

CARLA REGINA BORNHOFEN MARCELINO

**VERIFICAÇÃO DE SOBREVIVÊNCIA EM PACIENTES COM
LINFOMA NÃO-HODGKIN ATENDIDOS NO HOSPITAL
UNIVERSITÁRIO DA UNIVERSIDADE FEDERAL DE SANTA
CATARINA**

**Trabalho apresentado à Universidade Federal
de Santa Catarina, como requisito para a
conclusão do Curso de Graduação em
Medicina.**

**Florianópolis
Universidade Federal de Santa Catarina
2009**

CARLA REGINA BORNHOFEN MARCELINO

**VERIFICAÇÃO DE SOBREVIVÊNCIA EM PACIENTES COM
LINFOMA NÃO-HODGKIN ATENDIDOS NO HOSPITAL
UNIVERSITÁRIO DA UNIVERSIDADE FEDERAL DE SANTA
CATARINA**

**Trabalho apresentado à Universidade Federal
de Santa Catarina, como requisito para a
conclusão do Curso de Graduação em
Medicina.**

Presidente do colegiado: Prof. Dr. Maurício José Lopes Pereima

Professora Orientadora: Prof^a. Dra. Joanita Ângela Gonzaga Del Moral

Florianópolis

Universidade Federal de Santa Catarina

2009

AGRADECIMENTOS

Apesar de, hoje, existirem diversas pessoas em minha vida que merecem os meus agradecimentos por todo o apoio prestado ao longo destes anos, limito-me aqui a agradecer àqueles que contribuíram de uma maneira mais direta na concretização deste trabalho.

Em primeiro lugar, agradeço a Deus, pois devo a Ele todas as minhas conquistas.

Aos meus pais, que durante toda a vida colocaram-se em segundo plano para poder dar o que tinham de melhor para mim e meu irmão e por terem sempre acreditado na minha capacidade – várias vezes, muito mais do que eu mesma.

À minha orientadora, professora Joanita, sempre disponível (inclusive, e principalmente, aos sábados de manhã). Uma pessoa cativante que se fez presente em minha vida desde o início da faculdade. Um verdadeiro exemplo a ser seguido. Aproveito para agradecê-la não só pela orientação deste trabalho, mas também por todo apoio dado durante meus momentos de insegurança e incertezas com relação à minha futura profissão.

Ao André, que sempre esteve ao meu lado me apoiando e me fazendo acreditar que eu era capaz. Um verdadeiro herói, por ter conseguido manejar a minha e a sua ansiedade com o TCC.

Ao grupo de hemato, pessoas maravilhosas com que eu compartilhei a experiência de me entranhar em prontuários gigantes e que fizeram grandes esforços - com muito trabalho e pouco prazo - para me ajudar a viabilizar este trabalho.

Ao Pinto, meu tio que sabe tudo sobre tudo e que me ajudou em diversos momentos durante a confecção deste trabalho.

À Reça, minha amiga dos tempos do “êpa” que, com seu Português impecável, corrigiu o meu trabalho.

Ao Dr Antônio Carlos, epidemiologista do HU, que me ajudou com o que acabou sendo a parte mais difícil do TCC – a estatística.

E, finalmente, aos Zões. Meus amigos queridos que me apoiaram durante toda a faculdade. Devo a vocês os meus melhores momentos nestes últimos seis anos!

RESUMO

Objetivos: Verificar sobrevida global (SG), sobrevida livre de doença (SLD) e número de óbitos dos pacientes com diagnóstico de Linfoma não-Hodgkin de células B (LNH-B), atendidos no Hospital Universitário da Universidade Federal de Santa Catarina (HU-UFSC) e, ainda, observar as características clínicas, sexo e idade destes pacientes, bem como os tipos mais prevalentes de LNH-B nesta população.

Métodos: Trata-se de um estudo observacional, transversal, retrospectivo e descritivo. Foram solicitados, ao Serviço de Arquivo Médico e Estatístico (SAME), os prontuários dos pacientes com o diagnóstico de LNH-B atendidos no HU-UFSC durante o período de 01 de janeiro de 1998 a 31 de dezembro de 2007. Os pacientes que permaneceram mais de um ano sem acessar o hospital foram contactados via telefônica. Os tempos de sobrevida foram obtidos por meio do método de Kaplan-Meier.

Resultados: Dos 90 pacientes que compuseram a amostra, 46 faleceram, 38 estão vivos e em 06 casos não se conhece o desfecho. A mediana do tempo de SG foi de 53,70 meses, com erro padrão (EP) de 3,27 e intervalo de confiança em 95% (IC 95%) de 47,30 a 60,10 e a do tempo de SLD foi de 106 meses, com EP de 17,04 e IC 95% 72,60 a 139,40. Entre as características clínicas mais prevalentes estão a presença de sintomas B (febre, perda de peso, sudorese noturna) em 56,7% dos pacientes, nível sérico de desidrogenase láctica elevado em 58,9%, acometimento extranodal em 75,6% e doença disseminada em 73,4% dos casos.

ABSTRACT

Purpose: To verify overall survival, disease free survival, death, clinical characteristics, sex and age of non-Hodgkin's B cell (B-NHL) lymphoma's patients treated at Universidade Federal de Santa Catarina's university hospital.

Methods: This is an observational, transversal, retrospective and descriptive study. The medical charts from B-NHL's patients seen at the university hospital from January 1st, 1998 to December 31st, 2007 were requested to the hospital's medical archives service. Patients who have not accessed hospital service for at least one year have been reached by telephone. Survival times have been obtained through Kaplan-Meier's method.

Results: From the 90 patients that composed the sample, 46 have died, 38 are still alive and in six cases the situation is unknown. The median overall survival was 53,70 months with a standard error (SE) of 3,27 and 95% confidence interval (95% CI) from 47,30 to 60,10. The disease free survival median was 106 months with a 17,04 SE and 95% CI from 72,60 to 139,40. The most prevalent clinical characteristics are the presence of B symptoms (fever, lost of weight and night sweats) in 56,7% of cases, high lactate dehydrogenase's serum levels in 58,9%, extranodal sites in 75,6% and disseminated disease in 73,4% of cases.

LISTA DE QUADROS, TABELAS E FIGURAS

Quadro 1 Classificação da OMS-2001 para as neoplasias de células linfóides B.....	2
Quadro 2 Sistema de estadiamento Ann Arbor.....	4
Quadro 3 Sintomas B.....	4
Quadro 4 Fatores de risco utilizados pelo IPI.....	5
Quadro 5 <i>ECOG Performance status</i>	5
Quadro 6 Categorias de risco do IPI.....	5
Quadro 7 Relação do IPI e IPI ajustado para a idade com o desfecho pós-tratamento.....	6
Quadro 8 Características clínicas, sobrevida global e sobrevida livre de doença de pacientes com LNH.....	8
Tabela 1 Faixa etária, sexo e procedência dos pacientes em acompanhamento médico por LNH-B atendidos no HU entre 1998 e 2007.....	16
Tabela 2 Características clínicas dos pacientes com LNH-B.....	17
Tabela 3 Frequência de tipo de resposta à quimioterapia.....	20
Figura 1 Prevalência dos tipos de LNH-B (classificação da OMS 2001).....	18
Figura 2 Número de óbitos por tipo de LNH-B.....	18
Figura 3 Curva de SG.....	19
Figura 4 Curva de SLD.....	20

LISTA DE SIGLAS

DP	Desvio padrão
DR	Doença refratária
ECOG	<i>Eastern Cooperative Oncology Group</i>
EP	Erro Padrão
HU-UFSC	Hospital Universitário da Universidade Federal de Santa Catarina
INCA	Instituto Nacional do Câncer
IPI	Índice Prognóstico Internacional
IC 95%	Intervalo de confiança de 95%
LDGCB	Linfoma difuso de grandes células B
LDH	Desidrogenase Láctica
LH	Linfoma de Hodgkin
LLC	Leucemia linfocítica crônica
LNH	Linfoma Não-Hodgkin
LNH-B	Linfoma Não-Hodgkin de células B
MALT	Linfoma da zona marginal extralinfonodal do tecido linfóide associado à mucosa
MO	Medula óssea
OMS	Organização Mundial da Saúde
RC	Resposta completa à quimioterapia
RP	Resposta parcial à quimioterapia
SAME	Serviço de Arquivo Médico e Estatístico
SG	Sobrevida global
SLD	Sobrevida livre de doença
SNC	Sistema nervoso central
SPSS	<i>Statistical Package for Social Sciences</i>
SR	Sem resposta à quimioterapia

SUMÁRIO

FALSA FOLHA DE ROSTO	i
FOLHA DE ROSTO	ii
AGRADECIMENTOS	iii
RESUMO	iv
ABSTRACT	v
LISTA DE QUADROS, TABELAS E FIGURAS	vi
LISTA DE SIGLAS	vii
SUMÁRIO	viii
1 INTRODUÇÃO	1
1.1 Classificação dos LNH	2
1.2 Estadiamento clínico e índice prognóstico	3
1.3 Tratamento	7
1.4 Mortalidade e sobrevida	7
2 OBJETIVO	10
2.1 Objetivo geral	10
2.2 Objetivos específicos	10
3 MÉTODOS	11
3.1 Desenho	11
3.2 Local	11
3.3 Amostra	11
3.3.1 Critérios de exclusão.....	11
3.4 Procedimentos	11
3.5 Medidas	12
3.5.1 Classificação de linfomas OMS.....	12
3.5.2 Estadiamento clínico Ann Arbor.....	12
3.5.3 Valor de IPI.....	12
3.5.4 Resposta ao tratamento.....	13
3.5.5 Sobrevida global.....	13
3.5.6 Sobrevida livre de doença.....	13

