nonlymphocytic leukemia may have a chromosomal defect. *N Engl J Med* 1981; 305:135-139.
3. Slovak M. Karyotypic analysis predicts outcome of preremission and postremission therapy in adult acute myeloid leukemia: a Southwest Oncology Group / Eastern Cooperative Oncology Group study). *Blood* 2000; 96 (13): 4075.
4. INCA – Instituto Nacional do Câncer. Câncer no Brasil: dados dos registros de base populacional. Ministério da Saúde. Vol 3. Rio de Janeiro, 2003.
5. Jaffe E, Harris N, Stein H, Vardiman J. World Health Organization Classification of Tumors. Pathology and genetics of tumors of haematopoietic and lymphoid tissues. Cap 4. IARC press: Lyon, 2001.
6. Pulcheri W, Spector N, Nucci M et al. The treatment of acute myeloid leukemia in Brazil: progress and obstacles. *Haematologica* 1995; 80:130-135.
7. Llacer P. Tratamento quimioterápico da leucemia mielóide aguda: experiência de 16 anos da disciplina de hematologia e hemoterapia da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo. Tese (livre docência). São Paulo: Faculdade de Medicina/USP; 1995.
8. Rego M, Pinheiro G, Metze K et al. Acute leukemias in Piauí: comparison with features observed in other regions of Brazil. *Braz J Med Biol Res* 2003; 36 (3): 331-337.
9. Parkin D, Muir C, Whelan S et al. Cancer incidence in five continents. V7. IARC Press. Lyon, 1997.

10. INCA – Instituto Nacional do Câncer. Estimativas da incidência e mortalidade por câncer no Brasil. Ministério da Saúde. Rio de Janeiro, 2003.
11. Pedersen-Bjergaard J, Philip P, Larsen S et al. Chromosome aberrations and prognostic factors in therapy-related myelodysplasia and acute nonlymphocytic leukemia. *Blood* 1990; 76:1083.
12. Li C, Mang O, Foo W. Epidemiology of paediatric cancer in Hong Kong, 1982 to 1991. *Hong Kong cancer registry. HKMJ* 1999; 5(2):128-134.
13. Cartwright R, McNally R, Rowland D et al. The descriptive epidemiology of leukaemia and related conditions in parts of the United Kingdom, 1984-1993. Leukemia Research Foundation. London, 1997.
14. Fagundes EM. Leucemia Mielóide Aguda no Brasil: Como podemos melhorar nossos resultados de tratamento?. Série de Monografias da Escola Brasileira de Hematologia. *Leucemias Agudas*, V 9. Abril, 2002.
15. Ries L, Kosary C, Hankey B. Cancer statistics review, 1973-1996. National Cancer Institute. Bethesda 1999.
16. Brincker H. Estimate of overall treatment results in acute nonlymphocytic leukemia based on age-specific rates of incidence and of complete remission. *Cancer Treat Rep* 1985; 69:5-11.
17. Estey E, Kantarjian H, Keating M. Therapy for acute myeloid leukemia. *In* Hoffman R, Benz Jr, E, Shattil S. *Hematology: basic principles and practice*. 3 ed. Cap 54. Churchill Livingstone. Philadelphia, 2000.
18. Mattsson B, Wallgren A. Completeness of the Swedish cancer register. Non-notified cancer cases recorded on death certificates in 1978. *Acta Radiologica* 1984; 23 (5):305-313.



Table 1: Hospitals that participated in the study, with respective cities and regions.

<b>Hospital</b>	<b>Town/city</b>	<b>Meso-region</b>
Hospital de Clínicas de Porto Alegre	Porto Alegre	5
Grupo Hospitalar Conceição	Porto Alegre	5
Complexo Hospitalar Santa Casa	Porto Alegre	5
Hospital Universitário (UFSM)	Santa Maria	3
Hospital São Vicente de Paula	Passo Fundo	1
Hospital de Caridade	Ijuí	1
Hospital Geral	Caxias do Sul	2
Hospital Universitário (UFPEL)	Pelotas	7

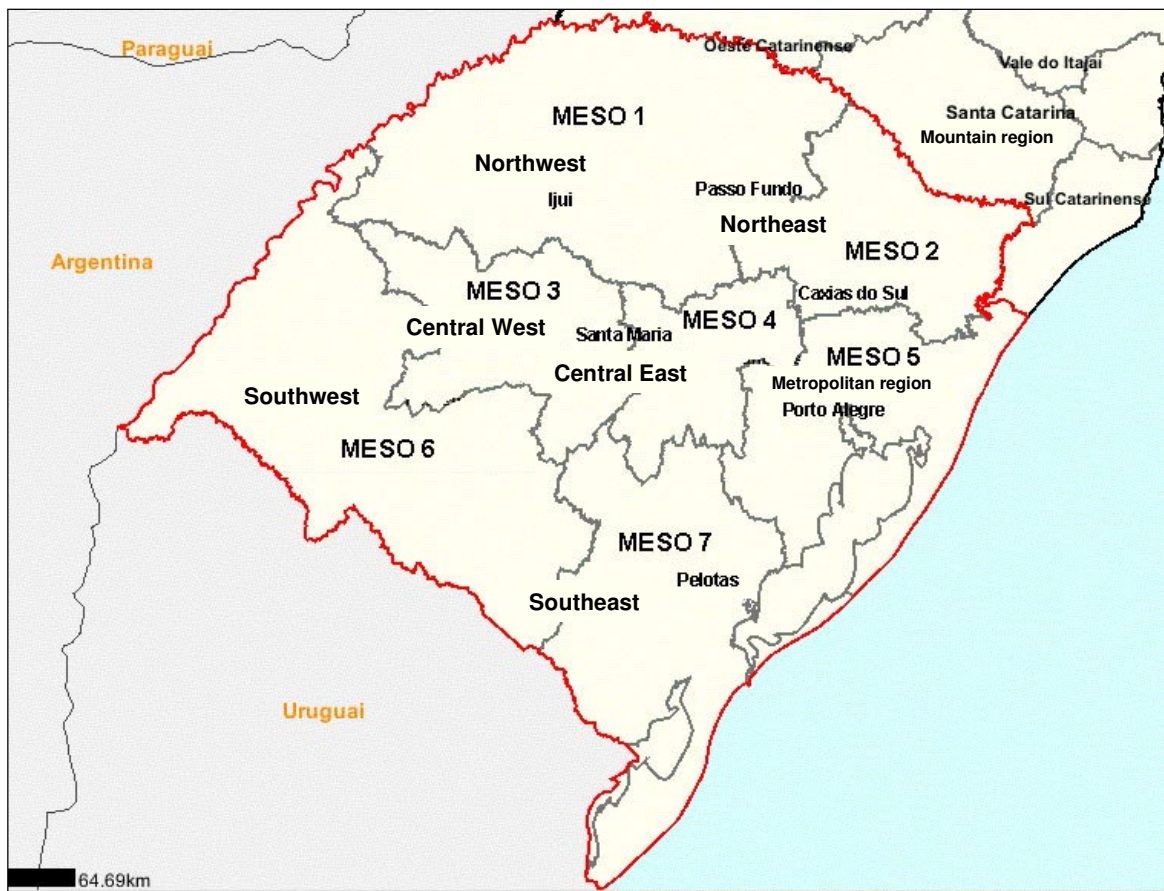


Figure 1: Meso-regions of Rio Grande do Sul - Brazil and the cities or towns where treatment of AML is available. Adapted from IBGE: Brazilian Institute of Statistics and Geography.

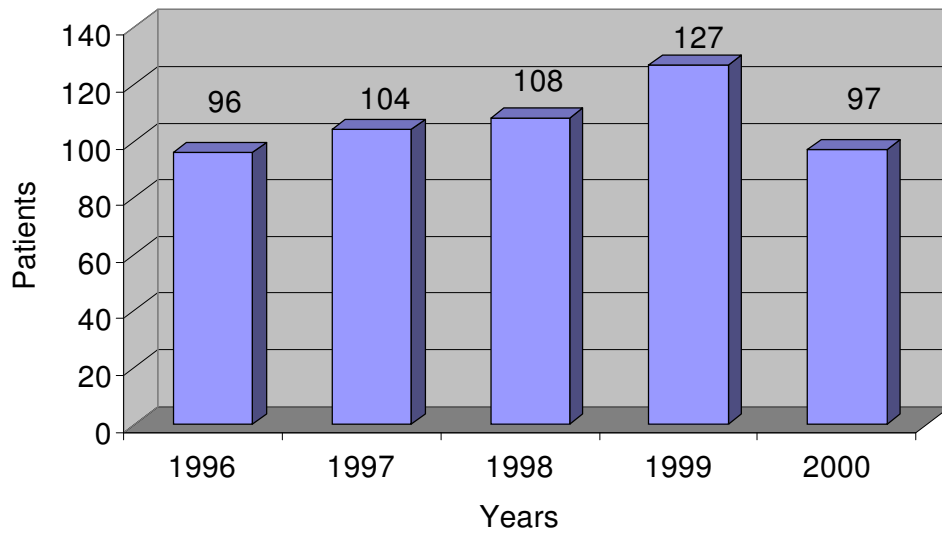


Figure 2 – Distribution of 532 cases of acute myeloid leukemia per year of diagnosis in the state of Rio Grande do Sul - Brazil.

