



FACULDADE DE MEDICINA
CENTRO DE PÓS-GRADUAÇÃO

Av. Prof. Alfredo Balena 190 - sala 533
Belo Horizonte - MG - CEP 30130-100
Fone: (031) 34409-9641 FAX: (31) 3409-9640
E-mail: posgrad@medicina.ufmg.br



ATA DE DEFESA DE TESE DE DOUTORADO de **KEYLA CHRISTY CHRISTINE MENDES SAMPAIO CUNHA**, nº de registro 2004209920. Às quatorze horas do dia **vinte oito do mês de setembro de 2009** reuniu-se na Faculdade de Medicina da UFMG a Comissão Examinadora de tese indicada pelo Colegiado do Curso para julgar, em exame final, o trabalho intitulado: **"FATORES PROGNÓSTICOS DO LINFOMA NÃO - HODGKIN EM CRIANÇAS E ADOLESCENTES."** requisito final para a obtenção do Grau de Doutora em Saúde da Criança e do Adolescente, pelo Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde – Área de Concentração em Saúde da Criança e do Adolescente. Abrindo a sessão, o Presidente da Comissão, Prof. Marcos Borato Viana, após dar a conhecer aos presentes o teor das Normas Regulamentares do Trabalho final passou a palavra à candidata para apresentação de seu trabalho. Seguiu-se a arguição pelos examinadores com a respectiva defesa da candidata. Logo após, a Comissão se reuniu sem a presença da candidata e do público para julgamento e expedição do resultado definitivo. Foram atribuídas as seguintes indicações:

Prof. Marcos Borato Viana/Orientador	Instituição: UFMG	Indicação: <u>Aprovado</u>
Profa. Maria Christina Lopes Oliveira Araújo/Co-orientadora	Instituição: UFMG	Indicação: <u>Aprovado</u>
Profa. Regina Lunardi Rocha	Instituição: UFMG	Indicação: <u>Aprovado</u>
Profa. Rosangela Carrusca Alvim	Instituição: UFMG	Indicação: <u>Aprovado</u>
Prof. Luiz Gonzaga Tone	Instituição: USP	Indicação: <u>Aprovado</u>
Profa. Claudete Esteves Nogueira Pinto Klumb	Instituição: INCA	Indicação: <u>Aprovado</u>

Pelas indicações, a candidata foi considerada Aprovada.
O resultado final foi comunicado publicamente à candidata pelo presidente da comissão. Nada mais havendo a tratar o presidente encerrou a reunião e lavrou a presente ATA que será assinada por todos os membros participantes da comissão examinadora. Belo Horizonte, vinte e oito de setembro de dois mil e nove.

Prof. Marcos Borato Viana/Orientador [Assinatura]

Profa. Maria Christina Lopes Araújo/Coorientadora [Assinatura]

Profa. Regina Lunardi Rocha [Assinatura]

Profa. Rosangela Carrusca Alvim [Assinatura]

Prof. Luiz Gonzaga Tone [Assinatura]

Profa. Claudete Esteves Nogueira Pinto Klumb [Assinatura]

Prof. Joel Alves Lamounier/Coordenador [Assinatura]

PROF. JOEL ALVES LAMOUNIER

Coordenador do Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde
Área de Concentração em Saúde da Criança e do Adolescente
Faculdade de Medicina/UFMG

Obs.: Este documento não terá validade sem a assinatura do Coordenador do Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde, Área de Concentração em Saúde da Criança e do Adolescente, Faculdade de Medicina/UFMG.



**FACULDADE DE MEDICINA
CENTRO DE PÓS-GRADUAÇÃO**

Av. Prof. Alfredo Balena 190 / sala 533
Belo Horizonte - MG - CEP 30.130-100
Fone: (031) 3409.9641 FAX: (31) 3409 9640
cpg@medicina.ufmg.br

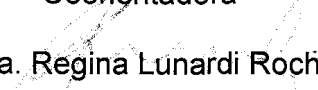


D E C L A R A Ç Ã O

A Comissão Examinadora abaixo assinada, composta pelos Professores Doutores: Marcos Borato Viana, Maria Christina Lopes Oliveira Araújo, Regina Lunardi Rocha, Rosangela Carrusca Alvim, Luiz Gonzaga Tone, Claudete Esteves Nogueira Pinto Klumb, aprovou a defesa de tese intitulada: **“FATORES PROGNÓSTICOS DO LINFOMA NÃO - HODGKIN EM CRIANÇAS E ADOLESCENTES.”** apresentada pela doutoranda **KEYLA CHRISTY CHRISTINE MENDES SAMPAIO CUNHA** para obtenção do título de Doutora em Saúde da Criança e do Adolescente, pelo Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde – Área de Concentração em Saúde da Criança e do Adolescente da Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Minas Gerais, realizada em 28 de setembro de 2009.


Prof. Marcos Borato Viana
Orientador


Profa. Maria Christina Lopes Oliveira Araújo
Coorientadora


Profa. Regina Lunardi Rocha


Profa. Rosangela Carrusca Alvim


Prof. Luiz Gonzaga Tone


Profa. Claudete Esteves Nogueira Pinto

Keyla Christy Christine Mendes Sampaio Cunha

**FATORES PROGNÓSTICOS DO LINFOMA NÃO-
HODGKIN EM CRIANÇAS E ADOLESCENTES**

Belo Horizonte

Faculdade de Medicina da UFMG

2009

Keyla Christy Christine Mendes Sampaio Cunha

FATORES PROGNÓSTICOS DO LINFOMA NÃO-HODGKIN EM CRIANÇAS E ADOLESCENTES

Tese apresentada ao curso de Pós-Graduação em Ciências da Saúde da Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Minas Gerais, como requisito parcial para a obtenção do grau de Doutor.

Área de concentração: Saúde da Criança e do Adolescente

Orientador: Dr. Marcos Borato Viana,

Professor Titular do Departamento de Pediatria da Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Minas Gerais

Co-orientadora: Dra. Maria Christina Lopes Oliveira Araújo,

Professora Associada do Departamento de Pediatria da Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Minas Gerais

Belo Horizonte

Faculdade de Medicina da UFMG

2009

C972f Cunha, Keyla Christy Christine Mendes Sampaio.
Fatores prognósticos do Linfoma não-Hodgkin em crianças e adolescentes [manuscrito]. / Keyla Christy Christine Mendes Sampaio Cunha. - - Belo Horizonte: 2009.
215f.
Orientador: Marcos Borato Viana.
Co-Orientadora: Maria Christina Lopes Oliveira Araújo.
Área de concentração: Saúde da Criança e do Adolescente.
Tese (doutorado): Universidade Federal de Minas Gerais, Faculdade de Medicina.

1. Linfoma não Hodgkin/classificação. 2. Linfoma não Hodgkin/diagnóstico. 3. Linfoma não Hodgkin/terapia. 4. Prognóstico. 5. Dissertações Acadêmicas. I. Viana, Marcos Borato. II. Araújo, Maria Christina Lopes Oliveira. III. Universidade Federal de Minas Gerais, Faculdade de Medicina. IV. Título.

NLM: WS 300

UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS

FACULDADE DE MEDICINA

Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde Área de Concentração em Saúde da Criança e do Adolescente

Reitor: Prof. Ronaldo Tadêu Pena

Vice-Reitora: Prof^a. Heloisa Maria Murgel Starling

Pró-Reitora de Pós-Graduação: Prof^a. Elizabeth Ribeiro da Silva

Pró-Reitor de Pesquisa: Prof. Carlos Alberto Pereira Tavares

Diretor da Faculdade de Medicina: Prof. Francisco José Penna

Vice-Diretor da Faculdade de Medicina: Prof. Tarcizo Afonso Nunes

Coordenador do Centro de Pós-Graduação: Prof. Carlos Faria Santos Amaral

Subcoordenador do Centro de Pós-Graduação: João Lúcio dos Santos Jr.

Chefe do Departamento de Pediatria: Prof^a. Maria Aparecida Martins

Coordenador do Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde – Área de Concentração em Saúde da Criança e do Adolescente: Prof. Joel Alves Lamounier

Subcoordenadora do Programa de Pós-Graduação em Medicina - Área de Concentração em Pediatria: Prof^a. Ana Cristina Simões e Silva

Colegiado do Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde – Área de Concentração em Saúde da Criança e do Adolescente:

i) Prof^a. Ivani Novato Silva

Prof. Jorge Andrade Pinto

Prof^a. Lúcia Maria Horta Figueiredo Goulart

Prof^a. Maria Cândida Ferrarez Bouzada Viana

Prof. Marco Antônio Duarte

Prof^a. Regina Lunardi Rocha

Gustavo Sena Sousa (Repr. Discente)

Belo Horizonte
SETEMBRO/2009

Para Alice,

que completa meus momentos felizes.

AGRADECIMENTOS

Ao professor Marcos Borato Viana pela paciência, dedicação e incentivo desde os meus primeiros passos na Pediatria e Hematologia até à orientação desta pesquisa.

À professora Maria Christina Lopes Oliveira por ser um exemplo de profissionalismo, dedicação e incentivo à pesquisa. Obrigada pela amizade e por tantas vezes ter-me “carregado no colo”.

À professora Lúcia Porto Fonseca de Castro pela revisão citohistológica das lâminas e realização das imunohistoquímicas deste trabalho com tanto entusiasmo e competência.

Foram muitas as pessoas que colaboraram na execução deste trabalho, especialmente:

às doutoras Rachel Aparecida Ferreira Fernandes e Cybele de Andrade Paes pela amizade e estímulo constante;

aos colegas Márcio Antônio Portugal Santana e Cláudia Ribeiro de Andrade pela cobertura às minhas atividades acadêmicas;

a todos os colegas do Serviço de Hematologia do Hospital das Clínicas da UFMG que de alguma forma participaram desta pesquisa;

aos funcionários do laboratório de Anatomia Patológica, em especial à Maria de Lourdes Gomes Evangelista pela ajuda na preparação das lâminas e realização da imunohistoquímica.

aos funcionários do Serviço de Arquivo Médico do Hospital das Clínicas, em especial à Maria Helena dos Reis Pimenta pelo auxílio no levantamento dos prontuários.

a todas as crianças e familiares que compõem esta casuística, esperando que este estudo contribua para entendermos melhor a sua doença e buscarmos uma maior probabilidade de cura;

a todas as crianças e familiares que compõem esta casuística, esperando que este estudo contribua para entendermos melhor a sua doença e buscarmos uma maior probabilidade de cura;

a minha mãe, Fernando e Lauro, jóias preciosas de minha vida;

a todos os meus familiares e amigos que sempre me incentivaram;

a Deus, que chama à existência as coisas que não existem (Romanos 4:17).

RESUMO

A população deste estudo prospectivo/retrospectivo foi constituída de 98 crianças com diagnóstico de linfoma não-Hodgkin, diagnosticadas no Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Minas Gerais no período de 1981 a 2006 (26 anos). Fatores prognósticos com possível influência na sobrevida foram analisados. Foi também avaliada a contribuição da imuno-histoquímica na precisão do diagnóstico histológico. A maioria dos pacientes pertencia ao gênero masculino (relação masculino/ feminino igual a 2,3). A idade mediana dos pacientes ao diagnóstico foi de 70 meses (variação de 8,4 a 189,5 meses). Para caracterizar a desnutrição, adotou-se o ponto de corte de $Z = -2$ (dois desvios-padrão abaixo da mediana da população de referência da OMS). Em relação ao peso para a idade, 20,2% eram desnutridos e, em relação à estatura para a idade, 8,2%. A apresentação tumoral abdominal foi a mais frequente (49%). Foi utilizada a classificação histológica da Organização Mundial da Saúde e o sistema de estadiamento do St. Jude Children's Research Hospital. O tipo histológico mais freqüente foi o linfoma de Burkitt (52%) e a maioria dos pacientes tinha estadio avançado (70,2%). O tempo de seguimento variou de 0,1 ano a 26,3 anos (mediana de 6,1 anos), para aqueles que não evoluíram para o óbito. A taxa de remissão clínica foi de 83,7%. A probabilidade estimada da sobrevida global e da sobrevida livre de eventos aos cinco anos foi de $73\% \pm 4,4\%$ e de $72\% \pm 4,7\%$ ($n = 95$). Os óbitos durante a indução, causados por infecções e distúrbios metabólicos e hemorragia, foram os mais frequentes ($n=14$). As recidivas ocorreram em cinco crianças, todas localizadas no sistema nervoso central, sendo que uma concomitantemente na medula óssea. Até 1987, o tratamento adotado foi o protocolo LSA2L2 modificado ($n=20$). A partir de 1987 foram adotados os protocolos de tratamento baseado nos estudos do grupo alemão BFM. Na análise univariada dos fatores desfavoráveis de prognóstico para a sobrevida, foram significativas as variáveis: dosagens elevadas de ácido úrico e de ureia ao diagnóstico ($p < 0,001$ e $0,03$ respectivamente), estadiamento avançado ($p = 0,014$) e o método para obtenção do espécime histológico (ressecção parcial *versus* total; $p = 0,03$). Não foi observada nenhuma influência prognóstica significativa das variáveis gênero, idade, estado nutricional, tipo histológico, dosagem sérica de LDH, tratamento empregado e resposta ao tratamento. O aperfeiçoamento do diagnóstico com a imuno-histoquímica completa não se associou significativamente com uma melhor sobrevida.

ABSTRACT

This prospective/retrospective study comprises 98 children with non-Hodgkin's lymphoma diagnosed between 1981 and 2006 (26 years) at the Hospital das Clínicas, Federal University of Minas Gerais. Prognostic factors for surviving the disease were analyzed. The immunohistochemistry contribution to increase the accuracy of the diagnosis was also evaluated. The majority of patients were males (male/female ratio 2.3). The median age at diagnosis was 70 months (range 8.4 to 189.5 months). Malnutrition was defined as a Z score ≤ -2 (2 standard deviation below the median for the reference WHO population). Taking into consideration the weight-for-age Z score, 20.2% of children were considered malnourished; for the height-for-age Z score the frequency was 8.2%. An abdominal mass was the commonest form of presentation (49%). WHO histologic classification and the staging devised by St. Jude Children's Research Hospital was used throughout. Burkitt's lymphoma was the most frequent histologic type (52%) and the majority of patients presented as advanced stage at diagnosis (70.2%). Follow up varied from 0.1 to 26.3 years (median 6.1y) for those who did not die. Complete clinical remission rate was 83.7%. The estimated probabilities of overall survival and event free survival at 5 years were 73% (SE 4.4%) and 72% (SE 4.7%), respectively. Death during induction (n = 14) were due to infections and severe metabolic disturbances. Relapses occurred in 5 patients, all localized to central nervous system (4 isolated and one combined with marrow relapse). Up to 1987 modified Sloan-Kettering LSA2L2 protocol was adopted for treatment (n = 20). From 1987 onwards BFM-based protocols were employed. In univariate analysis significant prognostic factors for dying were increased levels of serum uric acid and urea at diagnosis ($P < 0.001$ and $P = 0.03$, respectively), advanced stage ($P = 0.014$) and the way histologic specimen for diagnosis was obtained (partial *versus* total resection; $P = 0.03$). Gender, age, nutritional status, histologic type, serum levels of LDH, type of treatment protocol, or response to treatment were not statistically significant prognostic factors. Improving the accuracy of the morphologic diagnosis with immunohistochemistry was not either associated with a higher probability of survival.

LISTA DE ABREVIATURAS

AIDS: Síndrome de imunodeficiência humana adquirida

ARA-C: Citosina-arabinosídeo

BFM: Grupo cooperativo alemão *Berlin-Frankfurt-München*

CALLA: Antígeno da leucemia linfoblástica aguda comum

CCG: *Children's Cancer Study Group*

cGy: unidades centi-Gray

CHOP: Protocolo terapêutico constituído de ciclofosfamida, adriamicina, vincristina e prednisona

COG: *Children's Oncology Group*

COMP: Protocolo terapêutico constituído de ciclofosfamida, vincristina, metotrexate e prednisona

COP: Ciclofosfamida, vincristina e prednisona

COPAD: Protocolo terapêutico constituído de ciclofosfamida, vincristina, prednisona e adriamicina

COPADM: Protocolo terapêutico constituído de ciclofosfamida, vincristina, prednisona, adriamicina e metotrexate em dose alta

CYM: Protocolo terapêutico constituído de citarabina e metotrexate em dose alta

CYVE: Protocolo terapêutico constituído de citarabina- arabinosídeo e etoposídeo

DAB: Diamino-benzidina

DECAL: Protocolo terapêutico constituído de dexametasona, etoposídeo, cisplatina, citarabina-arabinosídeo e L-asparaginase

EBV: Epstein-Barr vírus

EDTA: Ácido etilenodiamino tetra-acético

EORTC: *European Organisation for Research and Treatment of Cancer*

FAB/LMB: *French–American–British/Lymphoma Malignancy B*

FAB: Classificação morfológica do grupo franco-americano-britânico

GCMTLA: Grupo Cooperativo Mineiro para Tratamento da Leucemia Aguda

GSTM1: Gene da glutationa S-transferase M1

HC-UFGM: Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Minas Gerais

HE: Hematoxilina e eosina

HIV: Vírus da imunodeficiência humana

HTLV-1: Vírus linfotrópico de célula T humana tipo I

IBGE: Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística

ICE: Protocolo terapêutico constituído de ifosfamida, carbopatina e etoposídeo

ILSG: Grupo Internacional de Estudo dos Linfomas

INCA: Instituto Nacional do Câncer

LB: Linfoma de Burkitt

LCBAG: Linfoma de células B de alto grau (*Burkitt-like*).

LDGCB: Linfoma difuso de grandes células B

LDH: Enzima desidrogenase láctica

LDH-A: Gene da desidrogenase láctica

LFCBM: Linfoma folicular de células B maduras

LGCA: Linfoma de grandes células anaplásico

LH: Linfoma de Hodgkin

LL: linfoma linfoblástico

LLA: Leucemia linfoblástica aguda

LLA-B: Leucemia linfoblástica de célula B madura

LLA-L3: Leucemia linfoblástica do tipo L3

LLB: Linfoma linfoblástico de células B precursoras

LLT: Linfoma linfoblástico de células T precursoras

LNH: Linfoma não-Hodgkin

LNH-B: Linfoma não-Hodgkin de células B

LSA₂L₂: Protocolo terapêutico proposto pelo *Memorial Sloan-Kettering Cancer Center*

LT-a: Linfotóxina alfa

MADIT: Infusão intratecal de metotrexate, citarabina-arabinosídeo e dexametasona

MTHFR: *metilenotetrahidrofolato redutase*

MTX: metotrexate

NCI: *National Cancer Institute*

NK: Células *natural killer*

PBS: Tampão fosfato salino

POG: *Pediatric Oncology Group*

pSG: Probabilidade da sobrevida global

pSLE: Probabilidade da sobrevida livre de eventos

REAL: Revisão Europeu-Americana de Linfoma

RT: Radioterapia

SAME: Serviço de Arquivo Médico e Estatístico do HC-UFMG

SDF1: Fator 1 derivado da célula do estroma

SEER: Vigilância Epidemiológica e Resultados Finais

SFOP: Sociedade Francesa de Oncologia Pediátrica

SLE: Sobrevida livre de eventos

SLT: Síndrome de lise tumoral

SNC: Sistema nervoso central

SOBOPE: Sociedade Brasileira de Oncologia Pediátrica

TC: Tomografia computadorizada

TCR: Receptor de célula T

TdT: Terminal deoxinucleotidil-transferase

TNF: Fator de necrose tumoral

UKCCSG: *United Kingdom Children's Cancer Study Group*

VP: Etoposídeo Vepesid®

WHO: *World Health Organization*

ÍNDICE GERAL

AGRADECIMENTOS	iv
RESUMO	vi
ABSTRACT	vii
LISTA DE ABREVIATURAS	viii
ÍNDICE DE FIGURAS	xvi
ÍNDICE DE TABELAS	xx
1. INTRODUÇÃO	1
2. OBJETIVOS	5
3. REVISÃO DA LITERATURA	7
4. MÉTODOS	54
4.1. ESQUEMAS TERAPÊUTICOS	55
4.1.1. PROTOCOLOS DE TRATAMENTO UTILIZADOS	55
4.1.2. TRATAMENTO DE SUPORTE	63
4.2. MÉTODOS LABORATORIAIS	65
4.3. MÉTODOS DE IMAGEM	68
4.4. ESTADIAMENTO	68
4.5. INTERVENÇÃO CIRÚRGICA	69
4.5.1. DIAGNÓSTICO	69
4.5.2. TERAPÊUTICA	70
4.6. CLASSIFICAÇÃO CITO-HISTOLÓGICA	70
4.7. DEFINIÇÃO DA REMISSÃO	70
4.8. DEFINIÇÃO DAS VARIÁVEIS	71
4.9. MÉTODOS ESTATÍSTICOS	79
4.10. ASPECTOS ÉTICOS DA APROVAÇÃO DO ESTUDO	80
5. CASUÍSTICA	81
5.1. DADOS DEMOGRÁFICOS	82
5.1.1. POPULAÇÃO	82
5.1.2. GÊNERO	84
5.1.3. IDADE	85
5.1.4. PROCEDÊNCIA	85
5.1.5. ESTADO NUTRICIONAL AO DIAGNÓSTICO	86
5.1.5.1. PESO AO DIAGNÓSTICO	86
5.1.5.2. ESTATURA AO DIAGNÓSTICO	86

5.1.5.3.ÍNDICE DE MASSA CORPORAL	87
5.2.DADOS RELATIVOS À APRESENTAÇÃO CLÍNICA	88
5.2.1.APRESENTAÇÃO TUMORAL PRIMÁRIA	88
5.2.2.LOCALIZAÇÃO DOS GÂGLIOS PERIFÉRICOS	89
5.2.3.ESTADIAMENTO	89
5.2.4.DOENÇA LOCALIZADA X DOENÇA AVANÇADA	90
5.3.DADOS RELATIVOS AO DIAGNÓSTICO	90
5.3.1.DOSAGEM DE HEMOGLOBINA	90
5.3.2.NÚMERO DE LEUCÓCITOS	91
5.3.3.NÚMERO DE LINFÓCITOS	91
5.3.4.DOSAGEM SÉRICA DE UREIA	92
5.3.5. DOSAGEM SÉRICA DE CREATININA	93
5.3.6. DOSAGEM SÉRICA DE ÁCIDO ÚRICO	93
5.3.7. DOSAGEM SÉRICA DE POTÁSSIO	94
5.3.8. DOSAGEM SÉRICA DE DESIDROGENASE LÁTICA	94
5.3.9.DIAGNÓSTICO FINAL	95
5.3.10.GRAU DE INFILTRAÇÃO DA MEDULA ÓSSEA	95
5.3.11.PESQUISA DE CÉLULAS NEOPLÁSICAS NO LÍQUIDO	96
CEFALORRAQUIDIANO	
5.3.12.REALIZAÇÃO DE CIRURGIA	96
5.3.13.MÉTODOS PARA OBTENÇÃO DO ESPÉCIME HISTOLÓGICO	96
PARA O DIAGNÓSTICO	
5.3.14.IMUNO-HISTOQUÍMICA COMPLETA OU NÃO	97
5.3.15.DIAGNÓSTICO DE CERTEZA X DIAGNÓSTICO	97
PRESUNTIVO	
5.4.DADOS RELATIVOS AO TRATAMENTO	97
5.4.1.PROTOCOLO DE TRATAMENTO	97
6. RESULTADOS	100
6.1.EVOLUÇÃO GERAL DOS PACIENTES	101
6.1.1.REMISSÃO CLÍNICA	101
6.1.2.TEMPO ENTRE O INÍCIO DOS SINTOMAS E O DIAGNÓSTICO	101
6.1.3.TEMPO DO DIAGNÓSTICO AO TRATAMENTO	101
6.1.4.TEMPO DE DURAÇÃO DO TRATAMENTO	101
6.1.5.PERDA DE SEGUIMENTO	101
6.1.6.TEMPO DE SEGUIMENTO	102

6.2.DADOS RELATIVOS AOS EVENTOS ADVERSOS	102
6.2.1.RECIDIVA	102
6.2.2.LOCALIZAÇÃO DA RECIDIVA	102
6.2.3.ÓBITO	102
6.2.4.MOMENTO DO ÓBITO	102
6.2.5.CAUSA DO ÓBITO	103
6.3.ANÁLISE DOS FATORES DE PROGNÓSTICO	107
6.3.1.FATORES CLÍNICOS E DEMOGRÁFICOS	107
6.3.1.1.GÊNERO	107
6.3.1.2.IDADE	107
6.3.1.3.PROCEDÊNCIA	109
6.3.1.4.ESTADO NUTRICIONAL AO DIAGNÓSTICO	109
6.3.1.5.APRESENTAÇÃO TUMORAL PRIMÁRIA	113
6.3.1.6.CLASSIFICAÇÃO DO TIPO HISTOLÓGICO SEGUNDO A	113
WHO	
6.3.1.7.ESTADIAMENTO	115
6.3.2.FATORES LABORATORIAIS AO DIAGNÓSTICO	117
6.3.2.1.NÚMERO DE LEUCÓCITOS	117
6.3.2.2.NÚMERO DE LINFÓCITOS	117
6.3.2.3.DOSAGEM DE HEMOGLOBINA	118
6.3.2.4.DOSAGEM SÉRICA DE ÁCIDO ÚRICO	119
6.3.2.5.DOSAGEM SÉRICA DE UREIA	121
6.3.2.6.DOSAGEM SÉRICA DE CREATININA	122
6.3.2.7.DOSAGEM SÉRICA DE POTÁSSIO	123
6.3.2.8.DOSAGEM SÉRICA DE DESIDROGENASE LÁTICA	124
6.3.2.9.GRAU DE INFILTRAÇÃO DA MEDULA ÓSSEA	125
6.3.2.10.PESQUISA DE CÉLULAS NEOPLÁSICAS NO LÍQUIDO	126
CEFALORRAQUIDIANO	
6.3.2.11.MÉTODO PARA OBTENÇÃO DO ESPÉCIME	126
HISTOLÓGICO PARA O DIAGNÓSTICO	
6.3.2.12.DIAGNÓSTICO DE CERTEZA OU PRESUNTIVO	126
6.3.2.13.IMUNO-HISTOQUÍMICA COMPLETA OU PARCIAL	127
6.3.3.FATOR RELATIVO AO PROTOCOLO UTILIZADO	128
6.3.4.FATORES INDICADORES DO CURSO CLÍNICO	128
6.3.4.1.REMISSÃO CLÍNICA	128

6.3.4.2.TEMPO DO INÍCIO DOS SINTOMAS AO DIAGNÓSTICO	128
6.3.5.FATORES INDICADORES DE EVENTOS ADVERSOS	129
6.4.MUDANÇA DO DIAGNÓSTICO PELA REALIZAÇÃO DO ESTUDO	129
IMUNO-HISTOQUÍMICO	
7. DISCUSSÃO	131
7.1.CONSIDERAÇÕES SOBRE A METODOLOGIA	135
7.2.CARACTERÍSTICAS GERAIS DA CASUÍSTICA	137
7.3. FATORES PROGNÓSTICOS NA SOBREVIVÊNCIA DOS PACIENTES	137
COM LINFOMA NÃO-HODGKIN	
7.3.1.ESTADIAMENTO	138
7.3.2.DOSAGEM SÉRICA DE ÁCIDO ÚRICO E DE UREIA	140
7.3.3.MÉTODOS PARA OBTENÇÃO DO ESPÉCIME HISTOLÓGICO	143
PARA O DIAGNÓSTICO	
7.3.4.RESPOSTA AO TRATAMENTO	144
7.3.5.GÊNERO	146
7.3.6.IDADE	148
7.3.7.DOSAGEM SÉRICA DE LDH	149
7.3.8.ESTADO NUTRICIONAL AO DIAGNÓSTICO	151
7.3.9.NÚMERO DE LEUCÓCITOS E LINFÓCITOS AO	152
DIAGNÓSTICO	
7.3.10.TIPO HISTOLÓGICO PELA CLASSIFICAÇÃO WHO	153
7.3.11.IMUNO-HISTOQUÍMICA	157
7.3.12.ACOMETIMENTO DO SNC	160
7.3.13.PROTOCOLO DE TRATAMENTO	162
7.3.14.PERÍODO DE ENTRADA NO ESTUDO	165
7.4.PERSPECTIVAS DE INVESTIGAÇÃO FUTURA	167
8. CONCLUSÕES	169
9. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	171
10. ANEXOS	197
10.1. PROTOCOLO LSA ₂ L ₂ ORIGINAL	198
10.2. PROTOCOLO COMP	199
10.3. SISTEMA DE CLASSIFICAÇÃO TNM PARA TUMORES DA	200
NASOFARINGE	
10.4. CLASSIFICAÇÃO DA LEUCEMIA LINFOBLÁSTICA AGUDA	201
MORFOLÓGICA DO GRUPO FRANCO-AMERICANO-BRITÂNICO	

10.5. PROTOCOLO BFM-90 PARA LNH	202
10.6. QUESTIONÁRIO LINFOMA NÃO-HODGKIN	203
10.7. APROVAÇÃO DO DEPARTAMENTO DE PEDIATRIA DA FACULDADE DE MEDICINA DA UFMG	206
10.8. APROVAÇÃO DO COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA DA UFMG	207
10.9. APROVAÇÃO DA DIRETORIA DE ENSINO, PESQUISA E EXTENSÃO (DEPE) DO HOSPITAL DAS CLÍNICAS DA UFMG	208
10.10. AUTORIZAÇÃO DO DEPARTAMENTO DE ANATOMIA PATOLÓGICA E MEDICINA LEGAL DO HOSPITAL DAS CLÍNICAS DA UFMG	209
10.11. AUTORIZAÇÃO DO LABORATÓRIO CENTRAL DO HOSPITAL DAS CLÍNICAS DA UFMG	210
10.12. TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO	211
10.13. VALORES DAS 49 VARIÁVEIS PARA AS 98 CRIANÇAS PORTADORAS DE LNH	212
10.14. VALORES DAS VARIÁVEIS PARA AS 98 CRIANÇAS PORTADORAS DE LNH	213

ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1	Protocolo LSA ₂ L ₂ modificado, do <i>Memorial Sloan-Kettering Cancer Center</i> : fase de indução	56
Figura 2	Protocolo LSA ₂ L ₂ modificado, do <i>Memorial Sloan-Kettering Cancer Center</i> : fase de consolidação	56
Figura 3	Protocolo LSA ₂ L ₂ modificado, do <i>Memorial Sloan-Kettering Cancer Center</i> : fase de manutenção	57
Figura 4	Protocolo LSA ₂ L ₂ modificado, do <i>Memorial Sloan-Kettering Cancer Center</i> : fase de profilaxia do SNC	58
Figura 5	Protocolo BFM-83 modificado, para LNH do tipo histológico indiferenciado: Pré-fase	59
Figura 6	Protocolo BFM-83 modificado, para LNH do tipo histológico indiferenciado: 1 ^a fase	59
Figura 7	Protocolo BFM-83 modificado, para LNH do tipo histológico indiferenciado: Bloco A e Bloco B	60
Figura 8	Protocolo BFM-83 modificado, para LNH do tipo histológico indiferenciado: Fase de manutenção	61
Figura 9	Protocolo BFM-83 modificado para LNH do tipo histológico linfoblástico: Fase de indução	62
Figura 10	Protocolo BFM-83 modificado para LNH do tipo histológico linfoblástico: Fase de consolidação	63
Figura 11	Distribuição do gênero dos 98 pacientes com LNH	84
Figura 12	Distribuição etária dos 98 pacientes	85
Figura 13	Distribuição dos 84 pacientes de LNH em relação ao estadiamento do <i>St. Jude Children's Research Hospital</i>	90
Figura 14	Distribuição dos 84 pacientes de LNH conforme os valores iniciais de hemoglobina	91
Figura 15	Distribuição dos 96 pacientes de LNH conforme leucometria inicial	91
Figura 16	Distribuição dos 91 pacientes de LNH em relação ao número de linfócitos ao diagnóstico	92
Figura 17	Distribuição da dosagem inicial de ureia sérica para os 95 pacientes de LNH	92
Figura 18	Distribuição da dosagem inicial de creatinina sérica para os 96 pacientes de LNH	93

Figura 19	Distribuição da dosagem inicial de ácido úrico para os 89 pacientes de LNH	93
Figura 20	Distribuição da dosagem inicial do potássio sérico para os 71 pacientes de LNH	94
Figura 21	Distribuição da dosagem sérica inicial de LDH para os 55 pacientes de LNH	94
Figura 22	Curva de sobrevida global de 95 crianças com LNH acompanhadas no Serviço de Hematologia do HC-UFMG no período de 1981 a 2006	105
Figura 23	Curva de sobrevida livre de eventos de 95 crianças com LNH acompanhadas no Serviço de Hematologia do HC-UFMG no período de 1981 a 2006	105
Figura 24	Curva de sobrevida de 79 crianças com LNH acompanhadas no Serviço de Hematologia do HC-UFMG no período de 1981 a 2006	106
Figura 25	Curva de sobrevida de 79 crianças com LNH, conforme o ano de entrada no estudo	106
Figura 26	Curva de sobrevida de acordo com o gênero em 79 crianças com LNH	107
Figura 27	Curva de sobrevida de acordo com a faixa etária (acima ou abaixo de 48 meses) em 79 crianças com LNH	108
Figura 28	Curva de sobrevida de acordo com a faixa etária (acima ou abaixo de 69 meses) em 79 crianças com LNH	108
Figura 29	Curva de sobrevida de acordo com a procedência em 73 crianças com LNH	109
Figura 30	Curva de sobrevida para 78 crianças com LNH de acordo com o escore z para peso, com ponto de corte de -2	110
Figura 31	Curva de sobrevida para 78 crianças com LNH de acordo com o escore z para peso, com ponto de corte de -1,28	110
Figura 32	Curva de sobrevida para 70 crianças com LNH de acordo com o escore z para estatura, com ponto de corte de -2	111
Figura 33	Curva de sobrevida para 70 crianças com LNH de acordo com o escore z para estatura, com ponto de corte de -1,28	111
Figura 34	Curva de sobrevida para 68 crianças com LNH de acordo com o escore z para índice de massa corporal, com ponto de corte de -2	112
Figura 35	Curva de sobrevida para 68 crianças com LNH de acordo com o escore z para índice de massa corporal, com ponto de corte de -1,28	112
Figura 36	Curva de sobrevida conforme a apresentação tumoral ao diagnóstico de	113

79 crianças com LNH

Figura 37	Curva de sobrevida conforme o diagnóstico de linfoma de Burkitt ou outros linfomas não-Hodgkin em 79 crianças	114
Figura 38	Curva de sobrevida dos linfomas de células B, T e indeterminado de 79 crianças	115
Figura 39	Curva de sobrevida dos linfomas em três categorias de 79 crianças	115
Figura 40	Curva de sobrevida de acordo com o estadiamento de 77 crianças com LNH	116
Figura 41	Curva de sobrevida de acordo com a doença, localizada ou avançada, de 77 crianças com LNH	116
Figura 42	Curva de sobrevida de acordo com a leucometria ao diagnóstico de 77 crianças com LNH	117
Figura 43	Curva de sobrevida de acordo com os valores de linfócitos abaixo e acima de $2436/\text{mm}^3$ de 72 crianças com LNH	118
Figura 44	Curva de sobrevida de acordo com a hemoglobina ao diagnóstico de 65 crianças com LNH	118
Figura 45	Curva de sobrevida de acordo com a dosagem de ácido úrico ao diagnóstico de 74 crianças com LNH	119
Figura 46	Curva de sobrevida de acordo com a dosagem de ácido úrico e o 1º período de entrada no estudo 74 crianças com LNH	120
Figura 47	Curva de sobrevida de acordo com a dosagem de ácido úrico e o 2º período de entrada no estudo 74 crianças com LNH	120
Figura 48	Curva de sobrevida de acordo com a dosagem de ureia ao diagnóstico de 93 crianças com LNH	121
Figura 49	Curva de sobrevida de acordo com a dosagem de ureia e o 1º período de entrada no estudo 93 crianças com LNH	121
Figura 50	Curva de sobrevida de acordo com a dosagem de ureia e o 2º período de entrada no estudo 93 crianças com LNH	122
Figura 51	Curva de sobrevida de acordo com a dosagem de creatinina sérica de 94 crianças com LNH	123
Figura 52	Curva de sobrevida de acordo com a dosagem de potássio sérico ao diagnóstico de 54 crianças com LNH (ponto de corte de 4,2 mmol/l)	123
Figura 53	Curva de sobrevida de acordo com a dosagem de potássio sérico ao diagnóstico de 54 crianças com LNH (ponto de corte de 5,5 mmol/l)	124
Figura 54	Curva de sobrevida de acordo com a desidrogenase láctica ao diagnóstico	125

de 41 crianças com LNH, com ponto de corte de 500 UI/l

Figura 55	Curva de sobrevida de acordo com a desidrogenase láctica ao diagnóstico	125
	de 41 crianças com LNH, com ponto de corte de 640 UI/l	
Figura 56	Curva de sobrevida de acordo com o método para obtenção do espécime histológico para o diagnóstico	126
	de 79 crianças com LNH	
Figura 57	Curva de sobrevida de acordo com o diagnóstico ter sido de certeza ou presuntivo em 79 crianças com LNH	127
Figura 58	Curva de sobrevida de acordo com a imuno-histoquímica ter sido parcial ou completa em 55 crianças com LNH	127
Figura 59	Curva de sobrevida de acordo com o protocolo de tratamento de 75 crianças com LNH	128
Figura 60	Curva de sobrevida de acordo com o tempo entre os sintomas e o diagnóstico de 61 crianças com LNH	129

ÍNDICE DE TABELAS

Tabela 1	Classificação dos Linfomas Não-Hodgkin segundo Rappaport (modificada)	10
Tabela 2	Classificação dos Linfomas Não-Hodgkin segundo Lukes e Collins (modificada)	11
Tabela 3	Classificação dos Linfomas Não-Hodgkin segundo Kiel (modificada)	12
Tabela 4	Classificação dos Linfomas Não-Hodgkin segundo <i>Working Formulation for Clinical Usage</i>	13
Tabela 5	Classificação das Neoplasias Linfoproliferativas segundo a REAL	15
Tabela 6	Classificação das Neoplasias Linfoproliferativas segundo a Organização Mundial da Saúde (WHO)	17
Tabela 7	Linfoma Não-Hodgkin: Correlação entre as classificações de Rappaport, Lukens-Collins, Kiel, <i>Working Formulation</i> , REAL e WHO	18
Tabela 8	Imunofenótipo nos LNH mais freqüentes em crianças	27
Tabela 9	Sistema de estadiamento do NCI	32
Tabela 10	Sistema de estadiamento do <i>St. Jude Children's Research Hospital</i>	33
Tabela 11	Anticorpos utilizados para imuno-histoquímica	67
Tabela 12	Distribuição dos 98 casos de LNH em relação à data de diagnóstico	84
Tabela 13	Distribuição etária dos 98 pacientes de LNH ao diagnóstico	85
Tabela 14	Distribuição de 96 crianças conforme o escore z para o peso em relação à idade	86
Tabela 15	Distribuição de 85 crianças conforme o escore z para a estatura em relação à idade	87
Tabela 16	Distribuição de 82 crianças conforme o escore z do índice de massa corporal	88
Tabela 17	Distribuição dos 98 pacientes de LNH em relação à apresentação tumoral primária	88
Tabela 18	Distribuição dos 84 pacientes de LNH em relação ao estadiamento do <i>St. Jude Children's Research Hospital</i>	89
Tabela 19	Distribuição de 98 crianças conforme a classificação WHO	95
Tabela 20	Distribuição dos 91 pacientes de LNH em relação à porcentagem de blastos na medula óssea ao diagnóstico	96
Tabela 21	Distribuição dos 96 pacientes de LNH em relação ao método utilizado para a obtenção do espécime histológico para o diagnóstico	97

Tabela 22	Distribuição dos 98 pacientes de LNH em relação ao protocolo de tratamento recebido	98
Tabela 23	Protocolos utilizados de acordo com o diagnóstico do LNH	99
Tabela 24	Distribuição do momento do óbito dos 25 pacientes de LNH	103
Tabela 25	Distribuição do momento do óbito dos 25 pacientes de LNH, conforme o período de tratamento	103
Tabela 26	Distribuição da causa do óbito dos 25 pacientes de LNH	103
Tabela 27	Evolução geral das 98 crianças com LNH admitidas no estudo	104
Tabela 28	Probabilidade de sobrevida de acordo com a classificação WHO	113
Tabela 29	Comparação entre a mudança no diagnóstico e a imuno-histoquímica completa ou parcial	130
Tabela 30	Variáveis associadas ao óbito em 96 pacientes	135

1. INTRODUÇÃO

“Os que com lágrimas semeiam com alegria ceifarão.
Quem sai andando e chorando, enquanto semeia,
voltará com alegria, trazendo os seus molhos.
(Livro de Salmos 126:5 e 6)”

1. INTRODUÇÃO

Os linfomas são a terceira neoplasia maligna mais comum das crianças, colocando-se imediatamente após as leucemias e os tumores do sistema nervoso central (CAIRO et al., 2005). Correspondem entre 6% e 7% dos cânceres da infância. Nos Estados Unidos são responsáveis por 13% dos novos casos de cânceres diagnosticados em crianças e adolescentes. Os Linfomas Não-Hodgkin (LNH) representam aproximadamente 60% desses diagnósticos e os linfomas de Hodgkin o restante (PEDROSA et al., 2007).

Aproximadamente 500 casos de LNH na criança ocorrem anualmente nos Estados Unidos (SANDLUND et al., 1996) e a incidência é de aproximadamente 6/100.000 (MILLER, 1995). Há um predomínio do gênero masculino de 3:1 e um pico de incidência que vai dos quatro aos 11 anos de idade (WEIDMANN et al., 1999). Há uma variação geográfica na incidência do LNH em diferentes regiões do mundo, sendo relativamente baixa no Japão. Já na África equatorial, o linfoma de Burkitt (LB) é responsável por metade de todos os cânceres na infância.

Representam um grupo heterogêneo de neoplasias linfóides com grande variedade na história natural, no quadro patológico, na origem celular e na resposta ao tratamento. São considerados como neoplasias de grau intermediário a alto de malignidade, entretanto apresentam grande potencial de cura.

A apresentação clínica é muito variada e se correlaciona com o subtipo histológico. Ao contrário do adulto, o LNH em crianças se apresenta como doença extranodal. No Brasil a forma mais frequente de manifestação clínica é a abdominal, seguida da mediastinal, da rinofaringe e dos gânglios periféricos (ALVIM et al., 1996). Aproximadamente um terço das crianças com tumor primário envolvendo o abdome apresenta tumor localizado no trato gastrointestinal. Pacientes em geral têm aumento de volume abdominal com ou sem dor, vômitos, alterações do hábito intestinal e massa de crescimento rápido, quadro este que pode evoluir para abdome agudo. Pode ocorrer a presença de discreta massa no quadrante inferior direito ou sinais e sintomas de obstrução intestinal. Essa massa frequentemente se associa à intussuscepção ileocecal, sendo uma de suas principais causas em crianças com idade superior a três anos. Essa forma de apresentação é mais comumente observada no grupo de LNH de células B maduras.

Pode também apresentar-se inicialmente como massa mediastinal acompanhada de dispnéia, tosse seca e aumento das fossas supraclaviculares. Esse quadro pode evoluir para insuficiência

respiratória e obstrução do retorno venoso, resultando em congestão venosa, edema facial e de membros superiores, e disfagia por compressão da traquéia. Esse quadro, conhecido como síndrome de compressão da veia cava superior, é observado, principalmente, no grupo dos linfomas linfoblásticos de células T precursoras.

O aumento dos gânglios periféricos pode ser o primeiro sinal de doença. O crescimento da massa ganglionar geralmente é rápido e não há sinais flogísticos. As áreas mais comprometidas na região da cabeça e pescoço são parótidas, cavidade nasal, tireóide e laringe. Outro sítio linfático que pode estar comprometido é o anel de Waldeyer: tonsilas faríngea (adenóide), palatina e lingual. O acometimento primário dos ossos da face - particularmente maxilar e órbita – é encontrado em mais da metade dos casos de linfoma de Burkitt na África, mas é menos comum em áreas não endêmicas. O acometimento primário dos pulmões, testículos, ossos, partes moles e pele é mais raro.

A extensão da doença no momento do diagnóstico é importante para a abordagem terapêutica. Existem vários sistemas de estadiamento para o LNH que refletem a carga tumoral e os locais específicos da doença. O mais utilizado é o do *St. Jude Children's Research Hospital*, que leva em consideração as características comuns e separa os pacientes com doença em estadio inicial do avançado, incluindo o acometimento do sistema nervoso central e da medula óssea (MURPHY et al., 1986). Posteriormente, a dosagem sérica da enzima desidrogenase láctica (LDH) passou a ser considerada como um importante marcador indireto de carga tumor (*bulk tumor*). A partir de então, ela passou a ser incluída na avaliação da extensão da massa tumoral (REITER et al., 1999; WOESSMANN et al., 2005).

O prognóstico dos pacientes com LNH vem melhorando substancialmente. A melhora no prognóstico observada na Europa foi paralela àquela para leucemia linfoblástica aguda (LLA) (COEBERGH et al., 2001). Antes de 1970, esses cânceres eram fatais na maioria dos casos. A partir de 1980, houve um grande aumento na sobrevida e, atualmente, a probabilidade de sobrevida em 5 anos é de 70% a 90% dependendo do estadio ao diagnóstico.

Os LNH estão entre os mais tratáveis e curáveis dos tumores malignos, devido à grande sensibilidade à quimioterapia (PHILIP et al., 1993). A cirurgia tem um papel limitado no tratamento, assim como a radioterapia. A melhor compreensão da história natural e da heterogeneidade deste tipo de câncer, assim como a referência dos pacientes para centros especializados e o refinamento das estratégias de tratamento melhoraram o prognóstico das crianças com neoplasias linfóides. Em 1990, acima de 70% das crianças com LNH estavam vivas e provavelmente curadas (PATTE, 1998). Apesar dos avanços no tratamento dos LNH na infância nos últimos anos, aproximadamente 30% dos pacientes recaem da doença ou não alcançam a primeira remissão.

No Brasil, não se conhece bem a epidemiologia dos LNH. Segundo dados do Instituto Nacional do Câncer (INCA), a estimativa é que ocorram 5238 casos novos de câncer anualmente na faixa etária até 19 anos de idade. Sendo assim, são esperados aproximadamente 314 novos casos anuais de LNH, pois se estima que 10% do total dos casos seja linfoma e que destes 60% sejam LNH (www.inca.org.br).

Até o momento, existem poucos dados sobre a doença em crianças e sua sobrevida no Brasil (ALVIM et al., 1996; ANDREA et al., 1988; KLUMB et al., 2004; MALUF JÚNIOR et al., 1993; BITTENCOURT et al., 1987; PORTA et al., 1981; PEDROSA et al., 1993).

A morfologia ainda é a base da abordagem para o diagnóstico do LNH. A imuno-histoquímica tem um importante papel no diagnóstico, sendo um dos métodos mais utilizados. Entretanto outros exames diagnósticos auxiliares como a citometria de fluxo, a citogenética e a genética molecular são importantes para definição do subtipo específico do LNH.