3.5.7 Definição de faixa etária.....	13
3.6 Aspectos éticos.....	13
3.7 Análises estatísticas.....	14
4 RESULTADOS.....	15
4.1 Descrição da amostra.....	15
4.2 Características da amostra.....	15
4.2.1 Características clínicas da amostra.....	16
4.3 Número de óbitos.....	18
4.4 Sobrevida global.....	19
4.5 Resposta à quimioterapia e sobrevida livre de doença.....	19
5 DISCUSSÃO.....	21
6 CONCLUSÃO.....	23
REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	24
NORMAS ADOTADAS.....	27
ANEXO 1.....	28
ANEXO 2.....	30
FICHA DE AVALIAÇÃO.....	32

1 INTRODUÇÃO

Os linfomas são transformações neoplásicas malignas das células linfóides. Eles são subdivididos morfológicamente em duas categorias principais: linfomas não-Hodgkin (LNH) e linfomas de Hodgkin.¹

Os LNH são um grupo heterogêneo de doenças ligadas apenas pela sua origem linfóide e incluem entidades distintas definidas pelas suas características clínicas, histológicas, imunológicas, moleculares e genéticas.² A grande maioria, cerca de 85%, tem sua origem nas células do tipo B – são os linfomas não-Hodgkin do tipo B (LNH-B) - e outra pequena parte nas células T e Natural Killer (NK).³⁻⁵

Em 2005, de um total de 58 milhões de mortes ocorridas no mundo, o câncer foi responsável por 7,6 milhões, o que representou 13% dos óbitos.^{6,7}

Estimativas do Instituto Nacional do Câncer (INCA) apontam que ocorrerão 466.730 novos casos de câncer em 2009 no Brasil.⁸ Em função da carência de registros e dados epidemiológicos sobre a incidência de câncer no Brasil, dados oficiais, especificamente sobre linfomas, não estão disponíveis. Em artigo publicado em 2006, por Hallack Neto *et al*, é citada uma incidência de 55.000 casos/ano de LNH, provocando 26.000 mortes.⁹ Nos Estados Unidos (EUA), estima-se que, em 2008, foram diagnosticados 74.340 casos de linfoma e ocorreram 20.510 mortes pela doença.⁶

De acordo com a *American Cancer Society*, a incidência dos LNH teve um dos maiores aumentos entre todos os grupos de câncer,² quase dobrando nas últimas três décadas. Dados do *National Cancer Institute* mostraram que a incidência desta doença teve um crescimento anual de 3% nas décadas de 1960, 1970 e 1980. O motivo para este crescimento ainda não foi esclarecido. Melhorias no diagnóstico, envelhecimento da população e fatores ambientais desconhecidos podem ser todos considerados relevantes. Análises recentes concluíram que talvez 10% deste aumento tenha ocorrido em função de melhores diagnósticos, mudanças nas classificações dos linfomas ou pela associação entre linfoma e AIDS.^{2, 3, 10-13}

Apesar do aumento da incidência, a sobrevida em cinco anos cresceu de aproximadamente 31% na década de 1960 para 60% no final dos anos 90. Coory & Gill mostraram, em artigo publicado em 2008, que, apesar do crescimento da incidência em 0,9% ao ano, a mortalidade por linfoma caiu em 5,1% a partir do ano 2000 na Austrália.¹³

1.1 Classificação dos LNH

Há muita controvérsia desde as primeiras tentativas de se estabelecer uma classificação para os tipos de linfomas.¹⁴ Nas últimas três décadas, diversos esquemas classificatórios foram empregados.^{15, 16}

A classificação da Organização Mundial de Saúde (OMS) para os tumores dos tecidos linfóides e hematopoiéticos - definida desde 1998,¹⁷ mas publicada em livro apenas em 2001 - utilizou toda a informação disponível na época, por meio de recursos como morfologia, imunofenotipagem, genética e características clínicas, no intuito de definir os diferentes tipos de linfoma. O **Quadro 1** do texto mostra esta classificação para as neoplasias de células linfóides B.^{15, 17-19}

Quadro 1 – Classificação da OMS-2001 para as neoplasias de células linfóides B

Neoplasias de células B precursoras:
– Linfoma/leucemia linfoblástica de precursor B
Neoplasias de células B maduras:
– Leucemia linfocítica crônica/linfoma linfocítico
– Leucemia prolinfocítica B
– Linfoma linfoplasmocítico
– Linfoma da zona marginal esplênica
– Tricoleucemia
– Linfoma da zona marginal extralinfonodal do tecido linfóide associado à mucosa (MALT)
– Linfoma da zona marginal linfonodal
– Linfoma folicular
– Linfoma de células do manto
– Linfoma difuso de grandes células B
– Linfoma de grandes células B mediastinal (tímico)
– Linfoma de grandes células B intravascular
– Linfoma primário de efusões
– Linfoma/leucemia de Burkitt
Neoplasia de células plasmocitárias:
– Mieloma múltiplo
– Plasmocitoma ósseo
– Plasmocitoma extra-ósseo

Os linfomas ainda podem ser agrupados em indolentes, agressivos e altamente agressivos. Os LNH indolentes (ou de baixo-grau) geralmente são associados com uma sobrevida longa, mesmo se permanecerem sem tratamento ou se apresentarem resposta parcial a ele (remissão parcial), no entanto tendem a não ser curáveis por meio dos tratamentos convencionais. Entre os LNH do tipo indolentes estão o linfoma folicular, o linfoma linfocítico, e o linfoma MALT. Já as variações agressivas e altamente agressivas (ou de grau intermediário ou alto-grau) são curáveis, mas rapidamente fatais se não tratadas ou não completamente responsivas à terapia. O LDGCB é o principal representante da classe dos linfomas agressivos. Entre os altamente agressivos estão o Linfoma de Burkitt e o Linfoma/Leucemia linfoblástica de precursor B.^{20, 21}

O LDGCB e o linfoma folicular são os tipos mais comuns de LNH e correspondem a cerca de 30 a 40% e 20 a 30% dos novos casos de LNH, respectivamente. Sendo assim, estes dois tipos de linfoma já são responsáveis por mais de dois terços dos casos de LNH.^{3, 13, 22, 23}

Segundo estatísticas prévias do HU-UFSC, entre 1998 e 2005, 50,72% dos pacientes apresentavam o LDGCB e 15,94% apresentavam o tipo folicular.²⁴

Existem outros subtipos menos freqüentes de LNH e todos eles apresentam história natural distinta e necessitam de tratamento específico.

1.2 Estadiamento clínico e índice prognóstico

O sistema de estadiamento clínico Ann Arbor foi originalmente desenvolvido para os Linfomas de Hodgkin (LH), mas, tradicionalmente, também é utilizado para os LNH. O esquema é baseado no número de sítios linfonodais, doença acima ou abaixo do diafragma, envolvimento extranodal e na presença ou ausência de sintomas sistêmicos, conforme **Quadros 2 e 3**. Ao contrário do LH, que se espalha entre grupos de linfonodos contínuos, o LNH espalha-se de forma imprevisível e a maioria dos pacientes já se apresenta nos estádios III ou IV da doença. Sendo assim, o sistema de estadiamento Ann Arbor torna-se uma ferramenta menos previsível na definição de prognóstico e sobrevida nos LNH.^{2, 25, 26}

Quadro 2 – Sistema de estadiamento Ann Arbor.

Estadio	Extensão da doença
I	Comprometimento de uma única cadeia linfonodal <u>ou</u> um único sítio extranodal.
II	Comprometimento de duas ou mais cadeias linfonodais do mesmo lado do diafragma <u>ou</u> envolvimento localizado de sítio extranodal e de uma ou mais cadeias linfonodais do mesmo lado do diafragma.
III	Comprometimento de cadeias linfonodais dos dois lados do diafragma, o qual ainda pode ser acompanhado de comprometimento extranodal localizado e/ou do baço.
IV	Comprometimento difuso ou disseminado de um ou mais sítios extranodais (como fígado, pulmão, medula óssea e sistema nervoso central) com ou sem linfonomegalia associada.
A ou B	As letras A ou B são adicionadas ao número do estadio para sinalizar, respectivamente, a ausência ou presença de sintomas B.

Quadro 3 – Sintomas B.

Perda inexplicável de mais de 10% do peso corporal total nos seis meses precedentes ao diagnóstico.
Febre inexplicável com temperaturas superiores a 38° C.
Sudorese noturna.

Com o intuito de suprimir esta deficiência, foi desenvolvido o Índice Prognóstico Internacional (IPI), baseado nas informações colhidas entre 2.031 pacientes com linfomas agressivos (grau intermediário). Apesar de, originalmente, ter sido desenvolvido com o objetivo de estratificar este grupo específico de pacientes, o IPI tem se mostrado útil em todos os tipos de LNH e tem sido amplamente utilizado.^{27, 28} O modelo utilizou os seguintes fatores de risco (**Quadro 4**): idade (menor ou maior que 60 anos), níveis de desidrogenase láctica (abaixo ou acima do normal), *Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) performance status* (0 e 1 ou 2 a 4) (**Quadro 5**), estadio (I e II ou III e IV) e envolvimento extranodal (um ou mais sítios, considerando o baço como extranodal).^{2, 29}

Quadro 4 – Fatores de risco utilizados pelo IPI.

Fatores prognósticos: A presença de cada um destes fatores vale um ponto
Idade > 60 anos
<i>Performance status</i> ≥ 2
Desidrogenase láctica (LDH) > normal
Sítios extranodais
Estadio Ann Arbor III ou IV

Quadro 5 – *ECOG Performance status*.

Valor	Descrição
0	Atividade plena, apto a realizar as mesmas atividades desenvolvidas antes da doença.
1	Atividades físicas extenuantes restringidas, mas capaz de desenvolver atividades leves ou de natureza sedentária (ex. serviços domésticos leves, serviço de escritório).
2	Capaz de auto-cuidado, mas incapaz de desenvolver outras atividades. Fora da cama em mais de 50% do tempo em que está acordado.
3	Limitações para o auto-cuidado. Confinado à cama ou cadeira por mais de 50% do tempo em que está acordado.
4	Totalmente incapacitado. Incapaz do auto-cuidado. Totalmente confinado à cama ou cadeira.
5	Morte.