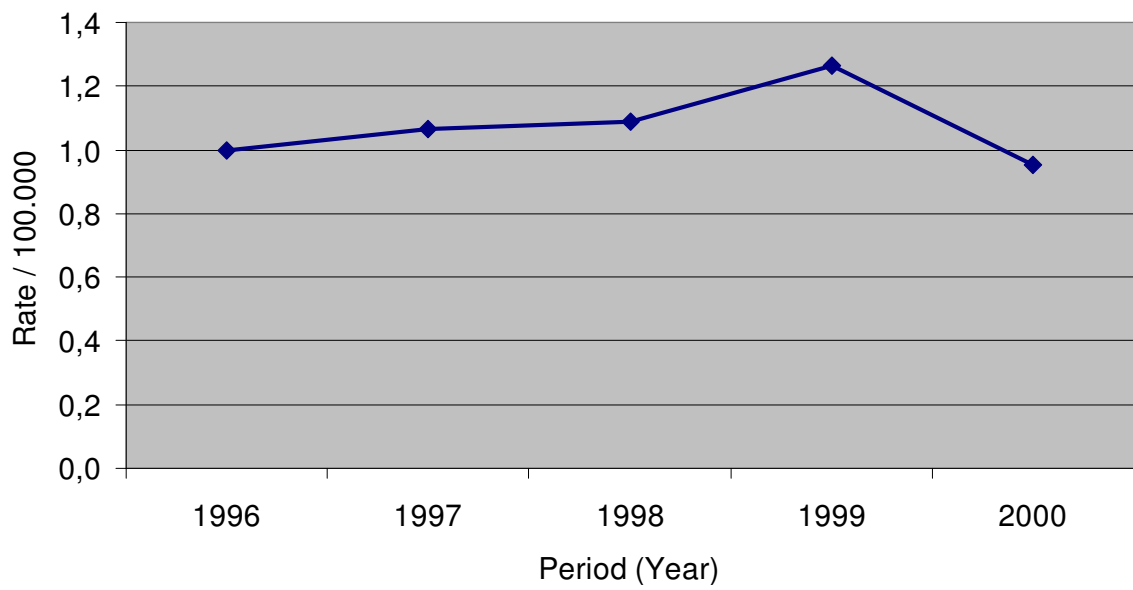


Figure 3: cases of “de novo” AML per 100,000 inhabitants in the state of Rio Grande do Sul – Brazil between 1996 and 2000. Source of data: Brazilian Institute of Statistics and Geography.

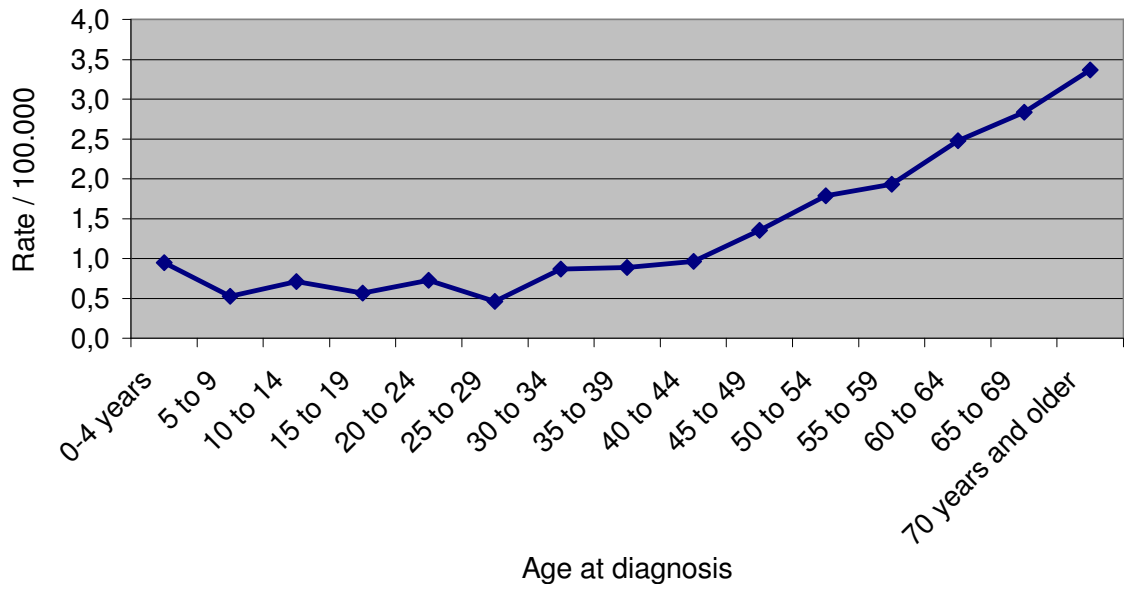


Figure 4: number of cases / 100,000 inhabitants according to the age group of 532 patients diagnosed with acute myeloid leukemia between 1996 and 2000 in Rio Grande do Sul - Brazil, considering the 1998 population data.

**Table 2.** Meso-regions of Rio Grande do Sul with their respective mean (5 years) number of cases / 100,000 inhabitants.

	1996	1997	1998	1999	2000	Regional Mean*
<b>Meso-region 1</b>	1.02	0.86	1.06	1.27	0.96	1.04
<b>Meso-region 2</b>	0.47	1.36	1.34	1.32	1.08	1.11
<b>Meso-region 3</b>	0.60	1.37	0.78	2.69	0.95	1.28
<b>Meso-region 4</b>	1.29	0.71	1.25	0.69	0.96	0.98
<b>Meso-region 5</b>	1.16	1.16	1.20	1.42	0.89	1.17
<b>Meso-region 6</b>	0.83	1.23	0.81	1.07	1.07	1.00
<b>Meso-region 7</b>	0.83	0.71	0.69	0.35	1.00	0.71

\*No statistically significant difference was observed between the means obtained for different regions.

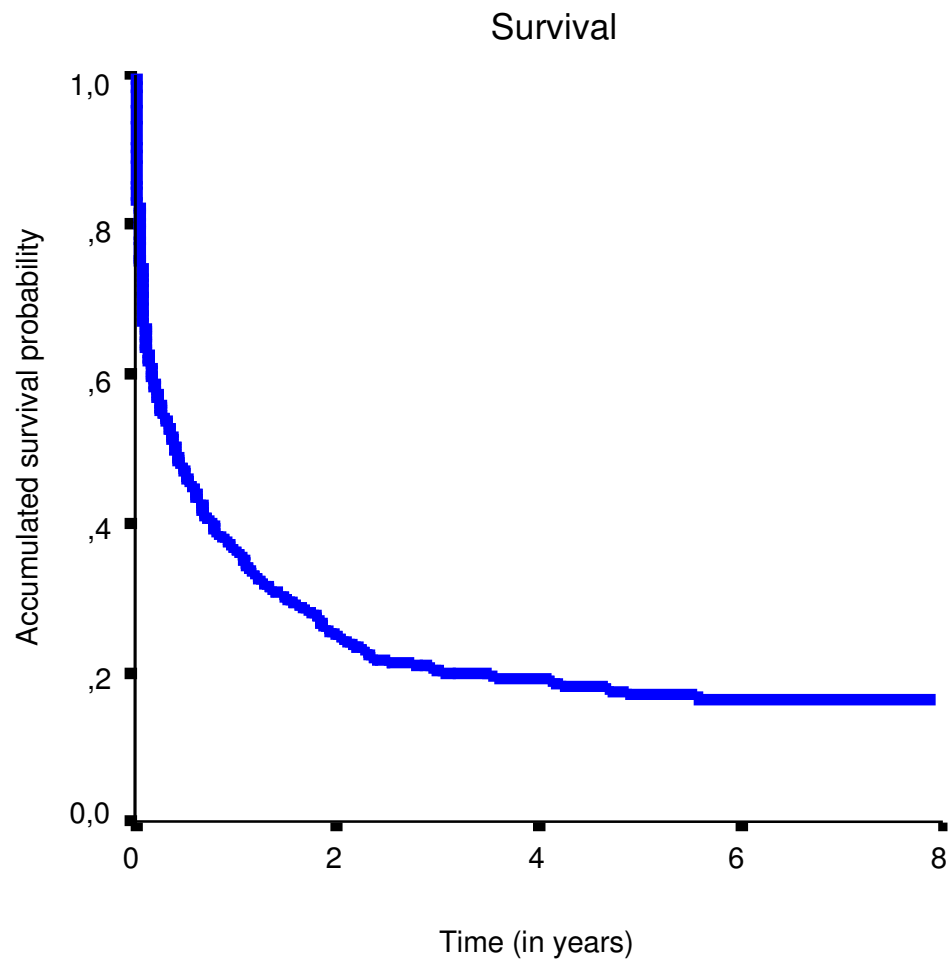


Figure 5: Survival rate of 532 patients diagnosed with acute myeloid leukemia between 1996 and 2000 in Rio Grande do Sul - Brazil.