O refinamento terapêutico, assim como a atenção aos efeitos tardios e à qualidade de vida, são os futuros desafios para a oncologia pediátrica no cuidado de crianças com LNH. Até o momento, muitas questões relacionadas à biologia e ao tratamento dos LNH estão sem resposta. A identificação de fatores prognósticos confiáveis é prioridade em todos os subtipos de LNH, assim como a tentativa de solucionar o problema da variação na terminologia e da classificação (PASTORE et al., 2001).

A motivação para o estudo do LNH deve-se à frequência desse linfoma em crianças, sendo a terceira neoplasia mais frequente nesse grupo (CAIRO et al., 2005; OSCHILES et al., 2006). A melhora do prognóstico e da sobrevida nos últimos 30 anos também foi uma das motivações para este estudo. A escassez de informações existentes na literatura sobre o comportamento da LNH infantil em nosso país e a existência de um número significativo de crianças e adolescentes com a doença acompanhados pelo HC-UFMG trouxeram a oportunidade de análise e comparação dos resultados com os obtidos em outros serviços. O presente estudo tem também o intuito de descrever possíveis associações prognósticas com as variáveis analisadas e, conseqüentemente, contribuir para fundamentar uma melhor abordagem diagnóstica e terapêutica, com benefícios na sobrevida e na qualidade de vida desses pacientes.

2. OBJETIVOS

“Àquele que é poderoso para fazer infinitamente mais
do que tudo quanto pedimos ou pensamos.
(Carta de Paulo aos Efésios 3:20)”

2. OBJETIVOS

- 2.1 Verificar a sobrevida de crianças e adolescentes portadores de Linfoma Não-Hodgkin acompanhados no Hospital das Clínicas da UFMG de 1981 a 2006 (26 anos);
- 2.2 Estimar a sobrevida livre de eventos dos pacientes com Linfoma Não-Hodgkin;
- 2.3 Avaliar a influência de fatores prognósticos de sobrevida livre de eventos: gênero, idade ao diagnóstico, estado nutricional, apresentação tumoral primária, número de leucócitos e de linfócitos ao diagnóstico, LDH, tipo histológico, imunohistoquímica, estadiamento, ressecabilidade tumoral, tipo de tratamento.
- 2.4 Avaliar a contribuição da imunohistoquímica na precisão do diagnóstico histológico.

3.REVISÃO DA LITERATURA

“ Que diremos pois, à vista destas coisas?
(Carta de Paulo aos Romanos 8:31a)”

3. REVISÃO DE LITERATURA

CONCEITO E HISTÓRICO

O Linfoma Não-Hodgkin (LNH) é uma desorganização proliferativa maligna de precursores linfóides imaturos que perderam a capacidade de se diferenciar. É a neoplasia maligna com maior velocidade de crescimento, sendo que em algumas variedades o tempo de divisão de uma célula situa-se entre 24 e 48 horas.

Classicamente o primeiro estudo sobre linfomas foi em 1832 quando Thomas Hodgkin publicou o trabalho “Sobre alguns aspectos mórbidos das glândulas de absorção e do baço” mostrando que a linfadenopatia poderia ser devido a um distúrbio primário e não somente secundário à infecção ou ao carcinoma (HODGKIN, 1832). Após a descrição de Hodgkin, o estudo do LNH ocorreu em quatro fases históricas: de 1832 a 1900 abordando as características clínicas, de 1900 a 1972 os aspectos histopatológicos, a partir de 1972 a imunopatologia, sendo que os estudos sobre genética molecular se iniciaram em 1982 desenvolvendo-se até os nossos dias (GREER, 2003).

Virchow publicou em seu livro sobre tumores (1864), a divisão das leucemias em dois tipos: leucêmicas e aleucêmicas, empregando o termo “linfosarcoma” como subdivisão dessa última (AISENBERG & BLACK, 2000).

Em 1899 Le Count fez uma das primeiras descrições de linfoma como sendo o crescimento do tecido linfóide com produção abundante de células jovens (LE COUNT, 1899). A seguir, em 1925 foi descrito um tipo clinicamente benigno de hiperplasia de linfonodos denominado de linfoma folicular indolente (BRILL et al., 1925). Dados clínicos e histopatológicos foram utilizados inicialmente por Gall e Mallory para classificar os linfomas em cinco subtipos: linfoma de células tronco, linfoma clasmatócito, linfoma linfoblástico, linfoma linfocítico, linfoma de Hodgkin, sarcoma de Hodgkin e linfoma folicular (GALL & MALLORY, 1942). Os critérios histológicos também foram utilizados por Rappaport em 1956 para elaborar a primeira classificação baseada nos dados morfológicos dos linfomas, correlacionando-os com dados clínicos (RAPPAPORT et al., 1956).

Um dos primeiros estudos sobre linfoma em crianças foi descrito por Rosenberg e col. Foram acompanhadas por 30 anos 69 crianças com idade inferior a 15 anos nas quais a sobrevida em cinco anos foi de 17,4% (ROSENBERG et al., 1958).

No ano de 1958 o cirurgião irlandês Denis Burkitt descreveu um novo tipo de linfoma que acometia principalmente a mandíbula de crianças na África Equatorial (BURKITT, 1958). E em 1963 foi demonstrado que a leucemia aguda poderia ocorrer como complicação do linfoma em até 25,7% das crianças acompanhadas. Além disso, foi observado que a transformação leucêmica nos linfomas era mais prevalente em crianças do que em adultos (JONES et al., 1963).

A origem imunológica dos linfomas foi descrita em 1972 a partir de estudos que confirmaram a presença de imunoglobulina na superfície dos linfócitos B, e com isso levando à possibilidade de diferenciar uma neoplasia linfóide de linhagem B da linhagem T (AISENBERG et al., 1972 e PREUD'HOMME et al., 1972). Os estudos envolvendo genética molecular iniciaram a partir de 1982, quando foi identificado o rearranjo de genes em nível molecular possibilitando a diferenciação dos linfomas B e T, e assim permitindo uma abordagem terapêutica mais adequada (WALDMANN et al., 1985).

CLASSIFICAÇÃO

A classificação histológica dos linfomas vem sofrendo grandes mudanças nos últimos dez anos com o objetivo de uniformizar a nomenclatura e assim permitir uma linguagem internacional entre médicos e patologistas. Ela deve ser reproduzível e clinicamente relevante para que os resultados do tratamento possam ser comparados entre os grandes centros que prestam assistência aos pacientes com LNH (ISAACSON, 2000). Desde 1925 foram propostas mais de 25 classificações para os LNH, enquanto para os linfomas de Hodgkin (LH) apenas duas classificações surgiram no mesmo período.

Inicialmente as classificações dos LNH eram baseadas na histologia. Os patologistas acreditavam que a histologia de todos esses linfomas era semelhante, ocorrendo substituição da arquitetura normal do linfonodo por camadas de pequenas ou grandes células de coloração escura. Entretanto nem todos os casos tinham a mesma evolução e a sobrevida variava muito: de poucos meses a vários anos. Os resultados do tratamento não eram homogêneos para todos os pacientes variando de acordo com o quadro histológico. Dessa maneira, os profissionais clínicos começaram a requerer um diagnóstico histológico mais preciso e clinicamente relevante. (ISAACSON, 2000).

Em resposta a essa demanda, em 1956 Rappaport publicou a primeira classificação histológica e clínica dos LNH (RAPPAPORT et al., 1956), baseada em dois critérios: o padrão histológico de envolvimento do linfonodo e os detalhes morfológicos da célula neoplásica. Essa

classificação era simples, de fácil reprodução e dividia os LNH em dois grandes grupos: o tipo nodular (ou folicular) e o tipo difuso. Levava em consideração a tendência ou não das células neoplásicas formarem nódulos, avaliados nos cortes histológicos dos linfonodos acometidos. Cada um desses tipos é subdividido com base nos detalhes citológicos das células neoplásicas que os compõem, tais como tamanho e contorno nuclear, distribuição da cromatina, presença de nucléolos, etc (BYRNE, 1977). Essa classificação foi modificada em 1976 (Tabela 1).

Tabela 1: Classificação dos Linfomas Não-Hodgkin segundo Rappaport (modificada)

<i>Linfoma Nodular</i>
Linfocítico bem diferenciado
Linfocítico pouco diferenciado
Misto linfocítico e histiocítico
Histiocítico
Linfoma Difuso
Linfocítico bem diferenciado
Linfocítico pouco diferenciado
Misto linfocítico e histiocítico
Histiocítico
Linfoblástico
Indiferenciado (Burkitt ou não-Burkitt)

A classificação de Rappaport foi utilizada por aproximadamente 20 anos. A melhoria das técnicas histológicas permitiu uma melhor distinção morfológica das células neoplásicas e consequentemente outras classificações mais detalhadas surgiram. Além disso, evidenciou-se que as células do linfoma eram intimamente relacionadas com as células normais do linfonodo e evidenciavam a citologia normal dos linfócitos, particularmente das células B do centro folicular.

A descoberta do fenótipo das células do linfoma através de técnicas imunológicas no começo da década de 70 levou ao surgimento de classificações que relacionavam a morfologia com a linhagem linfocitária. Uma dessas classificações foi a de Lukes e Collins em 1974 (LUKES et al., 1974). Os LNH foram divididos conforme as células que os compõem, se originadas de linfócitos B ou T. Nessa classificação a estrutura folicular foi reconhecida como sendo constituída por linfócitos

B, derivados dos centros germinativos. Esses linfomas foliculares foram subdivididos nos tipos celulares do centro folicular em pequenas e grandes células clivadas, e em pequenas e grandes células não clivadas (Tabela 2).

Tabela 2: Classificação dos Linfomas Não-Hodgkin segundo Lukes e Collins (modificada)

Linfócito B
Pequeno linfócito B
Células centro-foliculares
Pequenas células clivadas
Grandes células clivadas
Pequenas células não-clivadas
Grandes células não clivadas
Sarcoma imunoblástico B
Linfoplasmocitóide
Linfócito T
Pequeno linfócito T
Linfócito convoluto
Linfomas cutâneos T
Sarcoma imunoblástico T
Histiocítico
Não classificado

Outra classificação também baseada em dados imunofenotípicos foi proposta por Lennert na Universidade de Kiel na Alemanha (STANSFELD et al., 1988). De acordo com as características citológicas, ao contrário do comportamento clínico predeterminado, os LNH foram subdivididos em de baixo ou alto grau de malignidade (Tabela 3). Uma das diferenças em relação à classificação de Lukes-Collins é que na subdivisão utilizou-se a nomenclatura de centrócitos para as células clivadas e centroblastos para as células não clivadas. Segundo essa classificação a maioria dos LNH deriva

de células B. A crítica sobre a classificação Kiel foi quanto à necessidade de estabelecer uma célula normal para cada tipo de linfoma e a falha em não considerar os linfomas extranodais.

Tabela 3: Classificação dos Linfomas Não-Hodgkin segundo Kiel (modificada)

Alto grau
Linfocítico, leucemia linfocítica crônica
Linfoplasmocítico/ linfoplasmocitóide
Plasmocítico
Linfoma de zona T
Centroblástico / centrocítico folicular
Centroblástico / centrocítico folicular e difuso
Centroblástico / centrocítico difuso
Não classificado
Baixo grau
Centroblástico
Linfoblástico de células B
Linfoblástico de células T
Linfoblástico não-classificado
Imunoblástico
Não-classificado

Uma grande variedade de classificações das neoplasias linfóides permanecia sendo utilizada nos diferentes centros de estudo dos LNH. Como não havia consenso, o Instituto Nacional do Câncer dos Estados Unidos se reuniu e elaborou, em 1982, a “Working Formulation for Clinical Usage” (ROSENBERG et al., 1982). Essa classificação dividiu os linfomas em três graus baseados no comportamento clínico, avaliado pelo tratamento usado do final dos anos 60 até o início dos anos 70 (Tabela 4). A Working Formulation era um progresso em relação à classificação de Rappaport, mas com as mesmas limitações por ser puramente morfológica e não utilizar a já

conhecida imunofenotipagem. Isso levou muitos patologistas, principalmente os europeus, a não adotá-la, preferindo a classificação de Kiel.

Tabela 4: Classificação dos Linfomas Não-Hodgkin segundo Working Formulation for Clinical Usage

Baixo Grau	
LM linfocítico, célula pequena	
Leucemia linfóide crônica	
LM plasmocitóide	
LM folicular, predominantemente célula pequena clivada	
Áreas difusas	
Esclerose	
LM folicular misto, célula pequena clivada e célula grande	
Áreas difusas	
Esclerose	
Grau Intermediário	
LM folicular, predominantemente célula grande	
Áreas difusas	
Esclerose	
LM difuso, célula pequena clivada	
Esclerose	
LM difuso misto, célula pequena e célula grande	
Esclerose	
Componente de células epitelióides	
LM difuso, célula grande	
Células clivadas	
Células não-clivadas	
Esclerose	
Alto Grau	
LM células grandes, imunoblástico	
Plasmocitóide	
Células claras	
Polimórfico	
Componente de células epitelióides	
LM linfoblástico	
Células convolutas	
Células não-convolutas	
LM célula pequena não-clivada	
Burkitt	
Áreas foliculares	
Miscelânea	
Linfomas compostos	
Micose fungóide	
Linfoma histiocítico	
Plasmocitoma extramedular	
Não-classificáveis	
Outros	

LM: Linfoma Maligno

Novas técnicas e novos conceitos surgiram, além da preocupação com a necessidade de se definir uma classificação unificada dos linfomas. O desenvolvimento da imunohistoquímica mostrou que uma linhagem celular poderia seguramente ser identificada em vários linfomas e que

muitas propriedades funcionais distintas das células neoplásicas poderiam ser determinadas. Características genéticas moleculares de diferentes linfomas também começaram a surgir e algumas delas puderam ser identificadas usando técnicas imunohistoquímicas simples. Outra questão significativa foi o reconhecimento de que muitos linfomas surgiam em locais extranodais e que o local de origem tinha um significado clínico importante.

Em 1991 um grupo de patologistas da Europa e dos Estados Unidos formou o Grupo Internacional de Estudo dos Linfomas (ILSG). Esse grupo, ao trabalhar com pesquisas na área de linfoma, logo teve dificuldades com a classificação da doença e optou por construir uma nova classificação, conhecida como a Revisão Europeu-Americana de Linfoma (REAL), mostrada na tabela 5 (HARRIS et al., 1994).

A classificação REAL aborda as neoplasias linfoproliferativas de acordo com a morfologia histológica, o imunofenótipo, o genótipo, as características clínicas e as células normais equivalentes. A célula normal equivalente, quando é identificada, é muito útil para classificar e caracterizar a morfologia e o fenótipo dos linfomas. O comportamento clínico e a sua relação com as vias fisiológicas da célula normal também podem ser conhecidos. Essa característica tem mais significado para linfomas de células B do que para os de célula T, pois aqueles têm suas particularidades funcionais mais conhecidas. O quadro clínico inclui o local de origem, a agressividade e o prognóstico como parte da definição e distinção dos linfomas na classificação REAL.

A classificação REAL também fez uma distinção entre o grau de agressividade clínica e histológica ou citológica. O grau histológico é baseado na célula: tamanho do núcleo, densidade da cromatina e fração de proliferação, confirmada pelo número de figuras mitóticas ou pela fração de proliferação determinada pela imunocoloração Ki-67. Assim os linfomas de baixo grau são compostos por pequenas células com cromatina densa e baixa fração proliferativa. Os de alto grau têm células grandes e fração de proliferação alta. A classificação REAL não separa os linfomas em baixo e alto grau porque reconhece que um linfoma de baixo grau pode se transformar em alto grau sem mudar a doença. De modo geral o grau de agressividade clínica se correlaciona com o grau histológico, mas não sempre. Enquanto as classificações Working Formulation e Kiel realçam a importância do grau do linfoma, já a classificação REAL não. Como diferentes tipos de linfoma são definidos e reconhecidos melhor clinicamente, mais tratamentos específicos surgem.

Tabela 5: Classificação das Neoplasias Linfoproliferativas segundo a REAL

Neoplasia de células B	
Célula B precursora	Linfoma/ leucemia linfoblástica de células B precursoras
Célula B madura (periférica)	Leucemia linfocítica crônica B/ linfoma de linfócitos pequenos/ leucemia pró-linfocítica de células B
	Linfoma linfoplasmocítico/ imunocitoma
	Linfoma de células do manto
	Linfoma centro-folicular (folicular)
	Subtipo citológico: I grau (pequenas células)
	II grau (misto: pequenas e grandes células)
	III grau (grandes células)
	Subtipo temporário: difuso
	predominantemente do tipo pequenas células
	Linfoma de células B da zona marginal
	Extranodal do tipo MALT ($\pm$ células B monocitóides)
	Nodal ($\pm$ células B monocitóides)
	Linfoma esplênico da zona marginal
	Tricoleucemia
	Plasmocitoma/ mieloma
	Linfoma difuso de células B grandes
	Linfoma de grandes células B mediastinal (tímico)
	Linfoma/ leucemia de Burkitt
	Entidade provisória: Linfoma difuso de grandes células, <i>Burkitt-like</i>
Neoplasia de células T e NK (natural killer)	
Célula T/ precursora	Linfoma/ leucemia linfoblástica de células T precursoras
	Linfoma de células NK blásticas
Célula T madura (periférica) e células NK	Leucemia linfocítica crônica de células T/ Leucemia pró-linfocítica T
	Leucemia linfocítica granular de grandes células T
	Tipo célula T
	Tipo célula NK
	Micose fungóide/ Síndrome de Sézary
	Linfoma de células T periféricas, não especificado
	Citológico: células de tamanho médio
	Misto (grandes e pequenas células)
	Grandes células
	Linfoepitelioma rico em células
	Subtipo específico: Linfoma hepatoesplênico de célula T
	Linfoma subcutâneo de célula T, tipo paniculite
	Linfoma intestinal de célula T associado à enteropatia
	Linfoma nasal de células T/NK (linfoma angiocêntrico)
	Linfoma angioimunoblástico de célula T
	Linfoma/ leucemia de células T do adulto (HTLV-1)
	Linfoma de grandes células anaplásico, de células tipo T e <i>null</i>

As classificações da Working Formulation e Kiel não consideram que alguns linfomas não se iniciam nos linfonodos. O local de origem dos linfomas não pode ser subestimado. A distribuição dos tipos dos linfomas mostra uma tendência diferente e local variados. Em alguns órgãos ou

tecidos como pele, trato gastrointestinal e em menor extensão o baço, os linfomas são mais ou menos característicos daquele local onde ocorrem. Para fins clínicos, algumas vezes é importante agrupar os linfomas que se originam em locais específicos para uma classificação melhor.

O prognóstico não depende da graduação da agressividade. O linfoma anaplásico de grandes células, por exemplo, é clinicamente agressivo, mas tem um bom prognóstico porque responde bem ao tratamento. Vários fatores prognósticos influenciam na resposta clínica dos linfomas, mas o grau histológico e as características clínicas também são importantes.

O imunofenótipo foi inicialmente usado para separar os linfomas nos tipos de células B e T na classificação KIEL. Com a inclusão das células natural killer (NK) dentro do grupo de células T, esta distinção foi fundamental na classificação REAL e o primeiro passo para a separação dos linfomas nos dois grupos. Dentro desses dois grandes grupos o imunofenótipo detalhado é usado para ajudar a definir entidades individuais. Apenas em poucas situações as propriedades fenotípicas sozinhas servem para definir um subtipo que não pode ser distinguido por outros meios. Isso ocorre no linfoma da célula do manto onde a definição do genótipo t (11;14) resulta na expressão da ciclina D1 e na definição do imunofenótipo.

A classificação REAL tem três categorias principais de neoplasia linfóide: as de célula B, de célula T e a doença de Hodgkin. As neoplasias de células B se dividem em:

- Neoplasia de célula B precursora: leucemia linfoblástica e linfoma linfoblástico
- Neoplasia de célula B periférica (madura): subdividida em onze tipos histológicos distintos. Os subtipos mais frequentes em criança são os linfomas de Burkitt, linfoma difuso de grandes células B e os linfomas *Burkitt-like*.

As neoplasias de células T também se dividem em neoplasia de célula T precursora e de célula T periférica (madura). (Tabela 5)

Em 1995 as sociedades americana e européia de hematologia, sob o patrocínio da Organização Mundial de Saúde (WHO), se reuniram para produzir uma nova classificação. Ela foi baseada na classificação REAL e após vários encontros foi publicada em 1997. Essa classificação foi o primeiro consenso internacional para a classificação de neoplasias hematológicas e foi denominada classificação WHO (SWERDLOW et al., 2008).

A classificação WHO define a doença em quatro aspectos: morfologia, imunofenotipagem, genética e dados clínicos. Ela é considerada uma classificação mais aberta que pode absorver novos conhecimentos e criar subgrupos dentro de uma entidade. Segundo a classificação WHO existem dois grupos principais de LNH: os de células B e os de células T, cada um subdividido em linfoma de células primordiais ou precursoras e de células periféricas ou maduras (Tabela 6).

Tabela 6: Classificação das Neoplasias Linfoproliferativas segundo a Organização Mundial de Saúde (WHO)

Neoplasia de células B	
Célula B precursora	Linfoma/ leucemia linfoblástica de células B precursoras
Célula B madura (periférica)	Leucemia linfocítica crônica B/ linfoma de linfócitos pequenos
	Leucemia pró-linfocítica de células B
	Linfoma linfoplasmocítico
	Linfoma esplênico de células B da zona marginal
	Tricoleucemia
	Plasmocitoma/ mieloma
	Linfoma de células B da zona marginal extra-nodal associado a mucosas (tipo MALT)
	Linfoma de células B da zona marginal nodal (monocitóide)
	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 efusão
	Linfoma/ leucemia de Burkitt
Neoplasia de células T e NK	
Célula T/ NK precursora	Linfoma/ leucemia linfoblástica de células T precursoras
	Linfoma de células NK blásticas
Célula T madura (periférica) e células NK	Leucemia pró-linfocítica de células T
	Leucemia linfocítica granular de grandes células T
	Leucemia agressiva de células NK
	Linfoma/ leucemia de células T do adulto (HTLV-1)
	Linfoma extranodal tipo nasal de células T/NK (linfoma angiocêntrico)
	Linfoma intestinal de célula T associado à enteropatia
	Linfoma hepatoesplênico de célula T
	Linfoma subcutâneo de células T, tipo paniculite
	Micose fungóide e Síndrome de Sézary
	Linfoma cutâneo primário de grandes células anaplásicas
	Linfoma de grandes células anaplásico
	Linfoma angioimunoblástico de célula T
	Linfoma de células T periféricas, não especificado
	Linfoma sistêmico primário de grandes células anaplásicas
Neoplasia de células T de potencial maligno incerto	Papulose linfomatóide
Neoplasia de célula T de linhagem e estágio de diferenciação incertos	Linfoma de células NK blásticas

Na classificação WHO, os linfomas linfoblásticos e as leucemias são considerados a mesma doença em estágios diferentes (HARRIS, 1997). A leucemia linfoblástica do tipo L3 (LLA-L3) é equivalente ao linfoma de Burkitt em fase leucêmica.

O termo célula periférica que é empregado na classificação REAL é substituído por célula madura para descrever a maioria dos linfomas. Outra diferença entre as duas classificações é que na

WHO os linfomas de Burkitt são subdivididos: em endêmico, não-endêmico e associados à imunodeficiência. A tabela 7 mostra a comparação entre as classificações descritas e sua correlação.

Tabela 7: Linfoma Não-Hodgkin: Correlação entre as classificações de Rappaport, Lukens-Collins, Kiel, Working Formulation, REAL e WHO

Rappaport	Lukens-Collins	Kiel	Working Formulation	REAL	WHO
Difuso, linfocítico pouco diferenciado	Não classificado	Linfoblástico de célula B	Linfoblástico	Célula B precursora	Célula B precursora
Difuso linfocítico bem diferenciado	Pequeno linfócito B	Linfocítico, linfoplasmocitóide	Pequeno linfócito	Linfocítico de pequenos linfócitos	Linfocítico de pequenos linfócitos
Difuso linfocítico bem diferenciado, Misto linfocítico e histiocítico	Linfoplasmocitóide	Linfoplasmocítico	Pequeno linfócito, difuso de pequenas células clivadas, Folicular de pequenas células clivadas, Difuso misto de pequena e grande célula clivada, Difuso de grande célula clivada Difuso ou folicular de célula pequena clivada	Linfoplasmocítico, imunocitoma	Linfoplasmocítico
Linfocítico pouco diferenciado (difuso ou nodular)	Centro folicular de pequenas células clivadas	Centrocítico	Difuso misto ou de célula clivada grande	Células do manto	Células do manto
Nodular linfocítico pouco diferenciado, misto-linfocítico e histiocítico ou histiocítico	Células centro-foliculares de pequenas e grandes células clivadas ou grandes células não clivadas	Folicular centroblástico/centrocítico	Folicular de pequenas células clivadas, misto ou de célula grande	Centro-folicular (folicular)	Folicular
Linfocítico pouco diferenciado	Células centro-foliculares pequenas células clivadas	Centroblástico/centrocítico difuso	Difuso de pequena célula clivada	Centro-folicular (difuso)	Folicular
Linfocítico bem diferenciado, nodular ou difuso misto linfocítico e histiocítico	Pequeno linfócito B	Centroblástico/centrocítico	Difuso ou nodular de célula pequena ou misto de célula pequena e grande	Zona marginal (célula B)	Zona marginal (célula B)
Linfocítico bem diferenciado	Pequeno linfócito B linfoplasmocitóide	Não especificado	Não especificado	Zona marginal esplênico	Zona marginal esplênico
Difuso histiocítico	Células centro-foliculares grandes células clivadas e não clivadas	Centroblástico B-imunoblástico	Difuso de célula grande clivada, não clivada ou imunoblástico	Difuso de células B grandes	Difuso de células B grandes
Indiferenciado do tipo Burkitt	Centro folicular de pequenas células não clivadas	Burkitt	Pequena célula não clivada do tipo Burkitt	Burkitt	Burkitt
Indiferenciado não-Burkitt	Centro folicular de pequenas células não clivadas	Não listado	Pequena célula não clivada, não Burkitt	Difuso de grandes células, <i>Burkitt-like</i>	
Difuso linfocítico pouco diferenciado	Linfocítico convoluto T	Linfoblástico de célula T	Linfoblástico de células convolutas e não-convolutas	Precursor de célula T	Precursor de célula T
Micose fungóide/ Síndrome de Sézary	Cerebriforme T	Célula pequena, cerebriforme	Micose fungóide	Micose fungóide	Micose fungóide
Difuso pouco diferenciado, misto linfocítico histiocítico	Imunoblástico T	Zona T	Difuso de célula pequena clivada, Difuso misto de célula pequena e grande, Imunoblástico de célula grande	Linfoma de células T periféricas não especificado	Linfoma de células T periféricas não especificado
Não listado (difuso histiocítico)	Sarcoma imunoblástico B	Grandes células anaplásico (T e null)	Não listado (imunoblástico difuso de célula grande).	Linfoma de grandes células anaplásico, de célula T e null	Linfoma de grandes células anaplásico, de célula T e null

As classificações utilizadas em grandes centros de estudo dos LNH são principalmente a WHO, nos estudos do grupo alemão Berlin-Frankfurt-München (BFM) (REITER, 2007) e a classificação REAL pela Sociedade Francesa de Oncologia Pediátrica, SFOP (PATTE et al, 2007).

EPIDEMIOLOGIA

Dentre os linfomas, o LNH é uma vez e meia mais frequente do que o linfoma de Hodgkin. Nos Estados Unidos, de acordo com os dados da Vigilância Epidemiológica e Resultados Finais (SEER), programa do Instituto Nacional do Câncer, a média anual de incidência dos LNH em crianças entre os anos de 1998 e 2005, foi de 11,6 por milhão. Os LNH são aproximadamente 10 por cento de todos os cânceres diagnosticados em crianças abaixo de 15 anos de idade (LINK et al., 2002). Nos Estados Unidos são diagnosticados 750 a 800 casos novos de LNH em crianças. Essa incidência tem permanecido estável nos últimos 20 anos (IZARZUGAZA et al., 2006).

Belo Horizonte é a terceira maior região metropolitana do Brasil, com uma população estimada em 2007 de 2.412.937 habitantes. Segundo dados do Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE, 2007) as doenças neoplásicas foram responsáveis por 17,3% das causas de morte ocorridas em hospitais em Belo Horizonte no ano de 2007.

A incidência dos LNH aumenta com a idade (SANDLUND et al., 1996). Os LNH são incomuns em crianças abaixo de cinco anos de idade e a incidência aumenta com a idade, com alguns estudos relatando um pico de incidência dos quatro aos 11 anos de idade (WEIDMANN et al., 1999). Em uma casuística no nordeste do Brasil a média de idade ao diagnóstico foi de 6,1 anos (PEDROSA et al., 2007).

Quanto ao gênero, há uma prevalência do gênero masculino, com uma proporção de 3:1, exceto nos lactentes menores de um ano de idade (WEIDMANN et al., 1999). Na LLA ambos os gêneros são igualmente afetados. Entretanto, na LLA de célula T, uma doença agora conhecida como relacionada com os LNH, observa-se um predomínio nos meninos.

O LNH é duas vezes mais frequente em crianças brancas do que em negras (SANDLUND et al., 1996). Ocorrem em todo o mundo, mas há diferenças geográficas em relação à frequência e ao tipo histológico. No Japão ele é relativamente incomum (*Lymphoma study group of Japanese pathologists*, 2000).

Em algumas partes da África Equatorial aproximadamente 50% dos cânceres em crianças é do tipo linfoma de Burkitt (SHAD et al., 1997). Esse subtipo também é o mais comum no nordeste e sudeste do Brasil e no Oriente Médio (PEDROSA et al., 2007; ALVIM et al., 1996). Na Europa e Estados Unidos um terço dos LNH em crianças são do tipo linfoblástico. Entretanto diferenças regionais na apresentação clínica também têm sido observadas: o linfoma de Burkitt na África

Equatorial apresenta envolvimento primário principalmente da mandíbula, área paraespinal e órbita. No Brasil, a apresentação mais comum do linfoma de Burkitt é a abdominal (PEDROSA et al., 1993).

ETIOLOGIA

A etiologia da maioria dos LNH é desconhecida. Muitas exposições a agentes potencialmente carcinogênicos têm sido avaliadas em estudos epidemiológicos, mas nem todas estão associadas ao aumento do risco.

Fatores ambientais associados com LNH incluem agentes químicos tóxicos, exposição a drogas e infecções.

O uso domiciliar de inseticidas está ligado ao aumento do risco de LNH (RUDANT et al., 2007). Solventes e outras exposições ocupacionais têm sido avaliadas como risco para o LNH (BARIS et al., 2000). A evidência de a radiação aumentar o risco de LNH é pequena (BOICE, 1992). Entretanto o fator nutricional parece estar relacionado com o LNH (DAVIS, 1992).

Outro fator de risco para LNH é a imunossupressão primária ou adquirida. Aproximadamente 25% dos pacientes com imunodeficiência genética desenvolverão LNH primário de células B. Crianças com imunodeficiência hereditária, síndrome de imunodeficiência humana adquirida (AIDS) e imunodeficiência induzida iatrogenicamente têm um risco esperado maior para desenvolver neoplasias linfóides (SANDLUND et al., 1996; MURPHY et al., 1989). Doenças congênitas como a síndrome de Wiskott-Aldrich, ataxia-teleangiectasia, agamaglobulinemia ligada ao cromossomo X, agamaglobulinemia comum variável, imunodeficiência combinada grave e a síndrome de Chediak-Higashi são especialmente vulneráveis.

A síndrome de Wiskott-Aldrich é uma doença recessiva ligada ao cromossomo X, caracterizada por imunodeficiência, trombocitopenia e eczema. Aproximadamente 75% das neoplasias associadas à síndrome de Wiskott-Aldrich são LNH e ocorrem em uma idade mediana de 6,7 anos, geralmente são de origem nas células B e com 33% localizado primariamente no sistema nervoso central (SNC), com o Epstein-Barr vírus (EBV) sendo identificado em muitos pacientes.

Crianças com ataxia-teleangiectasia apresentam um distúrbio autossômico recessivo e têm maior predisposição para desenvolverem tumores de células T do que de células B, provavelmente devido à preferência da translocação ocorrer nas células T (TAYLOR et al., 1996).

Crianças com síndrome linfoproliferativa ligada ao cromossomo X têm um defeito na regulação da linfoproliferação na resposta da infecção com o EBV, ocorrendo a expressão clínica da mononucleose para o desenvolvimento do linfoma de célula B. As células malignas do LNH em

crianças com síndrome linfoproliferativa ligada ao cromossomo X têm rearranjo cromossômico idêntico, t(8;14)(q24;q32), característico do linfoma de Burkitt em crianças normais.

Alguns vírus, principalmente o EBV, têm um papel importante na gênese do linfoma no paciente imunossuprimido.

O EBV está associado com um grupo heterogêneo de tumores como linfoma de Burkitt, doenças linfoproliferativas, doença de Hodgkin e carcinoma nasofaríngeo. Todos esses tumores estão associados com a latência do EBV (STRAATHOP et al., 2003). É conhecido que a introdução do oncogene *c-myc* ativado em linfoblastos infectados pelo EBV, leva ao aumento da probabilidade de transformação das células e a aquisição de malignidade (LOMBARDI et al., 1987). O EBV tem um papel importante na linfoproliferação em pacientes com imunodeficiência. Há evidências de que a infecção pelo EBV preceda a expansão clonal no linfoma de Burkitt e nos linfomas associados à AIDS (COHEN, 2000). A associação do EBV com o linfoma de Burkitt varia geograficamente. O EBV está associado ao linfoma de Burkitt endêmico na África Equatorial (SANDLUND et al., 1996). A frequência de associação do EBV com o linfoma de Burkitt foi de 51% na América do Sul, 30% nos Estados Unidos e 100% na África (GUTIERREZ et al., 1992).

A síndrome de imunodeficiência humana adquirida foi reconhecida em 1981 e o primeiro caso de linfoma em paciente com AIDS foi relatado em 1982 (DOLL et al., 1982). O risco de LNH em pacientes com AIDS aumenta cerca de 100 a 300 vezes comparado com o da população geral. O risco de linfoma relacionado com a AIDS parece diminuir com o tratamento retroviral (BARIS, 2000). O risco de LNH em pacientes com AIDS está associado com o polimorfismo do fator 1 derivado da célula do estroma (SDF1), que produz um aumento dos níveis das citocinas quimiotáticas nas células B. Essas citocinas são importantes reguladoras da maturação e proliferação do linfócito normal (RABKIN et al., 1999).

A alta incidência de doenças linfoproliferativas, particularmente linfoma de Burkitt e de grandes células B, em crianças infectadas pelo vírus da imunodeficiência humana (HIV) tem sido evidenciada. O desenvolvimento de LNH agressivo pode ser a primeira manifestação da síndrome da imunodeficiência adquirida nesses pacientes. O LNH em pacientes com AIDS geralmente é originado de célula B e inclui os tipos histológicos de grandes células B e pequenas células B (Burkitt e Burkitt-like).

Outro vírus que tem sido associado ao LNH é o vírus linfotrópico de célula T humana tipo I (HTLV-1). Esse vírus está associado ao LNH de células T periféricas em adultos no Japão e Caribe (BARIS & ZAHN, 2000). Os LNH também têm sido associados ao vírus da hepatite C (ZUCKERMAN et al., 1997).

Parsonnet e col. reconheceram que a infecção pelo *Helicobacter pylori* antecede o desenvolvimento do linfoma gástrico e Wotherspoon e col. mostraram que o tratamento do *H.*

pylori causa a regressão do linfoma em vários pacientes (PARSONNET, et al., 1994; WOTHERSPOON et al., 1993). Entretanto essa relação do *H. pylori* com LNH em crianças não foi estabelecida (KUPELI et al., 2007).

Crianças submetidas a imunossupressão crônica após transplante de medula óssea têm maior predisposição para doenças linfoproliferativas (PINKERTON et al., 2005). O risco aumentado de LNH após o transplante de órgãos resulta da transformação incontrolada do EBV nos linfócitos B (BARIS & ZAHN, 2000). Esse aumento do risco de LNH tem sido observado em pacientes que receberam tratamento imunossupressor devido a transplante renal, cardíaco e de medula óssea. (BARIS & ZAHN, 2000).

Os estudos citogenéticos têm fornecido várias evidências da etiologia para os LNH. Em todos os subtipos de LNH de crianças, os rearranjos cromossômicos parecem ser o principal fator na gênese dos linfomas, mas o mecanismo exato pela qual cada translocação resulta em neoplasia linfóide ainda precisa ser elucidado.

ASPECTOS CLÍNICOS

Em crianças, as manifestações clínicas dos LNH são muito diferentes das do adulto. A manifestação dominante vai depender da localização e extensão do tumor. A maioria dos LNH tem localização extranodal: massa abdominal, mediastinal ou na região da cabeça e do pescoço (MURPHY et al., 1989). Comumente os LNH em criança acometem a medula óssea, SNC e pele.

Geralmente o local primário do tumor está associado com o subtipo histológico e imunológico: massa abdominal no linfoma de Burkitt, massa mediastinal e linfadenomegalia periférica no linfoma linfoblástico ou difuso de grandes células B, pele e ossos acometidos no linfoma de grandes células anaplásico.

A apresentação abdominal associa-se com o crescimento rápido de massa palpável, afetando principalmente íleo distal, ceco e linfonodos mesentéricos (MAGRATH et al., 1974). Crianças com massa abdominal grande frequentemente apresentam náusea, vômito, alterações do hábito intestinal e perda de peso. A queixa de dor abdominal intermitente localiza-se principalmente na região periumbilical e fossa ilíaca direita. A presença de massa tumoral no quadrante inferior direito pode levar aos sinais e sintomas de obstrução intestinal em geral associada com a intussuscepção ileocecal. Crianças acima de três anos com intussuscepção têm como causa principal o LNH (SANDLUND et al., 1996). O linfoma de Burkitt apresenta-se frequentemente como doença abdominal, exceto na África equatorial onde cerca de 60% deles têm apresentação mandibular (MAGRATH, 2007).

Crianças com LNH em mediastino apresentam tosse, dispnéia e insuficiência respiratória, relacionados com a síndrome de compressão da veia cava superior (SANDLUND et al., 1996). A massa mediastinal localiza-se tipicamente no mediastino anterior e geralmente está associada ao linfoma linfoblástico de células T (SANDLUND, 2007). O envolvimento mediastinal geralmente está associado com adenopatia supraclavicular e axilar.

Os linfonodos periféricos geralmente são indolores, podendo ser o primeiro sinal da doença. O LNH tem crescimento rápido e os sintomas iniciam-se em poucos dias ou semanas. A linfadenomegalia é mais comum no linfoma difuso de grandes células B, podendo associar-se a hepatoesplenomegalia (MAGRATH, 2007).

Na cabeça e pescoço pode haver acometimento de parótida, cavidade nasal, tireóide e laringe. As tonsilas faríngea (adenóide), palatina e lingual (anel de Waldeyer) também podem estar comprometidas. O acometimento primário dos ossos da face - particularmente maxilar e órbita – são encontrados em mais da metade dos casos de linfoma de Burkitt na África; todavia é menos comum nas áreas não endêmicas. No envolvimento da órbita pode ocorrer compressão de nervos cranianos que passam pela órbita (III, IV e VI pares) (MAGRATH, 2007).

O linfoma de grandes células anaplásico caracteriza-se por linfadenomegalia e envolvimento extranodal incluindo pele, tecidos moles, ossos e a presença de sintomas B (febre, emagrecimento e sudorese noturna) (REITER, 2007 b).

O acometimento medular é menos frequente em pacientes com linfoma difuso de grandes células B do que nos outros subtipos (SANDLUND et al., 1994). Entretanto, o envolvimento do sistema nervoso é observado principalmente nos linfomas linfoblásticos e de Burkitt (REITER et al., 1995).

O fígado e o baço podem também ser afetados em pacientes com LNH linfoblástico, embora a doença abdominal primária seja rara (SANDLUND et al, 1996). O acometimento primário de pulmões, testículos, ossos, partes moles e pele é mais raro. A compressão da medula espinhal, embora rara, deve ser considerada uma emergência médica e ser rapidamente tratada para prevenir déficits neurológicos permanentes.

DIAGNÓSTICO

O diagnóstico do LNH é inicialmente feito por meio de exames morfológicos realizados no tecido obtido por biópsia, aspirado de agulha fina, nos líquidos corporais ou na medula óssea. O diagnóstico requer também o estudo da imunofenotipagem utilizando a citometria de fluxo ou a imunohistoquímica, a genética e a análise molecular. Além de auxiliar o diagnóstico, esses exames são importantes para identificar vários fatores prognósticos.

O diagnóstico e o estadiamento frequentemente dependem de amostras de tecido obtidas pela cirurgia, pois o tratamento requer informações precisas sobre a classificação histológica e a extensão da doença. A amostra do tecido é obtida geralmente por de biópsia incisional do linfonodo suspeito ou aspiração por agulha fina, guiada por métodos de imagem (ultra-sonografia ou tomografia computadorizada). São feitos estudos histológico, imunohistoquímico, citogenético e de biologia molecular dessa amostra tecidual. A biópsia a céu aberto pode levar a complicações como infecção, sangramento, riscos da anestesia e lesão de nervo craniano, quando relacionada ao acometimento do SNC. Já a aspiração por agulha fina tem sido relacionada à equimose, hematoma e pneumotórax. Entretanto o estudo citológico não mostra informações sobre a arquitetura do tecido, além do material não ser adequado para a citogenética e biologia molecular (MANN et al., 1998).

A linfadenopatia mediastinal ou retroperitoneal sem comprometimento dos linfonodos periféricos dificulta o diagnóstico. Pacientes com massa abdominal que anteriormente eram abordados com a laparotomia, hoje são avaliados pela laparoscopia, que é menos invasiva, tem baixa morbidade e recuperação mais rápida. O diagnóstico através da tomografia computadorizada e da biópsia percutânea guiada pelos exames de imagem além da boa resposta à quimioterapia sistêmica tem restringido o papel invasivo da cirurgia (MANN et al., 1998).

A morfologia continua sendo a pedra fundamental para o diagnóstico dos LNH. A fixação adequada e a preparação das lâminas são essenciais para uma boa avaliação. Alguns linfomas apresentam morfologia idêntica, mas surgem em locais diferentes, podendo constituir doenças distintas, algumas apresentando aspectos histológicos heterogêneos. Um exemplo seria o linfoma de grande célula anaplásico que, ao surgir no linfonodo se comporta de forma mais agressiva do que o linfoma morfolologicamente idêntico na pele. A morfologia isoladamente não deve ser considerada para classificar os linfomas em grupos. Muitas doenças podem se transformar de baixo grau para alto grau como parte da evolução natural da doença. Além disso, os linfomas podem se apresentar tanto como lesões de baixo como de alto grau.

A maior parte dos LNH em crianças necessita de estudos adicionais para possibilitar o diagnóstico correto, sendo a imuno-histoquímica o primeiro passo. Os LNH têm vários antígenos específicos que ocorrem em determinados tipos. A imuno-histoquímica utiliza anticorpos específicos que vão reconhecer os antígenos tumorais expressos nas células. Os painéis de anticorpos e a coloração das amostras produzidas pelos anticorpos auxiliam no diagnóstico. A morfologia e os dados clínicos é que vão direcionar quais anticorpos serão utilizados na imuno-histoquímica. A interpretação da imuno-histoquímica requer o conhecimento das colorações além da reatividade cruzada para cada anticorpo e tipo de tumor. Para estabelecer um diagnóstico confiável o exame deve avaliar pelo menos dois marcadores de células B (CD19 e CD20), dois de T (CD3 e CD5), e o TdT (terminal deoxinucleotidil transferase), que é um marcador para linfoma

linfoblástico. Ocasionalmente linfomas de células B apresentam co-expressão de CD45Ro. Na citometria de fluxo o antígeno é considerado “positivo” quando mais de 20% da população de células da janela linfocitária são reativas. Na imuno-histoquímica o resultado é considerado positivo para um determinado marcador quando, no mínimo, 50% das células neoplásicas são reativas a ele.

Abaixo são listadas considerações sobre alguns dos principais marcadores de linfócitos B e T em tecidos incluídos em parafina:

TdT (terminal deoxinucleotidil transferase) – É um marcador nuclear cuja presença indica um linfoma de células B precursoras ou de células T (STETLER-STEVENSON et al., 1995). Não é, portanto, específico de uma linhagem. Está presente em mais de 80% dos linfomas linfoblásticos e ausente em outros tipos de linfoma (HSI et al., 2001).

CD20 (antígeno pan-célula-B) – O CD20 é uma proteína transmembrana expressa normalmente em linfócitos B maduros e em um subgrupo de linfócitos B imaturos. Aproximadamente 95% dos LNH de células B expressam o antígeno CD20. Raramente é expresso no LNH de células T. Usualmente é negativo nos linfomas linfoblásticos de células B precursoras (HSI et al., 2001). É expresso em células de Reed-Sternberg e suas variantes em 10-20% dos casos de Doença de Hodgkin (GOCKE, 2006).

CD79a - O antígeno CD79a é um marcador de membrana que ocorre na superfície de células B, aparece antes dos estágios pré-B de diferenciação dos linfócitos B e persiste nas células plasmocitárias (GOCKE, 2006). Em 97% dos linfomas de células B ele está positivo. São também encontrados nas LLA de célula B precursora e raramente nas LLA-T.

CD45RO (antígeno de célula T associada) – O CD45Ro é uma isoforma do CD45 que é encontrado na membrana das células T. O clone do anticorpo mais utilizado é o UCHL1 (GOCKE, 2006). Está presente em 90% dos linfomas de células T periféricas e em 80% dos linfomas linfoblásticos de células T precursoras. Os linfomas de grandes células anaplásicas podem ser positivos para CD45Ro e negativo para outros marcadores de células T.

CD3 (antígeno pan-célula-T) - O antígeno CD3 também é um marcador de membrana. Ele é um marcador específico de linfócitos T e sua expressão pode ser observada na maioria dos linfomas de células T (STETLER-STEVENSON et al., 1995). São úteis no diagnóstico dos linfomas linfoblásticos T (GOCKE, 2006). Entretanto a negatividade para o CD3 não descarta a linhagem T, pois sua expressão pode ser perdida nestes linfomas (HSI et al., 2001).

CD10 (antígeno pan-célula-B) – Também chamado de antígeno CALLA (antígeno da leucemia linfoblástica aguda comum) (MCINTOSH et al., 1999). É um antígeno que marca membrana e citoplasma de células centro germinativo e os linfomas delas derivados. O CD10 não é um antígeno específico de uma linhagem linfocitária (STETLER-STEVENSON et al., 1995). Está presente em células B imaturas, em algumas T imaturas e em 75% das LLA de células B

precursoras. É positivo nos linfomas de Burkitt, no linfoma folicular e em alguns linfomas de grandes células difusas (HSI et al., 2001).

CD 30 – É uma glicoproteína transmembrana cujo gene está localizado no cromossoma 1p36. Ele pode ser encontrado em 30% dos linfomas de células T (HSI et al., 2001). É positivo em 98% dos Linfomas de Hodgkin.