Os fatores de risco definidos pelo IPI puderam apenas ser somados, tendo em vista que cada um deles tem aproximadamente o mesmo poder em prever o desfecho após o tratamento.²⁹ A partir da análise destes fatores, foram estabelecidos quatro grupos de risco, como mostra o **Quadro 6**.

Quadro 6 – Categorias de risco do IPI.

Grupo de risco	Valor do IPI
Baixo	0 ou 1
Intermediário baixo	2
Intermediário alto	3
Alto	4 ou 5

As chances de obter resposta completa ao tratamento e as taxas de sobrevida diferem significativamente entre os grupos de risco.¹ Pacientes com mais de 60 anos apresentaram taxas de remissão completa similares àqueles com menos de 60 anos, no entanto o tempo livre de doença foi mais curto, resultando numa taxa de sobrevida inferior. A análise de pacientes menores de 60 anos (IPI ajustado para a idade) revelou três fatores clínicos que foram associados, de forma independente, à sobrevida: estadió, nível de LDH e *performance status*. Sendo assim, o IPI ajustado para a idade leva em consideração apenas estes três fatores, os quais definem grupos de risco conforme especifica o **Quadro 7**.^{2, 29}

Quadro 7 – Relação do IPI e IPI ajustado para a idade com o desfecho pós-tratamento.

Grupo de risco	Quantidade de fatores de risco	Taxa de resposta completa* (%)	Sobrevida livre de doença em 5 anos (%)	Sobrevida global em 5 anos (%)
IPI†				
Baixo	0 ou 1	87	70	73
Intermediário baixo	2	67	50	51
Intermediário alto	3	55	49	43
Alto	4 ou 5	44	40	26
IPI ajustado para a idade (pacientes ≤ 60 anos) ‡				
Baixo	0	92	86	83
Intermediário baixo	1	78	66	69
Intermediário alto	2	57	53	46
Alto	3	46	58	32

* Resposta completa: ausência de doença por pelo menos um mês após o término do tratamento quimioterápico.

† Quantidade de fatores de risco avaliados (5): idade > 60 anos, LDH elevado, *performance status* 2 a 4, mais de um sítio extranodal, estadió Ann Arbor III ou IV.

‡ Quantidade de fatores de risco avaliados (3): LDH elevado, *performance status* 2 ou 4, estadió Ann Arbor III ou IV.

Mais recentemente, foram descritos outros fatores prognósticos que refletem as características celulares e moleculares dos linfomas. Eles incluem: marcadores de proliferação tumoral, imunofenótipo, expressão da adesão molecular e anormalidades fenotípicas. É possível que estas variáveis biológicas recentemente identificadas venham a substituir características clínicas atualmente utilizadas em modelos de fatores prognósticos futuros.² Algumas destas características já foram incluídas na classificação da OMS 2008.³⁰

1.3 Tratamento

A escolha do tratamento deve considerar muitos fatores, incluindo o tipo de linfoma, a idade, os sintomas, a extensão da doença e a evolução.²

Os LNH geralmente respondem a diversas modalidades de tratamento, as quais incluem radioterapia, quimioterapia, imunoterapia e radioimunoterapia conjugadas. Frequentemente, o tratamento envolve uma combinação destas modalidades. As opções são razoavelmente uniformes na maioria das situações clínicas, porém existem algumas variações no que diz respeito à escolha dos agentes terapêuticos, à duração e à dose para o tratamento dos linfomas.^{1, 2, 31}

A cirurgia é útil apenas em casos selecionados e na maioria das vezes é utilizada para estabelecer o diagnóstico a partir do material de uma biópsia excisional. Tendo em vista que o linfoma é uma doença sistêmica, a ressecção de sítios de doença é utilizada em situações bastante específicas como no LNH de Zona Marginal Esplênica e no tipo MALT gástrico. A cirurgia é particularmente útil nos linfomas do trato gastrointestinal, quando a doença é localizada ou quando há risco de perfuração de órgão.^{1, 5}

A radioterapia também tem um papel limitado no tratamento dos LNH, mas é particularmente útil em doenças localizadas ou como tratamento paliativo.^{1, 31}

A quimioterapia é a modalidade terapêutica mais importante no tratamento dos linfomas, principalmente nos linfomas agressivos como o LDGCB. O uso da terapia monoclonal tornou-se padrão, inclusive no tratamento de linfomas indolentes como o folicular.¹

Quimioterapia em altas doses seguida de transplante de medula óssea também é uma opção terapêutica para os pacientes com LNH sensíveis à quimioterapia e, principalmente, naqueles com histórias de recidivas.^{1, 32-34}

1.4 Mortalidade e sobrevida

A mortalidade e o tempo de sobrevida dos pacientes com LNH variam muito entre os estudos. Em geral, os artigos publicados verificam a sobrevida entre grupos com especificidades distintas, com o intuito de apontar fatores relacionados ao prognóstico, tais como valor de LDH,^{31, 35, 36} extensão da doença,³⁵⁻³⁹ idade ao diagnóstico,^{21, 31, 35-37, 39-43} tipo de linfoma,^{39, 41, 42} opção de tratamento,^{41, 44-46} reposta ao tratamento,^{21, 31, 47} período do diagnóstico^{13, 40, 42} e IPI.³⁵⁻³⁷ O **Quadro 8** mostra as características clínicas, a sobrevida global (SG) e a sobrevida livre de doença (SLD) nos LNH-B.

Quadro 8 – Características clínicas, sobrevida global e sobrevida livre de doença de pacientes com LNH.

Autor, ano	N	Amostra*	Características clínicas e sócio-demográficas†	Relação da sobrevida com as características clínicas‡
Al-Tourah et al, 2008 ⁴¹	600	Linfoma folicular, idade > 15 e < 60 anos	<ul style="list-style-type: none"> • ~ homens e mulheres • Idade mediana 48 anos • ↓ sintomas B • ↓ LDH elevado • ↑ doença disseminada 	<ul style="list-style-type: none"> • ↓ SG quando há transformação para outros tipos de linfoma • Mediana SG 15 anos
Silva Neto et al, 2008 ⁴⁸	40	LNH-B extranodais.	<ul style="list-style-type: none"> • ~ homens e mulheres • Média idade 55,6 anos • ↑ sintomas B • ↓ LDH elevado • ↑ IPI baixo 	<ul style="list-style-type: none"> • ↓ SG em doença disseminada • ↓ LDH normal
Croni-Fenton et al, 2006 ⁴⁰	1257	LNH, > 20 anos	<ul style="list-style-type: none"> • ↑ homens • ↑ idosos (>60 anos) • ↑ doença localizada • ↓ extranodal 	<ul style="list-style-type: none"> • ↓ SG idosos • ↓ SG homens • ↑ SG quimioterapia
Hallack Neto et al, 2006 ^{9, 49}	111	LDGCB, idade entre 13 e 60 anos	<ul style="list-style-type: none"> • ↑ homens • ↑ jovens (média 38 anos) • ↑ sintomas B • ↑ LDH elevado • ↑ doença localizada • ↓ extranodal • ↑ IPI baixo 	<ul style="list-style-type: none"> • ↓ SG e SLD em doença disseminada • ↓ SG e SLD em LDH alto • ↓ SG e SLD em IPI alto • ↓ SG em refratários à quimioterapia • Média SG 73,4 meses⁹ • Média SLD 65,7 meses⁹
Mooler et al, 2006 ²²	1209	LDGCB	<ul style="list-style-type: none"> • Idade mediana 65 anos (↑ idosos) • ↑ doença localizada • ↑ IPI baixo • ↓ LDH elevado 	<ul style="list-style-type: none"> • ↓ SG idosos • ↓ SG IPI alto • ↓ SG doença extranodal • ↓ SG doença disseminada • Mediana SG 38 meses
Swenson et al, 2005 ³⁹	14564	Linfoma folicular	<ul style="list-style-type: none"> • ↑ mulheres • ↑ idosos (mediana 63 anos) • ~ doença disseminada e localizada 	<ul style="list-style-type: none"> • ↓ SG doença avançada • ↓ SG em > 60 anos • ↓ SG em homens • Mediana SG 87 meses
Moller et al, 2004 ³⁸	1209	LDGCB	<ul style="list-style-type: none"> • ↑ homens • ↑ idosos (média 65 anos) • ↑ sintomas B • ↑ doença localizada • ↑ doença nodal primária • ↑ IPI baixo 	<ul style="list-style-type: none"> • SG ~ entre doença nodal e extranodal • ↓ SG em > 60 anos • ↓ SG em LDH elevado • Mediana SG 40 meses
Mooler et al, 2003 ³⁵	233	LDGCB, < 60 anos, localizado	<ul style="list-style-type: none"> • ↑ homens • ↓ LDH elevado • ↓ doença extranodal • ↑ IPI baixo 	<ul style="list-style-type: none"> • ↓ SG LDH elevado • ↓ SG idade > 50 anos • mediana SG 16,5 anos
Andersen et al, 2002 ⁵⁰	105	Linfoma de manto	<ul style="list-style-type: none"> • ↑ homens • Idade mediana 66 anos • ~ sintomas B • ↑ doença disseminada • ↑ nodal 	<ul style="list-style-type: none"> • ↓ SG sintomas B • ↓ SG idosos (> 65 anos) • ↓ SG doença disseminada • Mediana SLD 15 meses • Mediana SG 30 meses