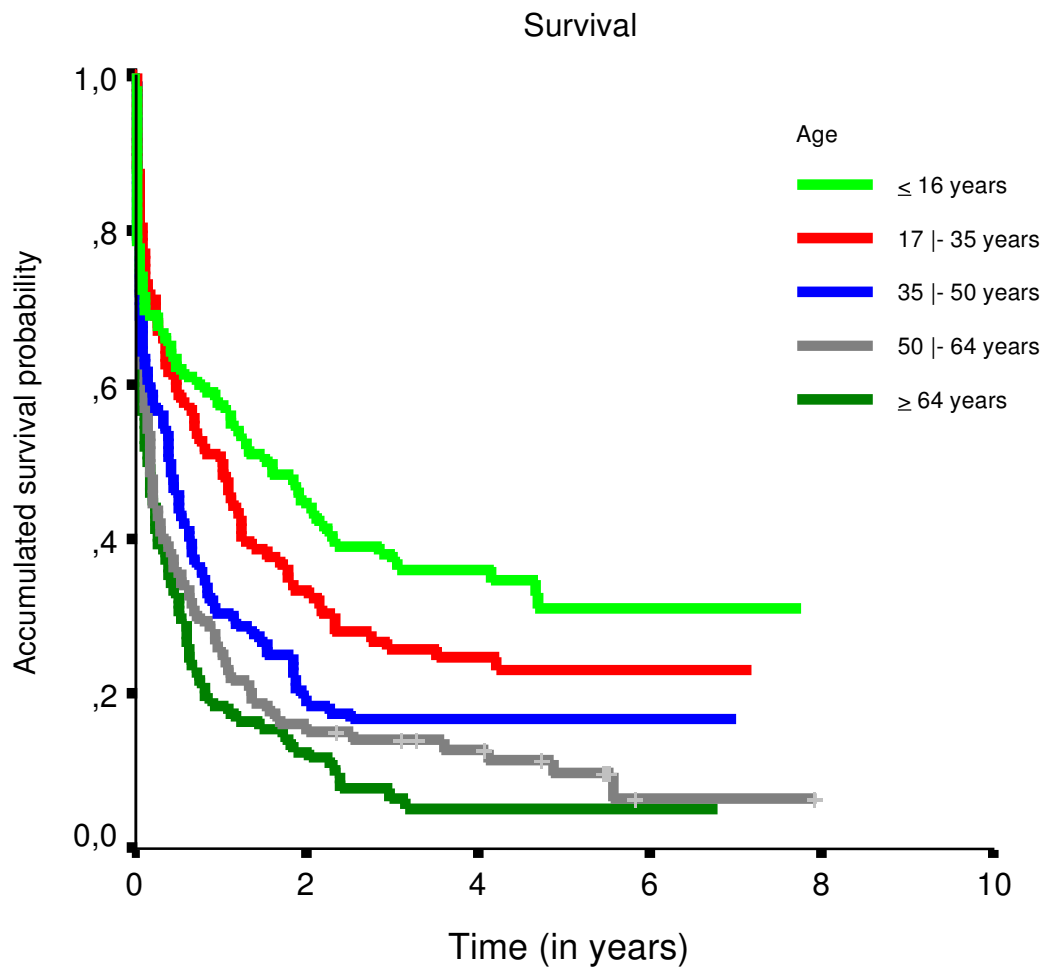


Figure 6: Survival rate according to the age group of 532 patients diagnosed with acute myeloid leukemia in Rio Grande do Sul – Brazil between 1996 and 2000 ( $p < 0.01$  for 0-16 and 17-34 age groups).



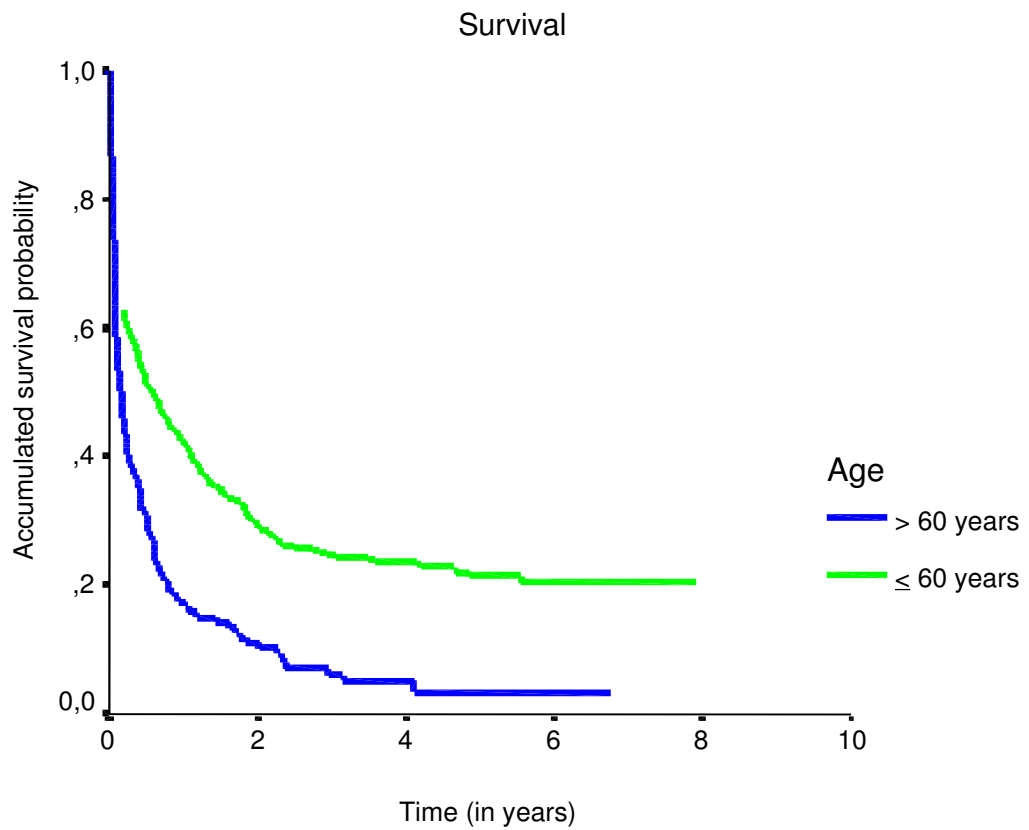


Figure 7: Survival curve of 532 patients according to age group, older and younger than 60 years in Rio Grande do Sul – Brazil between 1996 and 2000 ( $p < 0.01$ ).

## **Artigo Científico em Português**

**Estimativa do número de casos, distribuição regional e sobrevida de pacientes com diagnóstico de leucemia mielóide aguda entre 1996 e 2000 no Estado do Rio Grande do Sul - Brasil.**

**Estimativa do número de casos, distribuição regional e sobrevida de pacientes com diagnóstico de leucemia mielóide aguda entre 1996 e 2000 no Estado do Rio Grande do Sul - Brasil.**

Marcelo Eduardo Zanella Capra<sup>\*</sup>; Líbia Vilella<sup>°</sup>; Waldir Veiga Pereira<sup>¥</sup>; Virgínia Maria Coser<sup>¥</sup>; Mário Sérgio Fernandes<sup>£</sup>; Marco Antônio Schilling<sup>§</sup>; Denise Ramos Almeida<sup>§</sup>; Mauro Gross<sup>#</sup>; Márcia Araújo Leite<sup>°</sup>; Tânia Maria Centenaro Hellwig<sup>°</sup>; Gilca Natchigal<sup>°</sup>; Alice Zelmanovitz, A.<sup>∅</sup>; GIORGIO Paskulin.<sup>ã</sup>; Jorge Milton Neumann<sup>ê</sup>; Lúcia Mariano da Rocha Silla.<sup>\*</sup>

<sup>\*</sup>Serviço de Hematologia e Transplante de Medula Óssea, Hospital de Clínicas de Porto Alegre, Universidade Federal do Rio Grande do Sul. Porto Alegre – RS. Brasil.

<sup>°</sup>Serviço de Hematologia, Hospital Nossa Senhora da Conceição, Porto Alegre –RS. Brasil.

<sup>¥</sup>Serviço de Hematologia, Oncologia e Transplante de Medula Óssea, Hospital Universitário, Universidade Federal de Santa Maria. Santa Maria – RS. Brasil.

<sup>£</sup>Serviço de Hematologia, Hospital São Lucas, Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul. Porto Alegre – RS. Brasil.