Ki67 (antígeno de proliferação) – É um antígeno nuclear e útil na avaliação do índice de proliferação celular de tumores (HSI et al., 2001). Ele pode ser útil na caracterização do linfoma de Burkitt, uma vez que está presente em quase 100% das células, diferentemente dos linfomas de grandes células.

O imunofenótipo encontrado nos LNH mais frequentes em crianças, de acordo com os marcadores supracitados estão sumarizados na tabela 8:

Tabela 8: Imunofenótipo nos LNH mais frequentes em crianças:

Neoplasia	TdT	CD 20	CD 79a	CD 45Ro	CD3	CD10	CD 30	Ki 67
LLB	++	+	+	-	-	+	-	+ / -
LLT	++	-	-	+	+	+ / -	+ / -	+ / -
LB	-	++	+	-	-	+	-	++
LGCA	-	+ / -	+	+ / -	+ / -	+ / -	++	+ / -
LDGCB	-	++	++	-	-	+ / -	-	+ / -
LFCBM	-	++	++	-	-	+ / -	-	+ / -
LCBAG	-	+	+	-	-	-	-	+ / -

+ + :positivo em mais de 90% dos casos; +: positivo em 50 a 90% casos; +/- :positivo em 10 a 50% dos casos; - : positivo em menos de 10% dos casos.

Baseado em de Jaffe et al., 2008 e Reiter, 2007.

LLB: linfoma de células B precursoras; LLT: linfoma de células T precursoras; LB: linfoma de Burkitt; LGCA: linfoma de grandes células anaplásico; LDGCB: linfoma difuso de grandes células B; LFCBM: linfoma folicular de células B maduras; LCBAG: linfoma de células B de alto grau (*Burkitt-like*).

Com o aumento do reconhecimento de que o câncer é uma doença genética, o genótipo dos linfomas assumiu um grande significado na sua classificação. Algumas alterações na estrutura do cromossomo, ao modificar os genes que normalmente regulam o crescimento e a diferenciação celular, associam-se ao desenvolvimento do LNH. Além disso, algumas alterações genéticas também são importantes para o prognóstico dos LNH.

Os LNH parecem resultar da proliferação descontrolada de precursores linfóides imaturos que perderam a capacidade de se diferenciar e que se acumulam progressivamente no hospedeiro.

Várias evidências sugerem que os LNH têm uma proliferação clonal, como nas leucemias agudas, nas quais as células neoplásicas parecem representar a progênie de uma única célula progenitora alterada. Células malignas dos linfomas de células B expressam apenas uma imunoglobulina de cadeia leve (κ ou λ). O estudo do padrão de rearranjo dos genes de imunoglobulinas (nas neoplasias de linhagem B) e dos genes receptores de célula T (em neoplasias T) em células tumorais tem sido usado para demonstrar a clonalidade dos linfomas em várias crianças.

O linfoma de Burkitt foi a primeira neoplasia cuja patogênese envolvendo uma translocação cromossômica foi demonstrada pela biologia molecular. Essa translocação ocorre do segmento distal do braço longo do cromossomo 8 para o cromossomo 14 [t(8;14) (q24;q32)]. Como resultado desse rearranjo, o proto-oncogene *myc* no cromossomo 8 é translocado para o *locus* da cadeia pesada da imunoglobulina no cromossomo 14.

Estudos dos LNH de células T e leucemia linfoblástica aguda de célula T (LLA-T) têm mostrado translocações nos *loci* das cadeias α , β e γ dos receptores de célula T. A translocação t(1;14) (p32;q11), por exemplo, é um rearranjo comum observado no linfoma linfoblástico de célula T precursora e na LLA-T. Como resultado dessa translocação, o gene *TAL-1* que é silencioso nas células T normais está ativado e pode ter papel chave na gênese do linfoma linfoblástico de célula T precursora.

Os linfomas de grandes células anaplásico têm sido associados com o rearranjo cromossômico envolvendo o braço longo do cromossomo 5 na posição q35. Na maioria dos casos, essa translocação envolve o material dos cromossomos 2p23 [t (2;5)(p23;q35)]. Como resultado desse rearranjo, o gene nuclear da fosfoproteína *NPM* no cromossomo 5q35 fica unido à *ALK* (quinase do linfoma anaplásico), o gene da tirosina-quinase no cromossomo 2p23 cuja sequência é similar ao receptor da insulina na subfamília das quinases.

Em relação à classificação, a maioria dos LNH pediátricos deriva de células B (célula B precursora/ célula B madura) e representam linfomas primários de alto grau e os quatro subtipos mais prevalentes são os linfomas de Burkitt (40%), linfoma linfoblástico (30%), linfoma difuso de grandes células (20%) e o linfoma de grandes células anaplásico (10%) (CAIRO et al., 2005). Estudos em crianças no Brasil mostram que os linfomas de linhagem B confirmados pela positividade de CD20 são mais frequentes (PEDROSA et al., 2007).

A descrição a seguir refere-se àquela mostrada na classificação WHO (SWEEDLOW et al., 2008). São descritos os tipos mais frequentes de LNH na criança (linfoma linfoblástico de célula B e T precursora, linfoma de Burkitt, linfoma de grandes células anaplásico, linfoma difuso de grandes células B, linfoma folicular e linfoma difuso de grandes células B Burkitt-like) (MURPHY et al., 1989). As características clínicas, a morfologia, a imunofenotipagem e a citogenética são mostradas de acordo com os subtipos:

a) Linfoma linfoblástico de células B precursoras:

Sinônimos: Rappaport: linfoma linfocítico difuso pouco diferenciado; Lukes-Collins: linfoma de célula indefinida; Kiel: linfoma linfoblástico de células B; Working Formulation: linfoma linfoblástico; REAL: linfoma linfoblástico de célula B precursora.

Características clínicas: Crianças são mais afetadas do que os adultos. Corresponde a menos de 20% dos linfomas linfoblásticos (HARRIS et al., 1994). É um dos tipos mais agressivos, mas frequentemente curável com o tratamento (SWERDLOW et al., 2008).

Morfologia: Há a proliferação de linfoblastos que são um pouco maiores do que os linfócitos pequenos, com nucléolos pequenos e cromatina delicada. As mitoses são frequentes e o padrão de “céu estrelado” pode ocorrer. Não há correlação morfológica entre as linhagens B e T, sendo necessária a avaliação imunofenotípica (HARRIS et al., 1994).

Imunofenotipagem: TdT, CD19, CD10, CD79a, HLA-DR positivos. Os marcadores CD20, CD22, CD34 e CD45 (LCA) eventualmente são positivos.

Genética (citogenética e biologia molecular): Há rearranjo dos genes da cadeia pesada das imunoglobulinas e os genes de cadeia leve podem ou não ter rearranjo. Podem ocorrer alterações genéticas variáveis, como hipodiploidia, hiperploidia, translocações e pseudodiploidias.

b) Linfoma linfoblástico de células T precursoras:

Sinônimos: Rappaport: linfoma linfocítico difuso pouco diferenciado; Lukes-Collins: linfoma linfocítico convoluto; Kiel: linfoma linfoblástico de células T; Working Formulation: linfoma linfoblástico de células convolutas e não-convolutas; REAL: linfoma linfoblástico de célula T precursora.

Características clínicas: Predomina em adolescentes e jovens do gênero masculino. Massa mediastinal e linfadenopatia periférica são frequentes (SWERDLOW et al., 2008). Quando não tratado, rapidamente evolui para o óbito, geralmente pela LLA. O acometimento do SNC é frequente. Apesar de ser muito agressivo, responde bem à quimioterapia.

Morfologia: As células tumorais são morfológicamente idênticas às do linfoma linfoblástico de células B. Essas células possuem cromatina frouxa, núcleos irregulares e nucléolos pequenos, são semelhantes a linfoblastos e apresentam proliferação difusa.

Imunofenotipagem: CD3c (citoplasmático), CD7, e TdT positivos e CD1a, CD2, CD4, CD5 e CD8 eventualmente positivos.

Genética (citogenética e biologia molecular): O TCR (receptor de célula T) tem rearranjo variável. Várias outras alterações citogenéticas foram relatadas

c) Linfoma de Burkitt endêmico, esporádico, associado à imunodeficiência ou atípico (neoplasia de célula B madura):

Sinônimos: Rappaport: linfoma linfoblástico indiferenciado do tipo Burkitt; Lukes-Collins: linfoma de pequenas células não clivadas do centro folicular; Kiel: linfoma de Burkitt; Working Formulation: linfoma de pequenas células não clivadas do tipo Burkitt; REAL: linfoma de Burkitt.

Características clínicas: é endêmico na África equatorial, ou de forma esporádica, não-endêmica nas demais regiões. A forma endêmica acomete mais a mandíbula e a esporádica o abdome (íleo, ceco, mesentério). Há associação com a imunodeficiência, principalmente a AIDS. É mais comum em crianças e adolescentes e duas a três vezes mais frequente no gênero masculino. No Brasil é uma das neoplasias malignas mais comuns, acometendo mais a região da válvula ileocecal. É muito agressivo, mas responde bem à quimioterapia.

Morfologia: Há proliferação de células linfóides de tamanho médio, monomórficas, com núcleos redondos e pequenos nucléolos, com citoplasma basofílico. O índice mitótico é alto e, numerosos macrófagos fagocitam restos de células tumorais, dando o aspecto de “céu estrelado”.

Imunofenotipagem: Antígenos pan B: CD19, CD20, CD22, CD79a positivos; CD10 positivo. CD5 e CD23 negativos. O marcador de proliferação celular Ki-67, está presente em quase 100% das células.

Genética (citogenética e biologia molecular): Translocação do oncogene *c-myc* do cromossomo 8 para a região da cadeia pesada de imunoglobulinas no cromossomo 14 [t(8;14)] ou para os *loci* da cadeia leve no cromossomo 2 [t(2;8)] ou 22 [t(8;22)]. O genoma do vírus Epstein-Barr está presente nos casos endêmicos e em cerca de 30% dos casos esporádicos.

d) Linfoma de grandes células anaplásico:

Sinônimos: Rappaport: não descrito (linfoma difuso histiocítico); Lukes-Collins: sarcoma T imunoblástico; Kiel: linfoma anaplásico de grandes células (tipo T e null); Working Formulation: não descrito (linfoma difuso de grandes células imunoblástico); REAL: linfoma de grandes células anaplásico.

Características clínicas: É um tumor relativamente incomum. A maior incidência é nas duas primeiras décadas de vida. Os pacientes frequentemente têm sintomas B, principalmente febre alta (SWERDLOW et al, 2008) As formas mais comuns são a sistêmica, que envolve linfonodos, e a extranodal/cutânea, sem propagação extra-cutânea ao diagnóstico.

Morfologia: Ocorre proliferação de grandes células pleomórficas, em arranjo sincicial, infiltrando os seios linfonodais.

Imunofenotipagem: CD30, CD45, CD3, CD4, CD5, CD7, CD43, EMA, TIA1, perfurina e granzima B positivos. Há a expressão da proteína quimérica ALK em 80% dos casos associada a t(2;5). CD15, EBV e marcadores mielóides são negativos.

Genética (citogenética e biologia molecular): A t(2;5) está presente em 80% dos casos das formas sistêmicas, nos quais em 50 a 60% dos casos têm o TCR rearranjado. Entretanto essa translocação está ausente nos linfomas primários de pele.

e) Linfoma difuso de grandes células B:

Sinônimos: Rappaport: linfoma difuso histiocítico e ocasionalmente linfoma difuso misto linfocítico e histiocítico; Lukes-Collins: linfoma de linfócito B de grandes células clivadas ou de grandes células não-clivadas, sarcoma imunoblástico B; Kiel: linfoma centroblástico, linfoma imunoblástico de células B; Working Formulation: linfoma difuso de grandes células clivadas, não clivadas ou imunoblástico, ocasionalmente difuso misto de pequenas e grandes células; REAL: linfoma difuso de grandes células B.

Características clínicas: São muito agressivos e 40% têm massas extranodais. Correspondem a 30 a 40% dos linfomas não-Hodgkin no adulto, podendo ocorrer em crianças (HARRIS et al., 1994). Muitos pacientes são assintomáticos, mas quando há a presença de sintomas, eles dependem do local de acometimento (SWERDLOW et al., 2008).

Morfologia: Há proliferação de grandes células blásticas, com cromatina frouxa, nucléolos evidentes e citoplasma basofílico. Geralmente são células semelhantes à centroblastos e imunoblastos.

Imunofenotipagem: antígenos pan B: CD19, CD20, CD22, CD79a positivos; Ig de superfície e Pax5 positivos. MUM1, CD10, CD5, CD138, bcl-2, bcl-6 eventualmente positivos. TdT, Ciclina D1 e Ig de citoplasma negativos.

Genética (citogenética e biologia molecular): Há rearranjo clonal de genes das cadeias leve e pesada de imunoglobulinas. O rearranjo do gene *bcl-2* ocorre em 30% dos casos e *c-myc* em alguns pacientes. As anormalidades citogenéticas são complexas.

f) Linfoma folicular de células B maduras (muito raro em crianças):

Sinônimos: Rappaport: linfoma nodular pouco diferenciado, linfoma misto linfocítico e histiocítico ou linfoma histiocítico; Lukes-Collins: linfoma de pequenas e grandes células clivadas ou de grandes células não-clivadas do centro folicular; Kiel: linfoma centroblástico/ centrocítico folicular, centroblástico folicular; Working Formulation: linfoma folicular de pequenas células clivadas, misto ou de grandes células; REAL: linfoma folicular.

Características clínicas: Afetam mais adultos e ambos os gêneros igualmente. Muitos pacientes têm doença disseminada ao diagnóstico comprometendo linfonodos, baço e tubo digestivo. O acometimento da medula óssea ocorre em 40 a 70% dos pacientes (SWERDLOW et al., 2008). A evolução é lenta e geralmente incurável.

Morfologia: Há composição mista de centroblastos e centrócitos em proporções variáveis, o que permite subclassificá-los em três graus com possível valor prognóstico: Grau I – 0 a 5 centroblastos

por campo de grande aumento; Grau II – de 6 a 15 centroblastos por campo de grande aumento; Grau III – acima de 15 centroblastos por campo de grande aumento. O arranjo desses linfomas é nodular, mas pode haver áreas difusas.

Imunofenotipagem: CD19, CD20, CD22, CD79a, CD10 e IgM positivos. CD11c, ciclina D1, CD5, CD43 negativos. A oncoproteína *bcl-2* no centro folicular, dado importante no diagnóstico diferencial com hiperplasia folicular.

Genética (citogenética e biologia molecular): A translocação t(14;18) ocorre em 70 a 95% dos casos e resulta na expressão da oncoproteína *bcl-2*, reduzindo a taxa de apoptose.

g) Linfoma difuso de grandes células B, Burkitt-like (pela classificação REAL):

Sinônimos: Rappaport: linfoma indiferenciado não Burkitt; Lukes-Collins: linfoma de pequenas células não-clivadas do centro folicular; Kiel: não considerado; Working Formulation: linfoma de pequenas células clivadas não Burkitt; WHO: não considerado.

Características clínicas: Os tumores dessa descrição são relativamente incomuns e parecem ocorrer mais em adultos com história, ou não, de imunossupressão. Envolve linfonodos mais frequentemente do que locais extranodais. Os casos classificados como de pequenas células não clivada, não-Burkitt, em crianças parecem se comportar como o linfoma de Burkitt clássico, mas em adultos é mais agressivo e fatal.

Morfologia: Apresenta morfologia intermediária entre o linfoma de Burkitt e o linfoma difuso de grandes células B (HARRIS et al., 1994). Ainda não está claramente definido como uma entidade distinta.

Imunofenotipagem: CD19, CD20, CD22 e CD79a positivos. CD5 e CD10 negativos. Imunoglobulina de superfície de expressão variável, podendo ser imunoglobulina citoplasmática positiva.

Genética (citogenética e biologia molecular): O rearranjo *c-myc* é pouco comum; rearranjo *bcl-2* está presente em 30% dos casos.

ESTADIAMENTO

O sistema de estadiamento dos linfomas foi influenciado pelo do linfoma de Hodgkin. No linfoma de Hodgkin, onde a disseminação é por contigüidade, o sistema de estadiamento mais utilizado é o conhecido como Ann Arbor (CARBONE et al., 1971). Esse sistema não seria apropriado para o LNH devido ao envolvimento extranodal ser mais frequente. Para o estadiamento do LNH em crianças deveriam ser considerados o local primário da doença e a identificação de pacientes com risco de recidiva. O *National Cancer Institute* (NCI) propôs um sistema inicialmente utilizado para crianças com linfoma de Burkitt na África (ZIGLER, 1977). Esse sistema classificava

os linfomas de acordo com a carga tumoral (Tabela 9). O prognóstico melhor era dos estadios A, B e AR.

Tabela 9: Sistema de estadiamento do NCI

Estadio	Característica
A	Tumor extra-abdominal único
B	Múltiplos tumores extra-abdominais
C	Tumor abdominal
F	Tumor abdominal com envolvimento extra-abdominal
AR	Estadio C com mais de 90% do tumor ressecável cirurgicamente

Uma modificação no sistema do NCI foi proposta para ser aplicado também nos linfomas linfoblásticos (MAGRATH, 1987).

Outro sistema de estadiamento foi desenvolvido no *St Jude Children's Research Hospital* nos Estados Unidos para todas as crianças com LNH (MURPHY, 1980a). O sistema de estadiamento do St. Jude, como ficou conhecido, é atualmente o mais aceito. Para o estadiamento são necessários o exame físico detalhado, a tomografia computadorizada (TC) de tórax e abdome (ou radiografia de tórax e ultra-sonografia de abdome, na ausência de TC), punção lombar e punção aspirativa e/ou biópsia da medula óssea (Tabela 10). Tem sido adicionado aos critérios do *St. Jude's Hospital* a dosagem sérica de LDH para o estadiamento dos pacientes (WOESSMANN et al., 2005).

Tabela 10: Sistema de estadiamento do *St. Jude Children's Research Hospital*

Estadio	Característica
<i>Estadio I</i>	Um tumor isolado (extranodal) ou uma área anatômica isolada (linfonodal), excluindo o mediastino e abdome
<i>Estadio II</i>	Um tumor isolado (extranodal) com envolvimento linfonodal regional, Duas ou mais áreas linfonodais do mesmo lado do diafragma, Dois tumores isolados (extra-linfonodais) com ou sem envolvimento linfonodal regional do mesmo lado do diafragma, Um tumor gastrointestinal primário, geralmente na área ileocecal, com ou sem envolvimento dos linfonodos mesentéricos associados
<i>Estadio III</i>	Dois tumores isolados (extra-linfonodais) em lados opostos do diafragma, Duas ou mais áreas linfonodais abaixo e acima do diafragma, Todos os tumores intratorácicos primários (mediastinal, pleural, tímico), Todas as doenças intra-abdominais primárias extensas, Todos os tumores para-espinhais ou epidurais
<i>Estadio IV</i>	Qualquer das situações anteriores, com envolvimento inicial do SNC e/ou da medula óssea (<25%)

TRATAMENTO

O prognóstico para crianças e adolescentes com LNH tem melhorado muito nas últimas décadas. Esses resultados são atribuídos ao reconhecimento de que os LNH são sistêmicos, com grande potencial de disseminação a partir de uma doença aparentemente localizada (LINK et al., 1990). Outros fatores importantes que têm contribuído para melhorar o prognóstico foram os avanços na utilização da poliquimioterapia, a abordagem preventiva do acometimento do SNC e o tratamento de suporte (ALVIM et al., 1996).

Na abordagem terapêutica inicial dos pacientes com LNH observam-se frequentemente alterações metabólicas e, em alguns casos, emergências respiratórias como as consequentes à massa mediastinal, principalmente nos linfomas linfoblásticos de células T. As alterações metabólicas do LNH podem ocorrer espontaneamente ou serem exacerbadas pela lise de células tumorais durante a quimioterapia.

O tratamento dos linfomas não-Hodgkin baseou-se inicialmente no uso de radioterapia (RT) craniana como era preconizado para pacientes com linfoma de Hodgkin (GLATSTEIN et al., 1974). Em 1971 Aur e col. utilizaram a radioterapia localizada e quimioterapia combinada em seis

pacientes, que alcançaram remissão clínica com duração de 16 a 27 meses (AUR et al., 1971). Posteriormente, estudos randomizados avaliaram o uso da radioterapia e de quimioterapia no tratamento de LNH em crianças. Murphy acompanhou 69 crianças com a doença avançada (estadio III e IV) e Link 129 crianças com doença localizada (estádios I e II) para avaliar as modalidades terapêuticas empregadas (MURPHY et al., 1980b e LINK et al., 1990). O uso adicional de radioterapia craniana não resultou, na comparação com a quimioterapia isolada, em diferenças estatisticamente significativas na sobrevida global ou na livre de eventos. Ambos os estudos concluíram que a radioterapia poderia ser retirada do tratamento dos LNH em crianças. Além disso, o uso de citosina-arabinosídeo (ARA-C) sistêmico em altas doses e quimioterapia intratecal levou a um declínio do risco de recaída para o SNC, sem a necessidade de se utilizar a radioterapia, principalmente nos LNH de células B (BOWMAN et al., 1996; ATRA et al., 2001).

O papel da cirurgia na abordagem terapêutica dos LNH tem mudado nos últimos anos. Anteriormente utilizada como opção terapêutica inicial, hoje a cirurgia tem indicações precisas em situações bem determinadas. As intervenções cirúrgicas agora devem ser limitadas às complicações abdominais agudas e à possibilidade de remoção completa de doença localizada, devendo-se evitar a cirurgia mutiladora (PATTE, 2003). A cirurgia pode também ser necessária na chamada segunda avaliação cirúrgica para aqueles casos com massa tumoral residual após a quimioterapia (ATTARBASCHI et al., 2002).

Atualmente a poliquimioterapia é a pedra fundamental para o tratamento dos LNH nas crianças. Os primeiros esquemas quimioterápicos empregados eram os mesmos, independentemente do subtipo histológico dos LNH, pois não existiam métodos adequados para a diferenciação imunológica e nem a percepção da necessidade de sua realização (ALVIM et al., 1996).

Um dos primeiros protocolos a utilizarem quimioterapia combinada foi o LSA₂L₂, no *Memorial Sloan-Kettering Cancer Center*, Nova York (WOLLNER et al., 1976) (Anexo 10.1). Nesse hospital, Wollner e col. iniciaram em 1964 o tratamento de LNH em crianças com mostarda nitrogenada e radioterapia craniana e/ou espinhal, com ou sem o uso de regimes de quimioterapia de manutenção que consistia de prednisona, vincristina, ciclofosfamida, metotrexate, daunomicina, 6-mercaptopurina, vimblastina e actinomicina. A probabilidade da sobrevida livre de eventos (pSLE) em cinco anos foi de 11%, resultado considerado ruim. Dessa maneira, foi proposto um novo protocolo denominado LSA₂L₂ modificado e a pSLE alcançada em cinco anos foi de 76% (WOLLNER et al., 1980). A principal modificação nesse segundo protocolo foi a utilização de radioterapia na fase de indução nos pacientes com grande massa abdominal inoperável ou residual (WOLLNER et al., 1980).

O protocolo LSA₂L₂ sofreu modificações em alguns centros de tratamento em relação a algumas doses dos quimioterápicos utilizados, mas sempre mantendo o princípio da poliquimioterapia.

Em 1980 foi proposto um novo protocolo de tratamento conhecido como COMP, que consistia na combinação de quatro drogas: ciclofosfamida em altas doses, vincristina, metotrexate e prednisona (MEADOWS et al., 1980) (Anexo 10.2).

Entretanto Anderson e col. publicaram em 1983 os resultados de um estudo randomizado realizado pelo *Children's Cancer Study Group* (CCG), iniciado em 1977, comparando os protocolos LSA₂L₂ e COMP (ANDERSON, 1983). Houve diferença estatisticamente significativa quando os tratamentos foram comparados ao subtipo histológico. No grupo de pacientes com linfoma linfoblástico disseminado, aqueles tratados com o protocolo LSA₂L₂ tiveram uma sobrevida livre de eventos após 24 meses significativamente maior do que os que receberam o COMP (76% e 26% respectivamente; $p = 0,0002$). No entanto no grupo dos pacientes com linfoma indiferenciado, observou-se o inverso: os pacientes que foram tratados com o protocolo COMP tiveram uma sobrevida livre de eventos em 24 meses significativamente maior do que os que receberam o protocolo LSA₂L₂ (57% e 28% respectivamente; $p = 0,0008$). Concluiu-se que o subtipo histológico e a caracterização da doença em localizada ou disseminada, eram dados importantes para a escolha terapêutica inicial.

Havia também uma crescente preocupação em se determinar qual era a duração adequada do tratamento dos LNH, que classicamente era de 18 meses. Dessa maneira, foi realizado um estudo onde se confrontou o tratamento de longa duração com um tratamento de curta duração, empregando-se o protocolo COMP por seis meses. Este ponto de corte foi proposto porque a grande maioria das recaídas ocorria antes de seis meses do diagnóstico. Não houve diferença na pSLE entre esses dois regimes nos pacientes com LNH, não se separando aí os subtipos (MEADOWS et al., 1989).

O esquema COMP foi o tratamento inicialmente usado nos linfomas de células B, mas os resultados foram muito ruins. Com o uso de protocolos específicos de duração relativamente curta, as taxas de pSLE para crianças com LNH de células B têm aumentado significativamente nos últimos 20 anos. O tratamento contemporâneo tem usado quimioterapia com ciclos intensivos e curtos, baseados principalmente na ciclofosfamida, metotrexate e quimioterapia intratecal, resultando em uma melhor taxa de sobrevida para as crianças com linfoma de célula B madura (PATTE et al., 1986, 1991; MURPHY et al., 1986; REITER et al., 1992, 1995; BOWMAN et al., 1996; MAGRATH et al., 1996).

Além dos protocolos específicos de acordo com o tipo histológico dos LNH, a quimioterapia passou também a ser direcionada pelo risco de recaída, e a pSLE chegou a aproximadamente 80%

(ANDERSON et al., 1983; MURPHY et al., 1986; PATTE et al., 1986, 1991; REITER et al., 1992; SANDLUND et al., 1996).

A Sociedade Francesa de Oncologia Pediátrica (SFOP), o *Cancer Children's Group* (CCG) e o *United Kingdom Children's Cancer Study Group* (UKCCSG) passaram a trabalhar juntos a partir de 1996 formando o grupo internacional de estudo *French-American-British/Lymphoma Malignancy B* (FAB/LMB). Este grande grupo divide os pacientes com LNH de células B em três grupos de risco (PATTE et al., 1986):

- Grupo A: pacientes de baixo risco de recaída, com estadio I de Murphy (ressecção completa) e estadio II abdominal (tumor intestinal localizado com ressecção completa, sem cirurgia extensa).
- Grupo B: pacientes de risco intermediário de recaída, com estadio I de Murphy não ressecável, estadio II não abdominal, estadio III, IV, LLA-B (menor do que 25% blastos na medula óssea), sem acometimento do sistema nervoso central (maioria dos pacientes).
- Grupo C: pacientes de alto risco de recaída, com LLA-B (maior ou igual a 25% de blastos do tipo na medula óssea) ou acometimento do sistema nervoso central (estadio IV).

A adaptação da intensidade do tratamento considerou ainda a resposta ao tratamento, principalmente após a primeira semana de quimioterapia.

O Grupo Cooperativo Alemão BFM também adotou uma classificação de risco de recaída, tendo como base o estadiamento de Murphy e a dosagem sérica de LDH, alocando seus pacientes com LNH de células B em quatro grupos de risco (WOESSMANN et al., 2005):

- Grupo R1: pacientes com estadio I e II com ressecção tumoral completa.
- Grupo R2: pacientes com estadio I e II com tumor irressecável, estadio III com LDH menor do que 500U/L.
- Grupo R3: pacientes estadio III e LDH entre 500 a 1000 U/L; estadio IV, LLA-B e LDH menor do que 1000U/L sem comprometimento do sistema nervoso central.
- Grupo R4: pacientes estadio III, IV, LLA-B e LDH igual ou maior do que 1000 U/L e/ou acometimento do sistema nervoso central.

A Sociedade Brasileira de Oncologia Pediátrica (SOBOPE) divide os pacientes com linfomas de Burkitt em quatro grupos de risco de recaída, utilizando a classificação de sistema TNM para tumores da nasofaringe (Anexo 10.3):

- Baixo risco de recaída: tumor abdominal estadio II ressecado, um único local extra-abdominal ou uma única cadeia ganglionar envolvida, tumor de cabeça e pescoço com T1 a T3, N0 ou N1.
- Risco padrão de recaída: pacientes com estadio II extra-abdominal ou estadio III e com LDH duas vezes menor do que o limite superior da normalidade; ausência de derrame pleural neoplásico e/ou ascite; não infiltração renal ao ultra-som; tumores de cabeça e pescoço T1 a T3 e N0 a N2; ausência de comprometimento do sistema nervoso central e/ou medula óssea.

- Risco Intermediário de recaída: pacientes que apresentam um ou mais dos seguintes fatores: estadio II ou estadio III com um ou mais dos seguintes fatores de risco: LDH igual ou maior do que duas vezes o limite superior da normalidade; presença de derrame pleural neoplásico; presença de paralisia nervosa; envolvimento medular até 25% de blastos; infiltração renal comprovada ao ultrassom; tumores de cabeça e pescoço T4 e/ou N3.
- Alto risco de recaída: pacientes que apresentam um ou mais dos seguintes fatores: comprometimento do sistema nervoso central (líquor com células neoplásicas), linfoma primário do sistema nervoso central; infiltração medular maior do que 25% de blastos (LLA-L3 pela classificação morfológica do grupo franco-americano-britânico - FAB (ANEXO 10.4).

Vários outros grandes grupos de estudo de LNH de células B têm adotado protocolos de tratamento para os pacientes de acordo com o seu grupo de risco de recaída específico. Esses esquemas terapêuticos têm como característica o fracionamento e a infusão contínua de drogas. O fundamental é manter a concentração sérica e citotóxica das drogas por no mínimo 48 a 72 horas. Idealmente, isso daria chance de cada célula maligna a entrar no ciclo celular (PATTE et al., 1986; REITER et al., 1992). A quimioterapia em pequenos pulsos (*short-pulse*) resulta em uma dose intensiva com o objetivo de alcançar a máxima morte celular em um período relativamente curto de tempo (dois a oito meses), considerando todos os grupos de risco (SPREAFICO et al., 2002). A redução na duração do tratamento tem sido um dos objetivos, pois as recaídas ocorrem principalmente no primeiro ano do diagnóstico, (PATTE et al., 2007).

O metotrexate (MTX) em altas doses é o componente-chave da maioria dos regimes de tratamento atualmente empregados para crianças e adolescentes com neoplasias de células B (BOWMAN et al., 1996; PATTE et al., 2001; CAIRO et al., 2002). Entretanto, a dose e o esquema de administração variam consideravelmente entre os diversos protocolos (WOESSMANN et al., 2005). As doses de MTX variam de 0,5 g/m² a 8,0 g/m² de superfície corporal, e o regime de infusão de uma a 24h, determinando assim um perfil farmacocinético muito diferente. Além disso, o tempo de início da administração do ácido folínico (Leucovorin®) varia entre 24 e 42h após o início da infusão do MTX, o qual altera em muito o tempo de exposição das células malignas e sadias. Todos esses parâmetros - dosagem, tempo de infusão e de exposição - podem influenciar na eficácia e toxicidade do tratamento com o MTX (WARREN et al., 1978).

Acredita-se que a diferença na cinética proliferativa entre os diferentes subtipos de LNH de células B pode ser uma importante variável para a resposta heterogênea observada ao tratamento e para o tempo nas quais as recaídas ocorrem. Nos linfomas de Burkitt e na maioria dos linfomas de grandes células, o período de tempo de tratamento mais curto parece contribuir para a cura do paciente. Nos pacientes que não respondem à terapêutica ou que sofrem recaída precoce (primeiros

oito meses), sugere-se que isso tenha ocorrido devido ao desenvolvimento de resistência ao tratamento, e não ao escape de células sensíveis (REITER et al., 1995).

Os grupos europeus, principalmente o BFM e a SFOP, estão usando os mesmos esquemas de tratamento para os linfomas de células B agressivos, como os linfomas de Burkitt e os linfomas difusos de grandes células B (PATTE et al., 2007). Os resultados formam encorajadores nos protocolos BFM-90, LMB89 e *National Cancer Institute (NCI)/ Magrath protocol*, sendo semelhantes no Burkitt e LNH difuso de grandes células B.

O LNH é considerado doença localizada quando o estadió é I e II. Em torno de 30% das crianças com linfoma de Burkitt e linfoma difuso de grandes células B são de estadió I e II. Para doença localizada, a cirurgia e a radioterapia local eram curativas em menos de 50% dos casos (MEADOWS et al., 1989). Atualmente a pSLE para esses casos excede 90%.

Para os pacientes com LNH de células B (LNH-B) localizado, o esquema de tratamento atualmente proposto consiste de dois a três ciclos de quimioterapia intensiva com duração média de cinco dias. A SFOP considera que os pacientes com LNH-B localizado não requerem tratamento tão intensivo quanto os pacientes com estadió avançado. No protocolo LMB89 os pacientes com bom prognóstico (estádio I e II) foram tratados com somente dois ciclos de quimioterapia sem profilaxia do SNC. A pSLE em cinco anos foi de 98% e a sobrevida global (SG) de 100%. Nos ciclos de quimioterapia - COPAD1 e 2 - foram empregados ciclofosfamida, vincristina, prednisona e adriamicina (PATTE et al., 2001).

Resultados encorajadores foram obtidos pelo grupo BFM para pacientes desse mesmo grupo de risco. A quimioterapia anteriormente utilizada era de três ciclos e a partir de 1990 passou para dois ciclos, com duração de cinco dias. A pSLE em seis anos foi 100%. A diferença em relação ao regime de tratamento da SFOP foi a de que os pacientes receberam pré-fase (para citorredução) e profilaxia para o SNC em cada ciclo (REITER et al., 1999). Mais recentemente, o grupo BFM mostrou seus resultados para os pacientes de baixo risco obtendo uma pSLE em seis anos de $94 \pm 4\%$. Nesse último protocolo de tratamento a pré-fase foi omitida e a quimioterapia continuou a ser de dois ciclos com duração de cinco dias, utilizando quimioterapia intratecal e MTX na dose de 1g/m^2 infundido em quatro horas (WOESSMANN et al., 2005).

Alguns grupos de estudo se preocupam muito com a não-profilaxia do SNC nesses pacientes, principalmente naqueles com linfoma de Burkitt de cabeça e pescoço em que a ressecção tumoral completa é duvidosa. Surge o questionamento se deve ser acrescentado, a cada ciclo de COPAD para tumor de Burkitt de cabeça e pescoço ressecável, o uso de MTX em altas doses, como nos protocolos que preconizam MTX intratecal, ou em doses intermediárias (MEADOWS et al., 1989; LINK et al., 1990; REITER et al., 1999).

Nos pacientes com risco intermediário, que representam a maioria dos pacientes, o tratamento deve ser mais intensivo. A SFOP tem obtido resultados muito bons para esses pacientes com uma quimioterapia dividida em pré-fase (COP: ciclofosfamida, vincristina e prednisona), fase de indução (com dois ciclos de quimioterapia COPADM1, COPADM2: ciclofosfamida, vincristina, prednisona, adriamicina e metotrexate em dose alta), fase de consolidação (com dois ciclos de quimioterapia CYM1, CYM2: citarabina e metotrexate em dose alta) e somente um ciclo de manutenção (M1). Todo tratamento tem duração média seis semanas, e os pacientes receberam profilaxia para o SNC, em todos os ciclos de quimioterapia. Com esse protocolo a pSLE em três anos para os pacientes foi de 92% e uma SG de 95% (PATTE et al., 2001).

Mais recentemente, a SFOP, junto com o CCG e UKCCSG, desenvolveu um estudo na tentativa de reduzir a intensidade e a duração do tratamento para pacientes com LNH-B considerados como bons respondedores à quimioterapia (resposta tumoral maior do que 20% no sétimo dia de quimioterapia). A quimioterapia empregada foi semelhante a do protocolo anterior, exceto pela retirada da vincristina no D6 do 2º ciclo da indução, redução em 50% da dose de ciclofosfamida do 2º ciclo da indução e omissão da manutenção. Os pacientes foram então randomizados em quatro braços, dois receberam metade da dose de ciclofosfamida no 2º ciclo da indução e dois não receberam manutenção. Não houve redução significativa na pSLE e na probabilidade de sobrevida global (pSG) quando comparados o grupo com quimioterapia padrão (protocolo anterior) e o grupo com quimioterapia reduzida. A pSLE em quatro anos foi de 93,4% e 90,9% no grupo com dose total e no grupo com dose reduzida ($p = 0,40$) e 91,9% e 92,5% no grupo com e sem manutenção ($p = 0,98$), respectivamente (PATTE et al., 2007).

Os resultados do grupo BFM também são muito bons. O protocolo BFM90 consiste de uma pré-fase (dexametasona, ciclofosfamida, e infusão intratecal de metotrexate, citarabina-arabinosídeo e dexametasona - MADIT) e quatro ciclos de quimioterapia com MTX de 5g/m^2 ; a pSLE em seis anos foi $96\% \pm 2$ (REITER et al, 1999). No estudo BFM-95, a dose de MTX foi reduzida para 1g/m^2 e a pSLE foi de $95\% \pm 2\%$ (WOESSMANN et al., 2005).

O estudo FAB/LMB-96 foi o primeiro a demonstrar que a remissão completa com o esquema COP reduzido no LNH-B avançado ou LLA-B pode ser importante no prognóstico (CAIRO et al., 2007).

O LNH é considerado doença avançada quando o estadio é III ou IV. O prognóstico de crianças com LNH-B avançado, com comprometimento da medula óssea com ou sem acometimento do SNC, também vem melhorando nos últimos 20 anos, embora o tratamento ideal e mais seguro ainda não tenha sido determinado (CAIRO et al., 2002, 2003; PATTE et al., 2001; REITER et al., 1999). Aproximadamente 90% dos subtipos histológicos de crianças com LNH-B de alto risco são do subtipo agressivo, incluindo LLA-B (leucemia linfoblástica de célula B madura),

linfoma de Burkitt e Burkitt-like, e em menor número, um subtipo intermediário, o linfoma difuso de grande célula B (HARRIS et al., 1994). A incidência de LNH-B avançado é baixa, com menos de 75 novos casos/ano, segundo dados do estudo cooperativo da SFOP, CCG e UKCCSG combinado (CAIRO et al., 2007).

Até o início dos anos 80 o padrão de tratamento era o regime terapêutico constituído de ciclofosfamida, adriamicina, vincristina e prednisona (CHOP) para crianças com LNH-B de estadio III, com massa tumoral pequena, situação em que bons resultados podiam ser alcançados; entretanto os resultados eram muito ruins para aquelas com doença de estadio IV. Alguns estudos dessa década já demonstravam que com a quimioterapia um pouco mais intensa e uso de MTX em doses moderadamente altas, a resposta terapêutica obtida poderia ser melhor (MAGRATH et al., 1984).

O protocolo LMB-81 da SFOP foi o primeiro grupo a mostrar que a intensificação da dose de MTX (3g/m^2) poderia ter um impacto no prognóstico nos pacientes com estadio IV. A taxa de cura para pacientes do estadio III e IV sem comprometimento do SNC foi de 75% (PATTE et al., 1986).

Outros estudos também mostravam uma melhora no prognóstico dos pacientes com doença mais avançada, utilizando altas doses de ciclofosfamida e MTX. Além disso, foram introduzidas doses altas de ARA-C sendo alcançados resultados excelentes para pacientes no estadio III, mas ruim para estadio IV (MURPHY et al., 1986).

Em relação à profilaxia do SNC sempre houve uma grande preocupação, já que a radioterapia craniana foi considerada inapropriada e abandonada no início dos anos 80, exceto para pacientes com comprometimento inicial do SNC. Foi então estabelecido que o MTX intratecal e sistêmico em altas doses são adequados para tratamento da doença subclínica do SNC na maioria dos pacientes (PATTE et al., 1986; 1991; REITER et al., 1994). Pacientes com LNH e acometimento do SNC apresentavam resultados desanimadores. Uma melhora no prognóstico foi obtida com o uso de quimioterapia intratecal agressiva. Outro avanço veio com o uso de ARA-C em altas doses, com resultados encorajadores obtidos pelos estudos do St. Jude e esquema 'MACHO' (MURPHY et al., 1986; BOWMAN et al., 1996; HANN et al., 1990).

A preocupação com o uso desses protocolos de quimioterapia intensiva com múltiplos agentes para pacientes com LNH-B avançado é a alta incidência de toxicidade aguda como mucosite, infecção grave, mielossupressão e prolongada hospitalização, bem como os efeitos colaterais em longo prazo, como toxicidade gonadal e cardíaca, além de neoplasia secundária (PATTE et al., 2001; REITER et al., 1999; CAIRO et al., 2002). O grande desafio para os pesquisadores é reduzir a dose das drogas empregadas, o tempo de infusão e a duração do tratamento sem prejudicar os bons resultados obtida com a terapêutica clássica. Assim, os grandes

grupos de estudo de LNH-B avançado em crianças tentam aprimorar seus protocolos na tentativa de responder a essas questões.

A SFOP introduziu originalmente um esquema de tratamento reduzido com COP (ciclofosfamida, vincristina e prednisona), indução com COPADM (ciclofosfamida, vincristina, prednisona, adriamicina e MTX) e intensificação com CYVE (Ara-C e etoposídeo), seguida de quatro ciclos de manutenção, obtendo uma probabilidade de pSG de 85% e pSLE de 84% (PATTE, 2001). O último estudo deste mesmo grupo, agora associado ao CCG e UKCCG, tinha com objetivo reduzir a morbidade do estudo anterior. Os pacientes foram randomizados em dois grupos: o primeiro grupo recebeu o tratamento padrão do estudo anterior (LMB-89) com ARA-C 3g/m² e etoposídeo Vepesid® (VP) 200mg/m², e o outro grupo, quimioterapia reduzida (ARA-C 2 g/m², etoposídeo 100mg/m² e somente um ciclo de manutenção). Todos os pacientes com comprometimento do SNC receberam uma dose adicional de MTX 8g/m². A probabilidade de pSLE e pSG em quatro anos para todos os pacientes foi de 79% ± 2,7% e 82% ± 2,6%, respectivamente. Os pacientes que receberam quimioterapia padrão e aqueles que receberam quimioterapia reduzida apresentaram uma pSLE de 90% ± 3,1% e 80% ± 4,2% ($p= 0,064$), respectivamente. Dessa maneira, o tratamento padrão continua a ser recomendado para pacientes com doença avançada.

Nos estudos de grupo BFM 86 e 90, o efeito sistêmico do MTX em altas doses ficou claramente demonstrado, pois a probabilidade de pSLE aumentou de 50% ± 10% para 78% ± 6% nos pacientes com LLA-B e de 43% ± 10% para 81± 4% para pacientes com tumor abdominal estadio III com LDH até 500U/L quando se aumentou o MTX de 0,5 g/m² para 5 g/m² (administrada em 24h) (REITER et al., 1992; 1999). Entretanto, altas doses de MTX têm ocasionado grande morbidade do tratamento principalmente mucosite oral e intestinal, a qual pode aumentar o risco de septicemia e morte (REITER et al., 1999). Pacientes com baixo risco, R1 e R2, provavelmente possuem menor proporção de células resistentes dentro da população de células tumorais, o que propiciaria a que essas células sejam erradicadas com esquemas menos intensivos de MTX (WOESSMANN et al., 2005).

Pacientes com LNH-B que não respondem à quimioterapia de indução ou que recaem após a remissão completa com quimioterapia isolada, podem obter nova remissão clínica, geralmente de curta duração (LADENSTEIN et al., 1997). Em estudo recente foi demonstrado que para pacientes com doença recorrente ou progressiva o prognóstico é muito ruim com pSLE em quatro anos de 17% ± 6%. Assim, novos tratamentos com intenção curativa, incluindo anticorpo monoclonal, combinado com quimioterapia e transplante de medula óssea são necessários (CAIRO et al., 2007).

Pacientes tratados com esquema padrão do FAB/LMB-89 (PATTE et al., 2001), principalmente aqueles com LLA-L3 sem acometimento do SNC (pSLE em 4 anos ≥ 90%),

alcançaram resultados excelentes, sendo comparável aos outros regimes de curta intensidade (CAIRO et al., 2002, 2003; REITER et al., 1999; WOESSMANN et al., 2005).

A cinética proliferativa distinta entre os diversos subtipos de LNH pode ser uma variável importante para a resposta ao tratamento e o tempo no qual a recaída ocorre. No tratamento dos LNH tipo Burkitt e na maioria dos linfomas de grandes células B, o tratamento para a cura do paciente utiliza um período de tempo mais curto. Pacientes que não respondem ao tratamento não entram em remissão ou sofrem recaídas precoces, principalmente nos primeiros oito meses. Esta recaída precoce sugere que isso ocorra mais provavelmente devido ao desenvolvimento de resistência ao tratamento do que a um escape de células sensíveis. Conclui-se, com isso, que para pacientes com doença em estadio avançado, mais de seis ciclos de quimioterapia em doses convencionais não tenham valor (REITER et al., 1995). Prolongar a duração do tratamento para pacientes com LNH-B não traria benefícios, como foi confirmado em um ensaio randomizado que comparou a SLE com seis ou nove ciclos de quimioterapia (PATTE et al., 1992).

Apesar da melhora na sobrevida global, ocorre grave morbidade com os protocolos atuais de quimioterapia, como mucosite grau III/IV (40-70%), infecção sistêmica (60-80%), mielossupressão (80-100%), hospitalização prolongada (10-14 dias por ciclo de quimioterapia), morte por toxicidade (1-2% na remissão completa) e, ainda, risco de neoplasia secundária e toxicidade cardíaca e gonadal a longo prazo (PATTE et al., 2001; REITER et al., 1999; BOWMAN et al., 1996; CAIRO et al., 2002).

Os LNH do tipo linfoblástico são tratados com os protocolos para o tratamento de leucemia linfoblástica aguda (LLA). O prognóstico dos linfomas linfoblásticos tem melhorado muito com o uso de regimes de quimioterapia sistêmica intensiva dos protocolos de tratamento para LLA e a profilaxia da doença no SNC (AUR et al., 1971; LINK, 1985). Um dos primeiros estudos a constatar isso foi a randomização de pacientes utilizando os protocolos LSA₂L₂ utilizada para leucemia e COMP para linfomas (WOLLNER et al., 1979; ANDERSON et al., 1983). Nestes estudos o LNH do tipo linfoblástico teve uma sobrevida melhor com o tratamento preconizado para leucemia. Dessa maneira, o linfoma linfoblástico, que inicialmente era considerado como doença distinta da LLA, é atualmente tratado com os mesmos protocolos da LLA, pois o quadro biológico e a história natural dos LNH linfoblásticos são semelhantes aos da LLA. Os resultados atuais são muito bons, com pSLE em cinco anos de 90% nos países desenvolvidos (WESSELS et al., 2005).