Autor, ano	N	Amostra*	Características clínicas e sócio-demográficas†	Relação da sobrevida com as características clínicas‡
Maartense et al, 2002 ³⁶	214	Linfoma folicular	<ul style="list-style-type: none"> • ↑ mulheres • ↓ LDH elevado • ↑ doença disseminada • ↓ extranodal • ↑ IPI baixo 	<ul style="list-style-type: none"> • ↓ SG em > 70 anos • ↓ SG em homens • ↓ SG em LDH elevado • Mediana SG <60 anos 45 meses • Mediana SG de 60 a 69 anos 18 meses • Mediana SG >70 anos 11 meses
Cecyn et al, 2000 ⁵¹	113	LNH	<ul style="list-style-type: none"> • ↑ homens • ↑ jovens • ↑ sintomas B • ↑ LDH elevado • ↑ doença disseminada • ↑ extranodal 	<ul style="list-style-type: none"> • ↓ SG em sintomas B • ↓ SG em doença disseminada
Cuttner et al, 2000 ³⁷		LNH, >70 anos	<ul style="list-style-type: none"> • ↑ homens • ↑ extranodal • ↑ IPI baixo 	<ul style="list-style-type: none"> • ↓ SG IPI alto
Maartense et al, 2000 ²¹	1167	LNH	<ul style="list-style-type: none"> • ↑ homens • ↑ LDH elevado • ↑ doença disseminada • ↑ sem doença extranodal • ↑ IPI baixo 	<ul style="list-style-type: none"> • SLD ~ entre diferentes grupos etários • ↓ SG em idosos • ↓ SG em LDH elevado • ↓ SG em LDGCB (comparado aos indolentes)
Wood et al, 1999 ⁵²	157	Linfoma folicular	<ul style="list-style-type: none"> • ↑ mulheres • Idade média 57 anos • ↓ sintomas B • ↓ LDH elevado • ↓ extranodal 	<ul style="list-style-type: none"> • ↓ SG LDH elevado • ↓ SG sintomas B • Mediana SG 5,9 anos
Maartense et al, 1998 ⁴³	1168	LNH	<ul style="list-style-type: none"> • ~ homens e mulheres • ↑ LDH normal • ↑ doença disseminada • ↑ doença nodal 	<ul style="list-style-type: none"> • ↓ SG em > 70 anos • SLD é ~ entre > e < de 70 anos • ↓ SG em LDH elevado • ↓ SG em doença disseminada
Rolland-Portal et al, 1997 ⁴²	451	LNH, > 19 anos	<ul style="list-style-type: none"> • ↑ homens • Idosos (>60 anos) 	<ul style="list-style-type: none"> • SG ~ entre homens e mulheres • ↓ SG idosos • ↓ SG moradores rurais

* Métodos de seleção da amostra: tipo de doença e/ou idade.

† Nesta coluna, os símbolos ↓, ↑ e ~ correspondem a, respectivamente, menor prevalência, maior prevalência e prevalência semelhante no estudo em questão.

‡ Nesta coluna os símbolos ↓, ↑ e ~ correspondem a, respectivamente, menor sobrevida, maior sobrevida e sobrevida semelhante entre os grupos comparados.

2 OBJETIVOS

2.1 Objetivo geral

Verificar a sobrevida dos pacientes com o diagnóstico de LNH-B, atendidos no HU-UFSC no período compreendido entre 01 de janeiro de 1998 e 31 de dezembro de 2007.

2.2 Objetivos específicos

Verificar:

1. Prevalência dos subtipos de LNH-B.
2. Número de óbitos pela doença.
3. Características clínicas, sexo e idade destes pacientes.
4. Sobrevida global (SG).
5. Sobrevida livre de doença (SLD).

3 MÉTODOS

3.1 Desenho

Foi realizado um estudo retrospectivo, observacional, descritivo e transversal.

3.2 Local

Este estudo foi realizado no Serviço de Arquivo Médico e Estatístico (SAME) do Hospital Universitário Professor Polydoro Ernani de São Thiago da Universidade Federal de Santa Catarina, em Florianópolis.

3.3 Amostra

Foram selecionados todos os pacientes atendidos no HU-UFSC, que receberam o diagnóstico de LNH-B no período compreendido entre 01 de janeiro de 1998 e 31 de dezembro de 2007 e que não preencherem nenhum dos critérios de exclusão descritos abaixo. Foram elegíveis para participar deste estudo 114 pacientes. Compuseram a amostra final 90 pacientes.

3.3.1 Critérios de exclusão

- Idade menor que 15 anos.
- Acompanhamento médico do linfoma realizado fora do HU-UFSC.
- Prontuários não disponibilizados pelo SAME.
- Prontuários disponibilizados sem todos os volumes.
- Diagnóstico de LNH-B maduras do tipo leucemia linfocítica (LLC), por se tratar de entidade com características prognóstica e terapêutica individualizada.
- Neoplasias de células plasmocitárias.

3.4 Procedimentos

A coleta dos dados foi realizada durante o ano de 2008 pelo Grupo de Estudos Clínicos e Laboratoriais em Hemopatias, do qual a autora é integrante. As informações foram colhidas nos prontuários dos pacientes selecionados, disponibilizados pelo SAME. Algumas informações foram acessadas através do sistema de informática do hospital (principalmente

resultados de exames complementares). Todos os integrantes utilizaram uma ficha padronizada para a coleta de dados (**Anexo 1**).

Os pacientes que receberam o diagnóstico de LNH-B no período anterior a publicação da classificação da OMS para neoplasias linfóides (ano 2001) tiveram os resultados de exames de imuno-histoquímica, imunofenotipagem e anátomo-patológico revistos pela hematologista do hospital para adequação da classificação, utilizando como padronização o CID-O.⁵³

Todos os pacientes que não acessaram os serviços do HU-UFSC por mais de um ano foram considerados como pacientes com perda de seguimento médico. Este grupo de pacientes foi procurado por meio de contato telefônico em março de 2009.

Dez pacientes perderam seguimento médico, destes, seis não possuíam número de telefone no prontuário ou o número estava desatualizado. Assim, dos 10 pacientes sem seguimento, apenas quatro foram contactados.

3.5 Medidas

3.5.1 Classificação de linfomas OMS

Embora já exista uma classificação mais atual da OMS, publicada em 2008³⁰, será utilizada neste trabalho a classificação de 2001, visto que esta era a classificação vigente no período do estudo.¹⁹

3.5.2 Estadiamento clínico Ann Arbor^{2,26}

O estadiamento clínico Ann Arbor foi utilizado para definir o grau de disseminação da doença. Pacientes com estadiamento clínico Ann Arbor I e II foram definidos como pacientes com doença localizada, já os de estadiamento III e IV foram definidos como pacientes com doença disseminada.

3.5.3 Valor de IPI

Os quatro diferentes grupos de risco do IPI, já descritos na introdução, foram agrupados em dois grandes grupos: os de IPI baixo e os de IPI alto. O primeiro consiste no agrupamento dos de baixo risco e risco intermediário baixo. O segundo agrupa os de alto risco e risco intermediário alto.

3.5.4 Resposta ao tratamento⁵⁴

- Resposta completa (RC): definida como a ausência de doença detectável com base em critérios clínicos, radiológicos e histológico, mantida por no mínimo quatro semanas.
- Resposta parcial (RP): definida pela redução de pelo menos 50% do volume tumoral inicial, após o fim da quimioterapia, medida por duas dimensões ao mesmo tempo.
- Sem resposta (SR) ou doença refratária (DR): definida pela redução de menos que 50% do volume tumoral inicial ou ausência completa de resposta ou ainda pela evidência de crescimento tumoral durante dois ciclos terapêuticos seguidos.
- Recidiva: definida pelo reaparecimento da doença segundo critérios clínicos, radiológicos ou histológicos, após a obtenção de uma resposta completa.

3.5.5 Sobrevida global

O tempo de SG foi definido como o período compreendido entre a data do diagnóstico da doença e o óbito. Nos casos em que não ocorreu o óbito, os pacientes tiveram o tempo de SG calculado até o dia 31 de dezembro de 2008.

3.5.6 Sobrevida livre de doença

O tempo de SLD estava condicionado à obtenção de RC à quimioterapia, já que apenas este grupo de pacientes era capaz de permanecer algum tempo sem a doença depois de ter recebido o diagnóstico de linfoma. O tempo de SLD foi definido como o período entre a data do término da quimioterapia até a data de recidiva da doença. Neste cálculo também foi utilizada a data 31 de dezembro de 2008 como o limite de seguimento do estudo.

3.5.7 Definição de faixa etária

Foram considerados jovens os pacientes com idade < 60 anos e idosos aqueles com idade \geq 60 anos.

3.6 Aspectos éticos

O estudo foi avaliado e aprovado pelo Comitê de Ética para Pesquisas com Seres Humanos da UFSC (número 224/2006). Em fevereiro de 2009 foi solicitada e aprovada alteração do projeto, para que fosse possível fazer contato telefônico a fim de obter informações sobre os pacientes que tiveram perda de seguimento médico (**Anexo 2**).

3.7 Análises estatísticas

O programa SPSS (*Statistical Package for Social Sciences*),⁵⁵ versão 10.0 para *Windows*, foi utilizado para a análise estatística. Para a análise descritiva dos dados foram empregadas frequências, porcentagens, médias, medianas e desvios padrão. Para análise de sobrevida foi utilizado o método de Kaplan-Meier.

4 RESULTADOS

4.1 Descrição da amostra

Foram elegíveis para o estudo 114 pacientes. Destes, sete não tiveram seus prontuários disponibilizados pelo SAME, dois foram disponibilizados de maneira incompleta (faltando um ou mais volumes), quatro eram menores de 15 anos, dois tinham o diagnóstico de LLC e nove não fizeram acompanhamento médico no HU.

4.2 Características da amostra

A população jovem (< 60 anos) representou 57,8% da amostra e os homens foram a maioria, correspondendo a 57,8% dos casos. A maior parte da população estudada era proveniente da Grande Florianópolis.

A idade média \pm DP (desvio padrão) ao diagnóstico foi de 53,4 anos \pm 16,7 e a mediana da idade foi de 54,5 anos (15 a 83 anos). A amostra ainda foi agrupada de acordo com a faixa etária, conforme descrito na **Tabela 1**.