<sup>§</sup>Serviço de Hematologia, Hospital São Vicente de Paula. Universidade de Passo Fundo. Passo Fundo – RS. Brasil.

<sup>#</sup>Hospital de Caridade de Ijuí. Ijuí – RS. Brasil.

<sup>°</sup>Universidade de Caxias do Sul. Caxias do Sul – RS. Brasil.

<sup>°</sup>Serviço de Hematologia. Hospital Universitário da Universidade Federal de Pelotas. Pelotas – RS. Brasil.

<sup>∅</sup>Serviço de Oncologia do Hospital Santa Rita. Complexo Hospitalar Santa Casa. Porto Alegre – RS. Brasil.

<sup>°</sup>Laboratório Genex. Porto Alegre – RS. Brasil.

<sup>ê</sup>Laboratório de Imunologia de Transplantes. Complexo Hospitalar Santa Casa. Porto Alegre – RS. Brasil.

Endereço para correspondência:

Marcelo Eduardo Zanella Capra  
Av. Ramiro Barcelos 1745 / 411  
CEP 90035006 - Bairro Bom Fim  
Porto Alegre – RS – Brasil.  
Telefone (51) 33203455  
Endereço eletrônico: [marcelocapra@hotmail.com](mailto:marcelocapra@hotmail.com)

## Resumo

A leucemia mielóide aguda (LMA) acomete pacientes de todas as faixas etárias com freqüência aumentada em idosos. Nosso estado não apresenta registros sistemáticos da patologia, justificando-se desta forma o levantamento através dos centros de diagnóstico e tratamento, os quais concentram a maioria dos casos. Foram incluídos todos os pacientes com diagnóstico de LMA “de novo” levantados a partir dos registros dos centros de diagnóstico e tratamento da patologia no estado no período entre 1996 e 2000. Foram computados no período 532 pacientes (taxa estimada de 1,04 casos / 100.000 habitantes / ano). A idade média ao diagnóstico foi 41,0 anos e 46,6 % dos casos eram do sexo masculino. Houve distribuição semelhante nas 7 mesorregiões geográficas do estado. Em relação ao número de casos por faixa etária, observou-se uma taxa estimada em 0,5 – 1 caso / 100.000 habitantes até a faixa etária dos 45 anos, atingindo 3,5 casos / 100.000 habitantes na faixa etária igual ou superior a 70 anos. A sobrevida média considerando todos os casos foi de 17%, aumentando para 25% considerando a população abaixo de 60 anos e alcançando 40% na população entre 10 e 20 anos. Tais dados evidenciam uma distribuição semelhante por região, estimativa de incidência na faixa infantil semelhante a países desenvolvidos e bastante menor na população idosa. A mortalidade geral foi semelhante àquela relatada na literatura.

Palavras-chave: Leucemia, Leucemia mielóide aguda, epidemiologia.

## Introdução

O termo leucemia mielóide aguda (LMA) compreende um grupo de neoplasias hematopoéticas com apresentação clínica semelhante, porém diferentes características morfológicas, imunofenotípicas e citogenéticas, além de variado perfil de resposta ao tratamento. A LMA apresenta um curso clínico que, sem tratamento, leva rapidamente ao óbito. Tal patologia é responsável por cerca de 1,2 % dos óbitos por neoplasias nos Estados Unidos da América, com uma incidência anual de 2 a 4 casos / 100.000 habitantes / ano, variando de 0,4 a 17,5 casos / 100.000 habitantes na população infantil e idosa respectivamente [1].

A patogênese da LMA não é completamente conhecida. Alterações cromossômicas são freqüentemente encontradas, algumas de forma recorrente, desempenhando importante papel no desenvolvimento da patologia [2]. Com a melhoria dos métodos de detecção de anormalidades genéticas a nível molecular (reação da polimerase em cadeia, hibridização fluorescente *in situ* e técnica de microarranjos), estas são detectadas na maioria dos pacientes, algumas com grande importância prognóstica [3].

Em relação ao tratamento da LMA, houve grande evolução nos últimos anos, tendo a mortalidade diminuído de praticamente 100% na década de 50 para taxas de sobrevida de até 60 % nos dias atuais, dependendo do subgrupo analisado.

Apesar de infreqüente, a LMA apresenta grande importância epidemiológica devido ao seu potencial curativo e alta complexidade diagnóstica e terapêutica, envolvendo grande monta de recursos financeiros e humanos, além do custo social que freqüentemente envolve o deslocamento do paciente e familiares para tratamento em locais distantes de seu domicílio.

As estatísticas da patologia no país geralmente referem-se a dados de mortalidade extraídos de atestados de óbito os quais apresentam a importante limitação da qualidade de seu preenchimento. Registros de base populacional, como é o caso de Porto Alegre, coletam dados referentes ao município, havendo, porém, dificuldades na prospecção dos

casos, particularmente das leucemias que apresentam diagnóstico elaborado, envolvendo exames citológicos, imunológicos e citogenéticos, os quais dificilmente são avaliados por registros desta natureza [4].

Desta forma, o levantamento de dados a partir dos centros de diagnóstico e tratamento faz-se necessário à medida que não há registro sistemático da patologia no estado, o que permitiria elaborar um perfil local visando o planejamento de ações em saúde. Tais ações visam otimizar os recursos disponíveis, facilitando o acesso de centros menores a recursos diagnósticos onerosos, garantindo um padrão mínimo de qualidade no atendimento e diminuindo o número de pacientes tratados longe do seu domicílio, muitos chegando ao local de tratamento em fases avançadas com evidente piora na chance de sobrevida.

## **Material e método**

Neste estudo histórico, foram avaliados os pacientes com diagnóstico confirmado de LMA nas diversas regiões do estado. Foram consultados os arquivos de medulograma, de anatomia patológica, dos laboratórios de citogenética e de imunofenotipagem, além de consulta ao setor de informática dos hospitais e contato direto com os médicos para prospectar possíveis casos de LMA em todos os centros de diagnóstico e tratamento da patologia no estado (**tabela 1**). Inferiu-se que desta forma, devido à concentração de recursos diagnósticos e terapêuticos aqui presentes, conseguir-se-ia abranger a grande maioria dos casos diagnosticados.

Casos descritos como “leucemia aguda” ou aqueles que, em algum momento tenham sido descritos como LMA (mesmo que em outro momento tenha recebido outro diagnóstico) foram anotados de modo a elaborar listagens para posterior revisão do prontuário. Casos secundários à leucemia mielóide crônica, mielodisplasia, leucemia pós-radioterapia / quimioterapia e pacientes oriundos de outros estados foram excluídos. Cada centro de

diagnóstico e tratamento foi contactado e realizada a revisão da maneira mais completa possível, de acordo com o grau de organização e informatização de cada um.

No Hospital de Clínicas de Porto Alegre e Hospital Nossa Senhora Conceição foram revisados todos os arquivos de medulogramas realizados no período e todos os pacientes cadastrados no sistema informatizado do hospital com CID correspondente à LMA. No Hospital São Lucas, os casos foram levantados a partir do arquivo de anatomia patológica, arquivo de medulogramas e sistema informatizado do hospital. Foram também revisados os registros do laboratório de imunofenotipagem da Santa Casa de Porto Alegre (único no período a realizar o exame através da citometria de fluxo) e dos Laboratórios Genex e da Universidade Federal de Santa Maria, únicos a realizar o exame citogenético. Nestes laboratórios de referência também foram realizados exames de material oriundo de outras regiões do estado, de hospitais privados e de consultórios, os quais foram alocados no centro correspondente e/ou médico assistente para posterior revisão.

No interior do estado, de maneira semelhante, foram levantados dados a partir de registros dos serviços e de laboratórios externos, incluindo imunofenotipagem e cariotipagem em Porto Alegre em alguns casos. Em Santa Maria, foram revisados os arquivos do sistema informatizado do hospital e exames citogenéticos e de imunofenotipagem, os quais são feitos rotineiramente no próprio centro em virtualmente todos os pacientes. Em Passo Fundo, foram consultados os registros do arquivo médico de acordo com o CID, laudos de medulogramas e citogenética, realizados no hospital. Em Ijuí, foram revisados os arquivos do laboratório de anatomia patológica “Patologistas Reunidos” em Porto Alegre, que recebe os casos de pacientes submetidos à biópsia de medula óssea daquela região, realizadas em todos os pacientes com suspeita de leucemia. Em Pelotas foram revisados os prontuários do arquivo médico a partir de 1999, ano em que este foi informatizado e que o hospital recebeu credencial do SUS para atender casos de leucemia. Dados de pacientes encaminhados a Porto Alegre para tratamento no período de 1996 a

2000 e do consultório privado da única hematologista da região no período também foram levantados. Casos atendidos em hospitais não relacionados foram revisados desde que houvesse concordância de seu médico assistente.