Link e col. demonstraram que a radioterapia localizada tinha resultado semelhante à quimioterapia isolada, pSLE $87,3 \pm 9,4\%$ e $87,9 \pm 8,8\%$, $p=0,44$ (LINK et al., 1990). Este mesmo pesquisador mostrou que a fase de manutenção da quimioterapia era importante para o tipo histológico linfoblástico (LINK et al., 1997). A maioria dos estudos inclui os LNH do tipo linfoblástico de células B precursoras e T precursoras, e derivam de regimes de tratamento para a

LLA. O protocolo LMT-81 do grupo cooperativo francês obteve excelente resultado adicionando altas doses de metotrexate $3\text{g/m}^2/\text{dose}$ (PATTE et al., 1992). Posteriormente o protocolo BFM-90 acrescentou quatro ciclos de metotrexate $5\text{g/m}^2/\text{dose}$ na fase de consolidação que resultou em uma das melhores sobrevidas até então (REITER et al., 1999). Já o grupo *Pediatric Oncology Group* (POG) mostrou o benefício de acrescentar a L-asparaginase após a indução (AMYLON et al., 1999).

A profilaxia do acometimento do SNC é um componente integrante de todos os protocolos de linfoma linfoblástico (ANDERSON et al., 1993; AMYLON et al., 1999; REITER et al., 1999). A quimioterapia intratecal sozinha é indicada para crianças em estadio localizado. O uso de metotrexate sistêmico em altas doses também contribuiu para a prevenção da recidiva em SNC (ASSELIN et al., 2001). Alguns protocolos recentes também incluem a radioterapia craniana como um componente da profilaxia do SNC, utilizando doses entre 1200 unidades centi-Gray (cGy) - como no protocolo BFM-90 - a 1800 cGy (ASSELIN et al., 2001; REITER et al., 1999).

O linfoma de grandes células anaplásicas tem sido tratado com diferentes protocolos de tratamento. Prednisona/ dexametasona, vincristina, doxorrubicina e metotrexate foram componentes comuns na maioria dos regimes de tratamento (SEIDEMANN et al., 2001; WILLIAMS et al., 2002; LAVER et al., 2005; ROSOLEN et al., 2005). Com o protocolo LSA₂L₂ modificado, a pSLE foi de 65% em um estudo na Itália (ROSOLEN et al., 2005).

No estudo BFM-90, os pacientes com linfoma de grandes células anaplásicas foram tratados com o esquema de drogas para os LNH-B (SEIDEMANN et al., 2001). O tratamento consistia de cursos de cinco dias de quimioterapia combinada com intervalos de aproximadamente três semanas. Nesse protocolo para linfoma de grandes células anaplásicas, o tratamento foi estratificado de acordo com o estadio (SEIDEMANN et al., 2001). Crianças com estadio I e II e ressecção completa do tumor, receberam três ciclos de quimioterapia, enquanto todos os outros receberam seis ciclos. Os ciclos de quimioterapia dos pacientes com estadio I, II e III, continham uma dose intermediária de $0,5\text{ g/m}^2$ de metotrexate, enquanto altas doses (5 g/m^2) foi indicada para aqueles com estadio IV da doença e envolvimento multifocal do osso. Ao terceiro ciclo de quimioterapia foi acrescentado uma dose alta de citarabina (3 g/m^2), etoposídeo, dexametasona, vindesine e medicação intratecal. O tratamento era dado em dois (estádios I e II ressecado) a cinco meses. A pSLE em nove anos para os 89 pacientes do estudo BFM-90 foi de 76% (intervalo de confiança de 67 a 85%).

O estudo do UKCCGSC com esses pacientes também utilizou o protocolo para LNH-B (WILLIAMS et al., 2002). Pacientes com estadio I receberam quimioterapia menos intensiva embora mais demorada do que pacientes com estadio II-IV, sem envolvimento do SNC. Esses últimos foram tratados com um regime mais intensivo, porém com duração menor. A remissão foi alcançada em 82 % dos pacientes com sobrevida global de 65% e pSLE de 59%. Os poucos

pacientes com acometimento inicial do SNC receberam uma dose alta de metotrexate adicionada a citarabina em dose alta e etoposídeo.

O grupo *Pediatric Oncology Group* teve uma pSLE de 72% em cinco anos, utilizando doxorubicina, vincristina e prednisona, sem ciclofosfamida e etoposídeo (LAVER et al., 2005).

Em síntese, o tratamento atual dos LNH é fundamentalmente quimioterápico, baseado no estadiamento da doença, no imunofenótipo e na classificação cito-histológica, o que tem melhorado progressivamente seu prognóstico.

O sucesso no tratamento de crianças com linfomas, principalmente de células B, levou a uma redução considerável na frequência das recidivas e a uma resposta ruim das mesmas quando receberam quimioterapia intensiva inicialmente. Em geral, crianças que recidivam têm um prognóstico ruim, principalmente se elas receberam poliquimioterapia intensiva como tratamento inicial. Cerca de 20 a 30 % das crianças com LNH não respondem ao primeiro tratamento quimioterápico, manifestando a recidiva e a refratariedade da doença (SANDLUND et al., 1996).

Nos casos de LNH do tipo Burkitt a quimioterapia com etoposídeo, ifosfamida e citarabina-arabinosídeo pode induzir uma segunda remissão. Alguns estudos europeus mostraram que pacientes com LNH do tipo Burkitt não responsivos à quimioterapia inicial tiveram sucesso com o tratamento intensivo seguido do transplante de medula autóloga (REITER et al., 1999; LADENSTEIN et al., 1997). Nos LNH-B, a redução de grandes massas tumorais com quimioterapia frequentemente evolui com massa tumoral residual. No estudo BFM-90 para LNH-B, 28% (46 de 167 pacientes) das crianças no grupo de risco R2 tinham massa residual e 44% (73 de 175) no R3 (REITER et al., 1999). A progressão da doença ocorreu em duas crianças do grupo de risco R2 e 13 no R3, mostrando que a extensão do tumor ao diagnóstico e o nível de LDH estão relacionados com a progressão do linfoma.

A recidiva também permanece como a principal preocupação nos pacientes com linfoma linfoblástico, pois a taxa de cura está marcadamente reduzida após a mesma (PHILIP et al., 1993; ATRA et al., 2001). O prognóstico de crianças com recidiva do linfoma linfoblástico é pior principalmente quando receberam anteriormente quimioterapia agressiva. O tratamento das recidivas geralmente consiste de duas fases: re-indução seguida da fase de intensificação com transplante de medula óssea autóloga ou alogênico (SANDLUND et al., 2002). A resposta à quimioterapia pode ser alcançada utilizando combinações de altas doses de drogas que não fizeram parte da terapia inicial. Altas doses de citarabina e de metotrexate, o etoposídeo, podem ser opções de tratamento. Outros regimes conhecidos são o ICE que utiliza ifosfamida, carboplatina e etoposídeo e DECAL com dexametasona, etoposídeo, cisplatina, citarabina e L-asparaginase (KUNG et al., 1999; KOBRINSKY et al., 2001). Crianças que recidivaram após tratamento inicial com CHOP e manutenção com metotrexate e 6-mercaptopurina, tiveram uma boa resposta à

quimioterapia para LLA ou ao transplante de medula óssea alogênico (LINK et al., 1997). Em algumas crianças com linfoma do tipo linfoblástico, o transplante de medula óssea autólogo tem tornado possível a utilização da quimioterapia em altas doses, com ou sem a radioterapia corporal total (PHILIP et al., 1986).

Já a recidiva dos pacientes com LNH de grandes células anaplásicas têm como característica responderem bem à quimioterapia. Mas a evolução após a recidiva é variável. Alguns pacientes têm um desfecho fatal após a recidiva e outros alcançam uma segunda remissão longa após a quimioterapia convencional. Chakravarti e col. relataram em 1990 uma sobrevida longa em duas crianças com LNH de grandes células anaplásicas com CD30-positivo que receberam transplante de medula óssea autólogo (CHAKRAVARTI et al., 1990). No estudo BFM90, nove crianças alcançaram em segunda remissão após resgate com quimioterapia isolada (um paciente), transplante de medula óssea autólogo (seis pacientes) ou alogênico (dois pacientes) usando condicionamento com radioterapia corporal total (SEIDEMANN et al., 2001). Entretanto, crianças tratadas pela Sociedade Francesa de Oncologia Pediátrica com recidiva de linfoma de grandes células anaplásicas tiveram sobrevida semelhante quando se compararam a quimioterapia convencional e o transplante de medula autólogo (BRUGIÈRES et al., 2000).

Pacientes submetidos a transplante de medula óssea autólogo para linfoma têm um risco de desenvolver neoplasias malignas secundárias. Em um estudo de coorte retrospectivo a incidência de neoplasias secundárias em crianças com LNH foi de 1,37%. (NEGLIA et al., 2001). O câncer de tireóide, pulmão, ósseo, a leucemia linfoblástica aguda, o linfoma de Hodgkin e tumores do sistema nervoso central foram as neoplasias secundárias mais encontradas. Os fatores predisponentes associados às neoplasias secundárias são aqueles relacionados à exposição à radiação, alguns agentes quimioterápicos específicos (agentes alquilantes, antraciclina, etoposídeo) e à predisposição genética conhecida para malignidade.

PROGNÓSTICO

O prognóstico das crianças com LNH tem melhorado acentuadamente nos últimos 20 anos (REITER et al, 1995). Essa melhora do prognóstico é atribuída à redução da morte por toxicidade e da taxa de recaída, e ao uso de quimioterapia profilática para o sistema nervoso central (PATTE et al., 1991). Os esquemas intensivos atualmente usados pelos grupos cooperativos na Europa e USA têm resultado em altas taxas de pSLE, próxima a 90% (REITER et al., 1999). Alguns fatores prognósticos têm sido estudados nos maiores centros de referência no tratamento de LNH. A importância de se conhecer a população estudada está na necessidade de abordar os pacientes com um tratamento mais refinado, de acordo ao seu grupo de risco de recaída.

IDADE AO DIAGNÓSTICO

O impacto da idade ao diagnóstico no prognóstico deve levar em conta os diferentes subtipos dos linfomas. No protocolo francês LMB-89 a idade inferior a 15 anos foi fator de mau prognóstico ($p=0,01$) para os pacientes com linfomas B (PATTE et al., 2001). Esse ponto de corte para idade e o pior prognóstico em crianças menores do que 15 anos foram confirmados no protocolo do CCG (CAIRO et al., 2003).

Burkhardt e col. avaliaram a idade e o gênero de mais de 2.000 pacientes tratados durante 17 anos com os protocolos BFM 86, 90 e 95. A pSLE de $87 \pm 1\%$ foi superior nos pacientes de cinco a nove anos de idade quando comparados com os pacientes de idade inferior a cinco anos, que alcançaram uma pSLE de $81 \pm 2\%$ ($p=0,02$) e com os adolescentes, que apresentaram uma pSLE de $81 \pm 3\%$ ($p=0,03$) (BURKHARDT et al., 2005).

Relacionando-se a idade com o tipo histológico, a média de idade ao diagnóstico foi de oito anos para os pacientes com linfoma linfoblástico de célula precursora B e 8,8 anos para os linfomas linfoblásticos de célula T. Para o linfoma de Burkitt a média de idade foi de 8,4 anos. O linfoma difuso de grandes células B teve a idade média de 11,4 anos; ela foi de 10,8 anos para os linfomas de grandes células anaplásicas ($p<0,00001$) (BURKHARDT et al., 2005).

A idade inferior a dez anos também foi um fator prognóstico favorável para Bowman e col (BOWMAN et al, 1996). Já para Sandlund e col., o ponto de corte para a idade foi de cinco anos, com uma sobrevida livre de eventos pior nas crianças abaixo de cinco anos, $14\% \pm 9\%$ e $44\% \pm 10\%$, respectivamente, com $p=0,03$ (SANDLUND et al., 1994). Ao contrário, Burke e col. observaram uma sobrevida estatisticamente inferior para crianças com menos de dez anos com $p=0,08$ (BURKE et al., 2003)

Em estudo feito no Hospital das Clínicas da UFMG, a sobrevida de crianças com idade inferior a dois anos foi menor do que a das com idade igual ou maior do que dois anos, $33,3\% \pm 27,2\%$ e $71,5\% \pm 7,3\%$ respectivamente, com $p=0,09$ (ALVIM et al., 1996). Estudo recente feito por Pedrosa e col. no nordeste do Brasil não mostrou associação entre a sobrevida livre de doença e a idade ($p=0,58$) (PEDROSA et al., 2007).

GÊNERO

No estudo de Burkhardt e col. a pSLE em cinco anos foi significativamente superior nos meninos com linfoma linfoblástico T e linfoma difuso de grandes células B, em relação às meninas. O mesmo não ocorreu quando se compararam os dois gêneros nos outros subtipos (BURKHARDT et al., 2005).

Já no estudo inglês de Burke e col., as meninas com LNH de célula B tiveram uma sobrevida maior comparada com os meninos ($p=0,03$) (BURKE et al., 2003).

Em estudos feitos no Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Minas Gerais (HC-UFMG) e no Instituto Materno-Infantil de Recife, o gênero não foi uma variável estatisticamente significativa (ALVIM et al., 1996; PEDROSA et al., 2007).

ESTADIAMENTO

O estadiamento do LNH também é um fator prognóstico importante para a sobrevida livre de eventos (SLE). No estudo BFM-90 a pSLE dos pacientes no estadio III foi de 88%, enquanto no estadio IV, ela foi de 74% ($p=0,059$) (REITER et al., 1999). No estudo seguinte deste mesmo grupo, o BFM-95, a classificação de risco utilizada mostrou ser importante para o prognóstico dos pacientes com LNH (WOESSMANN et al., 2005). A pSLE em três anos foi de $94\% \pm 4\%$, $94\% \pm 2\%$, $85\% \pm 4\%$ e $81\% \pm 3\%$ para pacientes nos grupos de risco R1, R2, R3 e R4, respectivamente.

O protocolo francês LMB89 mostrou que a pSLE em cinco anos foi maior em pacientes com LNH de célula B com doença localizada (estadio I e II) do que naqueles com doença avançada (estadio III e IV), 98% e 84% respectivamente (PATTE et al., 2001).

Crianças com linfoma de Burkitt tratadas com o protocolo CCG-5911 tiveram uma pSLE em quatro anos de $63\% \pm 5\%$ nos pacientes sem acometimento medular (M1) e de $38\% \pm 5\%$ nas com medula do tipo M2 e M3, sendo essa comparação estatisticamente significativa ($p=0,001$) (CAIRO et al., 2003). Em relação ao risco, pacientes com risco padrão tiveram uma sobrevida livre de eventos em cinco anos de 100%; ela foi de 61% para o subgrupo de alto risco, com $p < 0,003$ (CAIRO et al., 2002).

Em outro estudo feito no Japão, a análise da sobrevida de pacientes com linfoma de grandes células anaplásicas também mostrou que o estadio avançado era de pior prognóstico ($p=0,008$) (SUZUKI et al., 2000).

O estudo de Alvim e col. também evidenciou que pacientes com doença localizada mostravam sobrevida maior ($90\% \pm 9,5\%$) do que os com doença avançada ($62\% \pm 8,7\%$), $p=0,1$ (ALVIM et al., 1996). Já no estudo feito no nordeste brasileiro, o estadiamento também não foi um fator estatisticamente significativo para a sobrevida livre de doença (PEDROSA et al., 2007).

O envolvimento medular e do sistema nervoso central ao diagnóstico são classicamente reconhecidos como fator de mau prognóstico. Entretanto, esses fatores não foram confirmados como fatores de mau prognóstico por Bowman e col. (BOWMAN et al., 1996). Além disso, o acometimento do SNC ao diagnóstico também não foi considerado de mau prognóstico em uma análise multivariada de Cairo e col. (CAIRO et al., 2003). Também no estudo com o protocolo LSA₂L₂, a sobrevida livre de eventos não mostrou associação com o estadiamento ($p=0,08$) (SULLIVAN et al., 1985).

Pacientes com envolvimento medular (mais de 25% de blastos) têm carga tumoral alta e aproximadamente a metade irá recidivar. Por isso o acometimento medular é um fator de pior prognóstico para a sobrevida dos pacientes com LNH (CAIRO et al., 2003).

APRESENTAÇÃO PRIMÁRIA

Em 43 crianças do estudo de Alvim e col. a apresentação primária não foi uma variável estatisticamente significativa (ALVIM et al., 1996).

TIPO HISTOLÓGICO

Os resultados do protocolo BFM-86 mostraram não haver diferença estatisticamente significativa no prognóstico dos subtipos histológicos ($p>0,1$) (REITER et al., 1995).

O tipo histológico também não foi estatisticamente significativo em dois estudos com crianças brasileiras acometidas pelo LNH (ALVIM et al., 1996; PEDROSA et al., 2007). Em outro estudo de crianças com LNH que utilizaram o protocolo LSA₂L, a sobrevida nos tipos linfoblástico, de grandes células e difuso indiferenciado também não foi estatisticamente significativo ($p=0,8$) (SULLIVAM et al., 1985). Nesse estudo, pacientes com linfoma de Burkitt não foram incluídas. Murphy e col também relataram não haver relação entre a pSLE e o tipo histológico entre os linfomas linfoblástico, de grandes células e de pequenas células não-clivadas ($p=0,2$) (MURPHY et al., 1989).

Já no estudo francês de Goubin e col. a pSLE em cinco anos foi significativa quando compararam o linfoma de Burkitt, anaplásico, linfoblástico T e outros linfomas de célula B – 92%, 86%, 79% e 87% respectivamente ($p=0,0001$) (GOUBIN et al., 2006).

No estudo com o protocolo BFM-90, a sobrevida livre de eventos em seis anos foi de 89% para os pacientes com linfoma de Burkitt, 95% para os com linfoma difuso de grandes células B e de 84% para os pacientes com LNH-B não classificado, sem diferença estatisticamente significativa, com $p>0,14$ (REITER et al., 1999).

Ao comparar linfoma de Burkitt e de grandes células B, o tipo histológico não foi estatisticamente significativo em protocolo francês (92% e 89%, respectivamente) com $p=0,59$ (PATTE et al., 2001).

Sandlund e col, estudaram 300 crianças com envolvimento medular (entre 5% e 25% de blastos na medula). A pSLE foi significativamente pior em crianças com LNH de grandes células em relação às com linfoma linfoblástico ($p=0,005$) e as com linfoma de Burkitt ($p=0,033$) (SANDLUND et al., 1994).

IMUNOFENÓTIPO

Alguns imunofenótipos também estão associados ao prognóstico de pacientes com LNH, segundo alguns relatos. Em um estudo japonês de 2000, o marcador ALK foi um fator de mal prognóstico nos pacientes com linfoma de grandes células anaplásicas, com $p=0,001$ (SUZUKI et

al., 2000). Nesse mesmo estudo, o CD56 também foi identificado como um marcador de mau prognóstico tanto para aqueles ALK- positivo quanto ALK-negativo ($p=0,001$).

CITOGENÉTICA

Anormalidades cromossômicas em neoplasias linfóides têm sido identificadas como fator prognóstico em crianças e adolescentes com leucemia linfoblástica aguda. Estudo realizado em pacientes com linfoma de Burkitt e t(8;14)(q21,1;q32) demonstrou um prognóstico pior quando havia, simultaneamente, outras anormalidades cromossômicas (LONES et al, 2004). Nesse estudo todos os pacientes que tiveram recidiva da doença tinham anormalidades cromossômicas adicionais. Uma sobrevida global pior em crianças com linfoma de Burkitt também foi relacionada a anormalidades nos cromossomos 13 e 22 (ONCIU et al., 2006). Burkhardt e col. associaram a deleção do cromossomo 6q a um risco maior de recidiva no grupo de crianças com LNH linfoblástico de células T (BURKHARDT et al., 2006)

BIOLOGIA MOLECULAR

Nos últimos anos os marcadores moleculares têm mostrado um papel potencial no estabelecimento do prognóstico dos LNH. O polimorfismo de alguns genes pode ser importante para o prognóstico. Mutações no gene da glutathione S-transferase M1 (GSTM1) vêm sendo associadas a uma probabilidade menor de falha no tratamento das crianças com LNH de célula B madura ($p=0,026$) (DIECKVOSS et al., 2002). O polimorfismo do fator de necrose tumoral (TNF-308) e da linfotoxina alfa (LT-a) foram observados como fatores de mal prognóstico em crianças com linfoma de Burkitt (SEIDEMANN et al., 2005). Nos LNH de grandes células anaplásicas a presença do gene NPM-ALK é muito frequente e está relacionada a um prognóstico pior (DAMM-WELK et al., 2007).

ESTADO NUTRICIONAL

Ao contrário do que ocorre com as crianças com LLA, na qual o fator nutricional está intimamente relacionado com o prognóstico (VIANA et al., 1994), o mesmo não tem sido observado em relação às crianças com LNH.

O estudo realizado no HC-UFGM com 43 crianças com LNH não evidenciou associação significativa entre o estado nutricional e a sobrevida (ALVIM et al., 1996). Em um hospital em Recife, a ausência de relação entre a sobrevida e o estado nutricional foi também observada por Pedrosa e col. (PEDROSA et al., 2007).

Apesar de poucos pacientes terem um escore nutricional baixo no estudo francês LMB89, o fator nutricional foi um fator incerto de prognóstico (PATTE et al., 2001).

TIPO DE TRATAMENTO

O tipo de tratamento utilizado para os LNH também tem se mostrado um importante fator prognóstico, talvez o mais importante e que influencia os demais. Nos LNH-B o fator prognóstico

mais importante tem sido o tipo de tratamento utilizado, sendo que fatores clássicos de mau prognóstico como o envolvimento da medula óssea e do SNC têm menor impacto no prognóstico quando se utilizam tratamentos mais adequados a esse tipo imunológico.

Alvim e col., analisando vários tipos de LNH, evidenciaram que para os pacientes tratados com o protocolo LSA₂L₂, a sobrevida foi de 58,4% ± 11,3% e para aqueles que receberam o protocolo BFM-83, a sobrevida foi de 84,4% ± 8,3% com $p=0,061$ (ALVIM et al., 1996). A principal diferença entre eles é que o protocolo LSA₂L₂ foi utilizado para todos os tipos de LNH, indistintamente, enquanto para o tipo indiferenciado o tratamento foi baseado no protocolo BFM-83 e no tipo linfoblástico o protocolo do Grupo Mineiro para leucemia linfoblástica.

Os protocolos BFM-86 e BFM-90 para LNH-B foram comparados quanto à sobrevida livre de doença em seis anos (REITER et al., 1999). Essa sobrevida foi de 82% ± 3% no BFM-86 e de 89% ± 2% no BFM-90, com $p = 0,087$. A diferença nesses esquemas foi a introdução, no protocolo BFM-90 do bloco CC (dexametasona, vindesine, citarabina em dose alta, etoposídeo e MADIT) para o tratamento de crianças com resposta incompleta (Anexo 10.5).

Os protocolos britânicos do grupo UKCCSG NHL 8501 e NHL 9001 para LNH-B não mostraram diferença estatisticamente significativa para a sobrevida livre de eventos entre os dois regimes, 91% e 95% respectivamente, com $p= 0,34$ (BURKE et al., 2003). Esses protocolos diferiam no tempo de tratamento (27 semanas para o protocolo 8501 e 24 semanas para o 9001), na dose acumulada de metotrexate (protocolo 8501: 2,5 g/m² e protocolo 9001: 4 g/m²), além da ciclofosfamida não ser utilizada no protocolo 9001.

O protocolo CCG-5911 para linfomas do tipo Burkitt e Burkitt-like era mais intensivo do que os anteriores (CCG-503, 551 e 552). A sobrevida foi significativamente maior do que os pacientes tratados com outros protocolos adotados, 80% ± 6% e 54% ± 2% respectivamente, com $p=0,003$ (CAIRO et al., 2003).

LDH

Outro fator prognóstico importante é a carga tumoral avaliada pela dosagem sérica de LDH. A desidrogenase láctica é uma enzima intracelular responsável pela conversão do piruvato em lactato. As células tumorais são capazes de produzir ácido láctico aerobicamente, enquanto que as células normais o produzem apenas quando são submetidas à glicólise anaeróbica, ao serem privadas de oxigênio. A célula neoplásica tem uma taxa de glicólise elevada e um aumento da atividade da enzima LDH (BRANDT, 1993). Com isso nas doenças neoplásicas com grande número de células tumorais, a dosagem da enzima desidrogenase láctica está elevada. A pSLE em dois anos em pacientes com vários tipos de LNH foi, nos com LDH acima de 1.000 U/L, 23%, contra 73% naqueles com LDH menor do que 200 U/L (MURPHY et al., 1989). Pacientes com LNH de células B com estadios avançados e infiltração do SNC também apresentavam LDH mais

elevada e possuíam um prognóstico pior (REITER et al., 1999). Esse estudo contribuiu para incluir a LDH no grupo de risco utilizado pelo BFM-95 (WOESSMANN et al., 2005).

O gene da desidrogenase láctica A (LDH-A) é influenciado pelo gene *c-Myc* (SHIM et al., 1997). Este gene está muito ativado em pacientes com recidiva da doença. O nível de expressão do gene *c-Myc* parece correlacionar-se com a carga tumoral, mas o seu papel no resultado do tratamento ainda não é conhecido.

O protocolo BFM-90 mostrou que a sobrevida livre de eventos foi significativamente menor para pacientes de estadios II e IV com LDH superior a 1.000 UI/L do que aqueles com níveis inferiores, $70\% \pm 5\%$ e $90\% \pm 3\%$, respectivamente, com $p=0,0001$ (REITER et al., 1999).

Estudo do CCG de 1991 a 1993 demonstrou que o nível de LDH duas vezes maior do que os valores de referência eram de mau prognóstico (CAIRO et al., 2002).

Valores absolutos foram usados por Cairo e col ao verificar que LDH maior do que 500UI/L estava associado com uma diminuição significativa na sobrevida livre de eventos em quatro anos ($49\% \pm 3\%$) em relação aos pacientes com LDH menor do que esse valor ($71\% \pm 4\%$), com $p<0,001$ (CAIRO et al., 2003). Resultados semelhantes foram constatados por Sandlund e col (SANDLUND et al., 1994). Patte e col também evidenciaram que baixos níveis de LDH estavam significativamente associados a uma sobrevida livre de eventos mais elevada, $p<0,01$ (PATTE et al., 2001).

Entretanto, para Bowman e col, o LDH não foi confirmado como um fator de prognóstico ruim, mesma conclusão do estudo brasileiro feito por Pedrosa e col (BOWMAN et al., 1996; PEDROSA et al., 2007).

CONDIÇÃO SOCIO-ECONÔMICA

Em um estudo realizado em crianças com LNH no Recife, foi avaliada a condição sócio-econômica como fator prognóstico (PEDROSA et al., 2007). Esses autores analisaram a procedência, a renda familiar *per capita* e a escolaridade materna em 110 crianças. Nenhuma dessas variáveis apresentou associação estatisticamente significativa com a sobrevida global e livre de doença ($p>0,05$).

COMPLICAÇÕES METABÓLICAS

As complicações metabólicas influenciaram a sobrevida em 41 pacientes tratados de 1981 a 1993 no HC-UFGM (ALVIM et al., 1996). A sobrevida das crianças com LNH que tiveram complicações metabólicas foi de 54,6%, contra 78,4% de sobrevida naquelas que não as tiveram ($p=0,047$).

RESSECABILIDADE TUMORAL

A ressecabilidade tumoral foi significativa em estudo feito em nosso meio (ALVIM et al., 1996). Nos pacientes com doença abdominal nos quais foi possível ressecção total, a sobrevida foi

de 100%, enquanto nos que sofreram outro tipo de intervenções cirúrgicas a sobrevida foi de 62,5% ($p=0,057$).

O estudo BFM-90 estratificou o risco de recidiva do LNH de acordo com a ressecabilidade ou não do tumor. A pSLE foi de 100% para as crianças com ressecção tumoral completa, $96\% \pm 2\%$ naquelas com tumor irressecável no estadió I e II e de $78\% \pm 3\%$ nos tumores irressecáveis de estadios III e IV (REITER et al., 1999).

CONTAGEM DE LEUCÓCITOS E LINFÓCITOS AO DIAGNÓSTICO

A contagem de leucócitos ao diagnóstico influenciou o prognóstico de pacientes tratados com o protocolo LSA₂L₂ (SULLIVAN et al., 1985). No estudo feito no HC-UFMG a contagem de leucócitos e linfócitos ao diagnóstico não foi uma variável estatisticamente significativa para prever o prognóstico (ALVIM et al., 1996).

O número de linfócitos em sangue periférico foi uma variável associada ao prognóstico em um estudo multicêntrico com 1795 pacientes, incluindo adultos (SOLAL-CÉLIGNY et al., 2004). A contagem de linfócitos abaixo de 1000 foi associada a um prognóstico pior ($p=0,008$). Estudo feito com adultos mostrou a mesma relação de prognóstico ruim com a linfopenia (OKI et al., 2008).

RESPOSTA AO TRATAMENTO

A resposta ao tratamento é um fator prognóstico importante nos linfomas de células B. A avaliação dessa resposta é feita através da constatação do desaparecimento de massas tumorais. O exame clínico, a avaliação da medula óssea e do líquido, além dos métodos de imagem como os raios-X, ultrassom, tomografia computadorizada e ressonância magnética são usados para avaliar doença residual. A associação entre o grupo de risco e a presença de tumor residual foi constatada no estudo BFM-90. Esse estudo mostrou que 28% dos pacientes de risco R2 e 44% dos com risco R3 tinham tumor residual após dois ciclos de quimioterapia, com $p=0,02$ (REITER et al., 1999). O estudo francês LMB-89 mostrou que a resposta à quimioterapia da pré-fase (COP: ciclofosfamida, vincristina e prednisona) é um fator importante para a SLE nos linfomas B com $p=0,006$ (PATTE et al., 2001).

LLA-L3

Atualmente admite-se que o linfoma de Burkitt e a LLA-L3 são formas diferentes da mesma doença (PATTE et al., 2003, HARRIS et al., 2000). A LLA-L3 não seria, propriamente, uma leucemia, mas sim a fase leucêmica do linfoma de Burkitt (PERKINS et al., 2007).

A classificação FAB descreve as células L3 como sendo morfológicamente idênticas às observadas no linfoma de Burkitt (BENNET et al., 1976). Essas células são grandes, caracteristicamente homogêneas e com índice mitótico alto. O núcleo é redondo ou oval, com cromatina fina e um ou mais nucléolos evidentes. Intensa basofilia é vista no citoplasma de todas as células L3. A vacuolização citoplasmática é intensa e está presente na maioria das células. O

diagnóstico de LLA-L3 seria, então, a presença de mais de 25% de blastos do tipo L3 na medula óssea.

Na classificação WHO, a leucemia linfoblástica do tipo L3 (LLA-L3) é equivalente ao linfoma de Burkitt em fase leucêmica. Os linfoblastos do tipo L3 são células maduras caracterizadas pela presença de marcadores de células B, especialmente CD20, imunoglobulinas monoclonais de superfície e translocação específica na citogenética. Essa translocação envolve o oncogene *c-myc* no cromossomo 8q24 e um dos genes na região da cadeia pesada de imunoglobulinas no cromossomo 14q32 (o mais frequente), ou genes das cadeias leves, em 2p12 ou 22q11.

Essa doença é caracterizada pelo alto índice de proliferação com um ciclo celular de curta duração, probabilidade alta de disseminação, principalmente para o sistema nervoso central, e de recidivas precoces. Pacientes com linfoma de Burkitt ou LLA-L3 que permanecem em remissão durante um ano podem ser considerados curados (PATTE et al., 2003).

4. MÉTODOS

“Buscar-me-eis e me achareis
quando me buscardes de todo o vosso coração.
(Livro de Jeremias 29:13)”

4. MÉTODOS

Este estudo foi baseado em dados coletados através da revisão de prontuários do Serviço de Arquivo Médico e Estatístico do HC-UFMG (SAME) e do Serviço de Hematologia. Alguns prontuários do SAME são arquivados na empresa Memovip: os de pacientes que evoluem para o óbito ou os daqueles considerados “inativos” (pacientes com data da última visita ao hospital ou ambulatório há mais de cinco anos).

4.1. ESQUEMAS TERAPÊUTICOS UTILIZADOS

4.1.1. Protocolos de tratamento utilizados

Os esquemas de tratamento quimioterápico utilizados pelo HC-UFMG para os LNH foram basicamente dois:

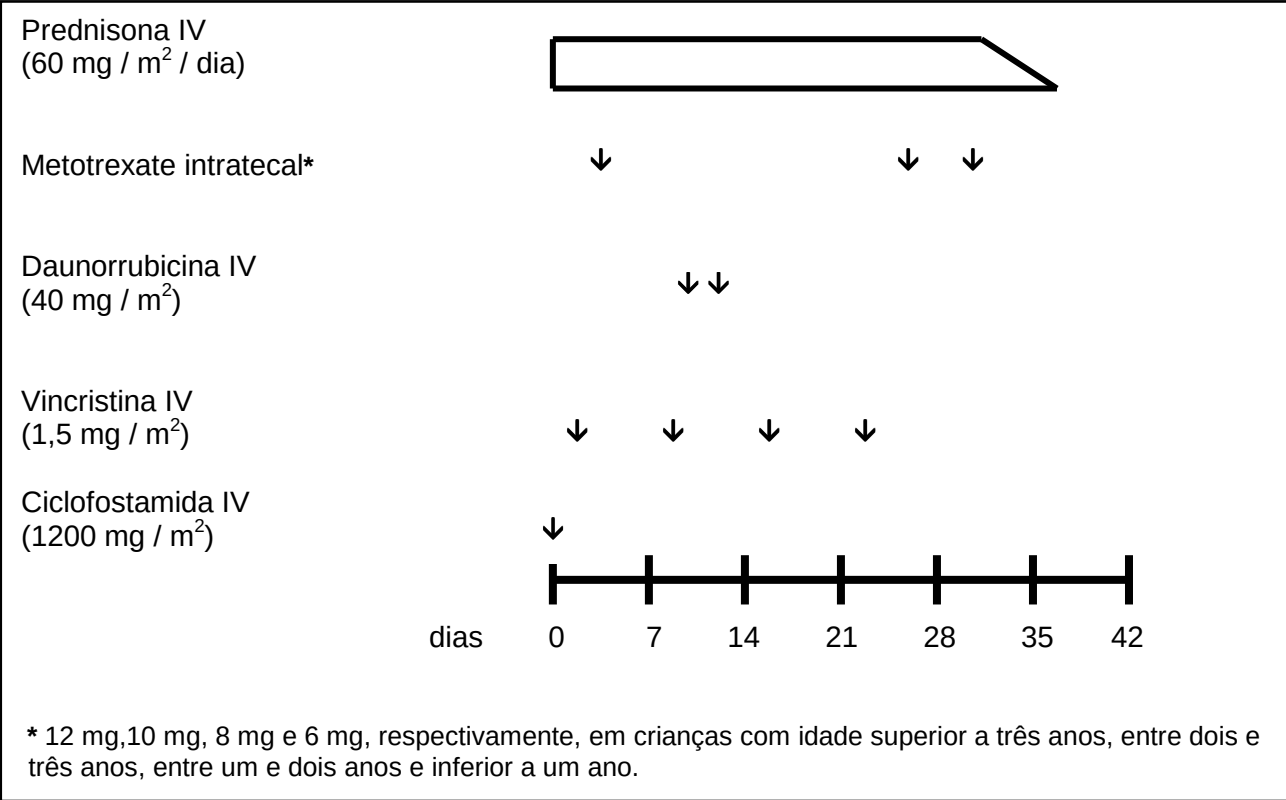
- a) até o ano de 1987, o tratamento adotado foi uma modificação do protocolo LSA₂L₂ do *Memorial Sloan-Kettering Cancer Center* (WOLLNER et al., 1980);
- b) a partir de 1987 foram adotados o protocolo do Grupo Cooperativo Alemão Berlin-Frankfurt-München (BFM), BFM-83 modificado para os LNH de célula B e T madura (REITER et al., 1995). Para os subtipos histológicos linfoblástico foram adotados os protocolos do Grupo Mineiro e do Grupo Brasileiro para Tratamento da leucemia na infância GBTLI 93 e GBTLI99

a) Protocolo LSA₂L₂ - modificado:

O protocolo LSA₂L₂ modificado foi um regime composto de dez drogas combinadas: ciclofosfamida, vincristina, prednisona, metotrexate, daunorrubicina, citarabina e 6-mercaptopurina. O esquema terapêutico compunha-se de três fases: indução, consolidação e manutenção.

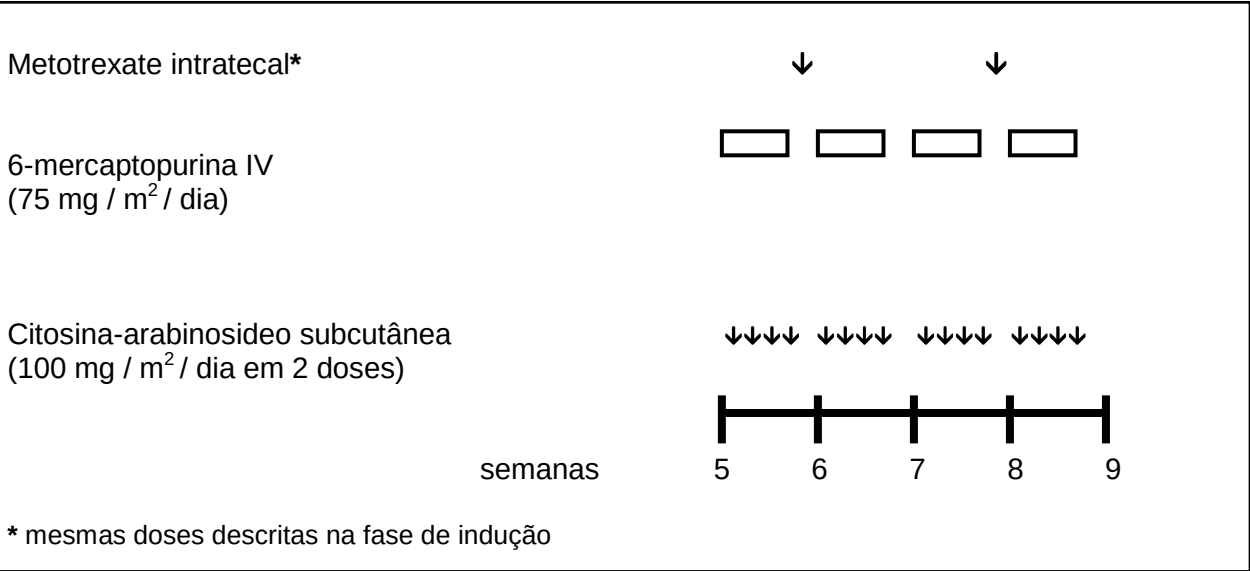
A primeira fase, de indução da remissão, tinha a duração de 35 dias. A ciclofosfamida foi administrada em dose única no primeiro dia do protocolo. No terceiro dia (D3) era iniciada a prednisona e mantida até o 28º dia, com redução gradual a partir desse dia. A vincristina, também administrada nos dias 3, 10, 17 e 24 e a daunorrubicina nos dias 12 e 13 nessa fase. A quimioprofilaxia da infiltração do SNC foi realizada através da injeção de metotrexate intratecal na dose de 6,25 mg/m² de superfície corporal nos dias 5, 27 e 30 (Figura 1).

Figura 1: Protocolo LSA₂L₂ modificado, do Memorial Sloan-Kettering Cancer Center: fase de indução (WOLLNER et al., 1980)



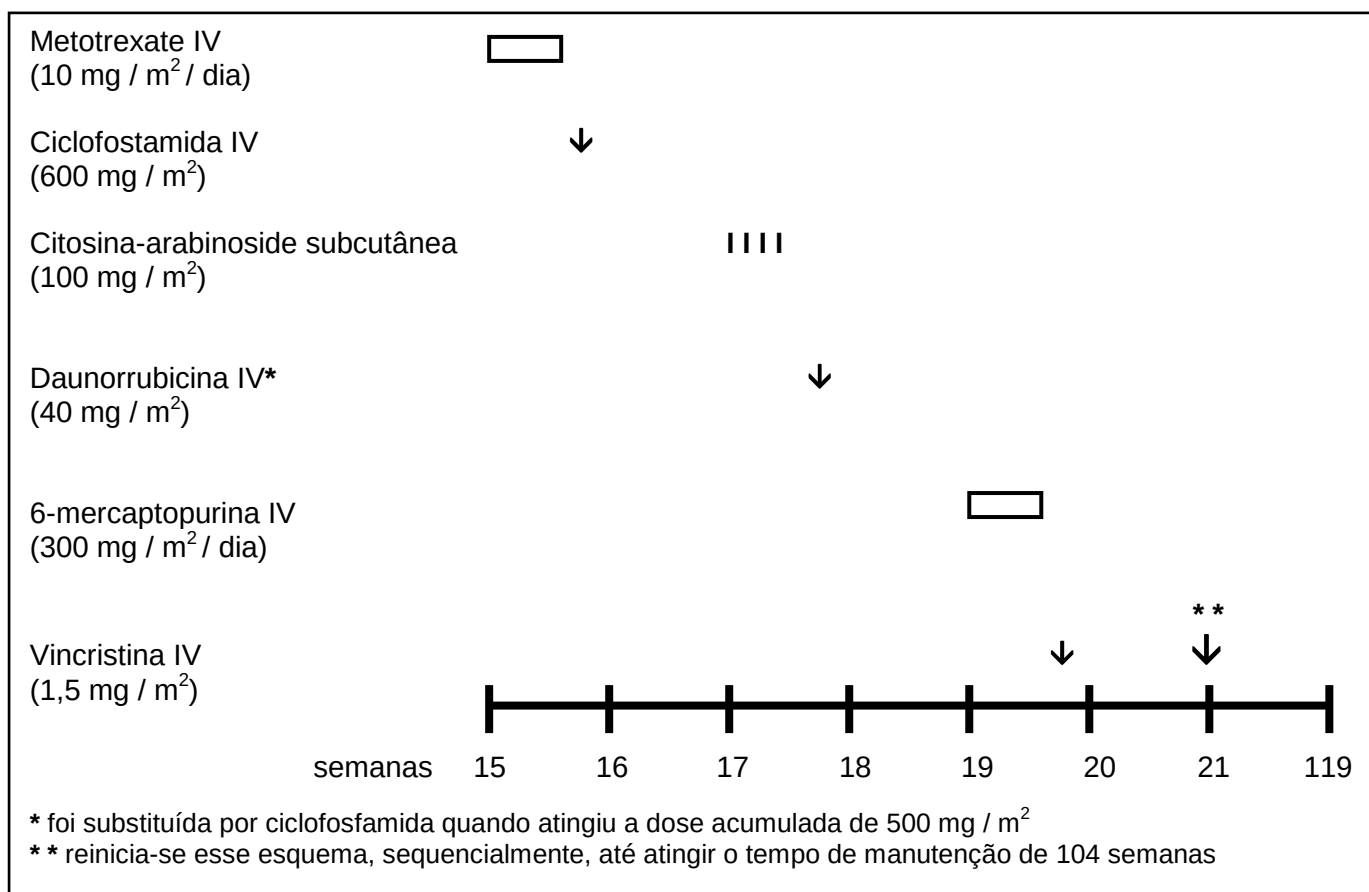
A fase seguinte de tratamento era a consolidação iniciada no 35º dia do protocolo. Consistia de quatro pulsos semanais de citarabina e 6-mercaptopurina durante uma média de 30 a 35 dias, essa última utilizada no lugar da tioguanina. A citarabina (citossina-arabinosídeo) era injetada de segunda a quinta-feira, seguida da administração oral de 6-mercaptopurina, 8 a 12 horas após a injeção. O critério para interromper o tratamento era a depressão medular (contagem de polimorfonucleares abaixo de 1000/mm³). Duas injeções diárias de metotrexate intratecal eram feitas quinzenalmente (Figura 2).

Figura 2: Protocolo LSA₂L₂ modificado, do Memorial Sloan-Kettering Cancer Center: fase de consolidação (WOLLNER et al., 1980)



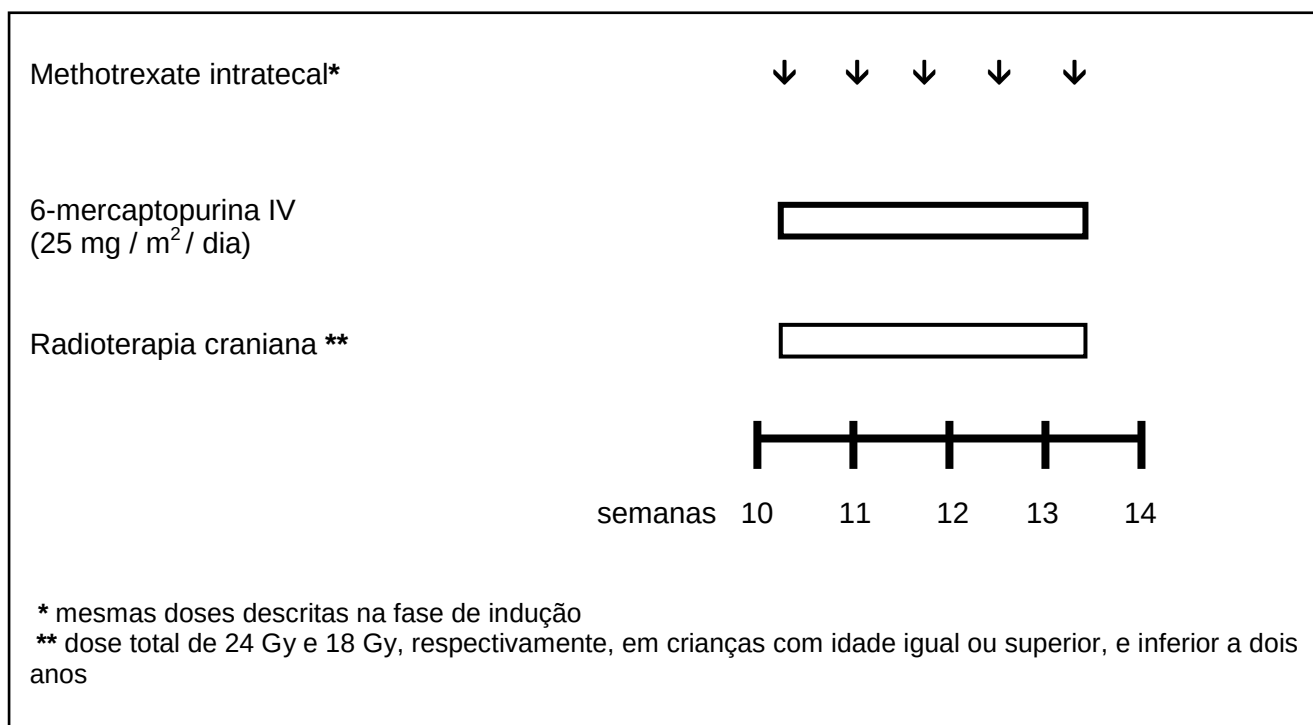
O período de manutenção iniciava-se três a quatro dias após completar-se a consolidação. Consistia de ciclos alternados: ciclo 1 com metotrexate e ciclofosfamida, ciclo 2 com citarabina e daunorrubicina e ciclo 3 com 6-mercaptopurina e vincristina. Era feito um intervalo de sete dias e reiniciavam-se os ciclos até atingir 104 semanas de manutenção da quimioterapia (Figura 3).