Tabela 1 – Faixa etária, sexo e procedência dos pacientes em acompanhamento médico por LNH-B atendidos no HU entre 1998 e 2007.

Característica	N	%
Idade		
15 a 29	6	6,7
30 a 39	18	20,0
40 a 49	15	16,7
50 a 59	13	14,4
60 a 69	17	18,9
≥ 70	21	23,3
Sexo		
Masculino	52	57,8
Feminino	38	42,2
Procedência		
Grande Florianópolis	55	61,1
Vale do Itajaí	8	8,9
Norte Catarinense	7	7,8
Oeste Catarinense	6	6,7
Sul Catarinense	9	10
Serrana	4	4,4
Outros Estados	1	1,1

4.2.1 Características clínicas da amostra

As características clínicas da população em estudo são descritas na **Tabela 2**. A prevalência dos tipos de linfomas é fornecida na **Figura 1**.

Tabela 2 - Características clínicas dos pacientes com LNH-B acompanhados no HU entre 1998 e 2007.

Características	N	%
Presença de sintomas B	51	56,7
LDH elevado	53	58,9
Sítios extranodais (incluindo baço)	68	75,6
SNC acometido	04	4,4
MO acometida	39	43,3
Doença mediastinal	21	23,3
Múltiplas cadeias linfonodais acometidas	35	38,9
Doença de Bulky	29	32,2
Estadiamento clínico Ann Arbor		
I	12	13,3
II	12	13,3
III	15	16,7
IV	51	56,7
IPI		
Baixo	21	23,3
Intermediário Baixo	23	25,6
Intermediário Alto	20	22,2
Alto	26	28,9

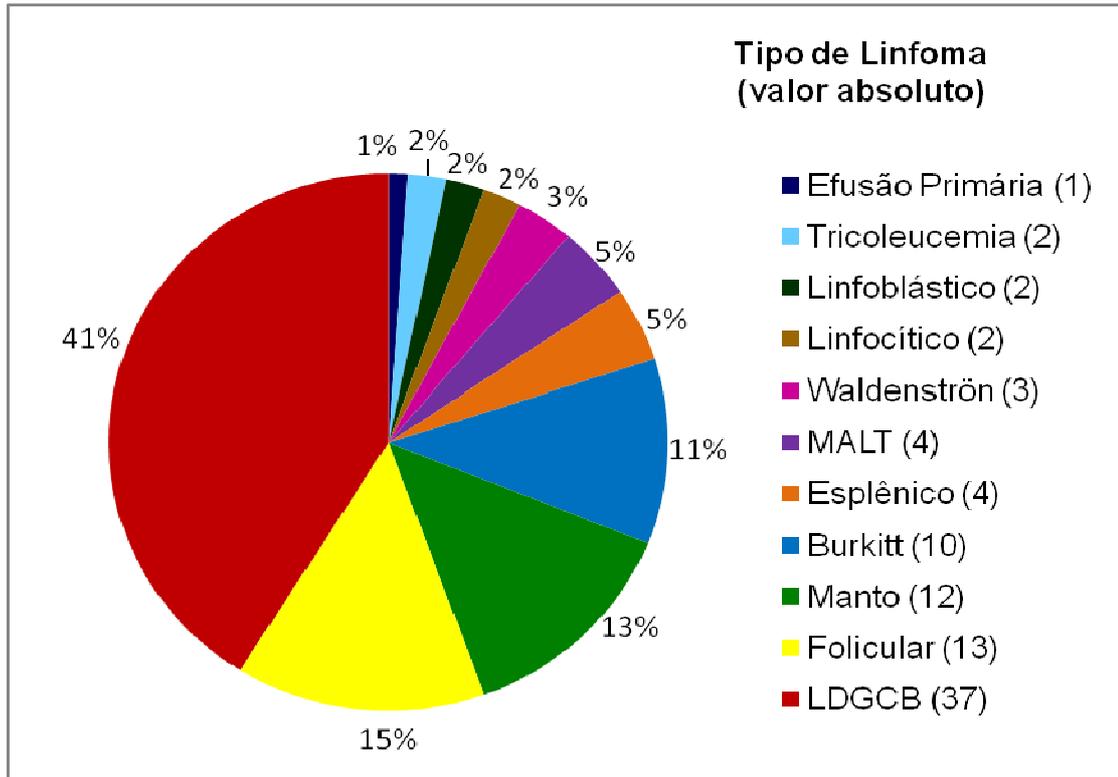


Figura 1 – Prevalência dos tipos de LNH-B dos pacientes em acompanhamento médico no HU entre 1998 e 2007 (classificação da OMS 2001).

4.3 Número de óbitos

Entre as 90 pessoas avaliadas, 46 faleceram, 38 estavam vivas até março de 2009 e em seis casos não foi possível obter esta informação. A relação do número de óbitos por tipo de LNH-B é fornecida na **Figura 2**.

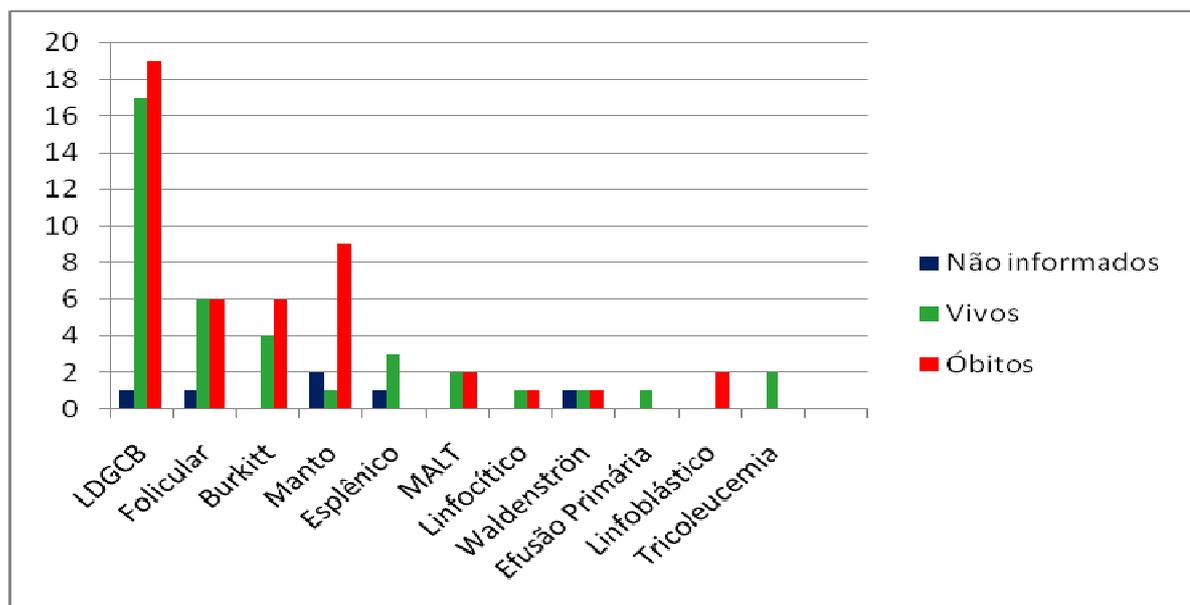


Figura 2 – Número de óbitos por tipo de LNH-B.

4.4 Sobrevida global

A mediana do tempo de sobrevida global de todos os pacientes do estudo foi de 53,70 meses (EP 3,27 e IC 95% 47,30 a 60,10).

Analisando apenas os LDGCB – o mais comum entre os LNH-B da população avaliada – a mediana do tempo de sobrevida global é de 50,43 meses (EP 3,41 e IC95% 43,75 a 57,12).

A mediana de SG calculada excluindo-se os pacientes que obtiveram RC ao tratamento é de 10,20 meses (EP 5,01 e IC 95% 0,38 a 20,02).

A curva de SG é fornecida na **Figura 3**.