A data do diagnóstico foi definida como a data da realização do primeiro exame confirmatório (medulograma, biópsia de medula óssea, imunofenotipagem ou citogenética). Caso fossem realizadas coletas adicionais, permanecia a data da primeira punção. Casos onde o diagnóstico foi baseado apenas no sangue periférico foram definidos como a data da coleta para imunofenotipagem.

A procedência do paciente, idade e cor foram obtidas através do cadastro no hospital sendo, porém, checada tal informação em notas de internação e registros oficiais, visando minimizar erros. A idade ao diagnóstico foi calculada a partir da data de nascimento e data do diagnóstico, de modo a calcular a idade em anos e meses.

Foram incluídos todos os pacientes com diagnóstico de LMA “de novo” entre 1/1/1996 e 31/12/2000 e anotados dados demográficos como data de nascimento, idade, cor, sexo, data do diagnóstico, procedência e local de tratamento. Foram também anotados dados referentes à evolução do paciente, incluindo o estado atual (vivo, óbito ou perda de acompanhamento).

Após a revisão, cada paciente foi alocado na sua região de origem de acordo com o Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE), que divide o Rio Grande do Sul em 7 mesorregiões geográficas, base para todas as estatísticas populacionais nos registros oficiais (figura 1).

Após a alocação, foi dividido o número de casos de acordo com a região pela respectiva população anual estimada pelo IBGE, de modo a obter uma estimativa anual de casos por região. Tais índices foram comparados ao longo dos anos do estudo e entre diferentes regiões. Foi obtida a taxa de casos por 100.000 habitantes de acordo com a faixa



etária, tomando por base a população de 1998, ano intermediário entre 1996 e 2000. Foram também obtidas proporções das variáveis categóricas sexo, cor e zona de procedência, além de categorização da variável idade.

O projeto foi aprovado pelos comitês de ética em pesquisa de todos os centros participantes que possuíam tal comitê estruturado. Nos demais, foi enviada cópia das aprovações obtidas. Os dados publicados não permitem a identificação de pacientes de modo individual. Não foram solicitados exames adicionais aos requeridos pelo médico assistente. Desta forma, foi solicitada e concedida a dispensa do consentimento informado.

### **Análise estatística**

Os resultados foram analisados pelo programa estatístico SPSS versão 10.0 e expressos através de estatística descritiva e curva de sobrevivência de Kaplan-Meier.

### **Resultados**

Foram levantados no período entre 1/1/96 e 31/12/00 532 pacientes com diagnóstico confirmado de LMA “de novo”. Destes, 248 eram homens e 284 eram mulheres (0,87 : 1). A média de idade encontrada foi 41 anos, variando de 6 dias a 89,5 anos, desvio-padrão de 23,5 anos. A proporção de brancos foi 93,7%, negros 2%, pardos 2% sendo os demais não classificados. Em relação à zona de procedência, 445 pacientes eram oriundos da zona urbana (83,6%), 81 (15%) da zona rural sendo que para os demais não foi encontrada tal informação.

A distribuição dos casos de acordo com o ano do diagnóstico pode ser observada na **figura 2**. Quanto às regiões de origem, 101 casos eram oriundos da mesorregião 1 (noroeste); 50 casos da mesorregião 2 (nordeste); 33 casos da mesorregião 3 (centro-ocidental); 35 casos da mesorregião 4 (centro-oriental); 244 casos da mesorregião 5

(metropolitana); 37 casos da mesorregião 6 (sudoeste) e 32 casos da mesorregião 7 (sudeste). A taxa anual estimada para cada região (casos anuais da região dividido pela população da mesma no ano correspondente) variou de 0,35 casos / 100.000 habitantes na mesorregião 7 no ano de 1999 até 2,69 casos / 100.000 habitantes na mesorregião 3 no mesmo ano. As médias regionais nos 5 anos do estudo variaram de 0,71 a 1,28 casos / 100.000 habitantes e não foram estatisticamente diferentes entre si (**tabela 2**).

Em relação à taxa anual no estado (casos anuais / estimativa da população anual ou censitária), em 1996 foi 0,996 / 100.000 habitantes. Nos anos de 1997, 1998, 1999 e 2000 foi 1,06; 1,09; 1,26 e 0,95 / 100.000 habitantes respectivamente, resultando em uma média estadual nos 5 anos estudados de 1,04 casos / 100.000 habitantes. Tais diferenças, especialmente o aumento observado no ano de 1999 não atingiu significância estatística (**figura 3**).

Em relação à distribuição dos casos de LMA por faixas de idade, observou-se no período 36 pacientes (6,7%) com idade entre 0 e 4 anos, 29 pacientes (5,4%) entre 5 e 9 anos, 33 pacientes (6,2%) entre 10 e 14 anos, 27 pacientes (5%) entre 15 e 19 anos, 30 pacientes (5,6%) entre 20 e 24 anos, 18 pacientes (3,4%) entre 25 e 29 anos, 35 pacientes (6,6%) entre 30 e 34 anos, 35 pacientes (6,6%) entre 35 e 39 anos, 34 casos (6,4%) entre 40 e 44 anos, 40 casos (7,5%) entre 45 e 49 anos, 42 casos (7,9%) entre 50 e 54 anos, 36 casos (6,8%) entre 55 e 59 anos, 38 casos (7,1%) entre 60 e 64 anos, 35 casos (6,6%) entre 65 e 69 anos, 34 casos (6,4%) entre 70 e 74 anos, 25 casos (4,7%) entre 75 e 79 anos, 11 casos (2,1%) entre 80 e 84 anos e 5 casos (1%) com idade superior a 85 anos.

Utilizando como numerador o número de casos de determinada faixa etária no período divididos por 5 (número de anos estudados) e como denominador a população do Rio Grande do Sul da respectiva faixa de idade no ano de 1998, ponto médio do período estudado, obteve-se a estimativa de casos por 100.000 habitantes em cada faixa etária. As

taxas obtidas variaram de 0,46 casos / 100.000 habitantes entre 25 e 29 anos até 3,37 casos / 100.000 habitantes com mais de 70 anos (**figura 4**).

Em relação ao desfecho, foram constatados até o término do período estudado (janeiro de 2004) 429 óbitos (80,9%), 7 pacientes apresentaram perda de seguimento (1,3%) e 96 pacientes (18%) estavam vivos (média de seguimento de 4,61 anos) (**figura 5**). Em relação à distribuição destes óbitos ao longo dos 5 anos, ocorreram 54 óbitos em 1996, 70 em 1997, 79 em 1998, 83 em 1999, 93 em 2000, 38 em 2001, 6 em 2002, 5 em 2003 e 1 óbito em 2004.

Entre as faixas etárias, analisou-se a sobrevida de modo a evidenciar grupos com diferença significativa e/ou utilizando como ponto de corte idades que modifiquem a abordagem clínica. Uma divisão por proporção da amostra (faixas que contenham 20% dos casos) é observada na **figura 6**. Observa-se maior sobrevida na faixa etária mais jovem, significativamente maior no grupo entre 0 e 16 anos (estimada em 31% em 5 anos) e no grupo entre 17 e 35 anos (estimada em 23 % na mesma projeção) em relação aos demais ( $p < 0,01$ ). No grupo acima de 60 anos, a probabilidade estimada de sobrevida em 5 anos foi de 3% contra 21% no grupo abaixo de 60 anos ( $p < 0,01$ ) (**figura 7**).

## DISCUSSÃO

A média de idade ao diagnóstico de LMA no Estado do Rio Grande do Sul foi 41 anos, ao passo que a média encontrada na literatura internacional situa-se em 60 anos [5]. Em estudos nacionais uni-institucionais, a média situa-se entre 32 e 38 anos, dependendo da série [6,7,8]. Tal diferença pode ser atribuída ao sub-diagnóstico na população idosa, composição etária da população brasileira e não inclusão de casos de LMA secundária, comum em idosos. Quanto ao sexo, houve leve predomínio de mulheres, sem alcançar significância estatística. Na literatura, a proporção é de 1:1 com leve predomínio do sexo masculino, dependendo do registro analisado [9].

Quanto ao número de casos por ano, a diferença encontrada, maior no ano de 1999, também não foi significativa, corroborando parcialmente (uma vez que os dados não são diretamente comparáveis) a estatística do Instituto Nacional do Câncer que evidencia estabilidade na taxa de incidência das leucemias em geral no Rio Grande do Sul [10].

A taxa anual estimada para o estado foi 1,04 casos / 100.000 habitantes / ano (1,11 se estandardizada para a população mundial, para fins comparativos), sendo menor quando comparada a países como Itália, EUA e Nova Zelândia, onde se situam entre 2 e 3 casos / 100.000 habitantes / ano porém semelhante a países como Índia e Colômbia, que situam-se entre 1 e 2 casos / 100.000 habitantes, sendo tal inferioridade em relação aos países desenvolvidos bem descrita na literatura [9]. Cumpre salientar que a não inclusão dos casos secundários a tratamentos prévios (que pode representar 10% dos casos nos EUA), pode prejudicar a comparação [11].