Figura 3: Protocolo LSA₂L₂ modificado, do Memorial Sloan-Kettering Cancer Center: fase de manutenção (WOLLNER et al., 1980)



A profilaxia do SNC foi feita com metotrexate intratecal, 6-mercaptopurina e radioterapia craniana. Esta foi ou não interrompida temporariamente, na dependência do número de leucócitos, cujo número total deveria estar superior a 2.000/mm³ (Figura 4).

Figura 4: Protocolo LSA₂L₂ modificado, do Memorial Sloan-Kettering Cancer Center: fase de profilaxia do SNC (WOLLNER et al., 1980)



b) Protocolo Ziegler:

O protocolo proposto por Ziegler foi utilizado em dois pacientes que continuaram o tratamento em outra instituição (ZIEGLER, 1977).

c) Protocolo BFM-83 - modificado:

A partir de 1987 foi adotado o protocolo BFM-83- modificado (REITER et al, 1992). Os esquemas utilizados separavam o LNH caso fosse do tipo histológico indiferenciado (Burkitt e não-Burkitt) ou linfoblástico, pois a imunofenotipagem não era inicialmente disponível para classificação e decisão do tratamento, sendo feita a partir de 1993.

- LNH do tipo histológico indiferenciado (Burkitt e não-Burkitt):

O protocolo BFM-83 para o LNH do tipo indiferenciado consistia de: pré-fase, seguida de uma 1ª fase, um bloco A, um bloco B, outro bloco A e manutenção, consecutivamente.

A fase de indução e consolidação incluía a pré-fase, 1ª fase e os blocos A e B. O intervalo ideal entre os blocos era de 15 dias, contados do início do bloco anterior. O tempo ideal dessa fase era de 10 semanas e praticamente todos os pacientes permaneciam internados devido à diminuição acentuada dos polimorfonucleares, acompanhada de infecções graves (Figura 5, 6 e 7).

Figura 5: Protocolo BFM-83 modificado, para LNH do tipo histológico indiferenciado: Pré-fase (REITER et al., 1992)

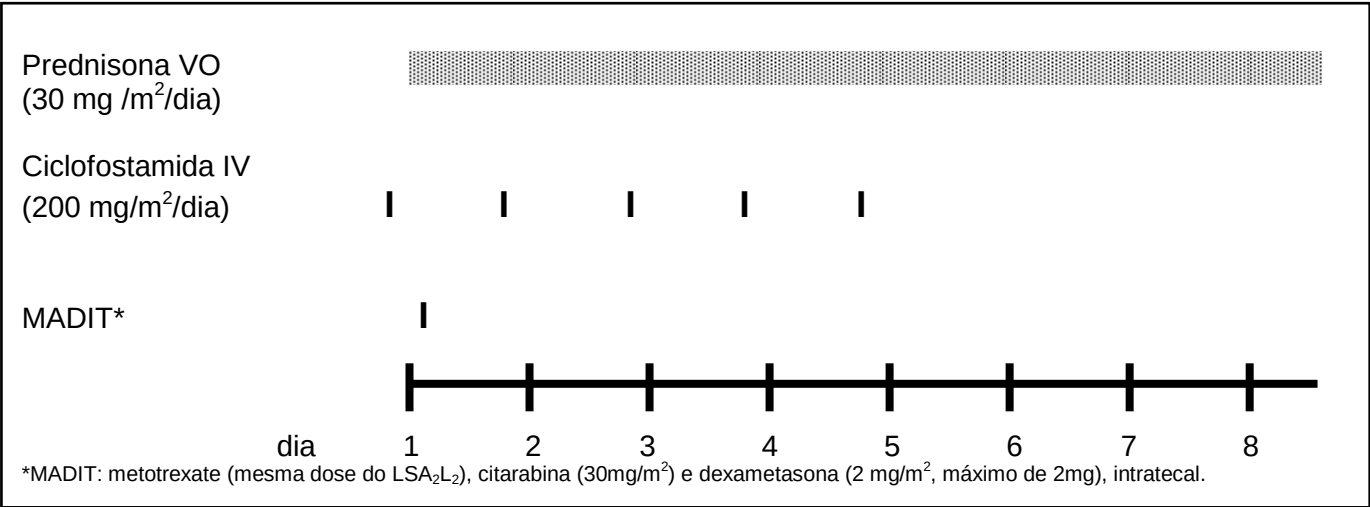


Figura 6: Protocolo BFM-83 modificado, para LNH do tipo histológico indiferenciado: 1ª fase (REITER et al., 1992)

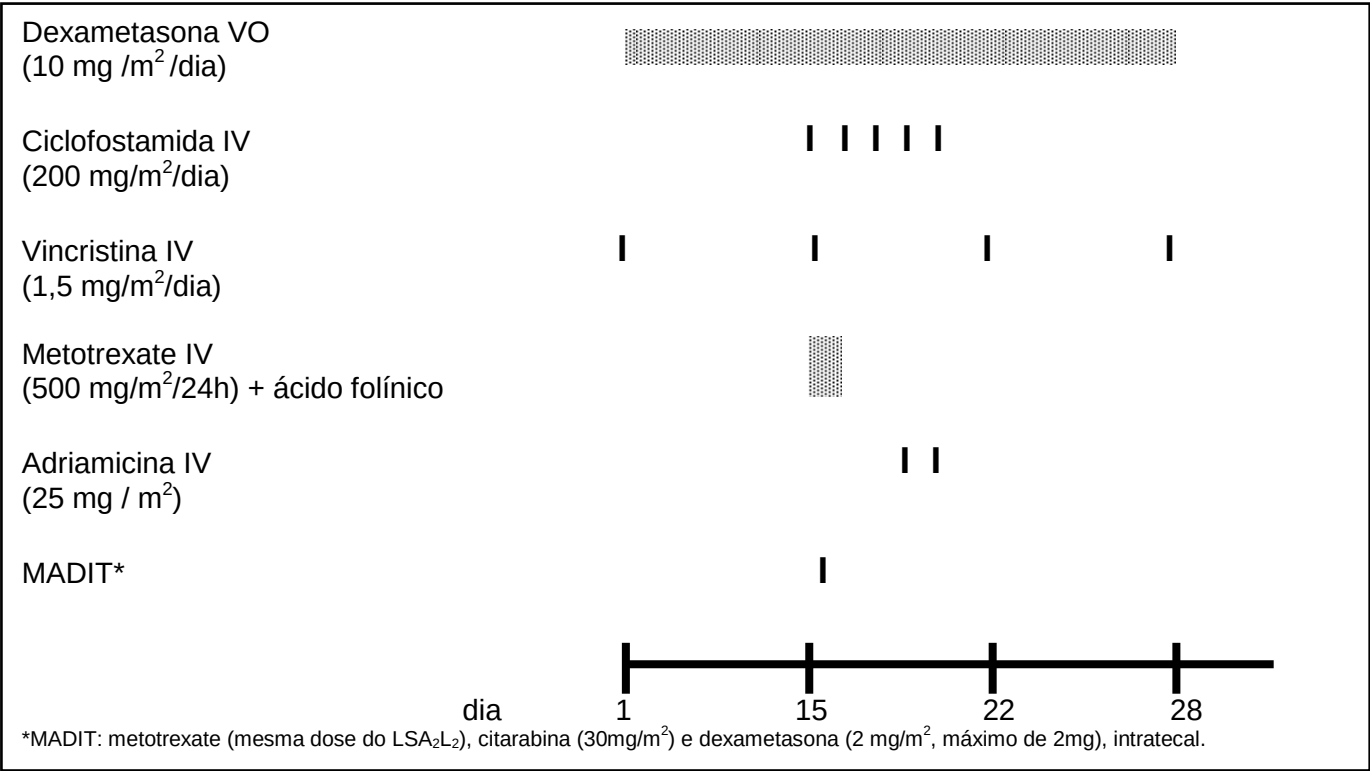
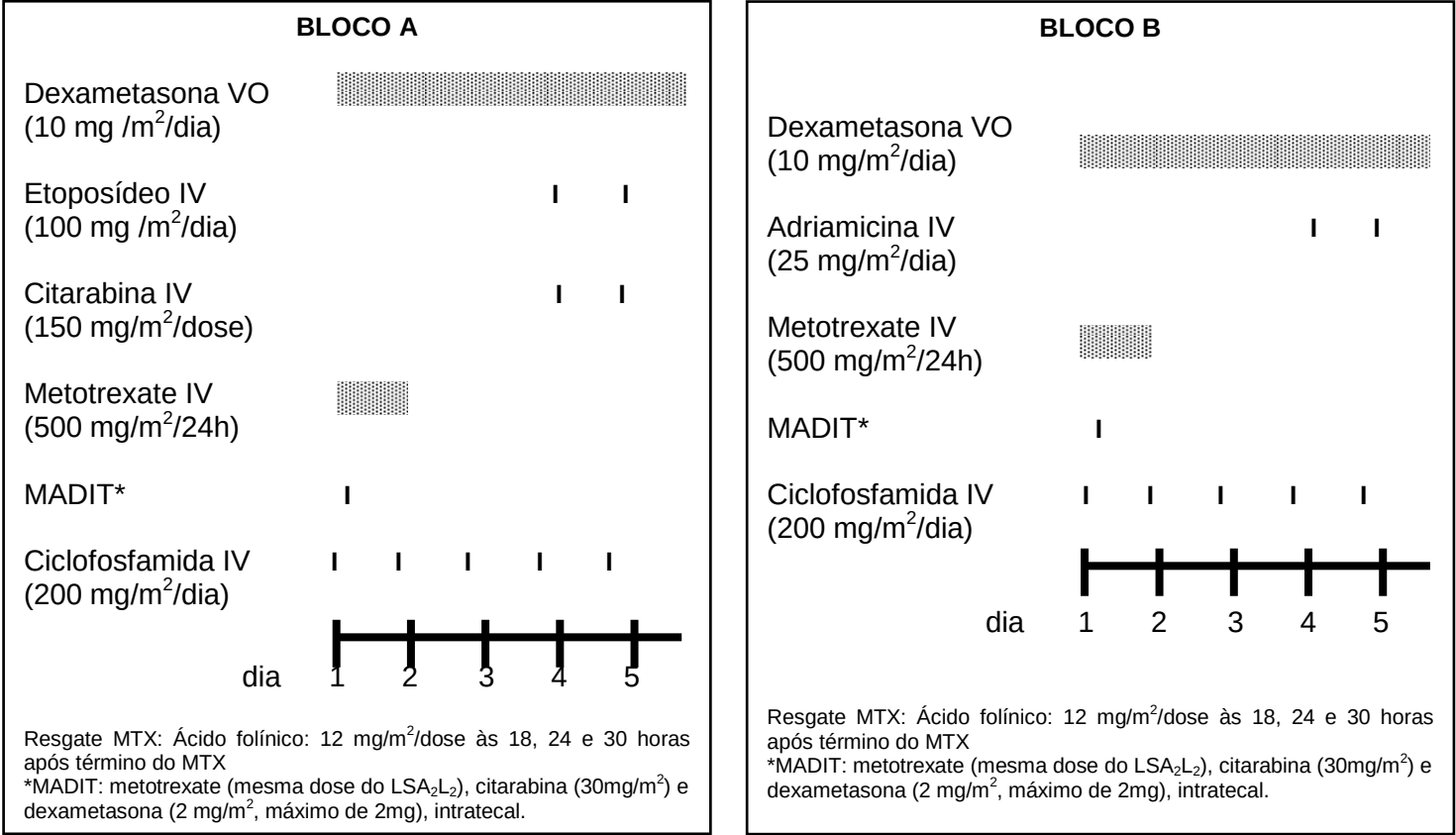
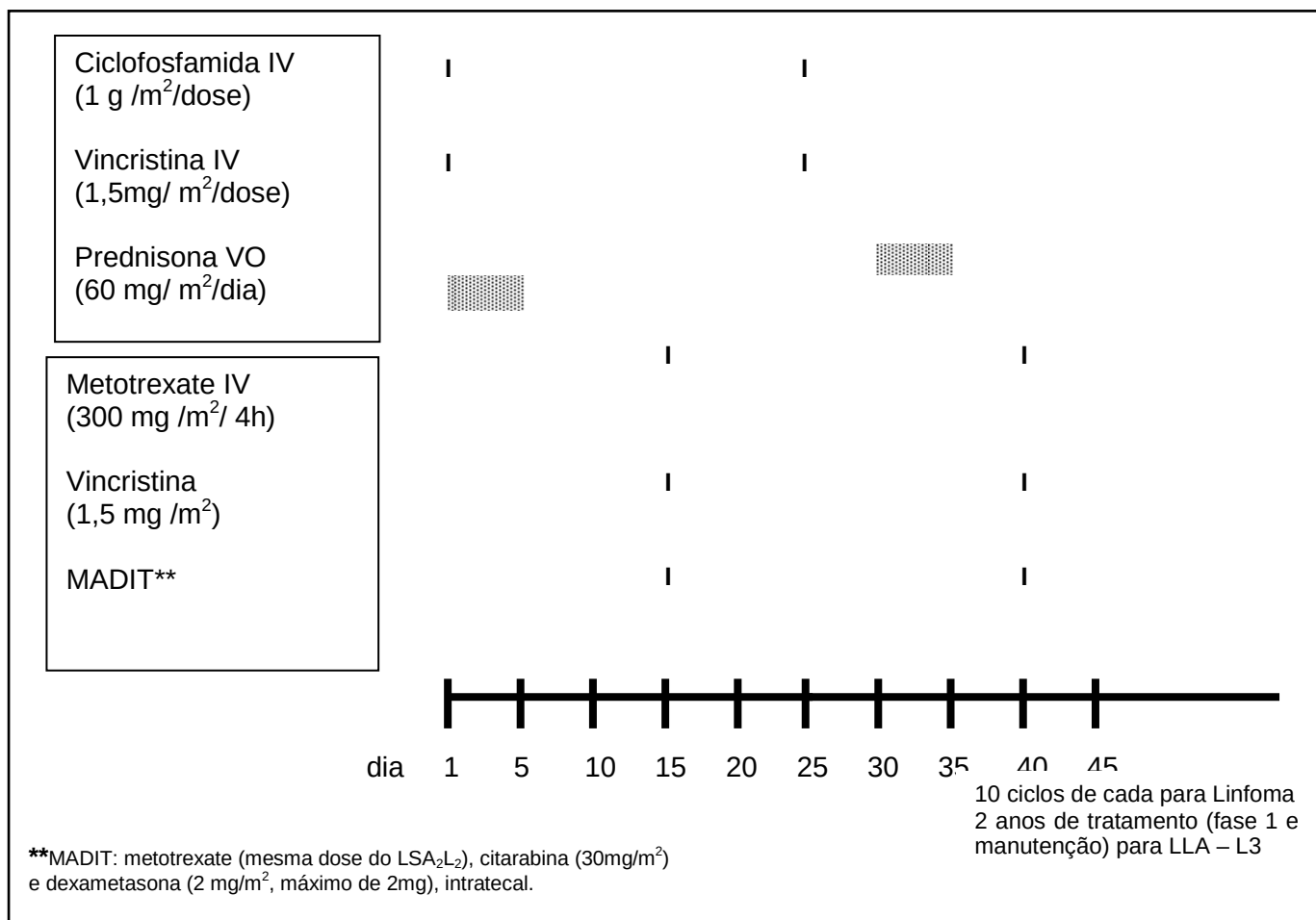


Figura 7: Protocolo BFM-83 modificado, para LNH do tipo histológico indiferenciado: Bloco A e Bloco B (REITER et al., 1992)



A fase de manutenção da remissão tinha um tempo ideal de 40 semanas, na qual 10 ciclos do esquema COMP eram administrados. O critério para suspensão do tratamento era o número de polimorfonucleares abaixo de 500/mm³(Figura 8).

Figura 8: Protocolo BFM-83 modificado, para LNH do tipo histológico indiferenciado: Fase de manutenção (REITTER et al., 1992)



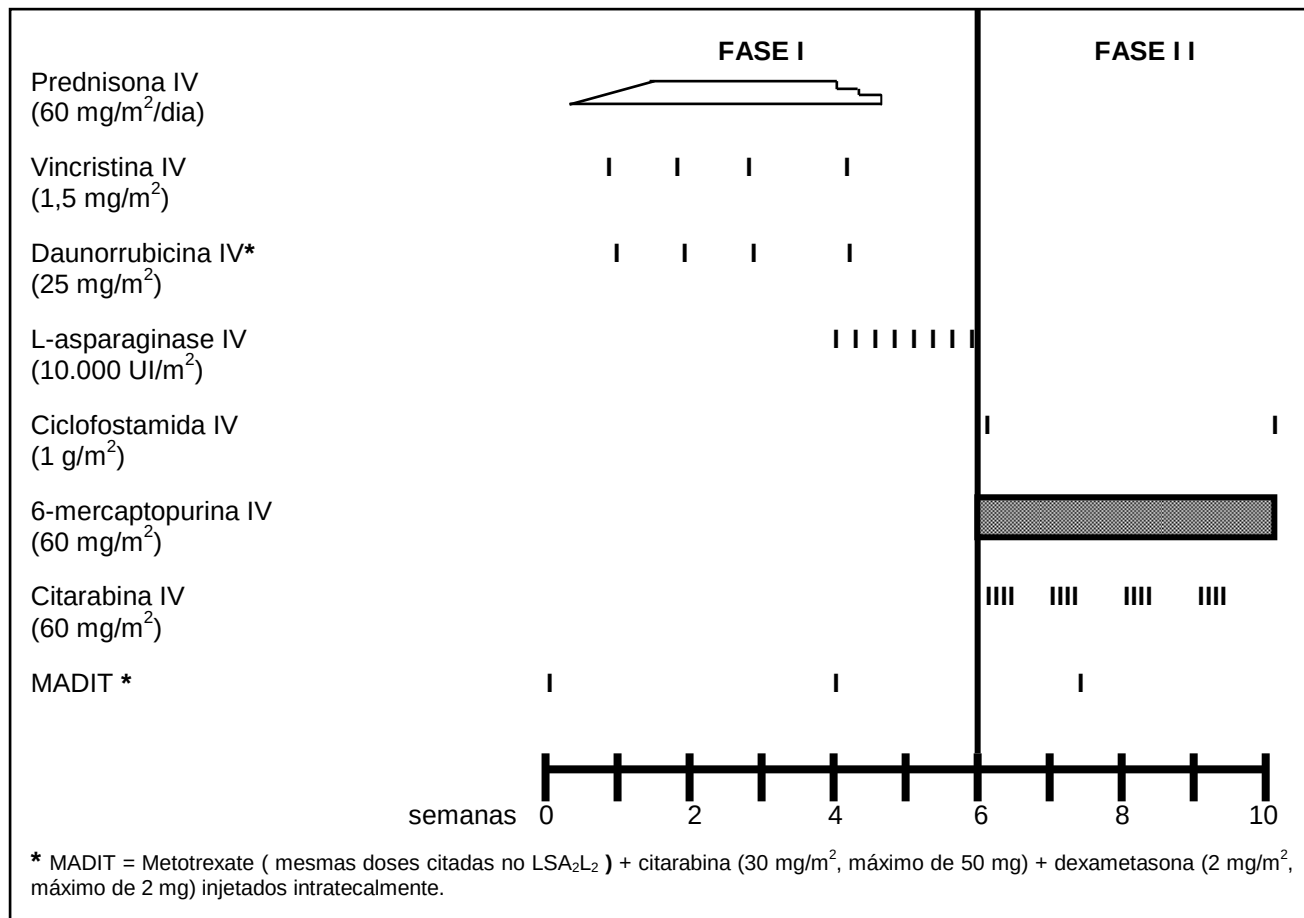
*Reinicia-se esse esquema, sequencialmente, até atingir o tempo ideal de manutenção de 40 semanas

- LNH do tipo histológico linfoblástico:

Para o tipo histológico linfoblástico utilizou-se o tratamento da LLA, baseado no protocolo BFM-83, para o grupo de alto risco, sem radioterapia (RIEHM et al., 1990). Foram feitas modificações na fase de consolidação, sendo esse esquema denominado Protocolo do Grupo Cooperativo Mineiro para Tratamento da Leucemia Aguda (GCMTLA) (VIANA, 1993).

No início da fase da indução da remissão, a quimioterapia não era suspensa quando o número de polimorfonucleares ou de plaquetas diminuía. A figura 9 mostra o protocolo BFM-83 modificado para o tratamento do LNH do tipo linfoblástico, independente se de célula B ou T.

Figura 9: Protocolo BFM-83 modificado para LNH do tipo histológico linfoblástico: Fase de indução (RIEHM et al., 1990)

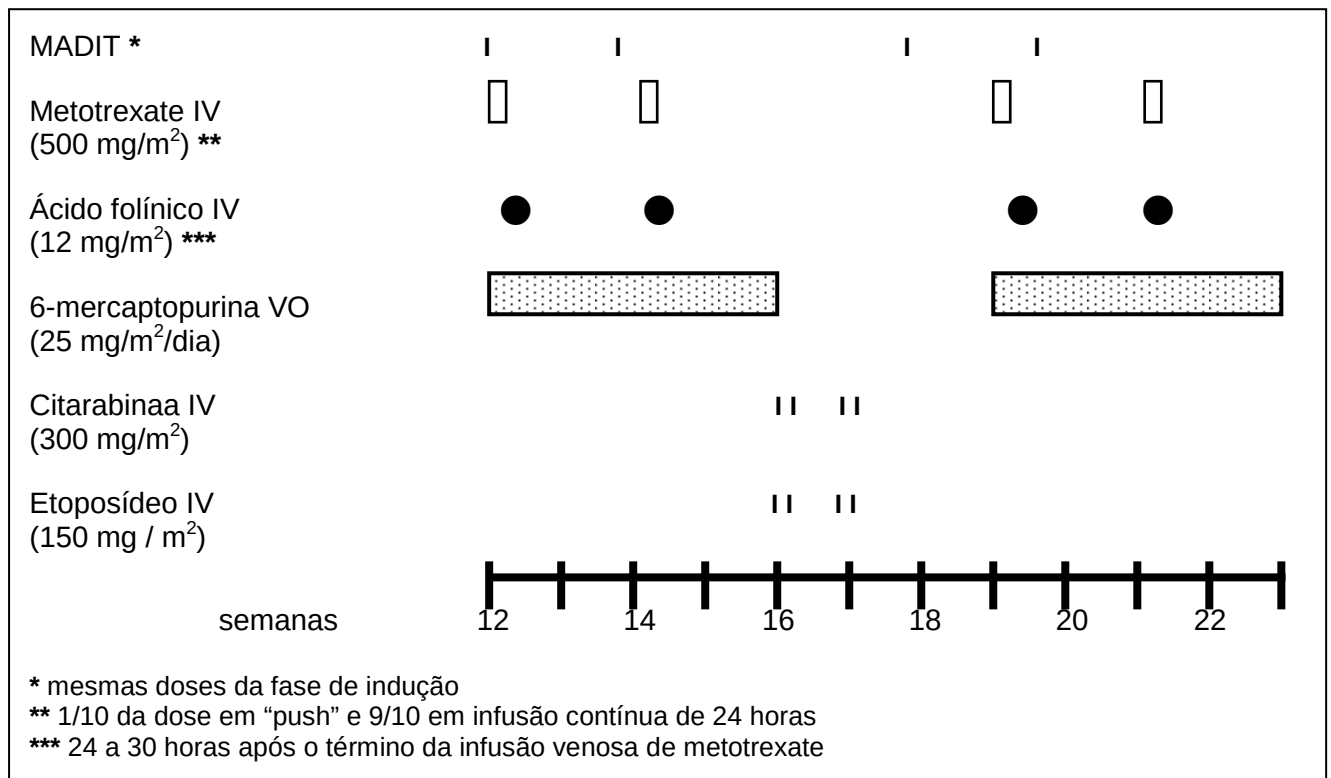


Crianças com infiltração do SNC ao diagnóstico receberam o mesmo tratamento da indução, acrescido de punções semanais (MADIT) até a citometria do líquido ser inferior a 5 células/mm³. A seguir eram feitas duas punções quinzenais e o paciente reavaliado quanto à continuidade das punções.

A fase de consolidação iniciava-se duas semanas após o fim da indução (Figura 10). Na fase de consolidação, a administração do tratamento dependia dos seguintes valores:

- número de polimorfonucleares abaixo de 200/mm³ e/ou plaquetas abaixo de 20.000/mm³: suspensão da quimioterapia;
- contagem de plaquetas entre 20.000 e 50.000/mm³: prosseguir o tratamento com ou sem redução das doses.

Figura 10: Protocolo BFM-83 modificado para LNH do tipo histológico linfoblástico: Fase de consolidação (RIEHM et al., 1990)



A fase de manutenção iniciava imediatamente após o término da fase de consolidação. Essa fase compreendia o uso de 6-mercaptopurina e metotrexate orais na dosagem de 50/mg/m²/dia e 20mg/m²/semana, respectivamente. O tratamento tinha a duração de dois anos contados a partir do diagnóstico. As doses desses dois quimioterápicos eram modificadas para manter o número de leucócitos entre 2000 e 4000/mm³ durante toda a fase de manutenção. A quimioterapia intratecal (MADIT) foi administrada e seis em seis semanas até completar um ano de tratamento. No segundo ano só receberam 6-mercaptopurina e metotrexate orais.

d) Outros tratamentos quimioterápicos:

Os pacientes que sofreram recidivas receberam esquemas de tratamentos alternativos variados que não serão abordados. Não se conseguiu identificar outro esquema terapêutico, recebido em outra instituição (paciente com número de identificação 7).

4.1.2. Tratamento de suporte

Todas as crianças receberam acompanhamento de suporte. Revisão feita por Alvim em 1994 mostrou que antes de 1987 não havia uma sistematização nas condutas em relação ao tratamento de suporte dos LNH. A partir daquele ano as condutas em relação ao suporte hemoterápico, nutricional

e o tratamento das complicações infecciosas e metabólicas foram normatizados e vêm sendo periodicamente discutidas

As medidas para controlar a infecção hospitalar foram reduzir o número de visitas à criança, orientações quanto à higiene corporal diária, higiene anal com água, não utilizando papel higiênico, higiene oral rigorosa, às vezes indicando o uso de antissépticos bucais.

O tratamento hemoterápico foi feito baseado na hemoterapia de substituição. O concentrado de hemácias foi administrado para manter a concentração de hemoglobina próxima de 10 g/dl, em crianças com contagem de reticulócitos baixa. Nos primeiros anos de tratamento os pacientes recebiam concentrado de plaquetas quando a contagem estava abaixo de $20.000/\text{mm}^3$ ou em caso de intervenção cirúrgica ou punção lombar em pacientes com níveis inferiores a $50.000/\text{mm}^3$. As recomendações mais recentes são para que esse limite seja reduzido para 10.000 plaquetas/ mm^3 , desde que não existam fatores que contribuam para resposta inadequada à transfusão, como febre, infecção não controlada e esplenomegalia.

A prevenção de hipeuricosúria é feita com o uso de alopurinol, hidratação intensa (oral ou venosa) e em alguns casos, utilização de alcalinizantes.

A hidratação venosa rigorosa ($3.000 \text{ ml}/\text{m}^2/\text{dia}$) foi feita para garantir uma boa diurese e para prevenir a cistite hemorrágica durante o uso de ciclofosfamida.

Crianças sem história anterior de varicela, que entraram em contato com a mesma, receberam aciclovir.

Todas as crianças receberam profilaxia para infecção por *Pneumocystis jiroveci* com sulfametoxazol-trimetoprim na dose de 5 a 6 mg/ Kg/dia de trimetoprim, dividida em duas doses, 3 vezes por semana. A profilaxia é feita até três meses após suspensão da quimioterapia. Ao diagnóstico todos os pacientes receberam doses terapêuticas de tiabendazol ou albendazol para strongiloidíase, mesmo sem identificar o parasita no exame parasitológico de fezes.

Crianças com neutropenia febril foram internadas, colhidos exames para tentar isolar o agente causador (exame de urina rotina, urocultura, hemocultura e exame radiológico do tórax) e iniciado imediatamente o tratamento empírico com antimicrobianos. Os esquemas utilizados foram variados, mas sempre incluíram o uso de um aminoglicosídeo e uma cefalosporina de primeira ou terceira geração. Pacientes com infecção evidente, sem neutropenia, foram tratados com antimicrobianos individualizados dependendo do local acometido, do estado geral da criança e da capacidade medular, o que dependia da fase do tratamento. A quimioterapia não foi modificada quando a infecção ocorreu na fase de indução da remissão. Quando ela acontecia durante as fases de consolidação ou manutenção de remissão, a quimioterapia foi reduzida ou suspensa de acordo com a gravidade da infecção e o número de polimorfonucleares no hemograma.

Nutrição enteral e parenteral foi feita em alguns pacientes, juntamente com o tratamento quimioterápico. Não houve protocolo para essa intervenção que foi realizada por período de tempo variável. A dieta para paciente neutropênico (uso de vegetais cozidos, frutas descascadas e derivados do leite pasteurizados) e plaquetopênico (evitar alimentos duros e crocantes) também foi indicada.

Alguns pacientes com função renal comprometida tiveram que realizar hemodiálise antes do início da quimioterapia.

Em todos os esquemas terapêuticos utilizados foi observada a precaução quanto ao risco de cardiotoxicidade, não se administrando a daunomicina quando esta atingia a dose máxima acumulada de 500 mg/m².

4.2. MÉTODOS LABORATORIAIS

Todos os exames laboratoriais para o diagnóstico e a evolução do LNH foram realizados no Laboratório Central do HC-UFMG, exceto em um paciente (número 96) que foi diagnosticado e tratado inicialmente na Fundação Benjamim Guimarães e posteriormente transferido para o hospital.

Os pacientes que, após anamnese e exame físico, tinham indicação clínica de provável acometimento tumoral primário realizavam uma avaliação laboratorial inicial que incluía exames hematológicos (hemograma e coagulograma) e bioquímicos. Dentre os exames bioquímicos foram feitas a dosagens séricas de LDH, função renal (uréia e creatinina) e hepática (fosfatase alcalina, transaminases oxalacética e pirúvica), além da dosagem sérica de ácido úrico. O exame de dosagem sérica de desidrogenase láctica foi disponibilizado no HC-UFMG a partir do ano de 1987.

O diagnóstico definitivo foi feito com uma amostra do tumor. Essa amostra foi obtida através de biópsia (a céu aberto ou guiada por métodos de imagem) ou citologia oncológica de líquido pleural ou ascítico. Muitas vezes foi necessária a laparotomia para a realização do diagnóstico nas manifestações abdominais. O espécime tecidual obtido deveria ser suficiente para permitir estudo morfológico, imunofenotipagem, imunohistoquímica, citogenética e estudo molecular. O diagnóstico morfológico foi feito por vários patologistas do Serviço de Anatomia Patológica e Medicina Legal da Faculdade de Medicina da UFMG. Foram avaliadas lâminas fixadas em parafina e coradas em hematoxilina-eosina para avaliar a morfologia. Em 30 casos foi feita a avaliação das lâminas por uma única profissional do Departamento de Anatomia Patológica e Medicina Legal da Faculdade de Medicina da UFMG. Não houve, portanto, revisão sistemática de todas as lâminas por não terem sido localizados todos os blocos de parafina com a amostra do tumor.

A análise imunofenotípica utilizou anticorpos de especificidade variável para detectar antígenos celulares (de superfície, citoplasmáticos ou nucleares) em suspensões de células

(citometria de fluxo) ou em cortes de tecidos das peças originais congeladas ou incluídos em parafina (imuno-histoquímica).

A imuno-histoquímica constou de um painel de anticorpos para diagnóstico de LNH e diferenciação das populações celulares B ou T. O painel de anticorpos utilizado foi então constituído por um marcador de células precursoras B e T (TdT), marcadores linfóides pan-B (CD20, CD79a) e marcadores linfóides pan-T (CD45Ro/UCHL-1, CD3) para diferenciar os dois grandes grupos. Foram utilizados os marcadores CD10 para auxiliar na identificação dos linfomas de Burkitt e CD30 e Ki67 nos linfomas de grandes células.

Foi realizada a busca dos blocos de parafina, com cortes dos tecidos da amostra tumoral dos pacientes incluídos na análise, e posteriormente, foram preparadas lâminas coradas pela hematoxilina e eosina (HE) naqueles encontrados. Nos blocos de parafina recuperados, foram realizados cortes histológicos corados em hematoxilina-eosina (HE) e, do bloco mais representativo da doença, cortes para o exame imuno-histoquímico.

Escolhido o melhor bloco de parafina, foram feitos novos cortes histológicos e colocados dois em cada lâmina de vidro adequada para o exame (com carga elétrica para melhor aderência dos cortes). A seguir as lâminas com os cortes foram aquecidas a 70°C em estufa, por no mínimo 20 minutos, os cortes desparafinados com xilol e reidratados em soluções de álcool etílico em concentrações decrescentes.

Foi realizado, então, o bloqueio da peroxidase endógena para não haver interação entre as peroxidases (enzimas) existentes no tecido em análise. O bloqueio foi feito imergindo as lâminas em solução de peróxido de hidrogênio a 3% em Metanol, preparada momentos antes do uso, por 30 minutos. As lâminas foram então novamente mergulhadas em tampão fosfato salino (PBS). As peroxidases teciduais ficam “impedidas” de se ligarem ao revelador diamino-benzidina (DAB) que irá conferir cor à região do antígeno pesquisado; apenas as peroxidases que estão ligadas ao sistema revelador vão interagir com ele.

Na próxima etapa os cortes são imersos em tampão de citrato 0,01 mmol/L em pH 6,0 ou tampão de ácido etilenodiamino tetra-acético (EDTA), em pH 9, aquecidos em panela a vapor até atingirem a temperatura de 95°C por 20 minutos, para que ocorra a recuperação dos antígenos. Essa recuperação é feita quebrando-se as pontes aldeídicas formadas devido à exposição prolongada do tecido ao formol, e expondo-se os sítios antigênicos do antígeno à superfície para que o seu anticorpo específico a eles se ligue.

A partir daí as lâminas foram resfriadas à temperatura ambiente, ainda mergulhadas no citrato ou no EDTA. Em seguida foram mergulhadas em três banhos de PBS.

Logo após, foi feito o bloqueio de proteínas com a imersão das lâminas em solução de leite desnatado Molico® (30 g para cada 200 ml de PBS diluído em 1:100) por 15 minutos. As lâminas foram novamente lavadas com PBS diluído para remoção completa do excesso do leite.

Cada lâmina foi então secada ao redor dos cortes histológicos e gotejados aproximadamente 50µl do anticorpo primário previamente diluído e designado para cada um dos antígenos pesquisados no corte, por no mínimo 50 minutos e em seguida lavada em PBS diluído. A tabela 11 mostra os anticorpos utilizados e suas diluições.

Tabela 11: Anticorpos utilizados para imuno-histoquímica

Antígeno	Clone	Marca	Diluição
TdT	policlonal	Dako®	1/40
CD79a	JCB117	Dako®	1/20
CD20	L26	Dako®	1/40
CD3	policlonal	Dako®	1/90
CD45RO	UCHL-1	Dako®	1/50
CD10	56C6	Dako®	1/10
CD30	BerH2	Dako®	1/10
Ki67	Mib1	Dako®	1/50

A reatividade foi detectada através da incubação com anticorpos secundários e um complexo estreptavidina-biotina-peroxidase. Nas reações onde foram utilizados anticorpos com expressão de membrana, foram consideradas positivas as amostras cuja coloração da membrana das células neoplásicas estava distinta da coloração de fundo para a maioria dos anticorpos. Para os CD3 e CD10, além da coloração da membrana, identificou-se também a coloração intracitoplasmática. Para TdT e Ki-67 considerou-se marcação positiva a coloração nuclear.

Em todas as lâminas onde foi feita a reação imuno-histoquímica, controles internos (células normais positivas para aquele antígeno) foram procurados para confirmar a positividade ou negatividade das células neoplásicas.

Todos os casos foram reclassificados utilizando-se os critérios da classificação WHO. Para os casos onde a classificação correta não foi possível, os LNH foram classificados como de células B ou T de acordo com o painel da imunohistoquímica.

A aspiração da medula óssea para mielograma foi realizada, na maioria dos casos, na crista ilíaca posterior. O esfregaço medular avaliou o acometimento medular para se estabelecer o estadiamento. O envolvimento medular foi definido como uma porcentagem de blastos entre cinco e 25%. Os casos com taxa superior a 25% foram considerados como leucemia linfoblástica e excluídos da casuística. A biópsia de medula óssea também foi utilizada em alguns casos para avaliar o acometimento medular.

A punção lombar foi feita para avaliar a presença de blastos no líquido, independente da existência de sintomas neurológicos. Foi feito o estudo citológico do líquido obtido e analisado a presença de células. Entretanto os resultados desse exame não foram localizados em alguns prontuários. Foi considerado acometimento meníngeo quando o número de mononucleares no líquido era superior a $5/\text{mm}^3$ e havia evidência morfológica de linfoblastos.

4.3. MÉTODOS DE EXAMES DE IMAGEM

Os exames de imagem foram utilizados para avaliar a presença de massas tumorais em outros locais.

O estudo radiológico do tórax nas incidências pósterio-anterior e lateral foi feito para avaliar massas mediastinais, linfonodos e derrame pleural. Nos pacientes com tumor na região facial e cutânea do joelho foi feito o estudo radiológico da face e do joelho nas incidências ântero-posterior e lateral, respectivamente.

A tomografia computadorizada de tórax era indicada em todos os casos onde a radiografia estava alterada ou duvidosa e foi realizada quando esse exame estava disponível. Os pacientes que apresentavam massas abdominais ou pélvicas foram submetidos à ultrassonografia abdominal. A TC de abdome e pelve era indicada para casos selecionados. Para os pacientes com massa tumoral na região da cabeça e do pescoço era realizada a tomografia de crânio.

4.4. ESTADIAMENTO

Neste estudo o sistema de estadiamento adotado foi o do *St. Jude Children's Research Hospital* (MURPHY, 1980a). Para o estadiamento foram feitos exame físico, TC de tórax e abdome (ou radiografia de tórax e ultra-sonografia de abdome, na ausência das TC), punção lombar e punção aspirativa e/ou biópsia da medula óssea. A partir desses exames, os pacientes foram estadiados em:

- Estadio I:

Um tumor isolado (extra-linfonodal) ou uma área anatômica isolada (linfonodal), com exclusão do mediastino e abdome;

- **Estadio II:**

Um tumor isolado (extra-linfonodal) com envolvimento linfonodal regional, duas ou mais áreas linfonodais do mesmo lado do diafragma, dois tumores isolados (extra-linfonodais) com ou sem envolvimento linfonodal regional do mesmo lado do diafragma, um tumor gastrointestinal primário, geralmente na área ileocecal, com ou sem envolvimento dos linfonodos mesentéricos associados;

- **Estadio III:**

Dois tumores isolados (extra-linfonodais) em lados opostos do diafragma, duas ou mais áreas linfonodais abaixo e acima do diafragma, todos os tumores intra-torácicos primários (mediastinal, pleural, tímico), todas as doenças intra-abdominais primárias extensas, todos os tumores para-espinais ou epidurais;

- **Estadio IV:**

Qualquer das situações anteriores, com envolvimento inicial do SNC e/ou da medula óssea.

4.5. INTERVENÇÃO CIRÚRGICA

4.5.1. Diagnóstico

Todos os procedimentos cirúrgicos foram realizados no HC-UFG pelo Serviço de Cirurgia Pediátrica. Nos primeiros anos do estudo, os pacientes com massa abdominal eram abordados principalmente pela laparotomia. Tumores pequenos e bem delimitados eram ressecados total ou parcialmente. Já nas grandes massas tumorais abdominais, que não eram ressecáveis ao exame clínico e de imagem, era feita a laparotomia para biópsia. Em alguns casos onde somente a ascite estava presente, foi feita a paracentese e o líquido peritoneal era centrifugado, preparado em esfregaço e corado pelo Giemsa para estudo citológico e, posteriormente, imunológico, quando possível. Os tumores abdominais poderiam ser avaliados também pela laparoscopia, que antes era inacessível, permitindo avaliar maior parte da cavidade abdominal, incluindo o retroperitônio, e realizar biópsia. A intervenção cirúrgica no abdome também avaliou a extensão da doença em alguns casos.

A toracotomia não foi necessária nas crianças com LNH de apresentação mediastinal. Esses pacientes apresentavam também derrame pleural ou linfadenomegalia periférica. Nesses casos foi realizada a biópsia do linfonodo ou a toracocentese com preparação do esfregaço do líquido pleural, centrifugação e coloração pelo Giemsa para exame citológico. No material obtido pela toracocentese foi feito o exame citológico e a partir de 1994 também pôde ser avaliado pela imunofenotipagem, quando esta já estava disponível no Serviço.

Nos pacientes com doença localizada em linfonodo periférico, face ou pele, a biópsia do tumor foi realizada, de preferência por meio de biópsia excisional. Entretanto, em alguns casos onde não foi possível, a biópsia incisional foi feita.

Outros dois procedimentos para diagnóstico do LNH que foram realizados foram o mielograma e a punção lombar para determinar o estadiamento dos pacientes.

4.5.2. Terapêutica

As intervenções cirúrgicas terapêuticas tiveram indicações precisas: os pacientes com indicação de ressecção completa, quando não havia prejuízo funcional, e os pacientes com emergência abdominal apresentando intussuscepção ou perfuração intestinal. A cirurgia não foi uma opção de tratamento isolado em nenhum paciente. Todas as crianças que foram submetidas à intervenção cirúrgica receberam quimioterapia, exceto quando ocorreu óbito desses pacientes até um dia após a cirurgia.

4.6. CLASSIFICAÇÃO CITO-HISTOLÓGICA

A classificação histológica usada foi a da Organização Mundial da Saúde (WHO), mostrada na tabela 6. Essa classificação divide os LNH da criança em neoplasias de células B e neoplasias de células T e NK (SWERDLOW et al., 2008). Trinta pacientes tiveram suas lâminas de diagnóstico revisadas e feita a imunohistoquímica por uma única patologista. O diagnóstico foi revisto do ponto de vista clínico e anatomo-patológico (dados da morfologia e imunohistoquímica completa ou parcial) em 52 crianças. Nos demais 13 pacientes não foi possível revisar o diagnóstico original porque não foram localizadas as respectivas lâminas ou blocos de parafina.

O diagnóstico foi feito em líquido ascítico em três pacientes (casos de número 29, 58 e 88) e em líquido pleural em seis pacientes (16, 23, 25, 26, 34 e 69). Não foi feita a revisão desses esfregaços, pois sua análise foi prejudicada por o estudo ter uma fase retrospectiva e eles terem sofrido deterioração ao longo dos anos, levando à qualidade ruim dos esfregaços.

4.7. DEFINIÇÃO DE REMISSÃO

Os pacientes foram considerados em remissão quando estavam hemodinamicamente estáveis por volta do 30º dia de tratamento, com hemograma normal, sem alterações metabólicas, nem exame clínico alterado e mantendo a quimioterapia. Não foram feitos exames de imagem comprobatórios da remissão clínica. Para aqueles com medula óssea infiltrada por 5 a 25% de blastos era feito o mielograma e considerado em remissão porcentagem menor do que 5%. Nos pacientes com infiltração do SNC, a data da remissão foi considerada como aquela em que o líquido

estava sem alterações. Os pacientes que sofreram ressecção tumoral total foram considerados como tendo tido remissão tumoral imediata.

4.8. DEFINIÇÃO DAS VARIÁVEIS

As seguintes variáveis associadas a cada criança foram analisadas:

- 1) Identificação (ID): número referente à ordem de registro recebido no estudo.
- 2) Inclusão no estudo (INCLEST): sim (1) ou não (2). Foram incluídas no estudo todas as crianças de 0 a 16 anos (exclusive), com diagnóstico de LNH primário no HC-UFG de janeiro de 1981 a dezembro de 2006, com menos de 25% de blastos na medula óssea ao diagnóstico.
- 3) Inclusão na curva de sobrevida (INCLKM): sim (1) ou não (2). Foram excluídos os pacientes com diagnóstico de linfoma cutâneo, linfoma ósseo, linfoma hepático, com imunodeficiência primária ou adquirida, linfoma pós-transplante hepático e pacientes que fizeram tratamento fora do HC- UFG. Essa exclusão deve-se às particularidades dessas apresentações. Nos estudos atuais, essas formas de LNH são pouco abordadas devido à sua menor frequência e ao tratamento ser diferente.
- 4) Data do diagnóstico (DTDIAG): data da coleta de material para a realização do diagnóstico através de biópsia tecidual ou punção de efusão pleural ou abdominal.
- 5) Período de entrada no estudo (PERÍODO): período de entrada do paciente na casuística do estudo a partir da data do diagnóstico, assim codificada: 1º período para entrada de 1981 a 1993 (1) e 2º período para pacientes com diagnóstico de 1994 a 2006 (2).
- 6) Gênero (SEXO): masculino (1) ou feminino (2).
- 7) Idade (IDADM): número em meses, obtido pela subtração da data do diagnóstico menos a data do nascimento.
- 8) Procedência (PROCED2): região urbana (1) ou região rural (2). Nove pacientes não tinham a procedência anotada no prontuário e foram excluídos da análise dessa variável.

9) Peso ao diagnóstico (WAZ): valor correspondente ao escore do desvio padrão estandardizado (*standard deviation score*) do peso em relação à idade e gênero, também denominado escore z, obtido através da seguinte fórmula:

$$1. \quad z = (P - M) / DP , \text{ onde}$$

P é o peso do paciente;

M é a mediana dos pesos de criança do mesmo sexo e idade na população-referência;

DP é o desvio-padrão da distribuição das crianças na população-referência.

Conforme recomendação da WHO, a população de referência adotada no presente estudo foi aquela padronizada pelo *Center for Disease Control* e Organização Mundial de Saúde (OGDEN et al 2002). Os pesos foram aferidos o mais próximo possível do início da quimioterapia.

O ponto de corte para avaliação de desnutrição, recomendado pela Organização Mundial de Saúde, é o escore $z = -2$ (WHO WORKING GROUP, 1986). Devido à prevalência de desnutrição no Brasil ser mais elevada do que em países desenvolvidos, optou-se, neste trabalho, pelo uso do escore $z = -1,28$ (percentil 10) para análise dos dados. Este ponto de corte é menos específico, porém mais sensível (MONTEIRO, 1984).

As crianças que não possuíam dados referentes ao peso ao diagnóstico foram excluídas da análise dessa variável.

10) Estatura ao diagnóstico (HAZ): valor correspondente ao escore z para estatura em relação à idade e gênero, com a mesma definição e população de referência mencionada para o peso.

Foram adotados os pontos de corte de $z < -2$ (recomendado pela WHO) e $z < -1,28$, correspondente ao percentil 10 (adotado pelo Ministério da Saúde), para classificar as crianças em desnutridas ou bem nutridas.

As crianças que não possuíam dados referentes à estatura ao diagnóstico foram excluídas da análise dessa variável.

11) Índice de massa corporal (BMIZ): valor correspondente ao escore z para o índice de massa corporal para a mesma população de referência mencionada para o peso e a estatura.

As crianças que não possuíam dados referentes ao peso e à estatura ao diagnóstico foram excluídas da análise dessa variável.

12) Apresentação tumoral primária (APRESTUM): abdominal (1); mediastinal (2); abdominal e mediastinal (3); face (4); gânglios periféricos (5); ossos (6); pele (7); sistema nervoso central (8); massa para-vertebral (9); hepático (10), para-vertebral e abdominal (11).