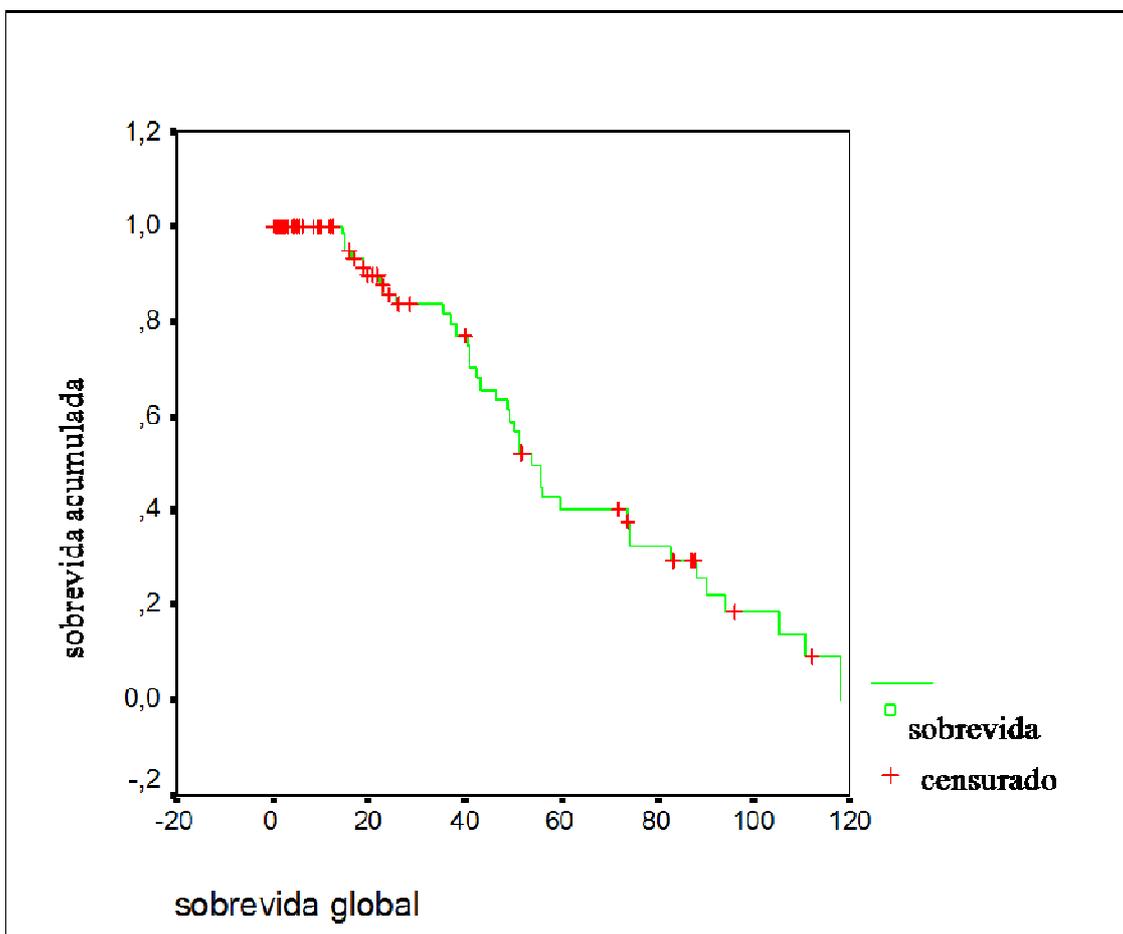


Figura 3 – Curva de SG, em que os censurados referem-se aos óbitos.

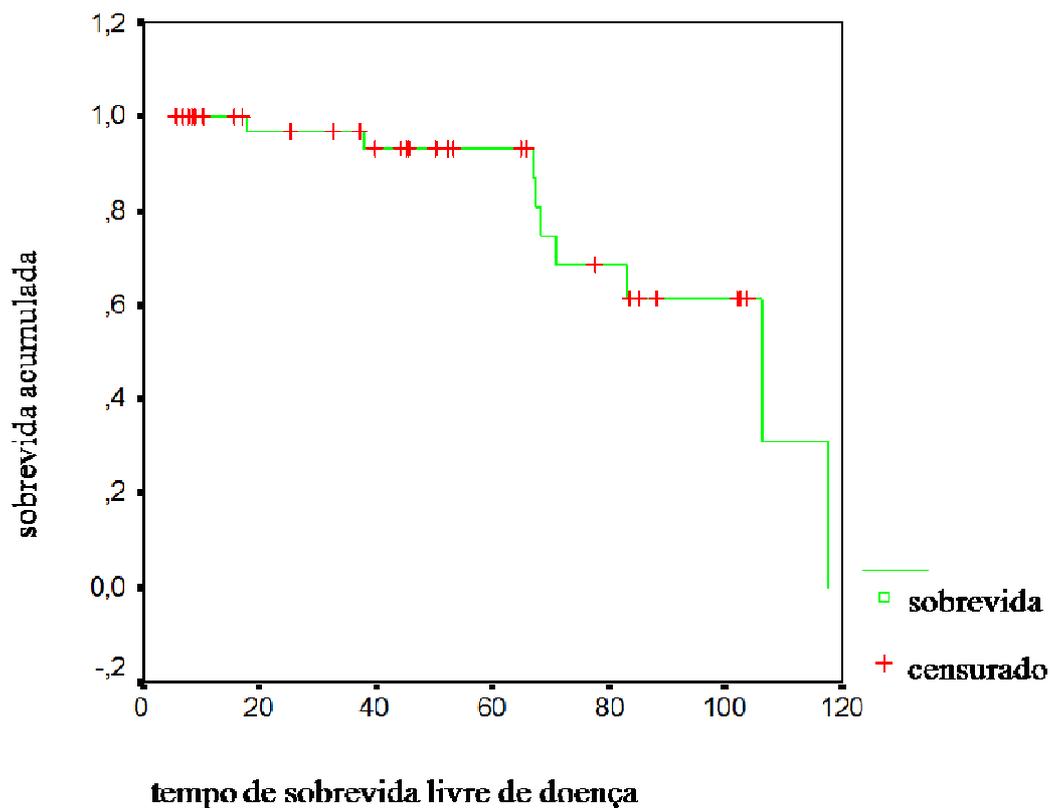
4.5 Resposta à quimioterapia e sobrevida livre de doença

Oitenta pacientes foram submetidos à quimioterapia. A resposta ao tratamento é fornecida na **Tabela 3**.

Tabela 3 – Freqüência de tipo de resposta à quimioterapia.

Tipo de resposta	N (80)	%
Resposta Completa (RC)	39	48,75
Resposta Parcial (RP)	19	23,75
Sem resposta (SR)	14	17,5
Resposta desconhecida	07	8,75
Abandono de tratamento	01	1,25
Total	80	100

Trinta e nove pacientes tiveram RC ao tratamento. A mediana de sobrevida livre de doença deste grupo foi de 106,00 meses (EP 17,04 e IC 95% 72,60 a 139,40). A **Figura 4** mostra a curva de sobrevida livre de doença.

**Figura 4** – Curva de SLD, em que os censurados referem-se às recidivas.

5 DISCUSSÃO

Este trabalho mostrou que a maioria dos pacientes atendidos no HU-UFSC com o diagnóstico de LNH-B foi jovem e do sexo masculino. Outras instituições brasileiras apresentaram trabalhos com as mesmas características de sexo e idade.^{9, 49, 51} A prevalência de homens em todos os tipos de linfoma se mantém ao analisarmos a literatura internacional,^{10, 21, 26, 37, 38, 40, 42, 49-51} a exceção acontece nos linfomas foliculares, os quais são mais comuns nas mulheres.^{36, 39, 52}

O tipo mais prevalente de LNH-B no HU-UFSC continuou a ser o LDGCB, seguido pelo linfoma folicular. Esta prevalência já havia sido descrita por Rodrigues em um trabalho de conclusão de curso do ano de 2006.²⁴ A literatura internacional mostra esta mesma prevalência.^{1, 2, 13, 21, 43, 56, 57}

O maior número de óbitos foi encontrado entre os pacientes com LDGCB (51,35% morreram), porém é importante lembrar que este foi o linfoma mais prevalente, responsável por 37 casos. O segundo lugar em prevalência, o linfoma folicular, tinha apenas 13 casos, com 46,15% de mortes.

Com relação às características clínicas, o presente estudo mostrou que a maioria dos pacientes chegou ao hospital com níveis séricos de LDH elevado, presença de sintomas B, acometimento de pelo menos um sítio extranodal e doença disseminada. Diversos trabalhos mostram a associação destas características clínicas com um pior prognóstico, ou seja, estes fatores são relacionados a uma redução da SG e SLD destas pessoas.^{22, 35, 36, 39, 43, 50, 52} Apenas quatro artigos brasileiros foram encontrados com informações a este respeito. As características clínicas encontradas nestes artigos assemelham-se às encontradas neste trabalho, no que diz respeito à presença de sintomas B^{9, 48, 49, 51} e de LDH elevada.^{9, 49, 51} Além disso, estes estudos também mostraram uma relação entre a presença destas características e a redução na SG e SLD.^{9, 48, 49, 51}

A mediana de SG foi de 53,70 meses, ou seja, mais de quatro anos de vida após o diagnóstico. Quando consideramos apenas o LDGCB, este valor mantém-se bem próximo – 50,43 meses.

A mediana de SLD foi de 106 meses. Isso mostra que metade dos pacientes que obtiveram uma resposta completa à quimioterapia, permaneceu aproximadamente nove anos livre do linfoma.

Chama atenção o fato de o tempo de SLD ter sido maior do que o de SG. Isso deve ter ocorrido em função do número reduzido de pacientes que atingiram RC quando comparados à amostra total. Já é de se esperar que pacientes com RC tenham uma sobrevida maior do que aqueles que não respondem bem ou não recebem tratamento e como a maior parte dos casos não entra no grupo que atingiu RC, torna-se compreensível tal achado deste estudo. Para enfatizar, é importante lembrar que a SG calculada excluindo-se os pacientes que obtiveram RC foi de 10,20 meses.

É importante salientar que este estudo teve como objetivo a verificação do tempo de SG e SLD dos pacientes atendidos no HU-UFSC. O estabelecimento de associações entre características clínicas e sócio-demográficas com o tempo de sobrevida não fazia parte do objetivo inicial. Apesar de instigante, estabelecer tais associações não fazia parte dos objetivos em função da própria amostra disponível e do desenho do estudo. O HU-UFSC, embora seja um hospital de referência para o estado, não é referência estadual em onco-hematologia (o fato de a maioria dos pacientes deste estudo ser proveniente da Grande Florianópolis corrobora esta informação). O serviço de referência do estado em oncologia é o CEPON (Centro de Estudos e Pesquisas Oncológicas), para onde a maioria dos casos de LNH-B é encaminhada, o que faz com que o HU tenha uma amostra relativamente pequena de LNH-B. Também, por este mesmo motivo, a simples comparação dos dados encontrados com os dados disponíveis na literatura deve ser evitada, já que a maioria dos estudos foi realizada com amostras bem representativas, em que as informações eram levantadas em base de dados populacionais, o que reduzia o viés. Outro fator importante, o qual inviabiliza a comparação com a literatura disponível, é o delineamento dos estudos publicados. Nos artigos disponíveis, o tempo de sobrevida é calculado agrupando-se os casos que possuem características semelhantes, para que fatores determinantes de prognóstico possam ser estabelecidos. Desta forma, o tempo de sobrevida de toda a população geralmente não é fornecido.

Este trabalho mostrou que os pacientes que entraram em remissão possuíram uma sobrevida muito maior do que aqueles que não iniciaram a quimioterapia ou que não responderam de forma adequada a ela. A tendência é que os motivos pelos quais alguns pacientes não obtêm remissão completa da doença sejam cada vez mais bem entendidos. Isso acontecerá por meio de classificações e definições progressivamente mais aprimoradas, capazes de considerar características mais específicas de cada tipo de linfoma e de cada tipo de paciente.