A taxa bruta calculada por faixas de idade (casos / população) no estado foi semelhante à americana na faixa etária infantil, podendo significar uma maior incidência proporcional neste grupo, ou, mais provavelmente, menor subdiagnóstico, sendo este fato raro em crianças [12].

Após a quarta década, a taxa estimada aumenta de modo menor no RS em relação aos EUA, alcançando no máximo 3,5 casos /100000 habitantes contra até 17 casos / 100.000 habitantes na população americana na faixa dos 75 anos [1]. Tal fato também pode ter influência da não-inclusão no estudo de casos de LMA secundários à síndrome mielodisplásica (SMD), além do subdiagnóstico ou mesmo menor aumento real na população idosa brasileira [8,13,14].

Não houve diferença significativa na taxa média (5 anos), entre as diferentes regiões do estado. A maior taxa no ano de 1999 na mesorregião 3 (Santa Maria) merece melhor investigação. A diminuição na mesorregião 6 (Pelotas-Rio Grande) pode ter sido influenciada pela ausência de centro especializado para tratamento da patologia até 1999, selecionando os casos encaminhados para tratamento em centros mais distantes.

A sobrevida geral (todos os pacientes), situada em 17%, foi semelhante ao descrito na literatura para o período de 1989-1995 nos EUA, que se situava em 14,5%, podendo haver em nosso estudo o efeito da exclusão dos casos secundários, de prognóstico sabidamente pior [15]. Em estudos nacionais, a sobrevida global situa-se entre 11 e 52% incluindo subgrupos bastante distintos (somente M3, apenas pacientes que receberam tratamento, sobrevida por faixas etárias, etc), prejudicando a comparação [14].

Na estratificação por faixas de idade, observou-se melhor sobrevida no grupo mais jovem, o que está de acordo com a literatura, que aponta a idade como um dos mais importantes fatores prognósticos [16,17] (**figuras 7 e 8**). Tal estratificação por idade deve ser interpretada com cuidado, uma vez que se está analisando um conjunto de pacientes submetidos a diferentes tratamentos (inclusive paliativos), onde a idade limite geralmente adotada para definir a intenção do tratamento também se situa na faixa dos 60 anos.

Os resultados descritos refletem dados obtidos através de busca ativa nos centros de tratamento. Esta estratégia é sujeita a vieses, uma vez que não se pode afirmar sobre a inclusão de todos os casos (devido a problemas de registro nos serviços, diagnósticos baseados apenas na cito / histologia e tratados ambulatorialmente, pacientes que procuram tratamento fora do estado, etc). Outro tipo de viés que deve ser considerado é o acesso ao sistema de saúde, com reflexos no número de casos diagnosticados e no resultado do tratamento, especialmente em se tratando de patologia aguda, onde o tempo é fator essencial.

Em todo o mundo, os registros de base populacional (os quais geram os dados da literatura mundial) também estão sujeitos a vieses, especialmente em patologias hematológicas, onde os diagnósticos não são baseados no exame anátomo-patológico. Há na literatura relato de déficit de até 17% em tais registros no número de casos de leucemia e mieloma múltiplo, (patologias com diagnóstico principalmente citológico) quando comparados com estratégias de busca específica de casos [18].

A epidemiologia descritiva representa um instrumento poderoso de planejamento em saúde, sendo sua utilização fundamental na alocação de recursos vultosos como é o caso das LMAs. Tal planejamento envolve a rápida identificação dos casos e acesso ao sistema de saúde, melhoria do acesso dos centros de tratamento a recursos diagnósticos onerosos e remuneração adequada por parte do Sistema Único de Saúde (SUS) para os procedimentos e custos envolvidos no tratamento da patologia.

Considerando que os resultados obtidos são na maioria semelhantes aos encontrados na literatura, excetuando-se a baixa taxa relativa em pacientes idosos (apesar da escassez de dados nacionais), nossa amostra parece refletir a realidade (ou as demais amostras também possuem vieses). Conclusões desta natureza são mais fidedignas quanto maior, mais abrangente e com informações mais qualificadas for o banco de dados que as originou. Quando tal abrangência e qualidade não é a ideal, não se pode desvalorizar os dados obtidos, devendo no entanto ser buscado seu aprimoramento.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Ries LAG, Eisner MP, Kosary CL et al. SEER Cancer statistics review, 1975-2000: National Cancer Institute. Bethesda, MD, <http://seer.cancer.gov/csr/1975-2000>, 2003.
2. Yunis J, Bloomfield C, Ensrud K. All patients with acute nonlymphocytic leukemia may have a chromosomal defect. *N Engl J Med* 1981; 305:135-139.
3. Slovak M. Karyotypic analysis predicts outcome of preremission and postremission therapy in adult acute myeloid leukemia: a Southwest Oncology Group / Eastern Cooperative Oncology Group study). *Blood* 2000; 96 (13): 4075.
4. INCA – Instituto Nacional do Câncer. Câncer no Brasil: dados dos registros de base populacional. Ministério da Saúde. Vol 3. Rio de Janeiro, 2003.
5. Jaffe E, Harris N, Stein H, Vardiman J. World Health Organization Classification of Tumors. Pathology and genetics of tumors of haematopoietic and lymphoid tissues. Cap 4. IARC press: Lyon, 2001.
6. Pulcheri W, Spector N, Nucci M et al. The treatment of acute myeloid leukemia in Brazil: progress and obstacles. *Haematologica* 1995; 80:130-135.
7. Llacer P. Tratamento quimioterápico da leucemia mielóide aguda: experiência de 16 anos da disciplina de hematologia e hemoterapia da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo. Tese (livre docência). São Paulo: Faculdade de Medicina/USP; 1995.
8. Rego M, Pinheiro G, Metze K et al. Acute leukemias in Piauí: comparison with features observed in other regions of Brazil. *Braz J Med Biol Res* 2003; 36 (3): 331-337.
9. Parkin D, Muir C, Whelan S et al. Cancer incidence in five continents. V7. IARC Press. Lyon, 1997.

10. INCA – Instituto Nacional do Câncer. Estimativas da incidência e mortalidade por câncer no Brasil. Ministério da Saúde. Rio de Janeiro, 2003.
11. Pedersen-Bjergaard J, Philip P, Larsen S et al. Chromosome aberrations and prognostic factors in therapy-related myelodysplasia and acute nonlymphocytic leukemia. *Blood* 1990; 76:1083.
12. Li C, Mang O, Foo W. Epidemiology of paediatric cancer in Hong Kong, 1982 to 1991. *Hong Kong cancer registry. HKMJ* 1999; 5(2):128-134.
13. Cartwright R, McNally R, Rowland D et al. The descriptive epidemiology of leukaemia and related conditions in parts of the United Kingdom, 1984-1993. Leukemia Research Foundation. London, 1997.
14. Fagundes EM. Leucemia Mielóide Aguda no Brasil: Como podemos melhorar nossos resultados de tratamento?. *Série de Monografias da Escola Brasileira de Hematologia. Leucemias Agudas*, V 9. Abril, 2002.
15. Ries L, Kosary C, Hankey B. Cancer statistics review, 1973-1996. National Cancer Institute. Bethesda 1999.
16. Brincker H. Estimate of overall treatment results in acute nonlymphocytic leukemia based on age-specific rates of incidence and of complete remission. *Cancer Treat Rep* 1985; 69:5-11.
17. Estey E, Kantarjian H, Keating M. Therapy for acute myeloid leukemia. *In Hoffman R, Benz Jr, E, Shattil S. Hematology: basic principles and practice. 3 ed. Cap 54. Churchill Livingstone. Philadelphia, 2000.*
18. Mattsson B, Wallgren A. Completeness of the Swedish cancer register. Non-notified cancer cases recorded on death certificates in 1978. *Acta Radiologica* 1984; 23 (5):305-313.