- 13) Apresentação tumoral primária em três categorias (APRES3CAT): outros (1), incluindo face, gânglios, ossos, pele, sistema nervoso central, massa para-vertebral e fígado. Mediastinal (2) e abdominal (3). Crianças com apresentação abdominal e mediastinal foram alocadas na apresentação abdominal.

A forma de apresentação tumoral primária foi aquela considerada como o local de maior evidência do tumor, ou seja, o local onde provavelmente a doença teve origem. Os gânglios periféricos foram considerados como local de apresentação primária quando não havia outro local acometido.

- 14) Localização dos gânglios periféricos (GÂGLIOS): cervical (1); supraclavicular (2); axilar (4); inguinal (8); epitroclear (16); outro (32). Os pacientes sem relato de adenomegalia foram excluídos da análise desta variável.

- 15) Tempo transcorrido entre o início dos sintomas e o diagnóstico (TEMPSIN): definido como o tempo em meses obtido pela subtração da data do diagnóstico menos a data do início dos sintomas. Quando o informante da anamnese respondeu somente o mês, convencionou-se usar o primeiro dia do mês referido. Os pacientes que não tiveram a data de início dos sintomas identificada nos prontuários foram excluídos da análise desta variável.

- 16) Dosagem de hemoglobina (HB): dosagem de hemoglobina ao diagnóstico. Quando essa dosagem não estava registrada, esses pacientes foram excluídos da análise desta variável.

- 17) Número de leucócitos ao diagnóstico (LEUCO): número global de leucócitos no sangue periférico quando do diagnóstico da doença. Quando a contagem de leucócitos ao diagnóstico não foi anotada no prontuário, esses pacientes foram excluídos da análise desta variável.

- 18) Número de linfócitos ao diagnóstico (LINF): número absoluto de linfócitos no sangue periférico quando do diagnóstico da doença. Para os pacientes no qual a contagem de linfócitos ao diagnóstico não foi anotada no prontuário, a análise dessa variável não foi feita.

- 19) Dosagem sérica de ácido úrico (ACURICO): dosagem sérica de ácido úrico realizada à internação quando do diagnóstico da doença. Pacientes em cujos prontuários não havia anotação dessas dosagens foram excluídos da análise desta variável e receberam o código 9999.

20) Dosagem sérica de creatinina (CREAT): dosagem sérica de creatinina realizada à internação para o diagnóstico. Os pacientes em cujos prontuários não havia anotação dessas dosagens receberam o código 9999 e foram excluídos da análise desta variável.

21) Dosagem sérica de ureia (UREIA): dosagem sérica de ureia ao diagnóstico do linfoma. O código 9999 foi utilizado para aqueles pacientes que não tinham esse dado.

22) Dosagem sérica de potássio (K): primeira dosagem sérica de potássio ao diagnóstico. Pacientes sem esse dado foram excluídos da análise desta variável e receberam o código 9999.

23) Dosagem sérica de desidrogenase láctica (LDH): dosagem sérica da enzima desidrogenase láctica no soro dos pacientes quando do diagnóstico do LNH. Para os pacientes que não tiveram a dosagem de LDH ao diagnóstico registrada, foi utilizado o código 9999. Esses pacientes foram excluídos da análise desta variável.

24) Pesquisa de células neoplásicas no líquido cefalorraquidiano (LCR): não (0) ou sim (1). Pacientes sem essa informação receberam o código 9.

25) Grau de infiltração da medula óssea (TIPOMO): a presença de menos do que 5% de blastos na medula óssea ao diagnóstico foi codificada com o número 1; de 5 a 25 % de blastos presentes na medula óssea ao diagnóstico com (2) e sem informação (9).

O acometimento da medula foi definido de acordo com a porcentagem de blastos presentes na medula óssea ao diagnóstico, obtida por punção aspirativa (mielograma) ou por biópsia óssea de crista ilíaca. Os pacientes sem informação desse dado foram excluídos da análise desta variável. Se a porcentagem de blastos era superior a 25%, os pacientes já haviam sido excluídos do estudo por apresentarem LLA.

26) Realização de cirurgia (CIRURGIA): sim (1) ou não (2).

27) Métodos para obtenção do espécime histológico para o diagnóstico (CIR_IND): ressecção total (1); ressecção parcial (2); biópsia tumoral (3); punção de líquido ascítico (4); biópsia de linfonodo superficial (5); punção pleural (6); não se aplica (9). Foi considerada ressecção total a exérese tumoral total, sob o ponto de vista macroscópico.

- 28) Diagnóstico final (DIAGFIN): Foi utilizada a classificação histológica para tumores hematopoiéticos e de tecido linfóide de acordo com a classificação WHO, mostrada na tabela 6, após a revisão clínica e/ou laboratorial das lâminas. Linfoma de Burkitt (1); linfoma difuso de grandes células B (2); linfoma de grandes células anaplásico (3), linfoma linfoblástico de células B (4); linfoma linfoblástico de células T (5); linfoma cutâneo T (6); linfoma ósseo de células B (7); outros linfomas (linfoma cutâneo de grandes células anaplásico) (8); linfoma de célula B indeterminado (9); linfoma linfoblástico sem definição se B ou T (10), linfoma cutâneo indeterminado (11), linfoma ósseo indeterminado (12), linfoma hepático indeterminado (13) e linfoma cutâneo B (14).
- 29) Diagnóstico em três categorias (DXFIN3CA): linfoma de Burkitt e de grandes células B (1), linfoma linfoblástico B ou T (2) e outros (3). Na categoria outros foram incluídos os linfomas anaplásicos, cutâneos, ósseos, hepático e indeterminados.
- 30) Linfoma de Burkitt e não-Burkitt (BURXNBUR): Burkitt (1) e não Burkitt (2).
- 31) Linfoma de célula B ou T (B OU T): linfoma de célula B, independente do tipo (1), linfoma de célula T (2), também independente do tipo, e os indeterminados (3).
- 32) Imunohistoquímica completa ou incompleta (IMUNCOMP): imunohistoquímica realizada de forma completa (1) ou parcial (0) para definição do diagnóstico de acordo com a classificação WHO. O painel de imunohistoquímica foi definido como completo quando se utilizaram os marcadores mais importantes para a definição do diagnóstico: TdT, CD20, CD10, CD79a, CD3, CD 45 Ro/UCLH1. Em alguns pacientes foram utilizados os marcadores Ki 67, CKT e CD30. Os pacientes que não realizaram a imunohistoquímica receberam o código de número 2.
- 33) Diagnóstico de certeza ou presuntivo (PRESCERT): certeza (1) ou presuntivo (2). Foi considerado de certeza o diagnóstico feito com base nos dados clínicos, de morfologia e de imunofenotipagem e/ou imuno-histoquímica. O diagnóstico presuntivo foi baseado na manifestação clínica e no estudo morfológico do material histológico obtido por meio da biópsia, sem estudo imunológico.
- 34) Mudança no diagnóstico (MUDANÇA): diagnóstico alterado de acordo com a análise e comparação dos resultados dos exames de imuno-histoquímica de cada paciente. Todos os exames com a imunohistoquímica completa foram analisados separadamente seguidos da análise daqueles realizados de forma parcial. Essa variável foi assim codificada: não mudou

o diagnóstico (0), aperfeiçoou-o (1), mudou-o (2), não foi possível a conclusão do diagnóstico com a nova imuno-histoquímica (4), não comparável por haver somente um exame imuno-histoquímico (8) e imuno-histoquímica não-realizada (9).

35) Estadiamento (ESTADI): estadio I (1); estadio II (2); estadio III (3); estadio IV (4). Os pacientes foram estadiados de acordo com os critérios do *St. Jude Children's Research Hospital*, proposto por Murphy em 1980 (MURPHY, 1980). Para os pacientes que não puderam ser estadiados foi utilizado o código 9.

36) Doença localizada *versus* doença avançada (LOCXAVAN): os pacientes de estadio I e II foram considerados como doença localizada (1) e os estadios III e IV como avançada (2).

37) Protocolo de tratamento (PROTOCO): BFM indiferenciado (1), BFM para linfoma linfoblástico – Grupo Mineiro (2), GBTLI-93 (3), GBTLI-99 alto risco (4), GBTLI-99 baixo risco (5), LSA2L2 (6), Zigler (7), SOBOPE (9), outros (10). Os pacientes que não receberam quimioterapia receberam o código 11 e para aqueles em que não havia informação sobre o protocolo de tratamento recebeu o código 12. Esses pacientes foram excluídos da análise desta variável.

38) Remissão clínica (REMISSÃO): sim (1), não (2) ou sem dado (3) por transferência ou óbito do pacientes antes de 30 dias de quimioterapia. O paciente foi considerado em remissão quando no 30^o dia de quimioterapia estavam hemodinamicamente estáveis, com hemograma normal, sem alterações metabólicas ou do exame clínico, e mantendo a quimioterapia. Exames de imagem não foram feitos e os pacientes com infiltração do SNC e/ou medula óssea repetiram os exames de líquido e aspiração medular.

39) Tempo transcorrido entre o diagnóstico e o início do tratamento (DIAGQTI): tempo em meses obtido pela subtração da data do início da quimioterapia menos a data do diagnóstico. Quando a data de início da quimioterapia não foi obtida nos prontuários, esses pacientes foram excluídos da análise desta variável.

40) Tempo de duração do tratamento (TEMPTRAT): tempo em meses obtido pela subtração da data do final da quimioterapia menos a data do primeiro dia de tratamento quimioterápico. Os pacientes que não tiveram a data de início e/ou do término do tratamento obtida nos prontuários foram excluídos da análise desta variável.

41) Ocorrência de recidiva (RECIDIVA): não (0) ou sim (1). Pacientes sem informação sobre esse dado foram excluídos da análise desta variável.

A recidiva foi considerada como o aparecimento da massa tumoral confirmado pelo exame clínico, exames de imagem (radiografia de tórax e ultra-sonografia abdominal), líquido ou medula óssea com alterações.

42) Localização da recidiva (LOCARECI): SNC (1), medula óssea (2), medula óssea e SNC (3). Os pacientes que não possuíam dados referentes à recidiva foram excluídos da análise desta variável.

43) Óbito (OBITO): sim (1), não (0).

44) Momento do óbito (FASEOBIT): paciente vivo (0), óbito antes da quimioterapia (1), na fase inicial da quimioterapia (2), não-resposta ao tratamento (3), sem informação (4), óbito em recidiva (5), óbito em remissão (6).

45) Causa do óbito (CAUSOBIT): toxicidade da quimioterapia (1), infecção (2), distúrbio hemorrágico (3), distúrbio metabólico/hidroeletrolítico (4), outras (5). Os pacientes que não tinham dados referentes à causa do óbito, receberam o código 9 e foram excluídos da análise desta variável.

46) Tempo de sobrevida global em meses ou anos (SOBRMES e SOBRANOS): tempo, em meses ou anos, decorrido entre o diagnóstico e o óbito da criança (independente de sua causa) ou a data da última visita. Estabeleceu-se a data limite para análise em 31/03/2008.

47) Tempo de sobrevida livre de evento em meses ou anos (SLEMES e SLEANOS): tempo, em meses ou anos, decorrido entre o diagnóstico e o evento da criança. O evento foi definido como óbito, recidiva ou ausência de remissão inicial. A data de limite para análise foi 31/03/2008. Foram excluídos dessa análise os pacientes com diagnóstico de LNH cutâneo, ósseo e hepático por serem neoplasias infrequentes. Além disso, a manifestação e o comportamento são heterogêneos tanto do ponto de vista clínico quanto prognóstico.

48) Perda de seguimento (PERDSEG): perda de seguimento: perdeu seguimento (1), em acompanhamento (0). Foi definido como perda de seguimento todo paciente com diagnóstico de linfoma de Burkitt que não tenha sido acompanhado por, no mínimo, um ano após a suspensão da quimioterapia. No caso de outros tipos histológicos, esse tempo foi

definido em 5 anos. Se na última visita o paciente encontrava-se em remissão, seu seguimento foi “censurado” naquela data.

49) Tempo de seguimento (TEMPSEGUI): definido como tempo em meses obtido pela subtração da data da última consulta, do óbito ou de 31/03/2008 menos a data do diagnóstico.

Além das variáveis acima, foram colhidas de cada um dos pacientes estudados, outras informações através de questionário que está reproduzido no anexo 10.6. Essas informações foram utilizadas na construção de variáveis já citadas ou não foram utilizadas na análise.

- a) Número de registro (SAME): número do paciente no registro geral do Serviço de Arquivo Médico do HC/UFGM (SAME).
- b) Procedência (PROCED1): procedência em relação ao estado de origem do paciente.
- c) Data do nascimento (DTNAS)
- d) Data dos sintomas (DTSINT): data de início dos sintomas do paciente.
- e) Data de admissão (DTADMISS): data de admissão no HC-UFGM.
- f) Peso (PESO1): peso ao diagnóstico em quilogramas.
- g) Estatura (ESTA1): estatura ao diagnóstico em centímetros.
- h) Superfície corporal (SC1): superfície corporal ao diagnóstico em m^2 .
- i) Clearance de creatinina (CLCREAT): clearance de creatinina calculado a partir da seguinte fórmula: Clearance de creatinina = $(0,55 \times \text{estatura}) / \text{creatinina sérica}$. Foi considerada insuficiência renal se o *clearance* de creatinina era menor do que 80 ml/min/1,73m².
- j) Finalidade de indicação da cirurgia (INDICAÇÃO): finalidade da indicação cirurgia se para diagnóstico, complicações agudas cirúrgicas ou outras.
- k) Medula óssea (MO): porcentagem de blastos na medula óssea.
- l) Local do material para biópsia (DIAG1): local de obtenção do material para a biópsia: massa abdominal, gânglio, líquido pleural, líquido ascítico e pele.
- m) Número da biópsia (NOBIOPSI): número da biópsia no registro do Serviço de Anatomia Patológica (APM).
- n) Diagnóstico de tratamento (DIAGTTO): diagnóstico no qual se baseou o tratamento do paciente à época do diagnóstico.
- o) Diagnóstico da biópsia (APATOL): diagnóstico do laudo da biópsia realizada no laboratório de anatomia patológica.
- p) Imuno-histoquímica (IMUNOHIS): laudo da imunohistoquímica realizada no laboratório de anatomia patológica com o resultado dos anticorpos utilizados.

- q) Imunofenotipagem (IMUNOFEN): laudo da imunofenotipagem realizada no laboratório de hematologia do HC/UFG.
- r) Citogenética (CITOGEN): laudo da citogenética realizada no laboratório central do HC/UFG.
- s) Classificação WHO (WHO): classificação do tipo de LNH baseado na classificação da Organização Mundial da Saúde.
- t) Data de início da quimioterapia (DTQTI): data do primeiro dia de tratamento com quimioterapia
- u) Data final da quimioterapia (DTQTF): data do último dia de tratamento com quimioterapia
- v) Data do óbito (DTOBITO)
- w) Data da última consulta (DTAULT)
- x) Data da recidiva (DTRECIDI)
- y) Data da sobrevida (DATSOBV): data da sobrevida global, considerando a data de, da última consulta ou de 31/03/2008.
- z) Data do evento (DTEVENT): data do evento: data da recidiva ou do óbito
- aa) Época da perda de seguimento (EPPERSEG): época da perda de seguimento, se durante ou após o tratamento quimioterápico.
- bb) Peso na última consulta (PESO2)
- cc) Estatura na última consulta (ESTATURA 2)

4.9. MÉTODOS ESTATÍSTICOS

Inicialmente, todas as variáveis foram tabuladas para aferir a frequência de cada uma das categorias das mesmas.

A seguir foi realizada uma análise univariada adotando-se o estimador do produto-limite de Kaplan-Meier para a função de sobrevida (KAPLAN et al., 1958). A diferença de sobrevida entre grupos de uma variável de prognóstico foi avaliada pelo teste de *log-rank* (bi-caudal), com distribuição de referência do qui-quadrado. Quando necessário, foi feito estudo bivariado, no qual se introduzia uma outra variável de interesse, estratificada em duas categorias. O teste de *log-rank* adotado nesses casos foi aquele resultante da análise de cada estrato da segunda variável. A possível associação de duas variáveis “explicativas” nominais foi avaliada pelo teste do qui-quadrado, empregando-se a correção de Yates. Se uma das células das tabelas de contingência contivesse um valor esperado menor que 5, foi utilizado o teste exato de Fisher, adotando-se o valor bicaudal de p. Todos os cálculos foram efetuados com o programa SPSS 11.5.0 de 2005.

Todas as variáveis contínuas foram categorizadas para a realização da análise univariada, sendo utilizados os pontos de corte tradicionalmente empregado na prática clínica ou adotado o

ponto de corte que melhor distinguisse as categorias de cada variável na amostra estudada. O ponto de corte foi obtido analisando-se os vários valores possíveis para cada variável, sendo escolhido o que apresentasse um valor mais alto para o valor da razão de verossimilhança (ou menor desvio).

Considerou-se estatisticamente significativa a probabilidade de erro alfa igual ou inferior a 0,05 (5%).

4.10. ASPECTOS ÉTICOS E APROVAÇÃO DO ESTUDO

O projeto de pesquisa foi aprovado pela Câmara do Departamento de Pediatria em 08 de abril de 2003 e pelo Comitê de Ética em Pesquisa da UFMG em 15 de outubro do mesmo ano (Anexos 10.7 e 10.8, respectivamente). O projeto foi também aprovado pela Diretoria de Ensino, Pesquisa e Extensão (DEPE) do Hospital das Clínicas da UFMG (Anexo 10.9). Para o acesso aos dados laboratoriais referentes aos pacientes da casuística, os pesquisadores envolvidos no projeto foram autorizados pelo Departamento de Anatomia Patológica e Medicina Legal e pelo Laboratório Central do Hospital das Clínicas da UFMG (Anexos 10.10 e 10.11, respectivamente).

As mães ou responsáveis pelas crianças foram informadas a respeito dos objetivos da pesquisa. Foi solicitado o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido individual por escrito, caso concordassem em participar do fornecimento dos dados clínicos e laboratoriais (Anexo 10.12). Todas as análises foram feitas respeitando-se o segredo profissional e a proteção dos dados pessoais.

5. CASUÍSTICA

“Eu sei que planos tenho a vosso respeito:
planos de paz e não de mal,
e um futuro cheio de esperança.
(Livro de Jeremias 29:11)”

5. CASUÍSTICA

5.1. DADOS DEMOGRÁFICOS

5.1.1. População

A população deste estudo foi constituída por crianças e adolescentes com diagnóstico de linfoma não-Hodgkin acompanhadas no HC-UFG no período de janeiro de 1981 a dezembro de 2006 (26 anos). A data limite para a entrada no estudo foi 31 de dezembro de 2006.

Todos os exames de biópsia realizados no Departamento de Anatomia Patológica e Medicina Legal da UFG de 1981 a 2006 foram analisados. Destes exames de biópsias, 133 eram de provável linfoma não-Hodgkin em crianças, sendo os seus prontuários pesquisados para a confirmação do diagnóstico.

Esses pacientes foram diagnosticados e acompanhados no Serviço de Hematologia Pediátrica do HC-UFG, submetendo-se a avaliações clínico-laboratoriais com periodicidade variável de acordo com o protocolo específico de tratamento. O Serviço de Hematologia do HC-UFG dispõe de registros individualizados da maioria dos pacientes com seus dados iniciais, evolutivos, exames bioquímicos e imuno-histoquímicos, e relato das intervenções terapêuticas e/ ou cirúrgicas às quais foram submetidos.

Foram registrados, em protocolo próprio, os dados clínicos, os dados nutricionais, os exames laboratoriais na admissão e durante toda a evolução, o tratamento e os dados evolutivos de cada paciente. Para o presente estudo foi desenvolvido um banco de dados específico (Anexo 10.13) no programa SPSS 11.5.0 de 2002.

Cento e trinta e três pacientes foram diagnosticados e tratados inicialmente no HC-UFG. Foram excluídos 35 pacientes: um paciente que abandonou o tratamento no 11º dia, dois que fizeram uso de corticóide ou quimioterapia antes do diagnóstico no HC-UFG, seis pacientes com poucos dados no prontuário, cinco com prontuários não localizados no SAME, treze pacientes com mais de 25% de blastos na medula óssea ao diagnóstico – e, portanto, com LLA - , seis crianças com diagnóstico de LLA-L3 e duas com LNH como neoplasia secundária ao linfoma de Hodgkin. A casuística final foi de 98 crianças. Dessas, cinco crianças (casos de número 5, 7, 77, 79 e 83) foram diagnosticadas e transferidas para tratamento na Santa Casa de Misericórdia de Belo

Horizonte. Um caso (número de identificação 96) teve o diagnóstico e o tratamento inicial na Fundação Benjamim Guimarães e depois foi transferido para o HC-UFG. Uma criança (caso número 14) foi submetida a laparotomia na sua cidade de origem e posteriormente transferido para o HC-UFG para tratamento. Todas essas crianças possuíam diagnóstico anatomopatológico feito ou revisto pelo Serviço correspondente no HC-UFG.

Os critérios de inclusão e exclusão no estudo são os seguintes:

a) Critérios de inclusão

- crianças e adolescentes portadoras de LNH admitidas no Serviço de Hematologia Pediátrica do HC-UFG de janeiro de 1981 a dezembro de 2006;
- Linfoma não-Hodgkin primário (não secundário a neoplasia anterior);
- mielograma com percentagem de blastos até 25% dos elementos nucleados da medula óssea;
- idade entre 0 e 16 anos (exclusive).

b) Critérios de exclusão

- pacientes acima de 16 anos de idade;
- pacientes provenientes de outros serviços que utilizaram diferentes protocolos de tratamento;
- pacientes com dados clínicos insuficientes para a análise de sobrevida.

Dos 98 pacientes incluídos no estudo, 19 foram excluídos da análise comparativa de curvas de sobrevida (fatores de prognóstico) por terem características peculiares de comportamento e na literatura internacional serem abordados separadamente: seis com diagnóstico de linfoma cutâneo (números de identificação 19, 38, 56, 81, 95 e 96), três com linfoma ósseo (números de identificação 9, 41 e 53), um com linfoma hepático (número de identificação 54), um com imunodeficiência primária (número de identificação 20), dois com imunodeficiência adquirida (números de identificação 15 e 57), um com imunodeficiência adquirida e linfoma cutâneo (número de identificação 21), um paciente com linfoma pós-transplante hepático (número de identificação 91) e quatro que fizeram tratamento fora do HC-UFG (números de identificação 5, 7, 23, 79). Portanto, para a análise das curvas de sobrevida foram incluídas 79 crianças.

Foi adotado como ponto de corte a data limite de 31/03/2008 para a atualização dos dados finais dos pacientes incluídos no estudo. Para 25 crianças que não estavam em acompanhamento no serviço após a suspensão da quimioterapia, pois haviam recebido alta após cinco anos de seguimento ou não mais compareciam às consultas agendadas, foi feito contato por telefone (número de identificação dos pacientes: 12, 14, 17, 18, 24, 26, 32, 35, 36, 48, 49, 54, 58, 61, 67, 71, 72, 73, 78, 83, 86, 93, 96, 97 e 98).

Os pacientes foram distribuídos pelo período de data do diagnóstico (Tabela 12):

Tabela 12: Distribuição dos 98 casos de LNH em relação à data de diagnóstico

	<i>1981 - 1986</i>	<i>1987 - 1993</i>	<i>1994 - 2001</i>	<i>2002 - 2006</i>	<i>Total</i>
Nº de pacientes	25	20	25	28	98
Porcentagem	25,5	20,4	25,5	28,6	100,0

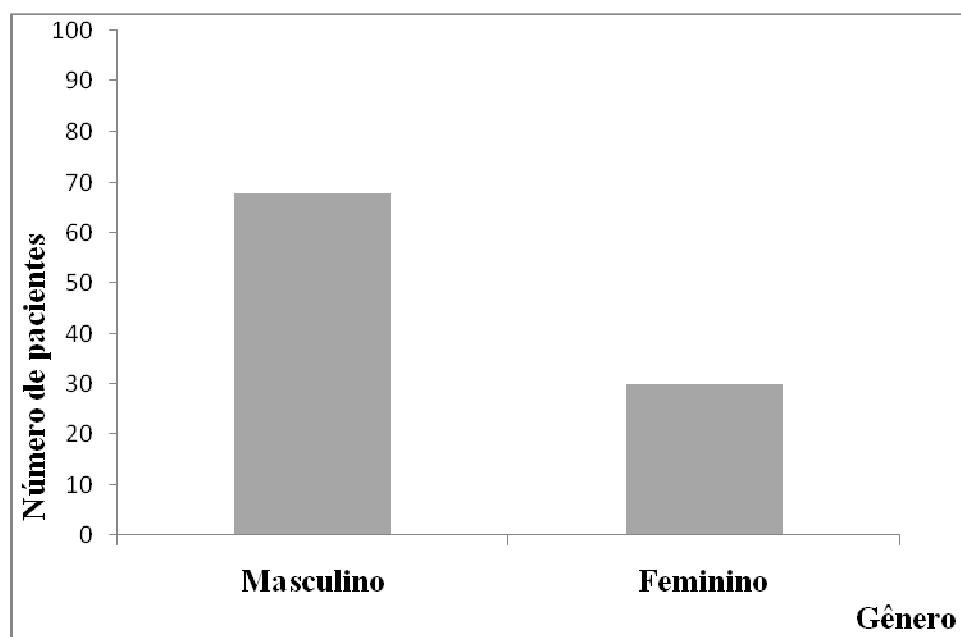
Quarenta e duas crianças (42,9%) com diagnóstico anterior a 1992, inclusive, participaram de um estudo semelhante a este. As outras 56 crianças (57,8%) foram admitidas a partir de 1993. Essa casuística também foi dividida em dois períodos para comparação: 1º período de 1981 a 1993, inclusive (45 pacientes ou 45,9% nos primeiros 13 anos) e 2º período, de 1994 a 2006 (53 crianças ou 54,1% nos últimos 13 anos).

Atualmente 31 pacientes estão em acompanhamento ambulatorial.

5.1.2. Gênero

Dos 98 pacientes incluídos no estudo, 68 crianças (69,4%) pertenciam ao gênero masculino e 30 (30,6%) ao gênero feminino, com relação M/F igual a 2,3 (Figura 11).

Figura 11: Distribuição do gênero dos 98 pacientes com LNH



5.1.3. Idade

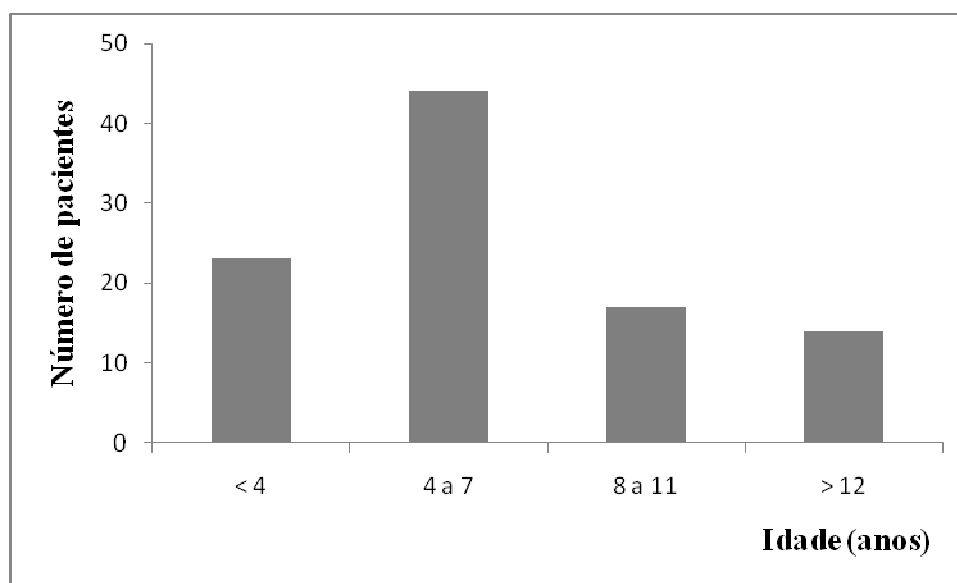
A distribuição das 98 crianças conforme a faixa etária ao diagnóstico está representada na tabela 13:

Tabela 13: Distribuição etária dos 98 pacientes de LNH ao diagnóstico

<i>Idade</i>	<i>Número</i>	<i>Porcentagem</i>
Menor 4 anos	23	23,6
4 a 7 anos	44	44,9
8 a 11 anos	17	17,3
Maior 12 anos	14	14,3
Total	98	100,0

A mediana de idade ao diagnóstico foi de 70 meses ou 5,8 anos (faixa de 8,4 a 189,5 meses), 14,3 % dos pacientes eram adolescentes (maiores de 12 anos). O pico de incidência situou-se entre quatro e sete anos (Figura 12). Duas crianças tinham menos de um ano de idade.

Figura 12: Distribuição etária dos 98 pacientes



5.1.4. Procedência

Oitenta e três pacientes (84,7%) eram de procedência urbana e seis (6,1%) de zona rural. Nove pacientes (9,2%) não tiveram sua procedência esclarecida nos prontuários.

5.1.5. Estado nutricional ao diagnóstico

5.1.5.1. Peso ao diagnóstico

A distribuição das crianças conforme o escore *z* do peso ao diagnóstico está registrada na tabela 14. Duas crianças (número de identificação 21 e 42), não tiveram o peso anotado nos prontuários pesquisados. A média dos escores *z* (desvio-padrão em relação à média para a idade) foi de -1,19 com desvio padrão de 1,5 (faixa de escores *z* entre -6,07 a 1,97). A probabilidade de que a média obtida seja igual à da população referência (média = 0 e desvio padrão = 1) é de $p = 0,00001$ ($t = 7,72$ com 95 graus de liberdade).

Tabela 14: Distribuição de 96 crianças conforme o escore *z* para o peso em relação à idade

<i>Escore z</i>	<i>Número de crianças</i>	<i>Percentual(%)</i>
≤ -3	9	9,4
$-3 \rightarrow -2,5$	13	13,5
$-2,5 \rightarrow -2$	6	6,3
$-2 \rightarrow -1,5$	8	8,3
$-1,5 \rightarrow -1$	13	13,5
$-1 \rightarrow -0,5$	10	10,4
$-0,5 \rightarrow 0$	17	17,7
$0 \rightarrow 0,5$	9	9,4
$0,5 \rightarrow 1$	4	4,2
$1 \rightarrow 1,5$	5	5,2
$1,5 \rightarrow 2$	2	2,1
>2	0	0
Total	96	100,0

5.1.5.2. Estatura ao diagnóstico

A distribuição das crianças conforme o escore *z* da estatura ao diagnóstico está registrada na tabela 15. A estatura de treze crianças (número de identificação 5, 7, 13, 14, 21, 23, 29, 39, 42, 52, 63, 65 e 74) não foi registrada nos prontuários pesquisados. A média dos escores *z* (desvio-padrão em relação à média para a idade) é de -0,64 com desvio padrão de 1,25 (faixa de escores *z* entre

-5,83 a 2,35). A probabilidade de que a média obtida seja igual à da população referência (média = 0 e desvio padrão = 1) é de $p = 0,00001$ ($t = 4,75$ com 84 graus de liberdade).

Tabela 15: Distribuição de 85 crianças conforme o escore z para a estatura em relação à idade

<i>Escore z</i>	<i>Número de crianças</i>	<i>Percentual(%)</i>
≤ -3	3	3,5
$-3 \rightarrow -2,5$	1	1,2
$-2,5 \rightarrow -2$	3	3,5
$-2 \rightarrow -1,5$	12	14,1
$-1,5 \rightarrow -1$	12	14,1
$-1 \rightarrow -0,5$	11	12,9
$-0,5 \rightarrow 0$	18	21,2
$0 \rightarrow 0,5$	13	15,3
$0,5 \rightarrow 1$	6	7,1
$1 \rightarrow 1,5$	4	4,7
$1,5 \rightarrow 2$	1	1,2
>2	1	1,2
Total	85	100,0

5.1.5.3. Índice de massa corporal

A distribuição das crianças conforme o escore z do índice de massa corporal ao diagnóstico está registrada na tabela 16. A média dos escores z (desvio-padrão em relação à média) é de -1,1 com desvio padrão igual a 1,65 (faixa de escores z entre -4,65 a 2,20). A probabilidade de que a média obtida seja igual à da população referência (média = 0 e desvio padrão = 1) é de $p = 0,00001$ ($t = 6,07$ com 81 graus de liberdade).

Dezesseis crianças não possuíam dados referentes à estatura e peso ao diagnóstico e foram excluídas da análise dessa variável (número de identificação 5, 7, 13, 14, 21, 23, 25, 26, 29, 38, 39, 42, 52, 63, 65, 74).

Tabela 16: Distribuição de 82 crianças conforme o escore z do índice de massa corporal

<i>Escore z</i>	<i>Número de crianças</i>	<i>Percentual(%)</i>
≤ -3	14	17,1
$-3 \rightarrow -2,5$	4	4,9
$-2,5 \rightarrow -2$	6	7,3
$-2 \rightarrow -1,5$	4	4,9
$-1,5 \rightarrow -1$	13	15,9
$-1 \rightarrow -0,5$	9	11
$-0,5 \rightarrow 0$	7	8,5
$0 \rightarrow 0,5$	10	12,2
$0,5 \rightarrow 1$	6	7,3
$1 \rightarrow 1,5$	6	7,3
$1,5 \rightarrow 2$	1	1,2
>2	2	2,4
Total	82	100,0

5.2. DADOS RELATIVOS À APRESENTAÇÃO CLÍNICA

5.2.1. Apresentação tumoral primária

O local onde provavelmente foi o início da doença, isto é a apresentação tumoral primária, tem sua distribuição mostrada na tabela 17.

Tabela 17: Distribuição dos 98 pacientes de LNH em relação à apresentação tumoral primária

<i>Local</i>	<i>Número</i>	<i>Porcentagem</i>
Abdominal	48	49,0
Mediastinal	15	15,3
Abdominal + Mediastinal	2	2,0
Face	7	7,1
Linfonodo	11	11,2
Ossos	3	3,1
Pele	7	7,1
Sistema Nervoso Central	1	1,0
Massa paravertebral	2	2,0
Hepático	1	1,0
Massa paravertebral + abdominal	1	1,0
Total	98	100,0

5.2.2. Localização dos gânglios periféricos

A localização mais frequente dos gânglios periféricos foi a região cervical em 30 pacientes, sendo que em 18 crianças (18,4%) era somente neste local, em cinco (5,1%) associado aos linfonodos inguinais e em um (1%) junto com inguinal e axilar. Em 54 pacientes não havia relato de adenomegalia.

5.2.3. Estadiamento

O estadiamento foi realizado em 84 pacientes, e em quatorze crianças não foi possível realizá-lo (14,3%): desses últimos, em três (3,1%) não foi possível o estadiamento devido à escassez de dados nos prontuários (casos número 7, 37 e 74), e em 11 (11,2%) o estadiamento não se aplicava por ser linfoma cutâneo ou ósseo (casos número 9, 19, 21, 38, 41, 53, 54, 56, 81, 95 e 96), conforme a literatura. A distribuição dos 84 pacientes onde foi possível fazer o estadiamento de acordo com o sistema de estadiamento do *St. Jude Children's Research Hospital* está na tabela 18 e figura 13.

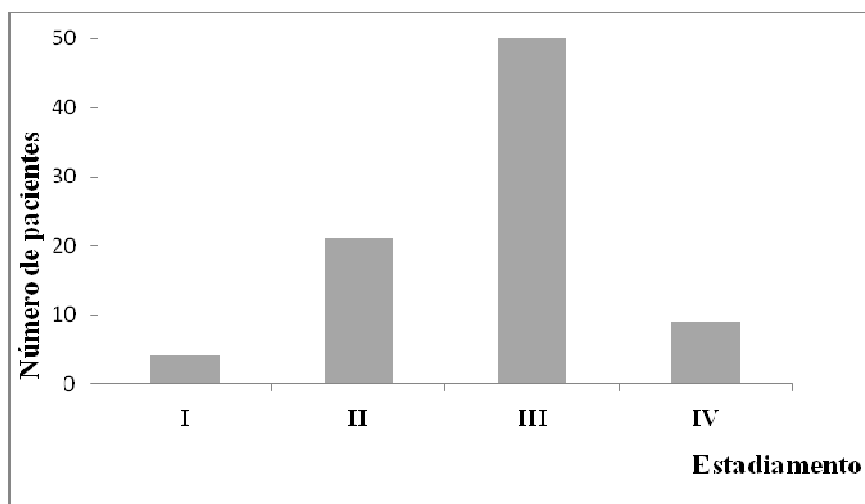
Tabela 18: Distribuição dos 84 pacientes de LNH em relação ao estadiamento do *St. Jude Children's Research Hospital*

<i>Estadio</i>	<i>Número</i>	<i>Porcentagem</i>
I	4	4,8
II	19	22,6
III	52	61,9
IV	9	10,7
Total	84	100

Os quatro pacientes com estadio I tinham acometimento linfonodal localizado (casos números 40, 57, 72, 90). Dos pacientes estadio II, onze apresentaram tumor abdominal localizado, quatro tumor de face (casos 6, 66, 71 e 89), quatro com acometimento de linfonodos (casos 20, 27, 64 e 85). Dos pacientes com estadio III, dois tinham doença primária no mediastino (casos 70 e 82), 42 tinham gânglios periféricos (cervical, axilar, inguinal), ultrassom com massa abdominal extensa, líquido e medula óssea sem alteração; um com linfonodo axilar e massa na parede torácica (número de identificação 68) e um com gânglios cervicais e supraclaviculares, além de ultrassom com massa abdominal extensa (caso número 76) e em três com massa paravertebral (casos 15, 28 e 92), sendo que um desses últimos tinha acometimento abdominal concomitante (caso 28). Os nove pacientes estadiados como IV eram três com acometimento medular (casos 18, 33 e 87), dois com

tumor em face e SNC (casos 5 e 63) e quatro com acometimento do SNC (número de identificação 32, 43, 47 e 93).

Figura 13: Distribuição dos 84 pacientes de LNH em relação ao estadiamento do *St. Jude Children's Research Hospital*



5.2.4. Doença localizada x doença avançada

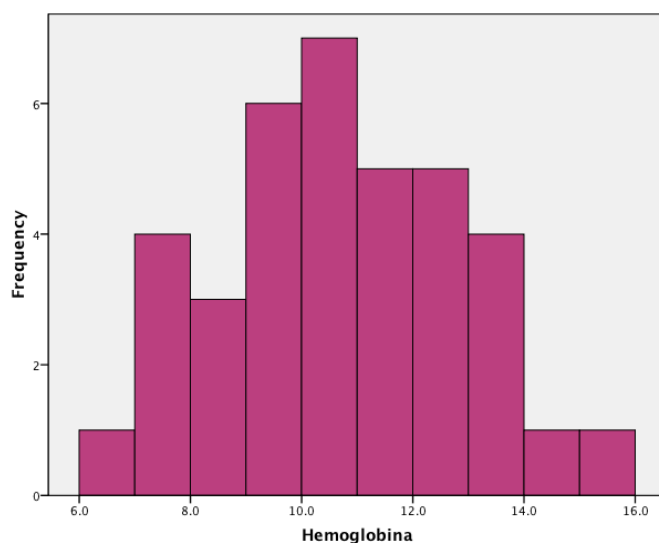
Foi considerada como doença localizada os estadios I e II, e doença avançada os estadios III e IV. Em 84 crianças nas quais foi feito o estadiamento, 23 (27,4%) tinham a doença localizada e 61 (72,6%), avançada.

5.3. DADOS RELATIVOS AO DIAGNÓSTICO

5.3.1. Dosagem de hemoglobina

A distribuição das crianças conforme a dosagem de hemoglobina ao diagnóstico está representada na figura 14. A mediana é de 10,8 g/dl (faixa de 2,9 a 15,1 g/dl). Em 14 pacientes esse dado não foi encontrado.

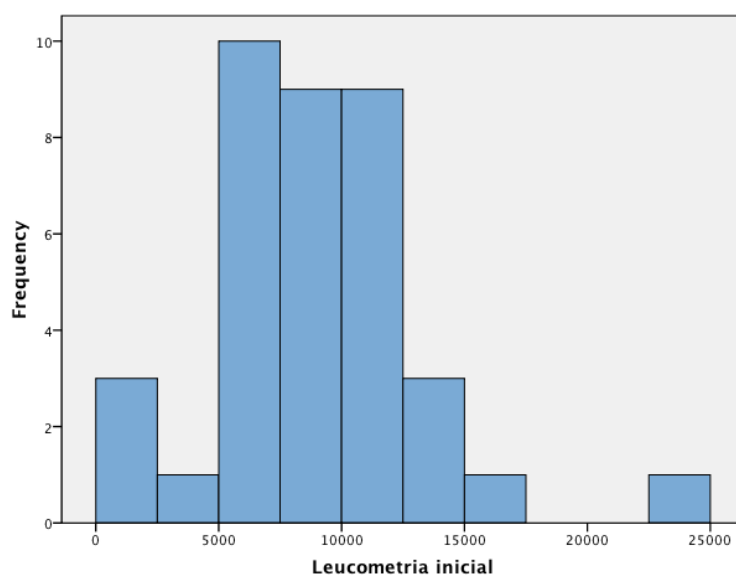
Figura 14: Distribuição dos 84 pacientes de LNH conforme os valores iniciais de hemoglobina



5.3.2. Número de leucócitos

A distribuição das crianças conforme a contagem global de leucócitos ao diagnóstico está representada na figura 15. A mediana é de 9.300 leucócitos/mm³ (faixa de 1110 a 35.200 leucócitos/mm³). Em dois pacientes esse dado não foi encontrado (número de identificação 40 e 48).

Figura 15: Distribuição dos 96 pacientes de LNH conforme leucometria inicial

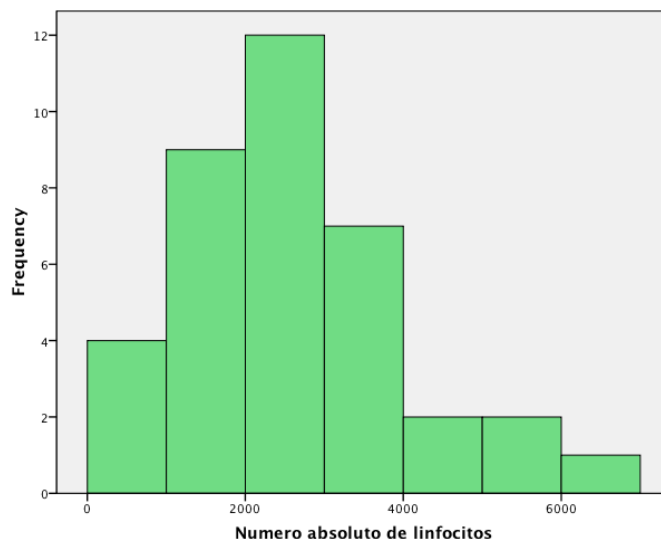


5.3.3. Número de linfócitos

A distribuição das crianças conforme a contagem diferencial de linfócitos ao diagnóstico está representada na figura 16. A mediana é de 2.436 linfócitos/mm³ (faixa de 240 a 13776

linfócitos/mm³). Em sete pacientes esse dado não foi encontrado (número de identificação 12, 14, 22, 40, 48, 51 e 76).

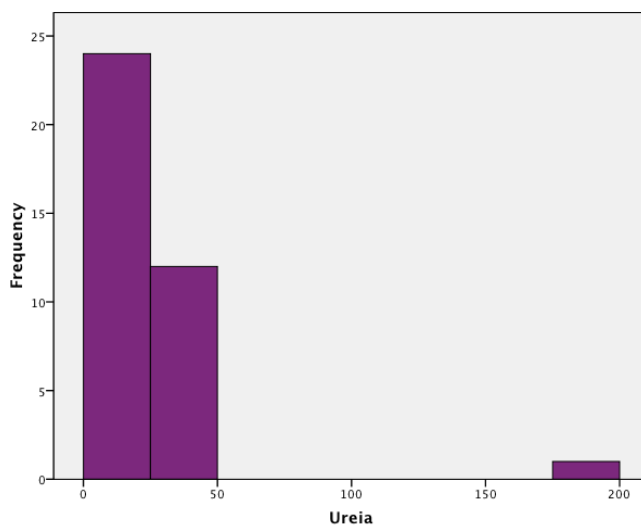
Figura 16: Distribuição dos 91 pacientes de LNH em relação ao número de linfócitos ao diagnóstico



5.3.4. Dosagem sérica de ureia

A dosagem sérica de ureia em 95 pacientes variou de 3 a 180 mg/dl, com mediana de 21 mg/dl (média de $28,1 \pm 24,8$) e percentil 75 de 30 mg/dl. A figura 17 mostra a distribuição da dosagem sérica inicial de ureia. Em três pacientes não foi encontrado o registro dessa dosagem (casos número 10, 34 e 90).

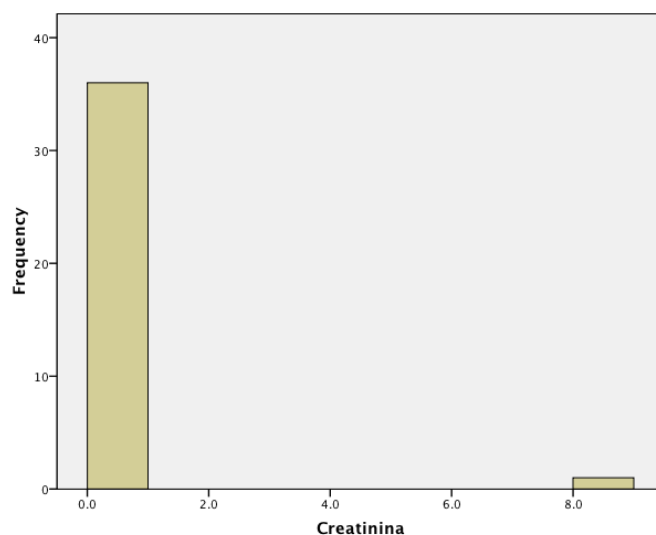
Figura 17: Distribuição da dosagem inicial de ureia sérica para os 95 pacientes de LNH



5.3.5. Dosagem sérica de creatinina

A dosagem de creatinina variou de 0,2 a 8,4 mg/dl, com mediana de 0,6 mg/dl (média de $0,79 \pm 0,99$) e percentil 75 de 0,8 mg/dl. A distribuição da dosagem inicial da creatinina sérica nos pacientes incluídos no estudo está mostrada na figura 18. Em duas crianças não foi encontrado o registro dessa dosagem (casos número 10 e 34).