6 CONCLUSÃO

1. O tipo mais prevalente de LNH-B é o LDGCB, seguido pelo linfoma folicular.
2. Ocorreram 46 óbitos entre os 90 casos avaliados.
3. Os pacientes avaliados apresentavam nível sérico de LDH elevado, sintomas B, pelo menos um sítio extranodal e doença disseminada. A maioria deles eram homens e jovens (< 60 anos).
4. A mediana de SG foi de 53,70 meses (EP de 3,27 e IC 95% 47,30 a 60,10).
5. A mediana de SLD foi de 106,00 meses (EP de 17,04 e IC 95% 72,60 a 139,40).

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Ansell SM, Armitage J. Non-Hodgkin lymphoma: diagnosis and treatment. *Mayo Clin Proc* 2005;80(8):1087-97.
2. Skarin AT, Dorfman DM. Non-Hodgkin's lymphomas: current classification and management. *CA Cancer J Clin* 1997;47(6):351-72.
3. BCSH guidelines [homepage na Internet] Diagnosis and therapy for Nodal non-Hodgkin's Lymphoma. [Atualizada em 2005] [cited 2009 abril 15]; Available from: <http://www.bcsguidelines.com/publishedHO.asp?tf=Haemato-Oncology&status=a#105>
4. Marcus R, Sweetenhan JW, Williams ME, editores. *Lymphoma: Pathology, Diagnosis and Treatment*. Cambridge: Cambridge University Press; 2007.
5. nccn.org [homepage na Internet] *Clinical Practice Guidelines in Oncology*. 2009 janeiro 27 2009 [cited; Available from: www.nccn.org
6. Group USCSW. *United States Cancer Statistics: 1999-2004 Incidence and Mortality Web-based Report*. [homepage na Internet]. 1999-2004 2007 [cited 2008 setembro 15]; Available from: www.cdc.gov/uscs
7. Jemal A, Siegel R, Ward E, Murray T, Xu J, Smigal C, et al. *Cancer statistics, 2006*. *CA Cancer J Clin* 2006;56(2):106-30.
8. Instituto Nacional do Câncer. gov [homepage na Internet]. [cited 2008 setembro 15]; Available from: www.inca.gov.br
9. Hallack Neto AE, Pereira J, Beitler B, Chamone DAF, Llacer PD, Dulley FL, et al. Results of CHOP chemotherapy for diffuse large B-cell lymphoma. *Brazilian Journal of Medical and Biological Research* 2006;39:1315-1322.
10. Rogers BB. Overview of non-Hodgkin's lymphoma. *Semin Oncol Nurs* 2006;22(2):67-72.
11. Sant M, Aareleid T, Berrino F, Bielska Lasota M, Carli PM, Faivre J, et al. EURO CARE-3: survival of cancer patients diagnosed 1990-94--results and commentary. *Ann Oncol* 2003;14 Suppl 5:v61-118.
12. Coleman MP, Gatta G, Verdecchia A, Esteve J, Sant M, Storm H, et al. EURO CARE-3 summary: cancer survival in Europe at the end of the 20th century. *Ann Oncol* 2003;14 Suppl 5:v128-49.
13. Coory M, Gill D. Decreasing mortality from non-Hodgkin lymphoma in Australia. *Intern Med J* 2008;38(12):921-4.
14. Harris NL, Jaffe ES, Diebold J, Flandrin G, Muller-Hermelink HK, Vardiman J. Lymphoma classification--from controversy to consensus: the R.E.A.L. and WHO Classification of lymphoid neoplasms. *Ann Oncol* 2000;11 Suppl 1:3-10.
15. Paes RAP, Vassallo J, Alves AC, Menezes Y, Siqueira SAC, Aldred VL, et al. Classificação da Organização Mundial de Saúde para as neoplasias dos tecidos hematopoiético e linfóide: proposta de padronização terminológica em língua portuguesa do grupo de hematopatologia da Sociedade Brasileira de Patologia. *Jornal Brasileiro de Patologia e Medicina Laboratorial* 2002;38:237-239.
16. Berard CW, Hutchison RE. The problem of classifying lymphomas: an orderly prescription for progress. *Ann Oncol* 1997;8 Suppl 2:3-9.
17. Jaffe ES, Harris NL, Diebold J, Muller-Hermelink HK. World Health Organization Classification of lymphomas: a work in progress. *Ann Oncol* 1998;9 Suppl 5:S25-30.
18. Pileri SA, Milani M, Fraternali-Orcioni G, Sabattini E. From the R.E.A.L. Classification to the upcoming WHO scheme: a step toward universal categorization of lymphoma entities? *Ann Oncol* 1998;9(6):607-12.
19. Jaffe ES, Harris NL, Stein H, Vardiman JW, editores. *tumours of haematopoietic and lymphoid tissues*. Lyon: IARC Press; 2001.

20. Hernandez J, Krueger JE, Glatstein E. Classification of Non-Hodgkin's Lymphoma: A Proposal. *Oncologist* 1997;2(4):235-244.
21. Maartense E, Kluin-Nelemans HC, le Cessie S, Kluin PM, Snijder S, Noordijk EM. Different age limits for elderly patients with indolent and aggressive non-hodgkin lymphoma and the role of relative survival with increasing age. *Cancer* 2000;89(12):2667-76.
22. Moller MB, Pedersen NT, Christensen BE. Conditional survival of patients with diffuse large B-cell lymphoma. *Cancer* 2006;106(10):2165-70.
23. A clinical evaluation of the International Lymphoma Study Group classification of non-Hodgkin's lymphoma. The Non-Hodgkin's Lymphoma Classification Project. *Blood* 1997;89(11):3909-18.
24. Rodrigues M. Análise de 69 casos de linfoma não-Hodgkin de células B no Hospital Universitário de Florianópolis entre 1998 e 2005 [Trabalho de Conclusão de Curso]. Florianópolis: Universidade Federal de Santa Catarina; 2007.
25. Carbone PP, Kaplan HS, Musshoff K, Smithers DW, Tubiana M. Report of the Committee on Hodgkin's Disease Staging Classification. *Cancer Res* 1971;31(11):1860-1.
26. Hallack Neto AE, Pereira J, Saboya R, Beitler B, Pracchia LF, Dulley FL, et al. Estratificação de risco em linfoma difuso de grandes células B. *Revista Brasileira de Hematologia e Hemoterapia* 2006;28:296-300.
27. Hermans J, Krol AD, van Groningen K, Kluin PM, Kluin-Nelemans JC, Kramer MH, et al. International Prognostic Index for aggressive non-Hodgkin's lymphoma is valid for all malignancy grades. *Blood* 1995;86(4):1460-3.
28. Foussard C, Desablens B, Sensebe L, Francois S, Milpied N, Deconinck E, et al. Is the International Prognostic Index for aggressive lymphomas useful for low-grade lymphoma patients? Applicability to stage III-IV patients. The GOELAMS Group, France. *Ann Oncol* 1997;8 Suppl 1:49-52.
29. Armitage JO. Staging non-Hodgkin lymphoma. *CA Cancer J Clin* 2005;55(6):368-76.
30. Swerdlow SH, Campo E, Harris NL, Jaffe ES, Pileri SA, Stein H, et al. WHO classification of tumours of haematopoietic and lymphoid tissues. 4^a edição ed. Lyon: IARC; 2008.
31. Yamashita H, Izutsu K, Nakamura N, Shiraiishi K, Chiba S, Kurokawa M, et al. Treatment results of chemoradiation therapy for localized aggressive lymphomas: A retrospective 20-year study. *Ann Hematol* 2006;85(8):523-9.
32. Philip T, Guglielmi C, Hagenbeek A, Somers R, Van der Lelie H, Bron D, et al. Autologous bone marrow transplantation as compared with salvage chemotherapy in relapses of chemotherapy-sensitive non-Hodgkin's lymphoma. *N Engl J Med* 1995;333(23):1540-5.
33. Pettengell R. Autologous stem cell transplantation in follicular non-Hodgkin's lymphoma. *Bone Marrow Transplant* 2002;29 Suppl 1:S1-4.
34. Coffey J, Hodgson DC, Gospodarowicz MK. Therapy of non-Hodgkin's lymphoma. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2003;30 Suppl 1:S28-36.
35. Moller MB, Christensen BE, Pedersen NT. Prognosis of localized diffuse large B-cell lymphoma in younger patients. *Cancer* 2003;98(3):516-21.
36. Maartense E, Le Cessie S, Kluin-Nelemans HC, Kluin PM, Snijder S, Wijermans PW, et al. Age-related differences among patients with follicular lymphoma and the importance of prognostic scoring systems: analysis from a population-based non-Hodgkin's lymphoma registry. *Ann Oncol* 2002;13(8):1275-84.
37. Cuttner J, Wallenstein S, Troy K. Non-Hodgkin's lymphoma in patients 70 years of age or older: factors associated with survival. *Leuk Res* 2002;26(5):447-50.
38. Moller MB, Pedersen NT, Christensen BE. Diffuse large B-cell lymphoma: clinical implications of extranodal versus nodal presentation--a population-based study of 1575 cases. *Br J Haematol* 2004;124(2):151-9.
39. Swenson WT, Wooldridge JE, Lynch CF, Forman-Hoffman VL, Chrischilles E, Link BK. Improved survival of follicular lymphoma patients in the United States. *J Clin Oncol* 2005;23(22):5019-26.
40. Cronin-Fenton DP, Sharp L, Deady S, Comber H. Treatment and survival for non-Hodgkin's lymphoma: influence of histological subtype, age, and other factors in a population-based study (1999-2001). *Eur J Cancer* 2006;42(16):2786-93.