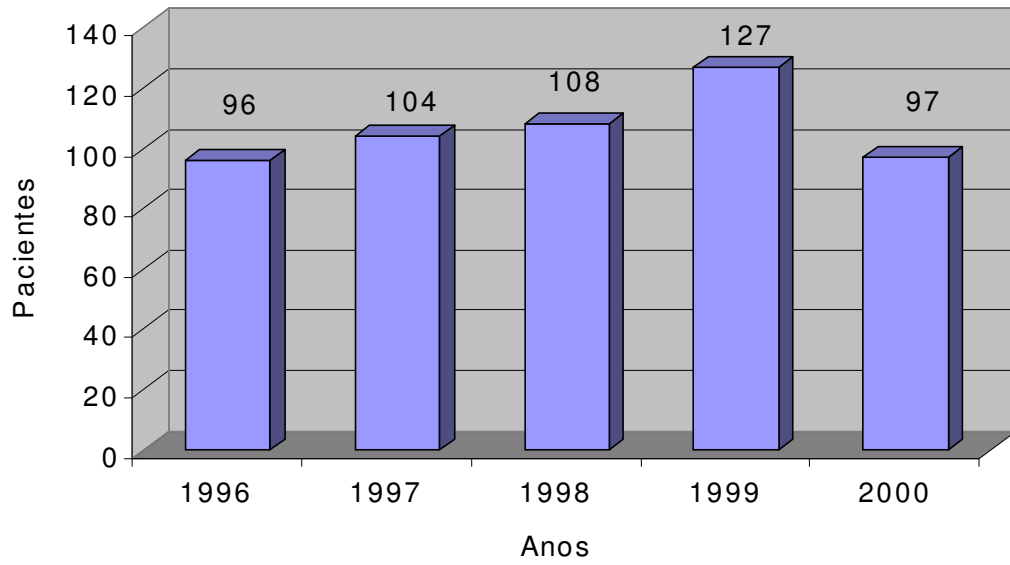


**Tabela 1:** Centros participantes do estudo com respectivas cidades e regiões do Estado.

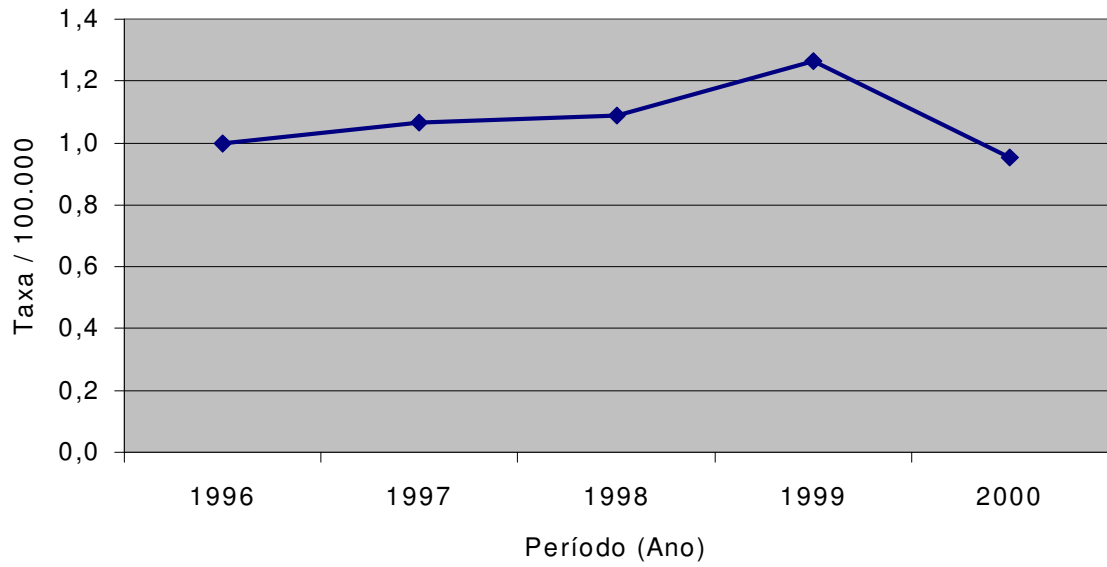
<b>Centro de Tratamento</b>	<b>Cidade</b>	<b>Mesorregião</b>
Hospital de Clínicas de Porto Alegre	Porto Alegre	5
Grupo Hospitalar Conceição	Porto Alegre	5
Complexo Hospitalar Santa Casa	Porto Alegre	5
Hospital Universitário (UFSM)	Santa Maria	3
Hospital São Vicente de Paula	Passo Fundo	1
Hospital de Caridade	Ijuí	1
Hospital Geral	Caxias do Sul	2
Hospital Universitário (UFPEL)	Pelotas	7



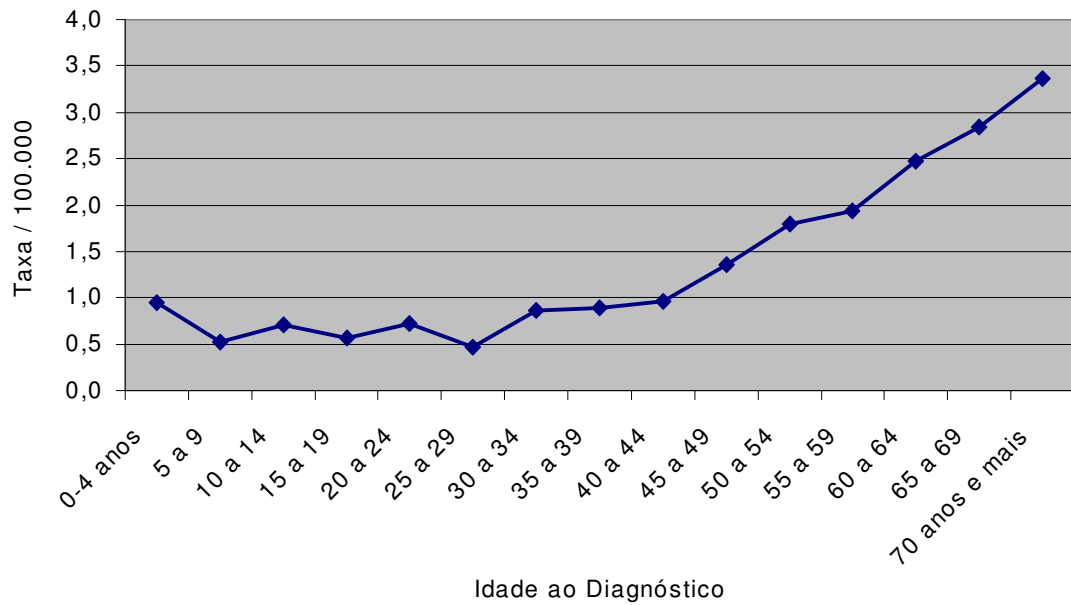
**Figura 1:** Mesorregiões do Rio Grande do Sul com indicação dos municípios que contam com centros de tratamento da patologia. Adaptado de IBGE: Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística.



**Figura 2:** Distribuição de 532 casos de leucemia mielóide aguda “de novo” por ano do diagnóstico no Estado do Rio Grande do Sul.



**Figura 3:** Casos de leucemia mielóide aguda "de novo" por 100.000 habitantes no Estado do Rio Grande do Sul entre 1996 e 2000. População Fonte: Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística e Fundação de Economia e Estatística do Estado do Rio Grande do Sul.

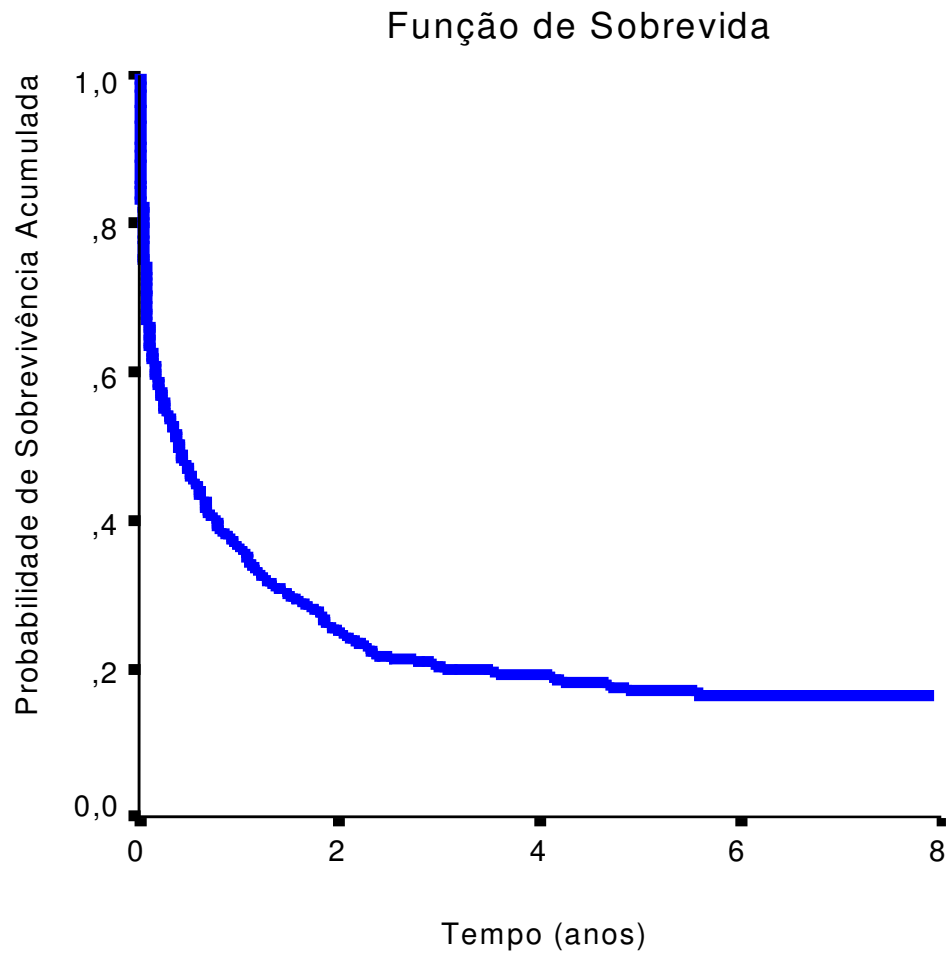


**Figura 4:** Proporção de casos / 100.000 habitantes estratificados por faixa etária de 532 pacientes com diagnóstico de leucemia mielóide aguda realizado entre 1996 e 2000 no estado do Rio Grande do Sul tomando como base a população de 1998.