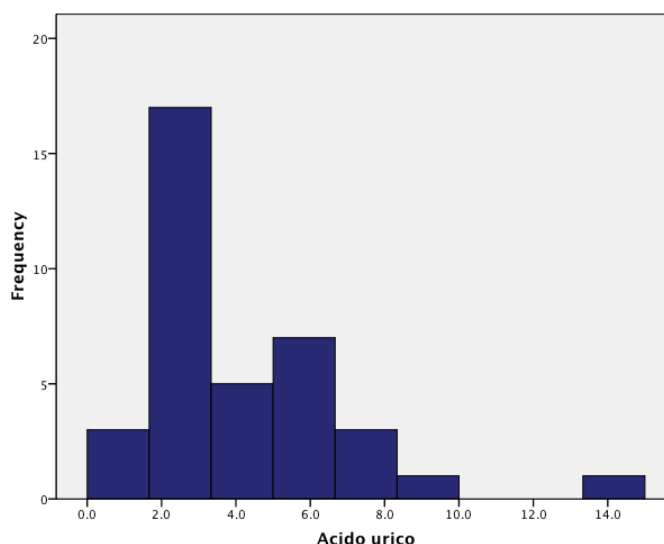
Figura 18: Distribuição da dosagem inicial de creatinina sérica para os 96 pacientes de LNH



5.3.6. Dosagem sérica de ácido úrico

A dosagem de ácido úrico variou de 0,8 a 41 mg/dl, sendo a mediana de 4,9 mg/dl (média de $6,1 \pm 5,6$) e o percentil 75 de 6,65 mg/dl. A figura 19 mostra a distribuição da dosagem inicial de ácido úrico nos 89 pacientes incluídos no estudo. Nove pacientes não tinham o registro dessa dosagem (números de identificação 9, 10, 20, 22, 34, 40, 45, 56 e 79).

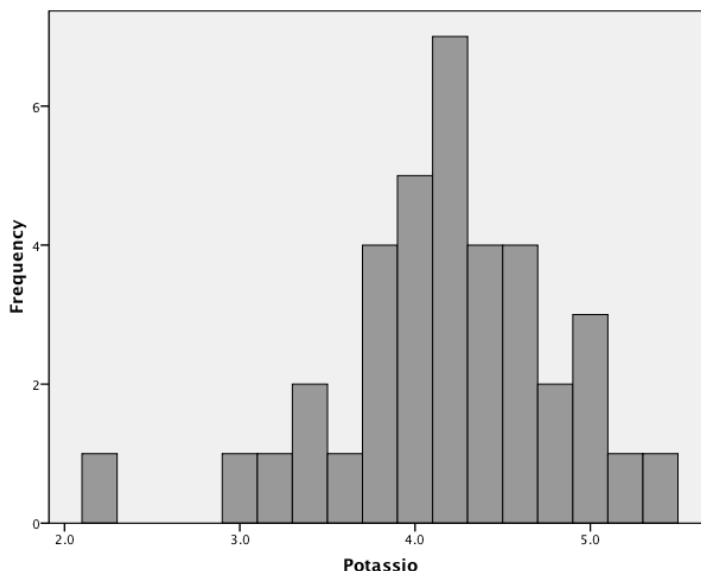
Figura 19: Distribuição da dosagem inicial de ácido úrico para os 89 pacientes de LNH



5.3.7. Dosagem sérica de potássio

A dosagem do potássio sérico variou de 2,2 a 7,4 mg/dl, sendo a mediana de 4,2 mg/dl (média de $4,3 \pm 0,7$) e o percentil 75 de 4,7 mg/dl. A figura 20 mostra a distribuição da dosagem do potássio sérico nos 71 pacientes incluídos no estudo.

Figura 20: Distribuição da dosagem inicial do potássio sérico para os 71 pacientes de LNH

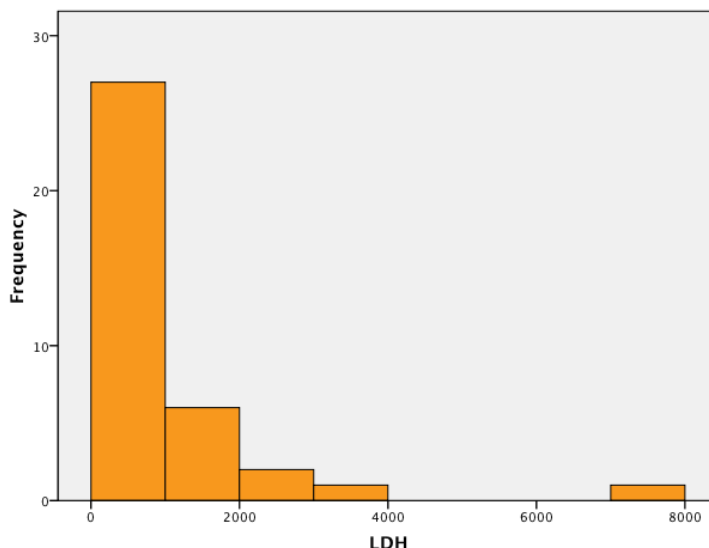


5.3.8. Dosagem sérica de desidrogenase láctica

A dosagem sérica da enzima LDH só foi possível como rotina do Serviço de Hematologia a partir de 1987. Quarenta e três crianças não têm registro dessa dosagem, sendo que 18 delas tiveram o diagnóstico após 1987, inclusive.

Dos 55 pacientes com dosagem sérica de LDH, a variação foi de 54 a 7.407 UI/l, com mediana de 656 UI/l. Em 18 crianças (32,7%), o LDH foi inferior a 500 UI/l. A figura 21 mostra a distribuição da dosagem sérica inicial de LDH.

Figura 21: Distribuição da dosagem sérica inicial de LDH para os 55 pacientes de LNH



5.3.9. Diagnóstico final

A distribuição de 98 crianças conforme a classificação WHO, após a revisão clínica e/ou laboratorial das lâminas foi a seguinte (Tabela 19):

Tabela 19: Distribuição de 98 crianças conforme a classificação WHO

<i>Classificação WHO</i>	<i>Número de crianças</i>	<i>Percentual(%)</i>
Neoplasias de células	72	73,5
Linfoma de Burkitt	51	52
Linfoma linfoblástico de células B precursoras	6	6,1
Linfoma de grandes células B	6	6,1
Linfoma de células B indeterminado	4	4,1
Linfoma ósseo B	2	2
Linfoma cutâneo B	1	1
Linfoma de grandes células anaplásico B	2	2
Neoplasias de células T	18	18,4
Linfoma linfoblástico de células T precursoras	13	13,3
Linfoma cutâneo T	5	5,1
Neoplasia indeterminada (sem definição se B ou T)	8	8,1
Linfoma linfoblástico	5	5,1
Linfoma ósseo	1	1
Linfoma cutâneo	1	1
Linfoma hepático	1	1
Total	98	100,0

Foram 72 (73,5%) crianças com diagnóstico de linfoma de célula B, 18 (18,4%) de célula T e oito (8,2%) indeterminado.

5.3.10. Grau de infiltração da medula óssea

O tipo de medula óssea ao diagnóstico foi encontrado nos registros de 91 pacientes (92,9%). Sete pacientes estavam sem informação do dado (número de identificação 12, 25, 41, 45, 66, 71 e 74). A distribuição dos 91 pacientes de acordo com a porcentagem de blastos presentes na medula óssea ao diagnóstico está representada na tabela 20.

Tabela 20: Distribuição dos 91 pacientes de LNH em relação à porcentagem de blastos na medula óssea ao diagnóstico

<i>Porcentagem de blastos na medula óssea</i>	<i>Número</i>	<i>Porcentagem</i>
Menor do que 5%	87	95,6
5 a 25%	4	4,4
Total	91	100

Pacientes com mais de 25% de blastos na medula óssea ao diagnóstico (13 crianças), ou com diagnóstico de LLA-L3 (6 crianças), foram excluídos do estudo.

5.3.11. Pesquisa de células neoplásicas no líquido cefalorraquidiano

Em oitenta e três pacientes (84,7% do total) foi obtido o dado referente ao líquido quando do diagnóstico. Destes, houve infiltração por células neoplásicas em quatro (4,1%).

5.3.12. Realização de cirurgia

A cirurgia do tipo laparotomia foi realizada em 45 pacientes (45,9%). Apenas três desses pacientes que foram submetidos à intervenção cirúrgica não receberam quimioterapia por evoluírem para o óbito até um dia após a cirurgia (pacientes números 2, 3 e 37). A ressecção total do tumor abdominal foi feita em 19 crianças e foi parcial em oito. Em 16 pacientes foi feita somente para a biópsia da massa abdominal.

5.3.13. Métodos para obtenção do espécime histológico para o diagnóstico

O tipo de propedêutica realizada para o diagnóstico foi encontrado em 73 crianças (74,5%). Em dois pacientes (número de identificação 10 e 50), apesar de terem sido submetidos à cirurgia, não se tinha informação sobre o tipo de intervenção realizada. Em 25 pacientes esse dado não se aplicava devido ao diagnóstico de linfoma ósseo (casos 9, 41 e 53), cutâneo (casos 21, 38, 56, 81, 95 e 96), em face (casos 6, 44, 63, 66, 71 e 89), SNC (número de identificação 32), massa paravertebral (caso 92), imunodeficiência primária ou adquirida (casos 15 e 20), massa pré-esternal (caso 49), mediastino (número de identificação 59), linfonodo (caso 68), paciente que foi transferido (casos 5 e 7) ou houve óbito antes da realização da cirurgia (caso 74). O tipo de intervenção cirúrgica sofrida por 71 crianças tem sua distribuição mostrada na tabela 21.

Tabela 21: Distribuição dos 96 pacientes de LNH em relação ao método utilizado para a obtenção do espécime histológico para o diagnóstico

<i>Tipo de intervenção</i>	<i>Número</i>	<i>Porcentagem</i>
Laparotomia (Ressecção total)	19	19,8
Laparotomia (Ressecção parcial)	8	8,3
Laparotomia (Biópsia da massa abdominal)	16	16,7
Punção de líquido ascítico	3	3,1
Biópsia de linfonodo	19	19,8
Punção pleural	6	6,3
Não se aplica*	25	26
Total	96	100,0

* Ver texto para os motivos

5.3.14. Imuno-histoquímica completa ou parcial

Os dados da imuno-histoquímica foram obtidos em 76 pacientes (77,5%). Destes, em 22 (28,9%) a imuno-histoquímica foi considerada parcial e em 54 (71,1%), completa. Nas imuno-histoquímicas consideradas completas, 30 já eram quando do diagnóstico (casos mais recentes), em 21 os pacientes não haviam feito o estudo imunológico ou o primeiro estava incompleto (casos mais antigos), e em três pacientes foi feita a imunofenotipagem: um na medula (paciente número 41), um no líquido pleural (paciente número 16) e um no líquido ascítico (paciente número 29).

5.3.15. Diagnóstico de certeza x diagnóstico presuntivo

O diagnóstico de certeza dos LNH dessa casuística foi feito em 64 crianças (65,3%). Em 34 crianças (34,7%) o diagnóstico foi presuntivo, baseando-se nos dados clínicos, morfológicos e laboratoriais (imuno-histoquímica parcial ou ausente).

5.4. DADOS RELATIVOS AO TRATAMENTO

5.4.1. Protocolo de tratamento

O primeiro protocolo de quimioterapia utilizado nas crianças portadoras de LNH desta casuística, de 02/02/1981 a 20/02/1987, foi o LSA₂L₂. A partir de 17/08/1987 o protocolo BFM-83 foi utilizado. Esse protocolo tinha dois esquemas de acordo com o tipo histológico: BFM-linfoblástico para os pacientes com diagnóstico de linfoma linfoblástico e BFM-indiferenciado para aqueles com linfoma de Burkitt e não-Burkitt (ver seção de Métodos). Quatro crianças não receberam quimioterapia por falecerem antes do início do tratamento (número de identificação 2, 3,

37 e 74). Um paciente não tinha informação sobre o protocolo de tratamento (número de identificação 7). Os protocolos definidos como “outros” foram: quimioterapia paliativa (paciente número 21), CHOP (paciente número 23) e ASCO (paciente número 56). A tabela 22 mostra o número de pacientes que receberam cada esquema terapêutico.

Tabela 22: Distribuição dos 98 pacientes de LNH em relação ao protocolo de tratamento recebido

<i>Protocolo de tratamento</i>	<i>Número</i>	<i>Porcentagem</i>
LSA₂L₂	20	20,4
BFM indiferenciado	39	39,8
BFM linfoblástico	6	6,1
GBTLI 99 A	16	16,3
GBTLI 99 B	1	1,0
GBTLI 93	3	3,1
SOBOPE	3	3,1
ZIEGLER	2	2,0
Outros	3	3,1
Sem informação	1	1,0
Sem quimioterapia	4	4,1
Total	98	100

Para o linfoma de Burkitt, o protocolo mais utilizado foi o BFM-indiferenciado (32 pacientes, 62,7%), seguido do protocolo LSA₂L₂ (15 pacientes, 29,4%). O linfoma linfoblástico T foi tratado principalmente pelo protocolo GBTLI-99 de alto risco (8 pacientes, 61,5%). Os pacientes com linfoma difuso de grandes células B apresentaram uma distribuição mais homogênea, sendo que dois desses pacientes receberam o tratamento do protocolo LSA₂L₂; os protocolos BFM-indiferenciado, GBTLI-99 alto risco e SOBOPE foram utilizados por apenas um paciente com esse diagnóstico. Os demais tipos histológicos têm um número pequeno de pacientes e podem ser vistos na tabela 23.

Tabela 23: Protocolos utilizados de acordo com o diagnóstico do LNH

Diagnóstico final	Protocolo												Total
	<i>BFM Indif</i>	<i>Outros</i>	<i>Sem QT</i>	<i>Sem Inf</i>	<i>BFM Linfb</i>	<i>GBTLI 93</i>	<i>GBTLI 99A</i>	<i>GBTLI 99B</i>	<i>LSA2L2</i>	<i>ZIEGL ER</i>	<i>Grupo Mineiro</i>	<i>SOBOPE</i>	
Burkitt	32	0	2	0	0	0	0	0	15	2	0	0	51
LLT	1	1	0	1	1	0	8	0	0	0	1	1	13
LLB	2	0	0	0	2	1	0	1	0	0	0	0	6
LDGCB	1	0	1	0	0	0	1	0	2	0	0	1	6
LL indet	0	0	0	0	2	1	0	0	2	0	0	0	5
L. cut T	0	2	0	0	1	0	2	0	0	0	0	0	5
L B indet	2	0	1	0	0	0	0	0	1	0	0	0	4
L.ósseo B	0	0	0	0	0	0	2	0	0	0	0	0	2
LGCA-B	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	1	2
L cut B	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	1
L hepático	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1
L cut indet	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	1
L ósseo ind	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	1
Total	37	3	4	1	6	3	16	1	20	2	1	3	98

6. RESULTADOS

“Dar-vos-ei um coração novo e porei dentro de vós um espírito novo;
Tirarei de vós o coração de pedra e vos darei um coração de carne.
(Livro de Ezequiel 36:26)”

6. RESULTADOS

6.1. EVOLUÇÃO GERAL DOS PACIENTES

6.1.1. Remissão clínica

Oitenta e dois pacientes alcançaram a remissão clínica (83,7%), e quatro não (4,1%). Essas quatro crianças (número de identificação 5, 9, 20 e 39) faleceram no início da quimioterapia (casos 20 e 39) ou não responderam ao tratamento (casos 5 e 9). Doze pacientes foram transferidos (casos número 7, 23 e 79) e nove faleceram antes de completar 30 dias de quimioterapia.

6.1.2. Tempo transcorrido entre o início dos sintomas e o diagnóstico

Setenta e cinco crianças (76,6%) tiveram a provável data do início dos sintomas registrada no prontuário. A mediana de tempo entre o início dos sintomas e o diagnóstico foi de 2,3 meses, variando de cinco dias a 46 meses. Em 23 pacientes a data de início dos sintomas não foi obtida nos prontuários.

6.1.3. Tempo transcorrido entre o diagnóstico e o início do tratamento

A mediana de tempo entre o diagnóstico e o início do tratamento foi de nove dias, variando de zero a 2,8 meses. Em sete pacientes (número de identificação 2, 3, 9, 10, 14, 37 e 74), a data exata do início da quimioterapia não foi obtida nos prontuários.

6.1.4. Tempo de duração do tratamento

O tempo de duração do tratamento variou de quatorze dias a 35 meses com mediana de 16,5 meses. Em 34 pacientes, as datas exatas do início e/ou do término do tratamento não foram obtidas nos prontuários.

6.1.5. Perda de seguimento

Houve perda de seguimento, conforme definição já feita na seção de Métodos, de dez crianças (10,2%): sete durante o tratamento (casos número 7, 18, 23, 66, 79, 82 e 86) e três após o tratamento (números de identificação 43, 54 e 67). Foi feito contato por telefone com nove pacientes para os quais não havia anotações recentes nos prontuários (pacientes número 12, 14, 17, 24, 32, 35, 73 e 98).

6.1.6. Tempo de seguimento

O tempo mínimo de seguimento para as 70 crianças que não faleceram (“censuradas”), excluindo os três pacientes transferidos (números 7, 23 e 79), foi de 0,1 ano e o máximo de 26,3 anos (mediana de 6,1 anos). O tempo mínimo de seguimento para as 25 crianças que foram ao óbito foi de um dia e o máximo foi de 2,5 anos (mediana de 0,23 anos).

6.2. EVENTOS ADVERSOS

6.2.1. Recidiva

A recidiva ocorreu em 5 crianças (5,1%). Dessas cinco crianças apenas uma permanece viva (número de identificação 17). Em três pacientes (casos de número 7, 23 e 79), não foi encontrado esse dado: dois por terem sido transferidos para tratamento em outro hospital (número de identificação 7 e 79) e o outro para a enfermaria de adulto do HC-UFMG (número de identificação 23).

6.2.2. Localização da recidiva

Dentre os cinco pacientes que recidivaram, quatro foram no SNC (número de identificação 8, 17, 29 e 60) e uma criança apresentou recidiva concomitantemente para a medula óssea e o SNC (número de identificação 34).

6.2.3. Óbito

Vinte e cinco crianças faleceram (25,5%). Em três casos não foram obtidas informações sobre sua sobrevida (números de identificação 23, 71 e 79), por terem sido transferidos para outro hospital.

6.2.4. Momento do óbito

A maioria das crianças faleceu na fase inicial da quimioterapia (56%). Na tabela 24 estão os números referentes ao momento do óbito dos 25 pacientes que evoluíram para o óbito.

A distribuição do momento do óbito conforme período de tratamento, se no 1º período (1981 a 1993) ou no 2º período (1994 a 2006) está na tabela 25. Essa distribuição foi semelhante, exceto para os óbitos ocorridos no início do tratamento que tiveram um maior número de crianças no 2º período.

Tabela 24: Distribuição do momento do óbito dos 25 pacientes de LNH

<i>Momento do óbito</i>	<i>Número</i>	<i>Porcentagem</i>
Antes da quimioterapia	4	16,0
Início da quimioterapia	14	56,0
Não-resposta ao tratamento	2	8,0
Óbito durante a recidiva	4	16,0
Óbito em remissão	1	4,0
Total	25	100,0

Tabela 25: Distribuição do momento do óbito dos 25 pacientes de LNH, conforme o período de tratamento

<i>Momento do óbito</i>	<i>1º período</i>	<i>2º período</i>
Antes da quimioterapia	2	2
Início da quimioterapia	6	8
Não-resposta ao tratamento	1	1
Óbito durante a recidiva	2	2
Óbito em remissão	0	1
Total	11	14

6.2.5. Causa do óbito

A causa do óbito dos 25 pacientes que faleceram está na tabela 26. Sete pacientes não tinham dados referentes a essa informação, por não constarem nos prontuários (número de identificação 2, 3, 9, 13, 29, 34 e 60).

Tabela 26: Distribuição da causa do óbito dos 25 pacientes de LNH

<i>Causa do óbito</i>	<i>Número</i>	<i>Porcentagem</i>
Infecção	10	40,0
Hemorragia	1	4,0
Distúrbio metabólico/hemorragia	4	16,0
Outras causas	3	12,0
Sem informação	7	28,0
Total	25	100,0

Dos óbitos ocorridos antes da quimioterapia, um foi devido a distúrbio metabólico e hemorragia, e os outros foram por outras causas (1) ou não tinham informação. Os 14 óbitos no início da quimioterapia, a infecção foi a causa de dez, os distúrbios metabólicos e hemorragia em três e um era sem informação. Os óbitos devido à não resposta ao tratamento não tinham informação ou foi por outras causas. As quatro crianças que morreram durante a recidiva também em três não havia informação sobre a causa e uma foi devido a outras causas. Uma criança faleceu em remissão devido à hemorragia.

Os valores assumidos por todas as variáveis em cada uma das 98 crianças desta casuística estão registrados no anexo 10.13 e resumidos no anexo 10.14.

A tabela 27 resume a evolução geral das 98 crianças admitidas no estudo.

Tabela 27: Evolução geral das 98 crianças com LNH admitidas no estudo

Número de crianças admitidas no estudo	98
Transferidas para outro hospital	3
Óbito antes da quimioterapia	4
Óbito no início da quimioterapia	14
Não resposta ao tratamento	2
Total de pacientes que iniciaram a fase de manutenção	75
Perda de seguimento*	7
Recaídas com óbito	4
Óbito em remissão	1
Total de pacientes vivos	63
Em tratamento	2
Atualmente em remissão completa sem quimioterapia	61

*Tempo de seguimento: paciente nº 18: 6,4 meses; nº 43: 10,9 meses; nº 54: 61,27 meses; nº 66: 1,33 meses; nº 67: 58,13 meses; nº 82: 22,53 meses; nº 86: 3,87 meses.

Os dois pacientes que estão em tratamento são do tipo histológico linfoblástico (um de células B e outro de células T precursoras).

As curvas de sobrevida para as 95 crianças (excluídas as três que foram transferidas do Serviço de Hematologia do HC-UFGM) estão nas figuras 22 e 23. A figura 22 mostra a sobrevida global dessas 95 crianças, que foi de $73\% \pm 4,6\%$. A sobrevida livre de eventos para esses pacientes

foi de $72\% \pm 4,7\%$ (figura 23). As duas curvas são muito semelhantes, exceto por um paciente que sofreu recidiva, mas permaneceu vivo até a data final de observação (31/03/2008). O tempo de observação longo (máximo de 26 anos) e a semelhança entre as curvas de sobrevida global e sobrevida livre de eventos, permite que, para as análises seguintes, seja utilizada a sobrevida global, que será simplesmente designada sobrevida a partir desse ponto.

Figura 22: Curva de sobrevida global de 95 crianças com LNH acompanhadas no Serviço de Hematologia do HC-UFGM no período de 1981 a 2006

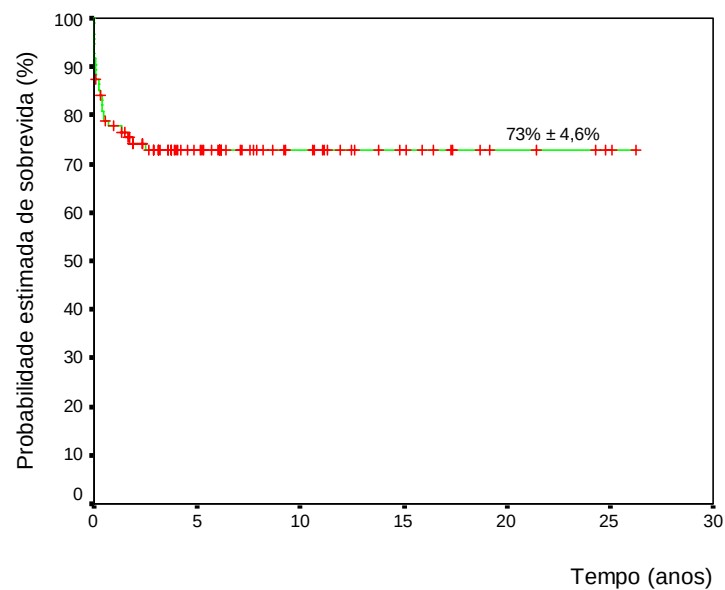
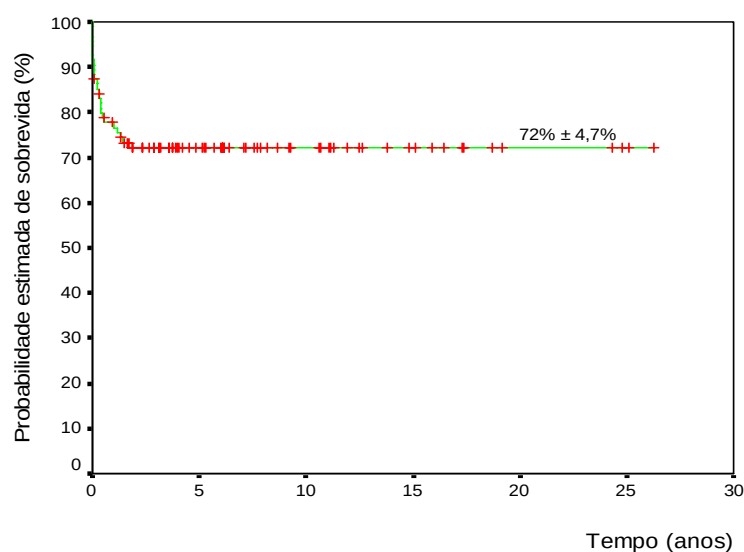


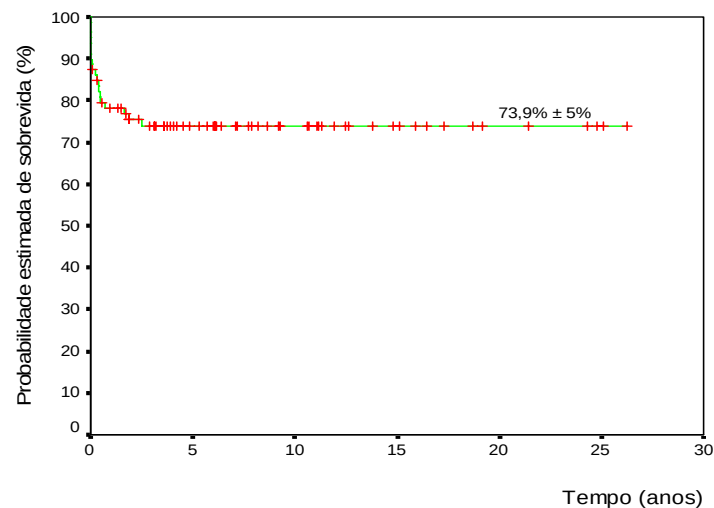
Figura 23: Curva de sobrevida livre de eventos de 95 crianças com LNH acompanhadas no Serviço de Hematologia do HC-UFGM no período de 1981 a 2006



A curva de sobrevida global dos 79 pacientes (agora excluídos os pacientes com linfomas ósseos, cutâneos, etc, conforme já registrado na seção de Métodos) está apresentada na figura 24. O

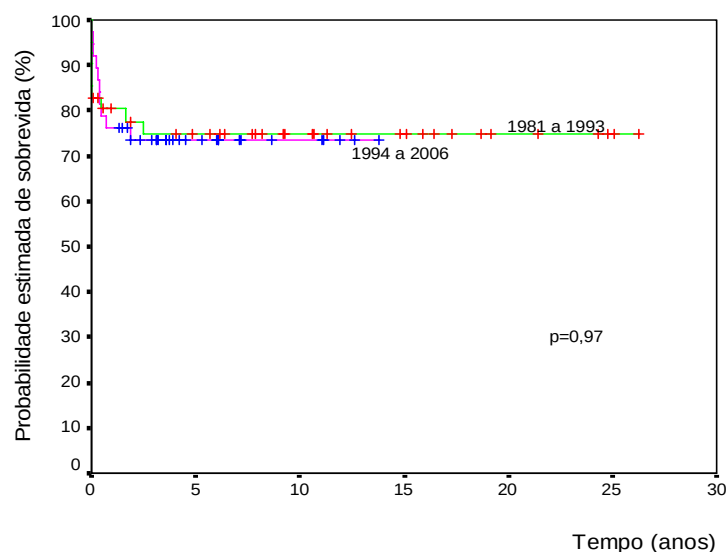
tempo “zero” para todas as curvas de sobrevida é o dia do diagnóstico de cada criança. A probabilidade estimada de sobrevida foi de $73,9\% \pm 5\%$ a partir de dois anos de diagnóstico, já que a curva, após este intervalo, torna-se uma reta paralela ao eixo do tempo (platô). O maior tempo de seguimento foi de 26 anos (caso número 49).

Figura 24: Curva de sobrevida de 79 crianças com LNH acompanhadas no Serviço de Hematologia do HC-UFG no período de 1981 a 2006



Quando considerada a data de entrada no estudo, os 45 pacientes que tiveram o diagnóstico antes de 1993 (1º período), inclusive, a probabilidade de sobrevida foi de $74,7\% \pm 7\%$ e os 53 que entraram após essa data e até 2006 (2º período) $73,4\% \pm 7,2\%$ ($p = 0,97$), sem diferença estatisticamente significativa (figura 25).

Figura 25: Curva de sobrevida de 79 crianças com LNH, conforme o ano de entrada no estudo



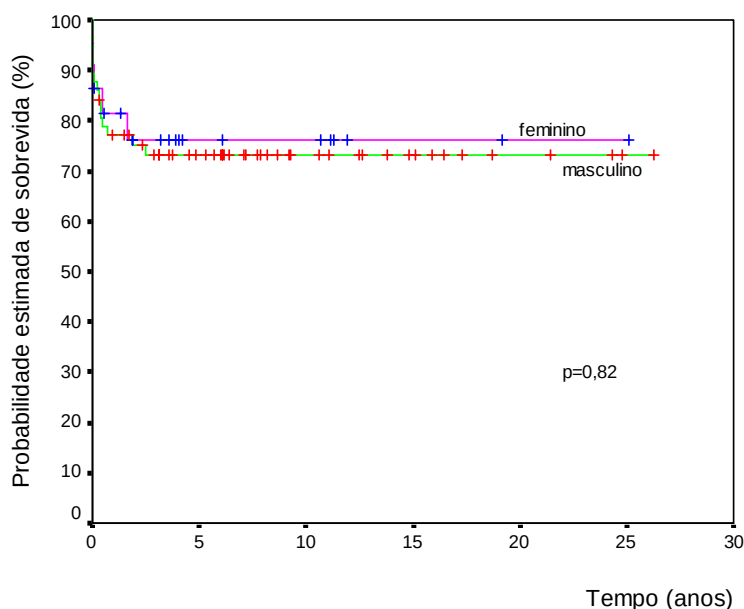
6.3. ANÁLISE DOS FATORES DE PROGNÓSTICO

6.3.1. Fatores clínicos e demográficos

6.3.1.1. Gênero

A variável gênero não se constituiu em fator significativo para prever o risco de óbito. A figura 26 exibe as curvas de probabilidade de sobrevida conforme o gênero, que foi de $73,1\% \pm 6\%$ para o gênero masculino e de $76,1\% \pm 9,4\%$ para o feminino ($p = 0,82$).

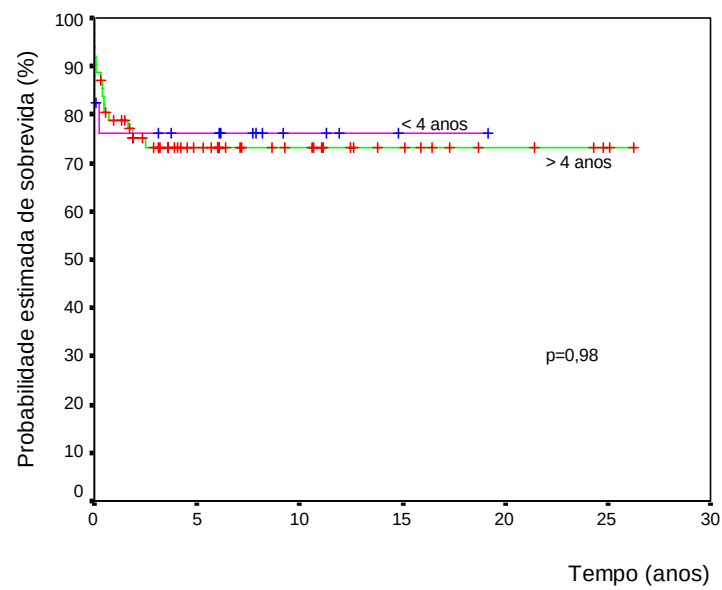
Figura 26: Curva de sobrevida de acordo com o gênero em 79 crianças com LNH



6.3.1.2. Idade

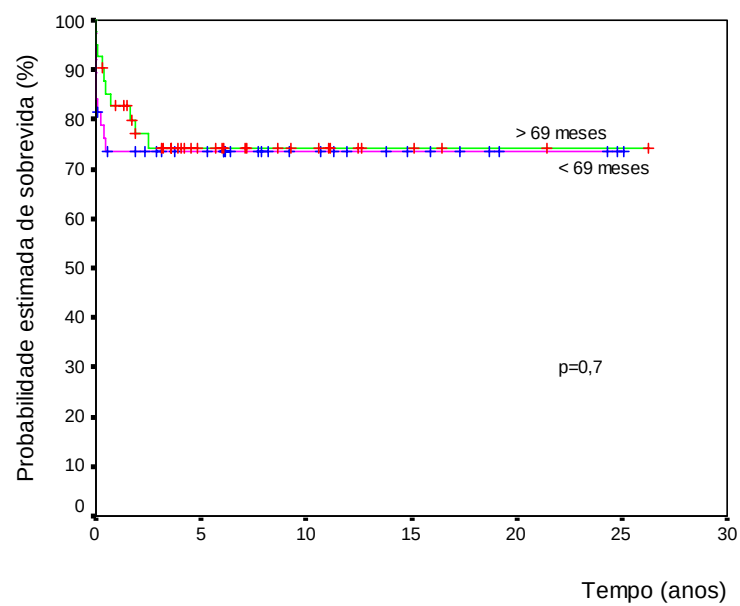
A sobrevida em relação à idade foi analisada considerando-se os pontos de corte de 48 meses (usado na literatura) e de 69 meses (mediana deste estudo). Para ambos os pontos de corte não houve diferença estatisticamente significativa. A figura 27 mostra a curva de sobrevida para as idades acima de 48 meses ($73,2\% \pm 5,8\%$) e abaixo de 48 meses ($76\% \pm 10,5\%$) onde o p foi igual a 0,98.

Figura 27: Curva de sobrevida de acordo com a faixa etária (acima ou abaixo de 48 meses) em 79 crianças com LNH



Para o ponto de corte de 69 meses, a sobrevida foi de $74,1\% \pm 7,1\%$ nas crianças acima dessa idade e $73,4\% \pm 7,2\%$ para aquelas abaixo, com $p = 0,7$ (figura 28).

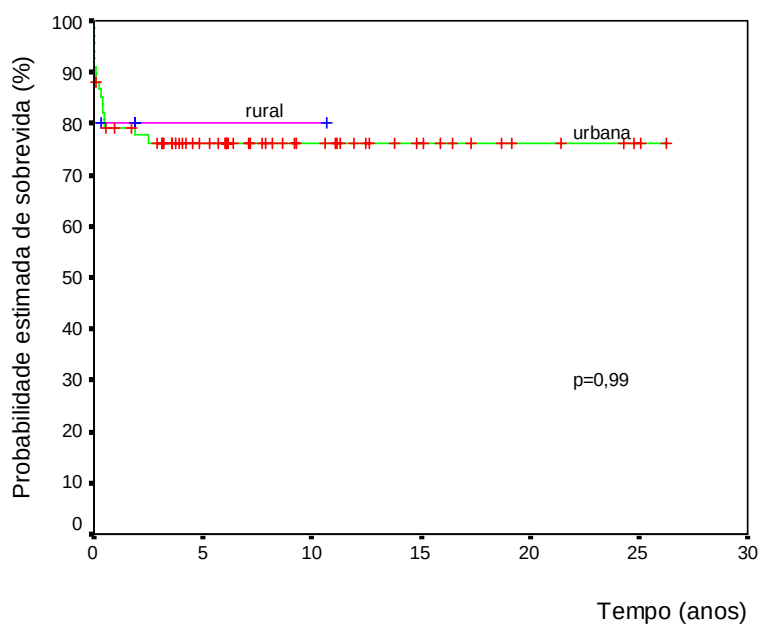
Figura 28: Curva de sobrevida de acordo com a faixa etária (acima ou abaixo de 69 meses) em 79 crianças com LNH



6.3.1.3. Procedência

A sobrevida para as cinco crianças com procedência rural foi de $80\% \pm 17,9\%$ e para as 68 crianças de procedência urbana $76,1\% \pm 5,2\%$ ($p = 0,99$), como mostrado na figura 29.

Figura 29: Curva de sobrevida de acordo com a procedência em 73 crianças com LNH



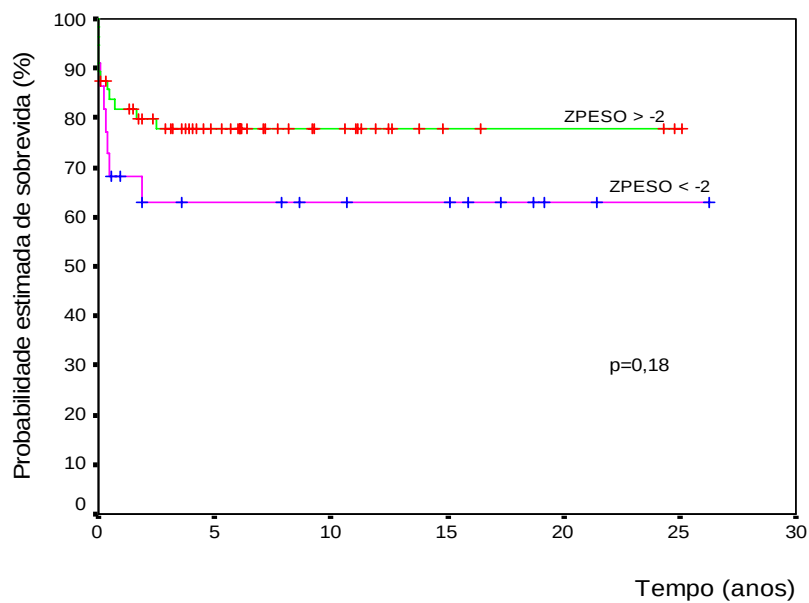
6.3.1.4. Estado nutricional ao diagnóstico

O peso e a estatura foram transformados nos correspondentes escores Z em relação a uma população de referência (ver Métodos).

Foram analisadas as variáveis WAZPC2 e WAZPC128 para o peso em relação à idade e gênero com pontos de corte -2 e -1,28, respectivamente; HAZPC2 e HAZPC128 para estatura em relação à idade e gênero com os mesmos pontos de corte; BMIZPC2 e BMIPC128 para índice de massa corporal também com os mesmos pontos de corte.

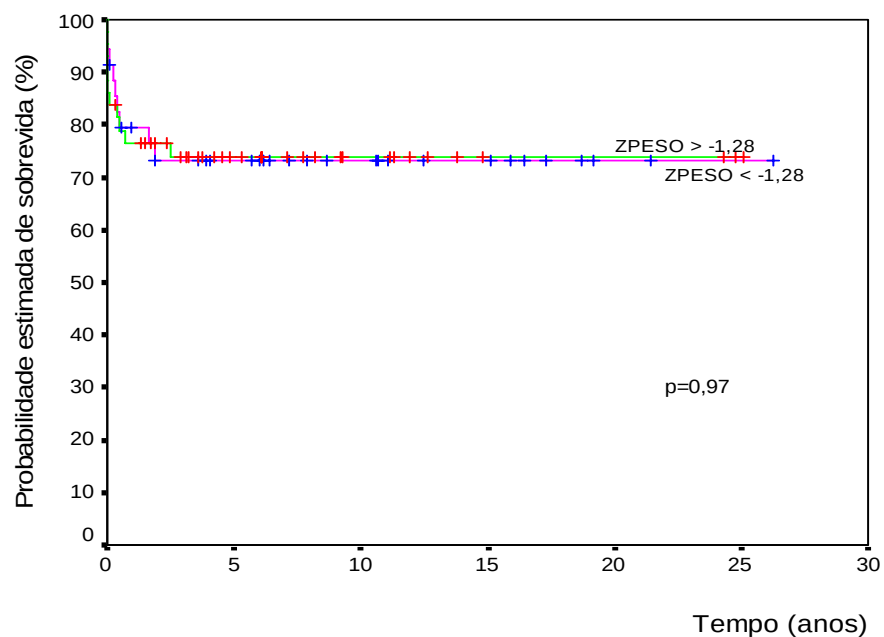
A probabilidade estimada de sobrevida foi de $77,9\% \pm 5,7\%$ para as 56 crianças com escore z para peso maior do que -2 e de $63\% \pm 10,5\%$ para as 22 com escore z de peso menor do que -2 ($p = 0,18$), como mostrado na figura 30.

Figura 30: Curva de sobrevida para 78 crianças com LNH de acordo com o escore z para peso, com ponto de corte de -2



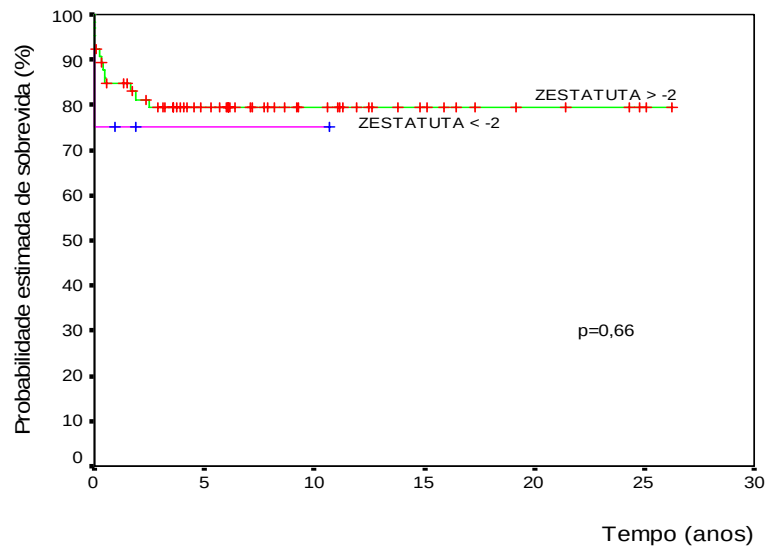
Para as 43 crianças com escore z para peso maior do que -1,28 a probabilidade estimada de sobrevida foi de $73,7\% \pm 6,9\%$ e de $73,3\% \pm 7,7\%$ para as 35 com escore z de peso menor do que -1,28 ($p = 0,97$), como mostrado na figura 31.

Figura 31: Curva de sobrevida para 78 crianças com LNH de acordo com o escore z para peso, com ponto de corte de -1,28



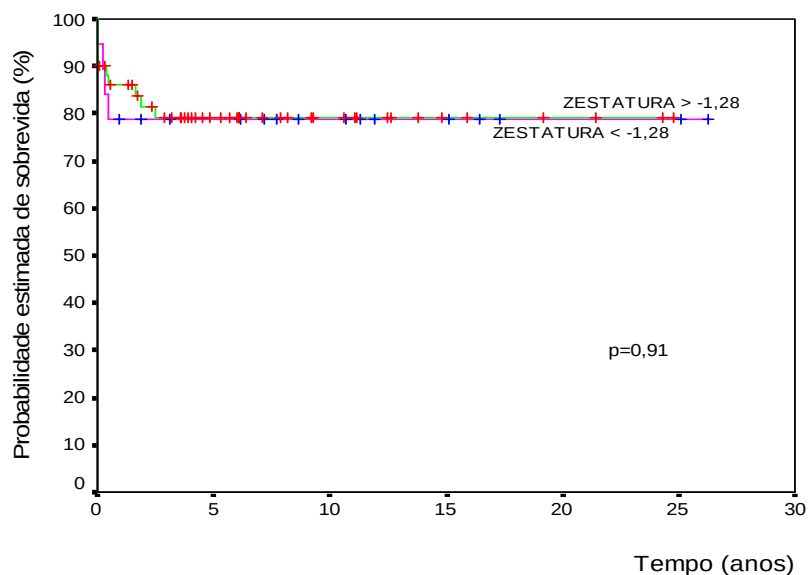
A probabilidade estimada de sobrevida foi de $79,6\% \pm 5,1\%$ para as 65 crianças com escore z para estatura maior do que -2 e de $75\% \pm 21,7\%$ para as quatro com escore z de estatura menor do que -2 ($p = 0,66$), como mostrado na figura 32.

Figura 32: Curva de sobrevida para 70 crianças com LNH de acordo com o escore z para estatura, com ponto de corte de -2



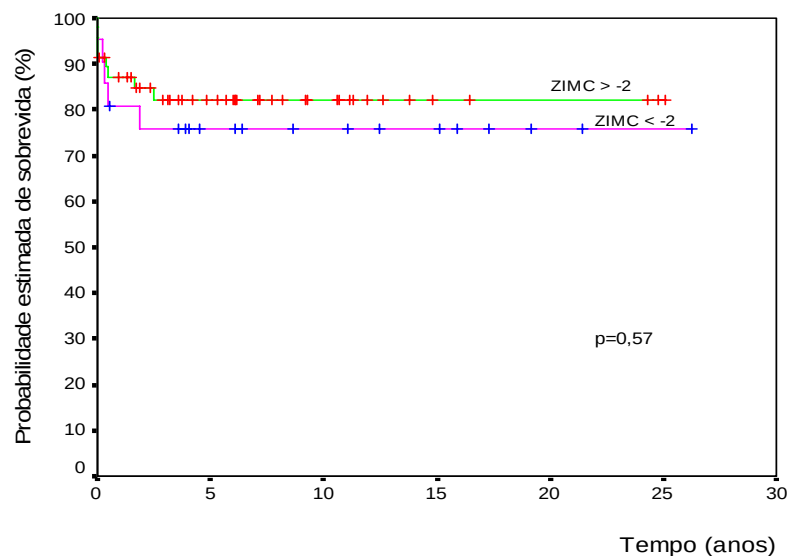
Nas 51 crianças com escore z para estatura maior do que -1,28 a probabilidade estimada de sobrevida foi de $79,3\% \pm 5,9\%$ e de $79\% \pm 9,4\%$ para as 19 com escore z de estatura menor do que -1,28 ($p = 0,91$), como mostrado na figura 33.

Figura 33: Curva de sobrevida para 70 crianças com LNH de acordo com o escore z para estatura, com ponto de corte de - 1,28



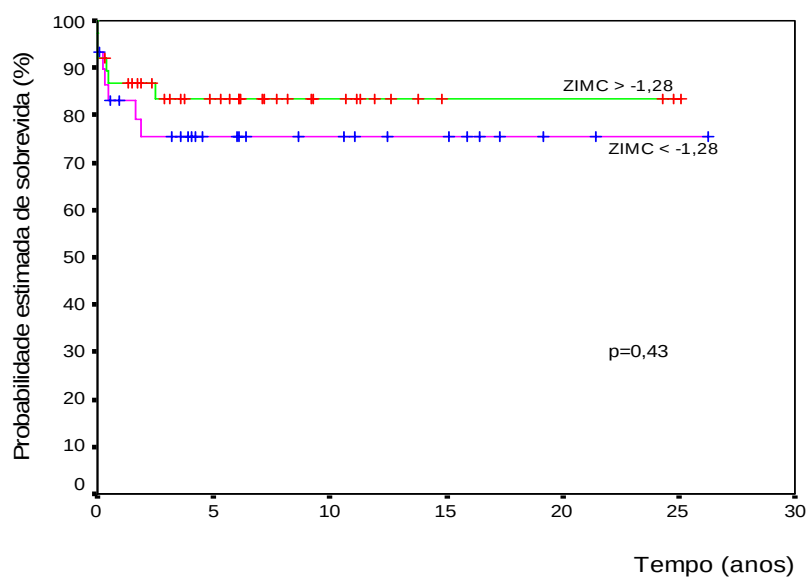
As 47 crianças com índice de massa corporal maior do que -2 tiveram a probabilidade estimada de sobrevida de $82\% \pm 5,9\%$, ela foi de $75,9\% \pm 9,4\%$ para as 21 com escore z menor do que -2 ($p = 0,57$), como mostrado na figura 34.