41. Al-Tourah AJ, Gill KK, Chhanabhai M, Hoskins PJ, Klasa RJ, Savage KJ, et al. Population-based analysis of incidence and outcome of transformed non-Hodgkin's lymphoma. *J Clin Oncol* 2008;26(32):5165-9.
42. Rolland-Portal I, Tazi MA, Milan C, Couillaud C, Carli PM. Non-Hodgkin's lymphoma: time trends for incidence and survival in Cote-d'Or, France. *Int J Epidemiol* 1997;26(5):945-52.
43. Maartense E, Hermans J, Kluin-Nelemans JC, Kluin PM, Van Deijk WA, Snijder S, et al. Elderly patients with non-Hodgkin's lymphoma: population-based results in The Netherlands. *Ann Oncol* 1998;9(11):1219-27.
44. Nagai H, Yano T, Watanabe T, Uike N, Okamura S, Hanada S, et al. Remission induction therapy containing rituximab markedly improved the outcome of untreated mature B cell lymphoma. *Br J Haematol* 2008;143(5):672-80.
45. Messori A, Vaiani M, Trippoli S, Rigacci L, Jerkeman M, Longo G. Survival in patients with intermediate or high grade non-Hodgkin's lymphoma: meta-analysis of randomized studies comparing third generation regimens with CHOP. *Br J Cancer* 2001;84(3):303-7.
46. Haioun C, Lepage E, Gisselbrecht C, Salles G, Coiffier B, Brice P, et al. Survival benefit of high-dose therapy in poor-risk aggressive non-Hodgkin's lymphoma: final analysis of the prospective LNH87-2 protocol--a groupe d'Etude des lymphomes de l'Adulte study. *J Clin Oncol* 2000;18(16):3025-30.
47. Bouabdallah R, Stoppa AM, Coso D, Bardou VJ, Blaise D, Chabannon C, et al. Clinical outcome after front-line intensive sequential chemotherapy (ISC) in patients with aggressive non-Hodgkin's lymphoma and high-risk international prognostic index (IPI 3): final analysis of survival in two consecutive ISC trials. *Ann Oncol* 2001;12(4):513-7.
48. Silva Neto MM, Jalil EM, Araújo IBO. Linfomas não-Hodgkin extranodais em Salvador-Bahia: aspectos clínicos e classificação histopatológica segundo a OMS-2001. *Revista Brasileira de Hematologia e Hemoterapia* 2008;30:36-40.
49. Hallack Neto AE, Pereira J, Dorlhiac-Llacer P, Beitler B, Chamone DAF. Aplicação do índice prognóstico internacional em pacientes com linfoma difuso de grandes células B em uma instituição brasileira. *Revista Brasileira de Hematologia e Hemoterapia* 2005;27:27-30.
50. Andersen NS, Jensen MK, de Nully Brown P, Geisler CH. A Danish population-based analysis of 105 mantle cell lymphoma patients: incidences, clinical features, response, survival and prognostic factors. *Eur J Cancer* 2002;38(3):401-8.
51. Cecyn KZ, Oliveira JS, Alves AC, Silva MR, Kerbauy J. Prognostic factors in non-Hodgkin lymphomas. *Sao Paulo Med J* 2000;118(1):7-12.
52. Wood LA, Coupland RW, North SA, Palmer MC. Outcome of advanced stage low grade follicular lymphomas in a population-based retrospective cohort. *Cancer* 1999;85(6):1361-8.
53. Classificação internacional de doenças para oncologia. 3^a ed. São Paulo: edusp; 2005.
54. Cheson BD, Horning SJ, Coiffier B, Shipp MA, Fisher RI, Connors JM, et al. Report of an international workshop to standardize response criteria for non-Hodgkin's lymphomas. NCI Sponsored International Working Group. *J Clin Oncol* 1999;17(4):1244.
55. Norusis M. Statistical Package for Social Sciences. In. 10.0 ed. Chicago; 2000.
56. Coiffier B. Rituximab in combination with CHOP improves survival in elderly patients with aggressive non-Hodgkin's lymphoma. *Semin Oncol* 2002;29(2 Suppl 6):18-22.
57. Morton LM, Wang SS, Devesa SS, Hartge P, Weisenburger DD, Linet MS. Lymphoma incidence patterns by WHO subtype in the United States, 1992-2001. *Blood* 2006;107(1):265-76.

NORMAS ADOTADAS

Este trabalho foi realizado seguindo a normatização para trabalhos de conclusão do Curso de Graduação em Medicina, aprovada em reunião do Colegiado do Curso de Graduação em Medicina da Universidade Federal de Santa Catarina, em 27 de novembro de 2005.

ANEXO 1

FICHA DE COLETA DE DADOS

HOSPITAL UNIVERSITÁRIO – UFSC – SERVIÇO DE ONCOHEMATOLOGIA

Nome: Registro:

Nunca fez tratamento para doença oncohematológica no HU: () – neste caso é excluído

Excluído por outro motivo () causa:

Table with 4 rows and 4 columns: Idade, Sexo, Procedência, Data preenchimento; Peso, Altura, SC, G. Instrução, Recidiva, Data diagnóstico atual; Data de nascimento, Natural de, Raça.

Profissão: () Agricultor () Cabeleireiro () Eletricista () Outra

Data da última consulta: Data do primeiro diagnóstico: IPI:

PRIMEIRO DIAGNÓSTICO:

DIAGNÓSTICO: CID-10: Morfológico:

Estadio: () IA () IB () IIA () IIB () IIIA () IIIB () IVA () IVB Data início dos sintomas:

LDH elevado: não sim Sítio extranodal: não sim

Sintomas B: () Não () Febre inexplicada > 38° C () Sudorese noturna () Perda de peso > 10%

Envolvimento de: SNC: não sim medula óssea: não sim Esplenomegalia não sim Hepatomegalia: não sim

Doença mediastinal: não sim Doença Bulky: não sim Local:

Gânglios palpáveis: não sim Cervical anterior E/D:.....cm Cervical posterior E/D:.....cm Axilar E/D:.....cm Inguinal E/D:.....cm

Resposta ao tratamento:

Terapêutica de primeira linha: () Resposta completa () Resposta parcial () Sem resposta Data:

Data início: Data término: Protocolo:

Terapêutica de segunda linha (qdo sem EC à de primeira linha): () Resposta completa () Resposta parcial () Sem resposta

Data início: Data término: Protocolo:

Desistiu do tratamento: não sim Data: Óbito: não sim Data:

PRIMEIRA RECIDIVA:

DIAGNÓSTICO: CID-10: Morfológico:

Estadio: () IA () IB () IIA () IIB () IIIA () IIIB () IVA () IVB Data início dos sintomas:

LDH elevado: não sim Sítio extranodal: não sim

Sintomas B: () Não () Febre inexplicada > 38° C () Sudorese noturna () Perda de peso > 10%

Envolvimento de: SNC: não sim medula óssea: não sim Esplenomegalia não sim Hepatomegalia: não sim

Doença mediastinal: não sim Doença Bulky: não sim Local:

Gânglios palpáveis: não sim Cervical anterior E/D:.....cm Cervical post E/D:.....cm Axilar E/D:.....cm Inguinal E/D:.....cm

Resposta ao tratamento:

Terapêutica de primeira linha: () Resposta completa () Resposta parcial () Sem resposta Data:

Data início: Data término: Protocolo:

Terapêutica de segunda linha (qdo sem RC à de primeira linha): () Resposta completa () Resposta parcial () Sem resposta

Data início: Data término: Protocolo:

Desistiu do tratamento: não sim Data: Óbito: não sim Data:

EXAMES COMPLEMENTARES:

Imunofenotipagem (marcadores positivos):

CD1a / CD3c / CD3s / CD4 / CD5 / CD7 / CD8 / CD9 / CD10 / CD11c / CD13 / CD14 / CD15 / CD16 / CD19 / CD20 / CD22 / CD23 / CD24 / CD25 / CD30 / CD33 / CD34 / CD38 / CD41 / CD43 / CD45 / CD59 / CD63 / CD65 / CD79a / CD79b / CD103 / CD138 / FMC7 / IgMc / IgMs / Bcl2 / Bcl6 / HLA-Dr / Tdt / Kappa / Lambda / Outros marcadores positivos..... Marcadores negativos:

Conclusão:

Imunohistoquímica:

MIELOGRAMA:

ANATOMO PATOLÓGICO: (Material:.....)

CITOGENÉTICA:

TC DE TÓRAX:

TC DE ABDOMEN:

TC DE PESCOÇO:

Resposta ao tratamento nas outras recidivas:

Recidiva nº: Resposta completa não sim Resposta parcial não sim Sem resposta não sim Data:

Mudança terapêutica: Data: Protocolo:

Recidiva nº: Resposta completa não sim Resposta parcial não sim Sem resposta não sim Data:

Mudança terapêutica: Data: Protocolo:

Morte: Data: Causa:

Nome do autor do preenchimento da ficha:

ANEXO 2

PARECER DO COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISAS COM SERES HUMANOS

FICHA DE AVALIAÇÃO

A avaliação dos trabalhos de conclusão do Curso de Graduação em Medicina obedecerá aos seguintes critérios:

1º. Análise quanto à forma (O TCC deve ser elaborado pelas Normas do Colegiado do Curso de Graduação em Medicina da Universidade Federal de Santa Catarina);

2º. Quanto ao conteúdo;

3º. Apresentação oral;

4º. Material didático utilizado na apresentação;

5º. Tempo de apresentação:

- 15 minutos para o aluno;
- 05 minutos para cada membro da Banca;
- 05 minutos para réplica

DEPARTAMENTO DE: _____

ALUNO: _____

PROFESSOR: _____

NOTA

1. FORMA

2. CONTEÚDO

3. APRESENTAÇÃO ORAL

4. MATERIAL DIDÁTICO UTILIZADO

MÉDIA: _____ (_____)

Assinatura: _____