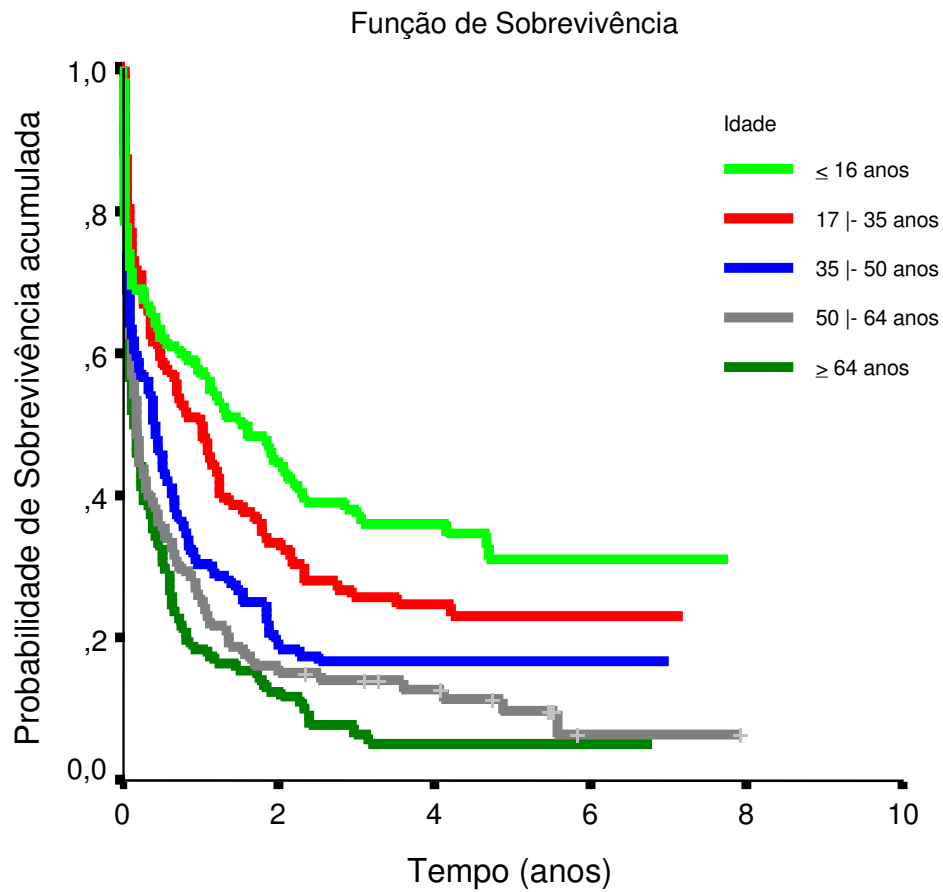
**Tabela 2.** Mesorregiões do Rio Grande do Sul de acordo com o Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística com as respectivas médias (em 5 anos) de casos / 100.000 habitantes de leucemia mielóide aguda.

	1996	1997	1998	1999	2000	Média Regional*
<b>Mesorregião 1</b>	1,02	0,86	1,06	1,27	0,96	1,04
<b>Mesorregião 2</b>	0,47	1,36	1,34	1,32	1,08	1,11
<b>Mesorregião 3</b>	0,60	1,37	0,78	2,69	0,95	1,28
<b>Mesorregião 4</b>	1,29	0,71	1,25	0,69	0,96	0,98
<b>Mesorregião 5</b>	1,16	1,16	1,20	1,42	0,89	1,17
<b>Mesorregião 6</b>	0,83	1,23	0,81	1,07	1,07	1,00
<b>Mesorregião 7</b>	0,83	0,71	0,69	0,35	1,00	0,71

\*Não houve diferença estatisticamente significativa entre as médias das diferentes regiões.



**Figura 5:** Sobrevida de 532 pacientes com diagnóstico de leucemia mielóide aguda “de novo” no estado do Rio Grande do Sul entre 1996 e 2000.



**Figura 6:** Sobrevida de acordo com faixas de idade de 532 pacientes com diagnóstico de leucemia mielóide aguda no Rio Grande do Sul entre 1996 e 2000 ( $p < 0,01$  para as categorias de 0-16 e 17-34 anos).



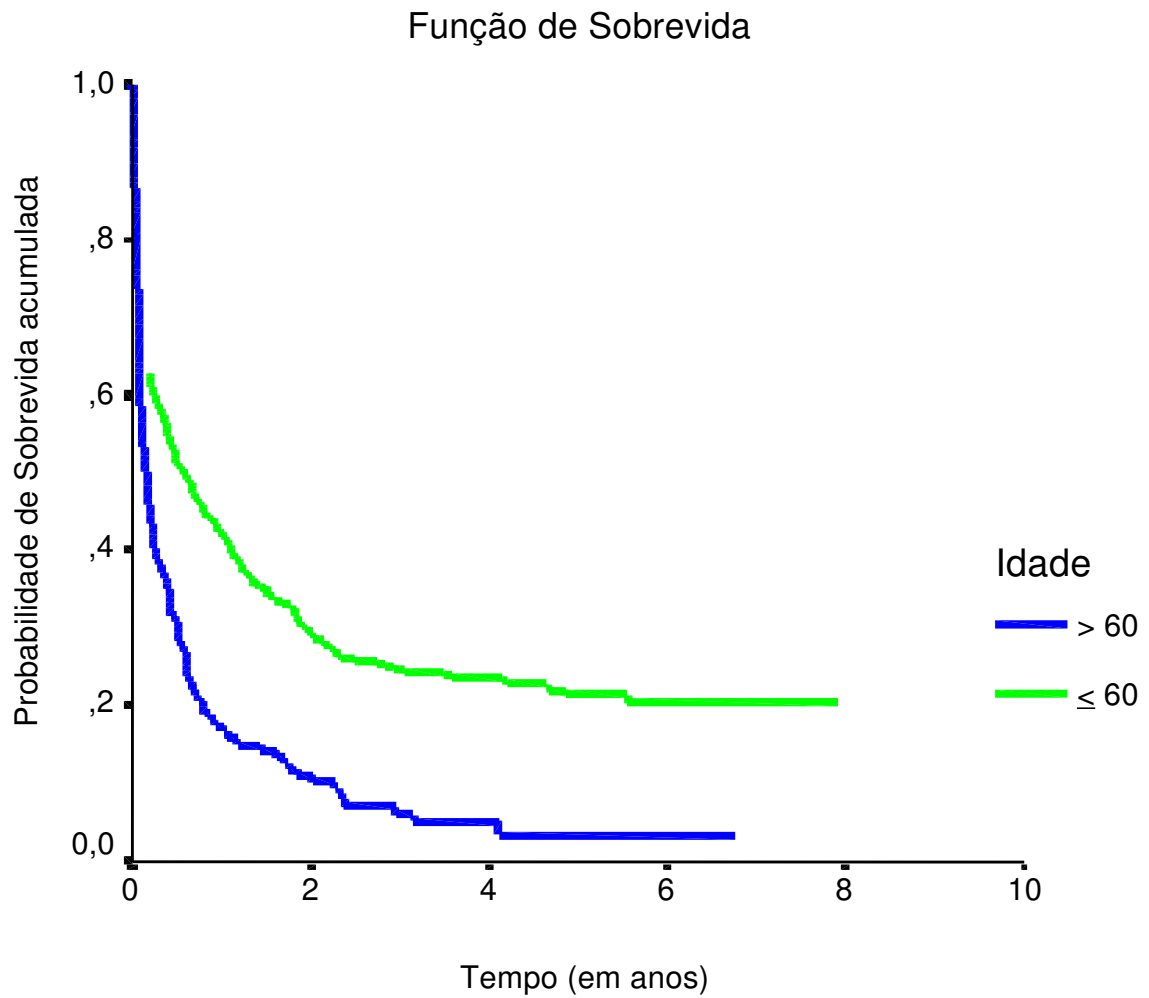


Figura 7: Curva de sobrevida de 532 pacientes com diagnóstico de leucemia mielóide aguda “de novo” realizado entre 1996 e 2000 no estado do Rio Grande do Sul – Brasil estratificada por idade acima e abaixo de 60 anos ( $p < 0,01$ ).