Figura 34: Curva de sobrevida para 68 crianças com LNH de acordo com o escore z para índice de massa corporal, com ponto de corte de - 2



Para as 38 crianças com escore z do índice de massa corporal maior do que -1,28, a probabilidade estimada de sobrevida foi de $83,5\% \pm 6,2\%$, ela foi de $75,4\% \pm 8,1\%$ para as 30 com escore z menor do que -1,28 ($p = 0,43$), como mostrado na figura 35.

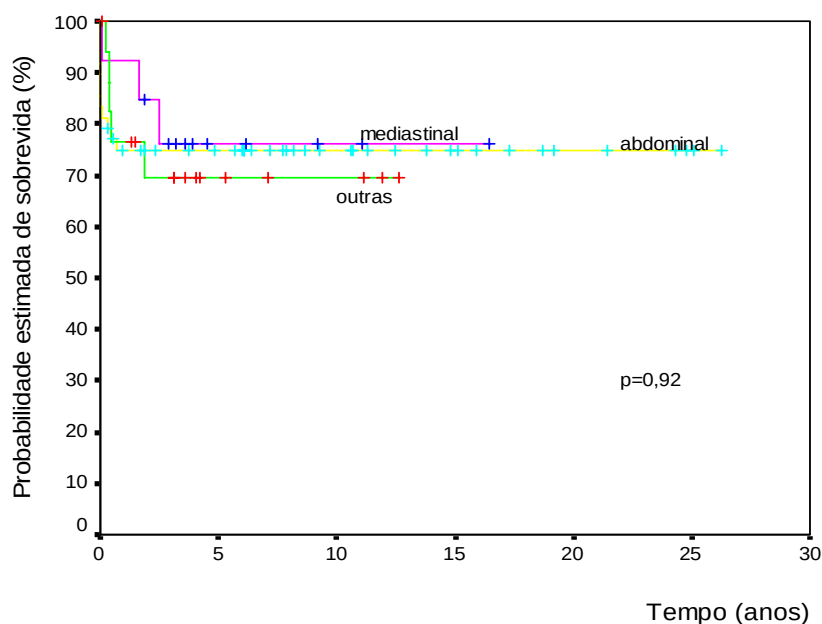
Figura 35: Curva de sobrevida para 68 crianças com LNH de acordo com o escore z para índice de massa corporal, com ponto de corte de - 1,28



6.3.1.5. Apresentação tumoral primária

A apresentação tumoral foi categorizada em três estratos: abdominal, mediastinal e as outras apresentações. As duas crianças com apresentação simultânea abdominal e mediastinal foram consideradas como de apresentação abdominal. A sobrevida foi de $74,8\% \pm 6,3\%$ para as crianças com apresentação abdominal, $76,2\% \pm 12,1\%$ para a mediastinal e $69,5\% \pm 11,5\%$ para as outras ($p = 0,92$). A figura 36 exibe as curvas de sobrevida conforme a apresentação tumoral ao diagnóstico.

Figura 36: Curva de sobrevida conforme a apresentação tumoral ao diagnóstico de 79 crianças com LNH



6.3.1.6. Classificação do tipo histológico segundo a WHO

A probabilidade de sobrevida dos tipos histológicos do LNH segundo a classificação WHO está na tabela 28.

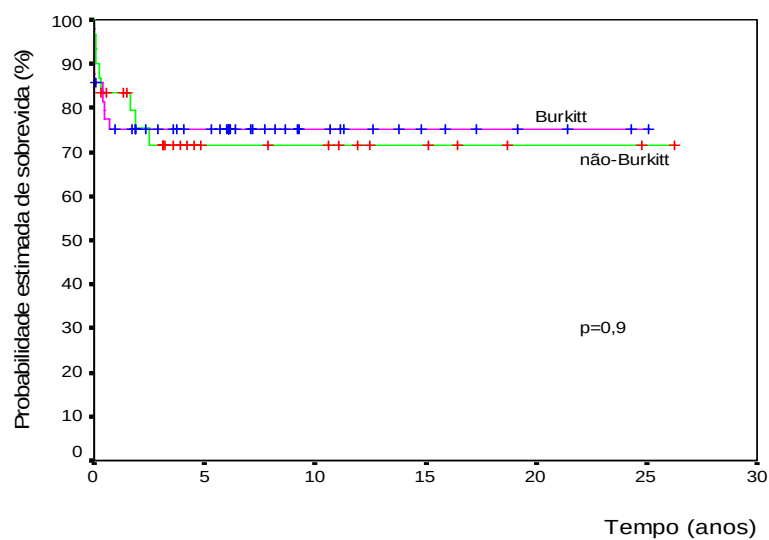
Tabela 28: Probabilidade de sobrevida de acordo com a classificação WHO

<i>Tipo do linfoma não-Hodgkin (nº de pacientes)</i>	<i>Probabilidade de sobrevida</i>
Linfoma de Burkitt (49)	$75,3\% \pm 6,2\%$
Linfoma linfoblástico B (3)	100%
Linfoma de grandes células B (6)	$44,4\% \pm 22,2\%$
Linfoma de grandes células B anaplásico (2)	100%
Linfoma B indeterminado (4)	$75,5\% \pm 21,7\%$
Linfoma linfoblástico T (10)	$80\% \pm 12,7\%$
Linfoma linfoblástico indeterminado (5)	$50\% \pm 25\%$

As sete crianças com linfoma cutâneo tiveram a probabilidade de sobrevida de $71,4\% \pm 17,1\%$ (pacientes número 21 e 38 evoluíram para óbito). As três com linfoma ósseo, $66,7\% \pm 27,2\%$.

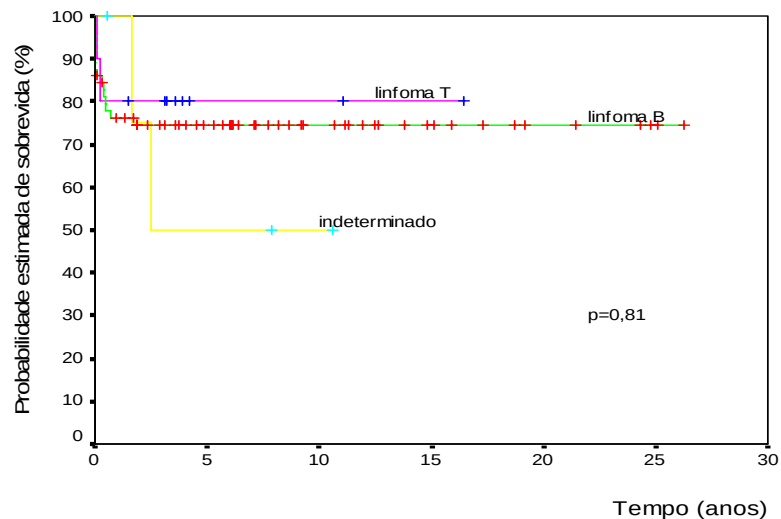
O tipo de linfoma mais frequente nessa casuística foi o linfoma de Burkitt, conforme relatado na casuística. A probabilidade estimada de sobrevida das crianças com linfoma de Burkitt foi de $75,3\% \pm 6,2\%$; ela foi de $71,4\% \pm 8,6\%$ nas crianças com outros tipos de LNH ($p = 0,9$) como mostra a figura 37.

Figura 37: Curva de sobrevida conforme o diagnóstico de linfoma de Burkitt ou outros linfomas não-Hodgkin em 79 crianças



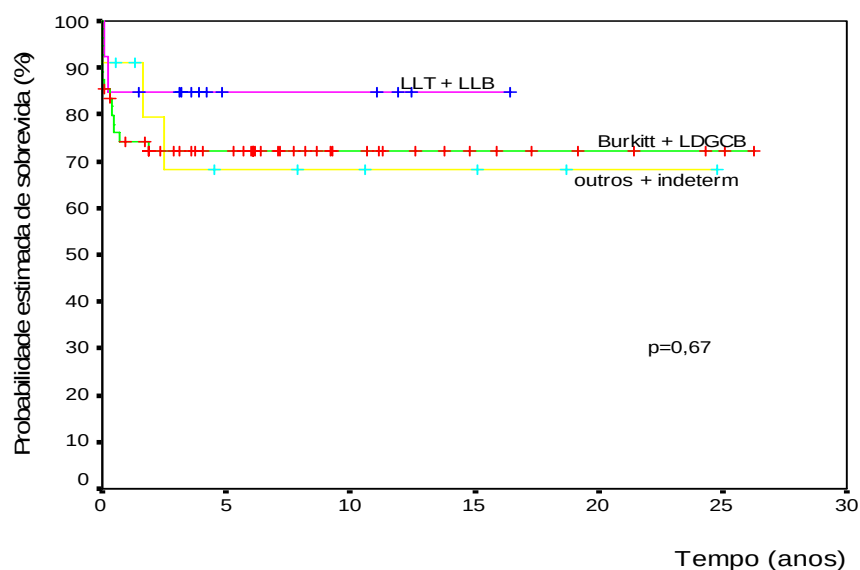
Quando os linfomas foram analisados em relação ao subtipo de células B ou T (os que não puderam ser classificados foram chamados de indeterminados), a probabilidade de sobrevida foi de $74,5\% \pm 5,5\%$ para os linfomas de células B e $80\% \pm 12,7\%$ para os linfomas de células T. Nos linfomas indeterminados a probabilidade de sobrevida foi de $50\% \pm 25\%$ ($p = 0,81$; figura 38).

Figura 38: Curva de sobrevida dos linfomas de células B, T e indeterminado de 79 crianças



A figura 39 demonstra as curvas de sobrevida quando os LNH foram classificados em três categorias (linfomas linfoblásticos T ou B, Burkitt + linfomas de grandes células B e outros). Não há diferença significativa entre as 3 curvas.

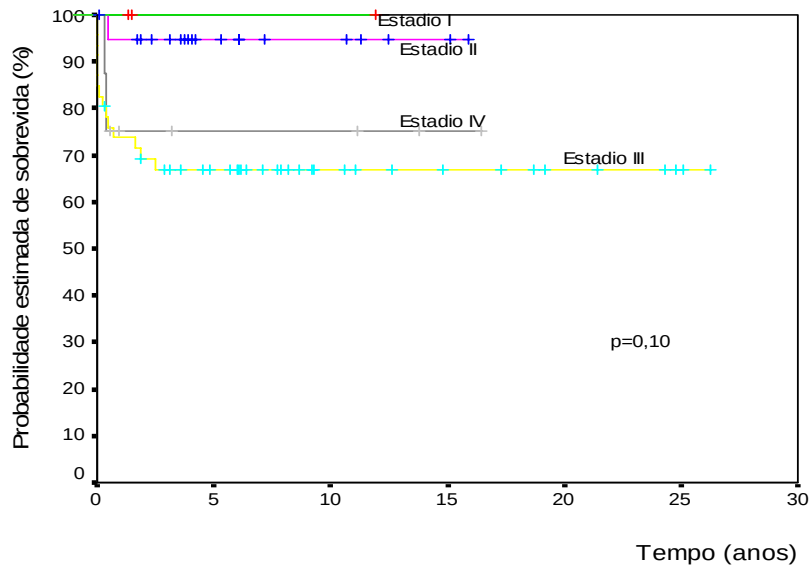
Figura 39: Curva de sobrevida dos linfomas em três categorias de 79 crianças



6.3.1.7. Estadiamento

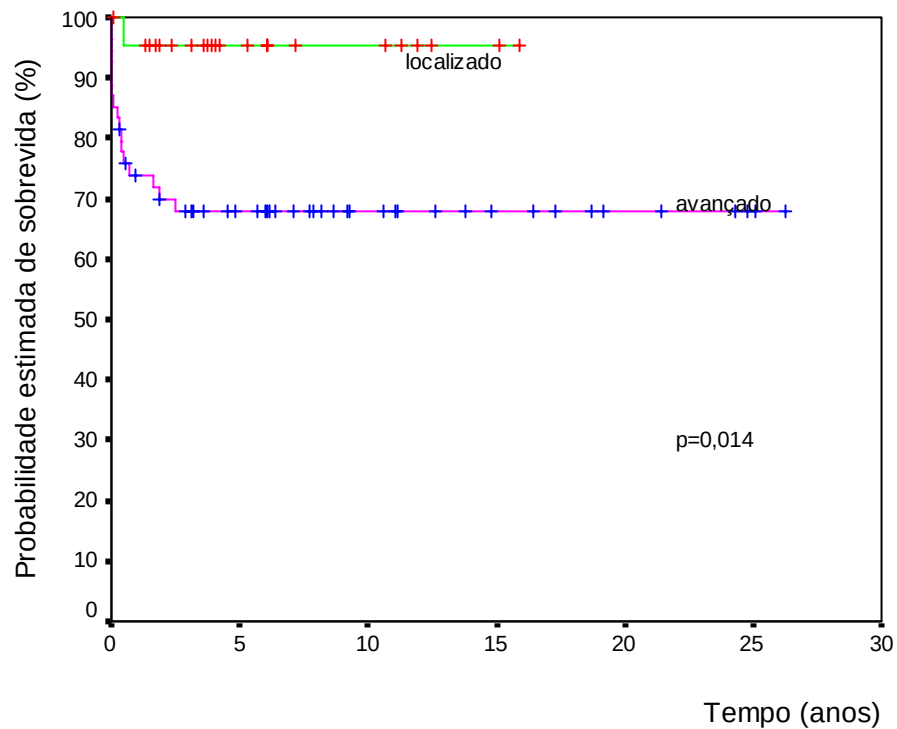
As curvas de sobrevida para as 77 crianças onde foi possível fazer o estadiamento estão na figura 40. Todas as crianças com estadio I estão vivas. A probabilidade de sobrevida para o estadio II foi de $94,7\% \pm 5,1\%$, para o estadio III de $67\% \pm 7\%$ e para o estadio IV $75\% \pm 15,3\%$ ($p = 0,10$).

Figura 40: Curva de sobrevida de acordo com o estadiamento de 77 crianças com LNH



A doença localizada (estadio I e II) em 23 crianças apresentou uma sobrevida de $95,5\% \pm 4,4\%$ e os 61 com doença avançada (estadio III e IV) $67,8\% \pm 6,5\%$, com $p = 0,014$, como mostra a figura 41.

Figura 41: Curva de sobrevida de acordo com a doença, localizada ou avançada, de 77 crianças com LNH

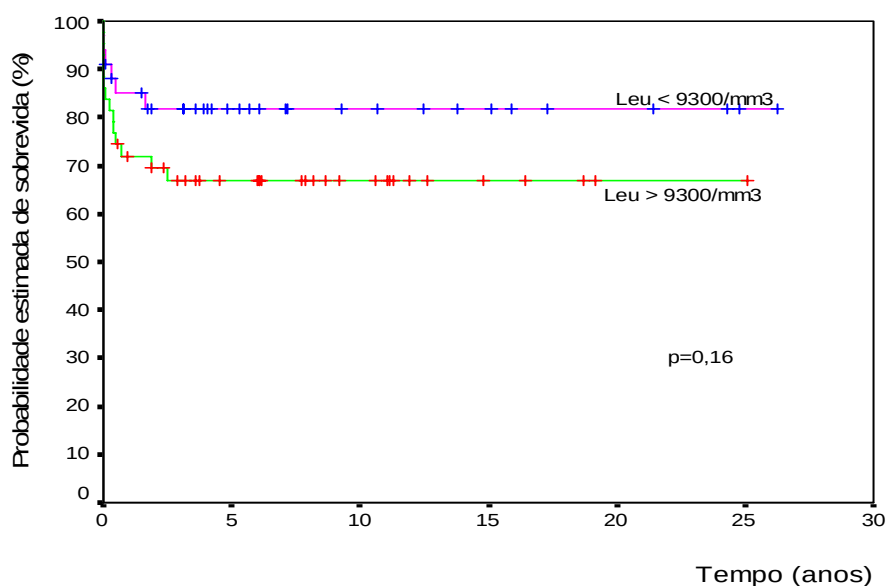


6.3.2. Fatores laboratoriais ao diagnóstico

6.3.2.1. Número de leucócitos

Para analisar a probabilidade de sobrevida de acordo com o número de leucócitos ao diagnóstico, foi utilizado o ponto de corte de 9.300 leucócitos/mm³ que representava a mediana dos leucócitos nos pacientes deste estudo. A leucometria não foi uma variável estatisticamente significativa para prever o risco de óbito. A figura 42 mostra a curva de sobrevida para crianças com leucócitos abaixo e acima de 9.300/mm³: as probabilidades de sobrevida foram de 81,7% ± 6,8% e 66,9% ± 7,3%, respectivamente ($p = 0,16$).

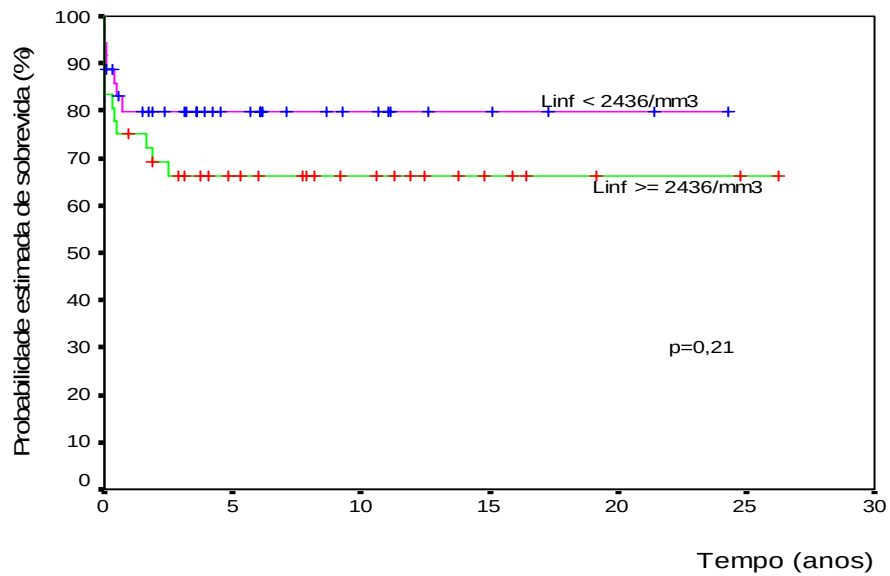
Figura 42: Curva de sobrevida de acordo com a leucometria ao diagnóstico de 77 crianças com LNH



6.3.2.2. Número de linfócitos

O valor absoluto de linfócitos ao diagnóstico não foi fator de prognóstico estatisticamente significativo quando utilizado o ponto de corte de 2.436/mm³, que é a mediana desta casuística. A figura 43 mostra que as crianças com linfócitos iguais ou maiores que 2.436/mm³ tiveram a probabilidade de sobrevida de 79,9% ± 6,8% e as com valores abaixo de 2436/mm³, de 66,2% ± 8% ($p = 0,21$).

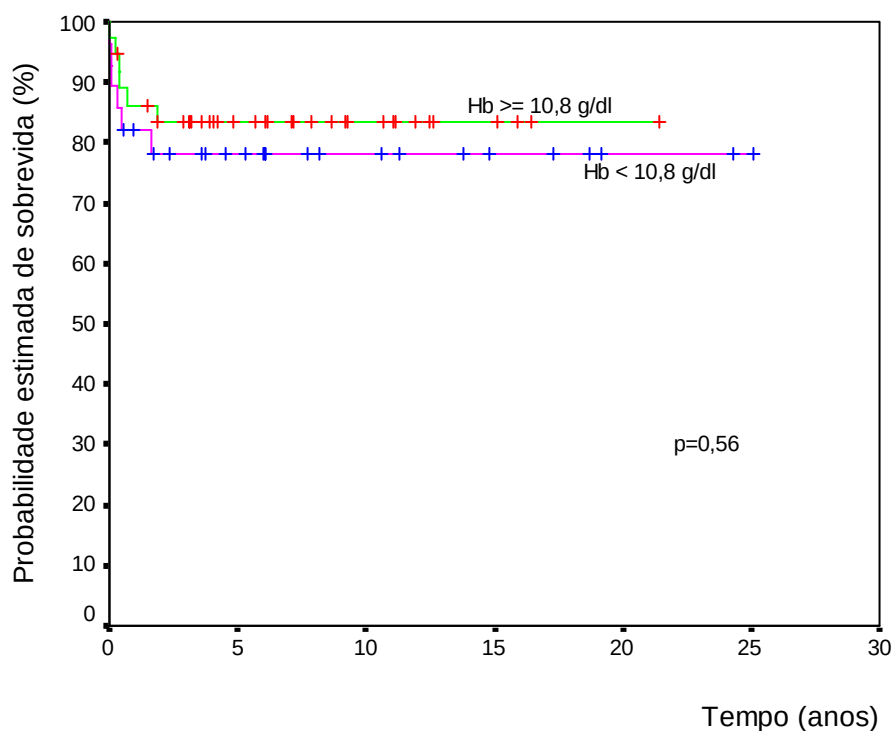
Figura 43: Curva de sobrevida de acordo com os valores de linfócitos abaixo e acima de 2436/mm³ de 72 crianças com LNH



6.3.2.3. Dosagem de hemoglobina

O ponto de corte para análise da hemoglobina foi a mediana de 10,8 g/dl. Crianças com hemoglobina menor do que 10,8 g/dl tiveram probabilidade de sobrevida de 78,2% ± 7,9%; as com hemoglobina maior ou igual a 10,8 g/dl, 83,4% ± 6,2%, com $p = 0,56$ (figura 44).

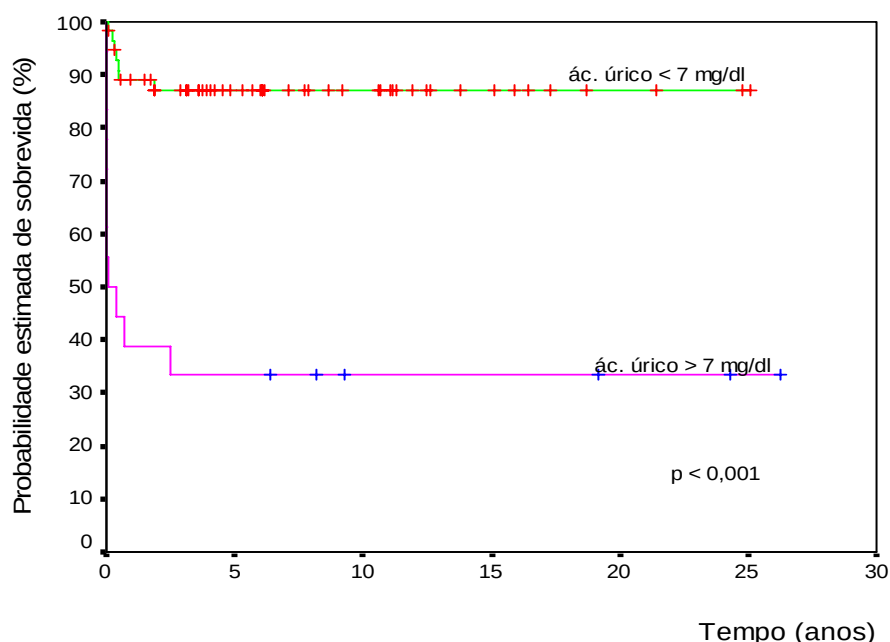
Figura 44: Curva de sobrevida de acordo com a hemoglobina ao diagnóstico de 65 crianças com LNH



6.3.2.4. Dosagem sérica de ácido úrico

A variável dosagem de ácido úrico foi fator significativo para predizer o risco de óbito. Foi utilizado o valor de 7mg/dl por ser o limite superior dos valores normais de ácido úrico. Para crianças com valores de ácido úrico abaixo de 7 mg/dl, a probabilidade de sobrevida foi de $87\% \pm 4,6\%$. Crianças com a dosagem de ácido úrico maior ou igual a 7 mg/dl tiveram uma probabilidade de sobrevida de $33,3\% \pm 11,1\%$ ($p < 0,001$). A figura 45 ilustra a curva de sobrevida utilizando o ponto de corte de 7 mg/dl.

Figura 45: Curva de sobrevida de acordo com a dosagem de ácido úrico ao diagnóstico de 74 crianças com LNH

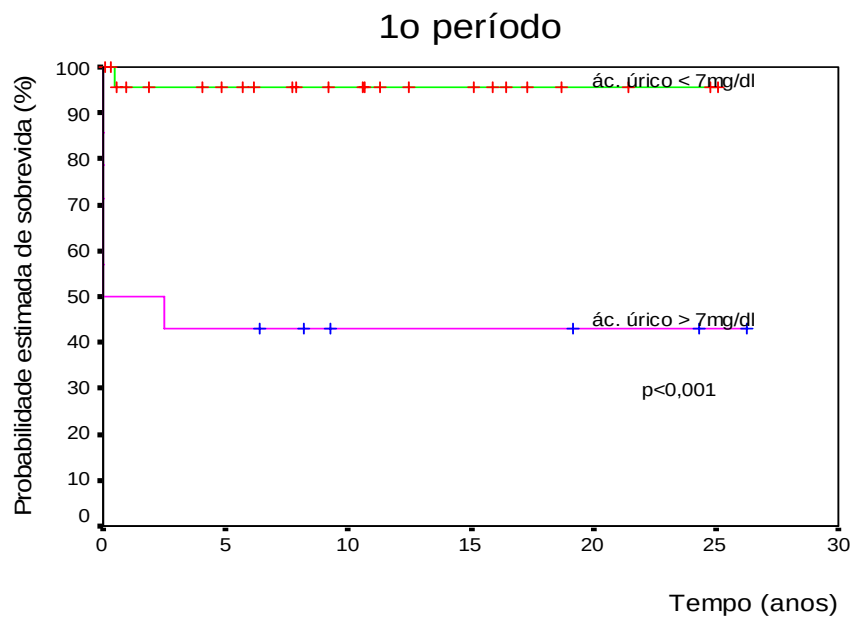


Para avaliar qual seria o fator prognóstico mais importante na sobrevida das crianças com LNH, foi realizado o cruzamento das variáveis dosagem de ácido úrico ao diagnóstico e período da data do diagnóstico, conforme as figuras 46 e 47.

No período mais antigo (1º período) havia maior número de crianças com ácido úrico acima de 7 mg/dl: 35,9% em relação ao 2º período, 11,4% ($p=0,017$). Essa análise mostrou que o ácido úrico influenciou na sobrevida dos pacientes dessa casuística, independente do período de diagnóstico do paciente.

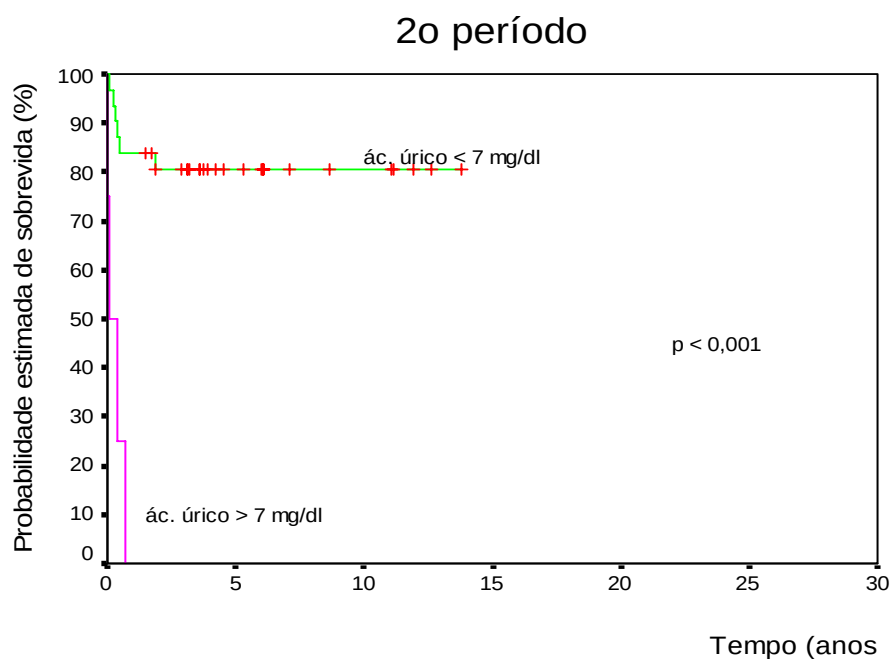
A probabilidade estimada de sobrevida durante o primeiro período foi de $95,7\% \pm 4,3\%$ para os pacientes com dosagem inicial de ácido úrico abaixo de 7 mg/dl e de $42,9\% \pm 13,2\%$ para aqueles com dosagens abaixo desse valor de referência, com $p < 0,001$ (Figura 46).

Figura 46: Curva de sobrevida de acordo com a dosagem de ácido úrico e o 1º período de entrada no estudo 74 crianças com LNH



No segundo período de data do diagnóstico, a probabilidade estimada de sobrevida para os pacientes com dosagem inicial de ácido úrico abaixo de 7 mg/dl foi de $80,4\% \pm 7,2\%$. Todos os pacientes com dosagens acima do valor de referência evoluíram para o óbito ($p < 0,001$; Figura 47)

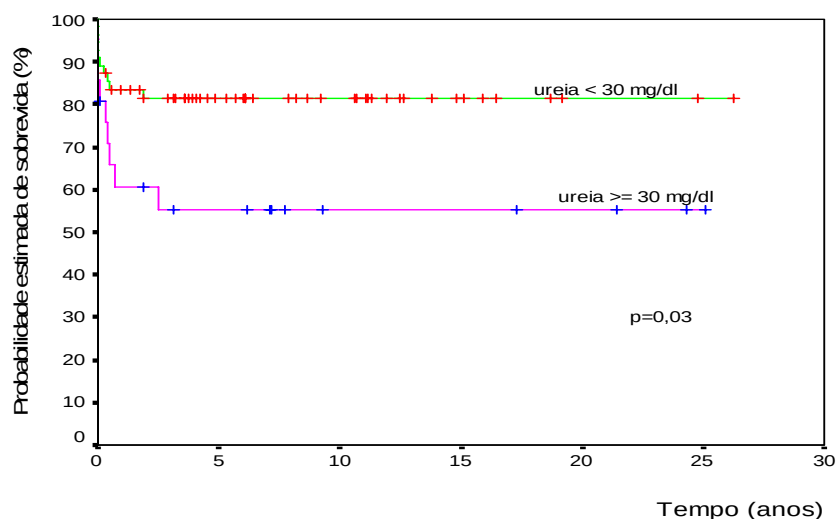
Figura 47: Curva de sobrevida de acordo com a dosagem de ácido úrico e o 2º período de entrada no estudo 74 crianças com LNH



6.3.2.5. Dosagem sérica de ureia

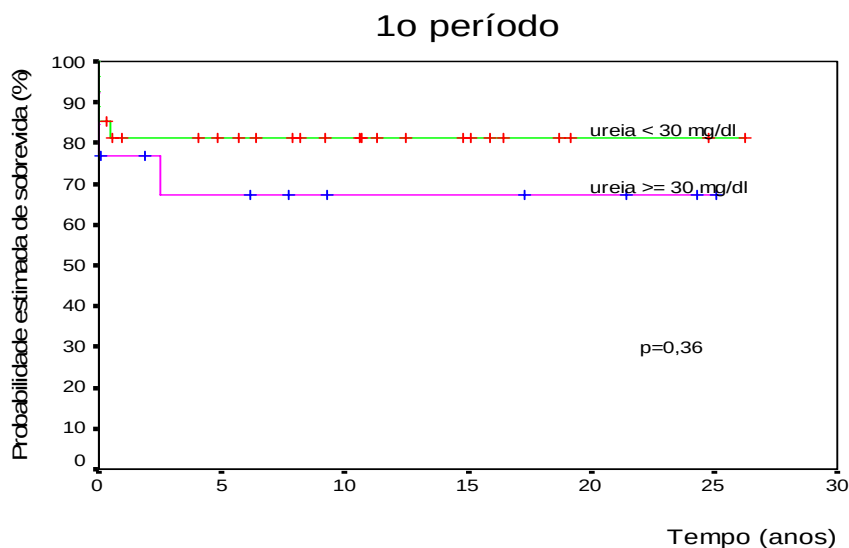
A probabilidade estimada de sobrevida para as crianças com dosagem de ureia ao diagnóstico abaixo de 30 mg/dl foi de $81,5\% \pm 5,3\%$. As crianças com dosagem de ureia maior ou igual a 30 mg/dl tiveram uma sobrevida de $55,2\% \pm 11,2\%$ ($p = 0,03$; Figura 48).

Figura 48: Curva de sobrevida de acordo coma dosagem de ureia ao diagnóstico de 93 crianças com LNH



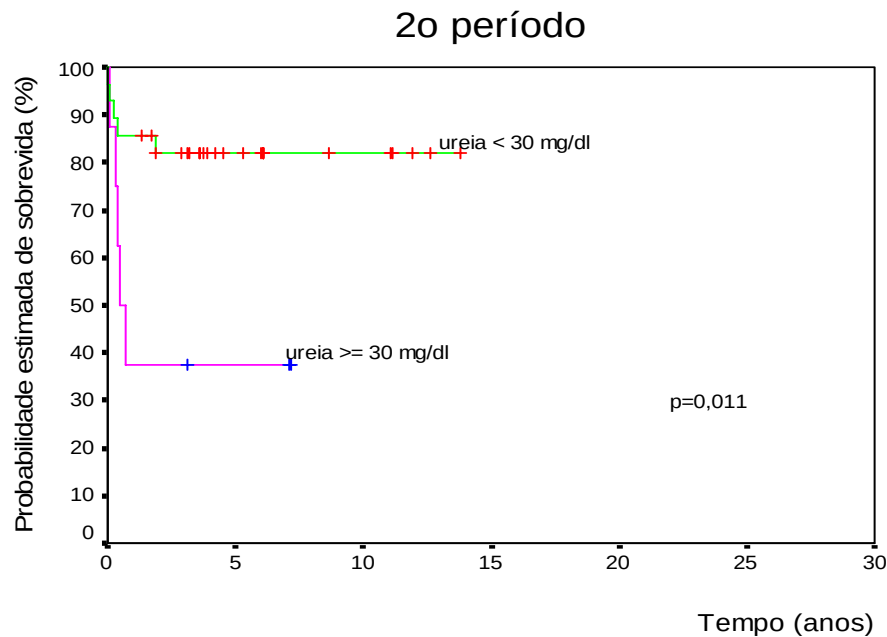
A influência prognóstica desta variável também foi estratificada conforme a data do diagnóstico. A probabilidade estimada de sobrevida durante o primeiro período foi de $81,3\% \pm 7,5\%$ para os pacientes com dosagem inicial de ureia abaixo de 30 mg/dl e de $67,3\% \pm 13,6\%$ para aqueles com dosagens maior ou igual a esse valor de corte utilizado ($p = 0,36$; figura 49).

Figura 49: Curva de sobrevida de acordo com a dosagem de ureia e o 1º período de entrada no estudo 93 crianças com LNH



Já no segundo período, para os pacientes com dosagem inicial de ureia abaixo de 30mg/dl, a probabilidade estimada de sobrevida foi de $81,8\% \pm 7,4\%$. Nos pacientes com dosagem igual ou acima de 30mg/dl a probabilidade de sobrevida foi de $37,5\% \pm 17,1\%$ ($p= 0,011$; Figura 50)

Figura 50: Curva de sobrevida de acordo com a dosagem de ureia e o 2º período de entrada no estudo 93 crianças com LNH

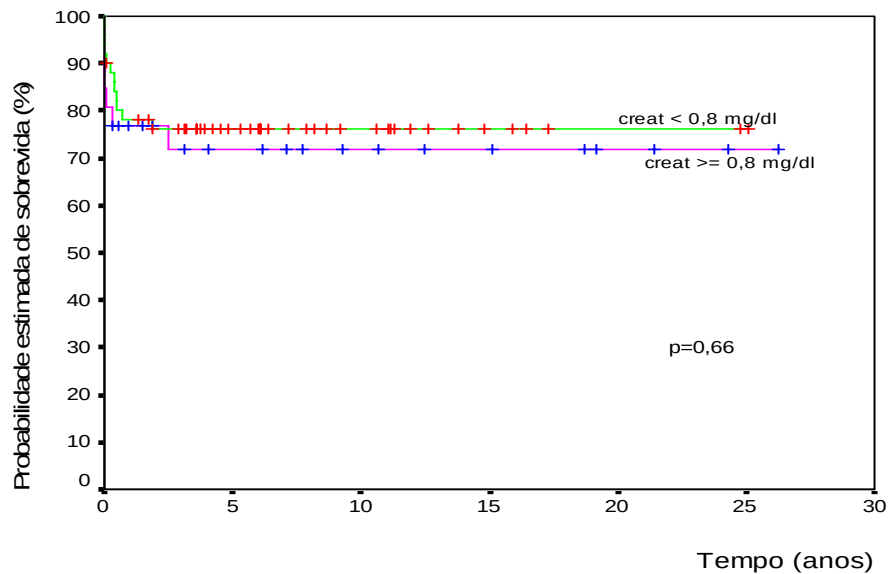


Para 88 pacientes analisados, nos quais a determinação de ácido úrico e ureia eram disponíveis simultaneamente, as variáveis estavam associadas, tanto quando consideradas variáveis nominais, com os pontos de corte acima mencionados (teste de Fisher, $p = 0,005$), como quando consideradas variáveis contínuas (coeficiente de Spearman, $r = 0,47$ e $p < 0,001$).

6.3.2.6. Dosagem sérica de creatinina

O valor de creatinina ao diagnóstico não foi fator de prognóstico estatisticamente significativo ($p = 0,66$) quando foi utilizado o ponto de corte da mediana de 0,8 mg/dl. Nas crianças com creatinina menor do que 0,8 mg/dl, a probabilidade de sobrevida foi de $76,1\% \pm 6\%$ e para aquelas com valores maior ou igual a 0,8 mg/dl, $71,8\% \pm 9,2\%$ (figura 51).

Figura 51: Curva de sobrevida de acordo com a dosagem de creatinina sérica de 94 crianças com LNH

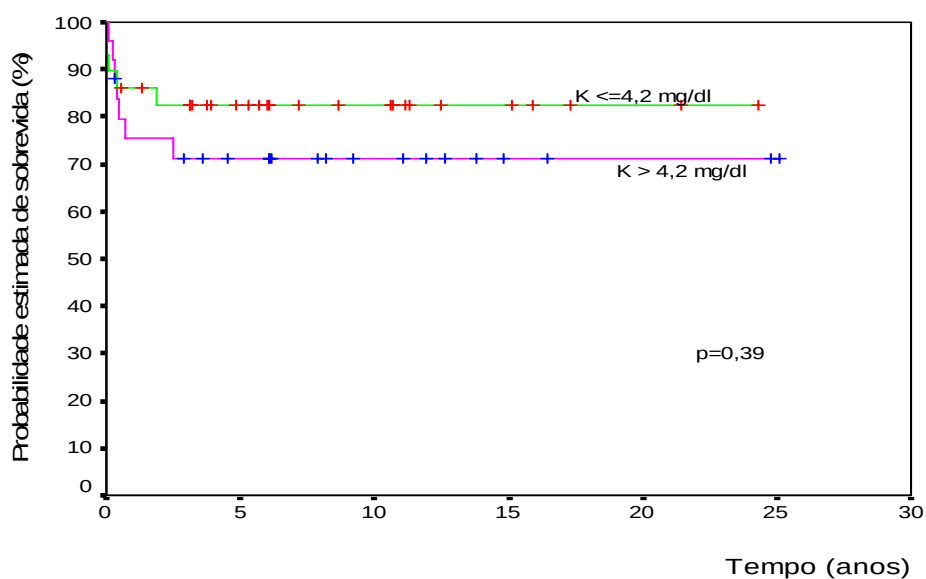


6.3.2.7. Dosagem sérica de potássio

O valor de potássio ao diagnóstico não mostrou relação significativa com a sobrevida quando utilizado o ponto de corte da mediana 4,2 mmol/l ou de 5,5 mmol/l, limite superior da normalidade ($p = 0,39$ e $0,1$ respectivamente).

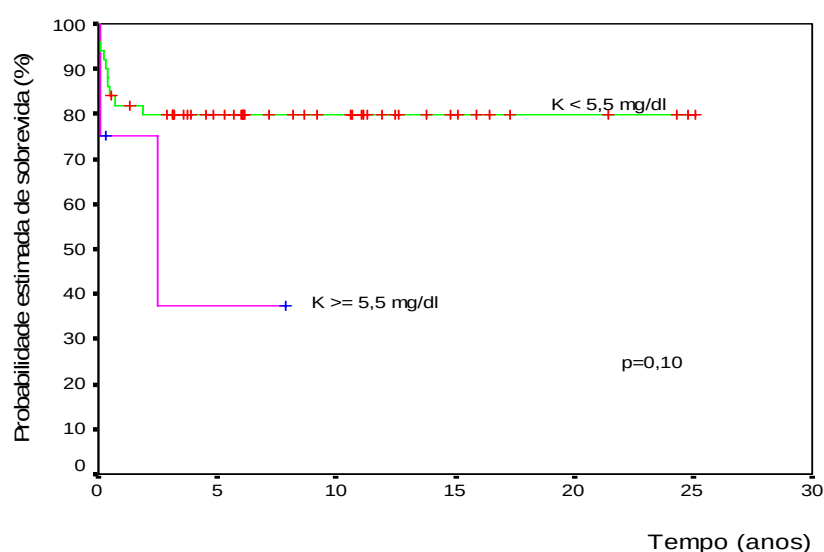
A probabilidade de sobrevida foi de $82,5 \pm 7,1\%$ para o grupo com potássio menor ou igual a 4,2 mmol/l e de $71,2 \pm 9,2\%$ para pacientes com dosagens acima desse valor, conforme ilustrado na figura 52.

Figura 52: Curva de sobrevida de acordo com a dosagem de potássio sérico ao diagnóstico de 54 crianças com LNH (ponto de corte de 4,2 mmol/l)



Quando o ponto de corte de potássio adotado foi de 5,5 mmol/l, as crianças com potássio abaixo desse valor tiveram probabilidade de sobrevida de $80\% \pm 5,7\%$. O grupo com potássio maior ou igual a 5,5 mmol/l apresentou probabilidade de sobrevida de $37,5\% \pm 28,6\%$ ($p = 0,1$; figura 53).

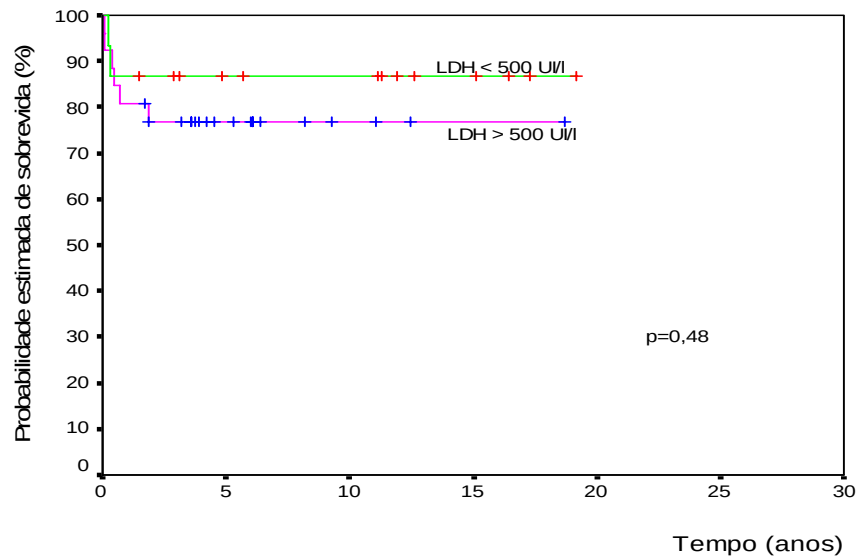
Figura 53: Curva de sobrevida de acordo com a dosagem de potássio sérico ao diagnóstico de 54 crianças com LNH (ponto de corte de 5,5 mmol/l)



6.3.2.8. Dosagem sérica de desidrogenase láctica

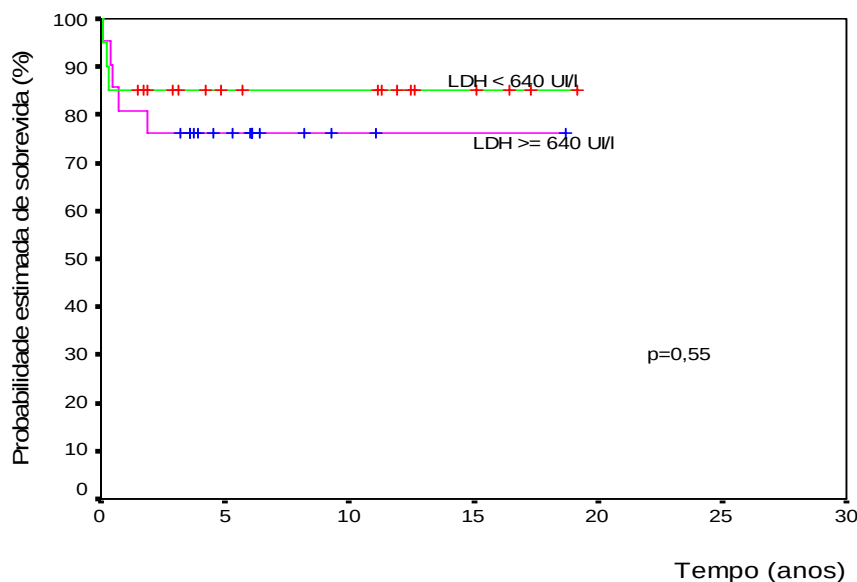
A variável desidrogenase láctica (LDH) foi analisada com dois pontos de corte; 500 UI/l, conforme a literatura, por valores acima desse ponto estar relacionado ao mau prognóstico, e 640 UI/l, mediana desta casuística. Em ambas as análises, a LDH não foi um fator significativo para prever o risco de óbito ($p = 0,48$ e $0,55$ respectivamente). A figura 54 mostra a probabilidade de sobrevida para crianças com LDH abaixo ou acima de 500 UI/l: $86,7\% \pm 8,8\%$ e $76,7\% \pm 8,3\%$, respectivamente.

Figura 54: Curva de sobrevida de acordo com a desidrogenase láctica ao diagnóstico de 41 crianças com LNH, com ponto de corte de 500 UI/l



A probabilidade de sobrevida nas crianças com LDH abaixo de 640 foi de $85\% \pm 8\%$ e naquelas com valores maiores ou iguais a 640, ela foi de $76,2\% \pm 9,3\%$ (figura 55).

Figura 55: Curva de sobrevida de acordo com a desidrogenase láctica ao diagnóstico de 41 crianças com LNH, com ponto de corte de 640 UI/l



6.3.2.9. Grau de infiltração da medula óssea

A porcentagem de blastos na medula óssea ao diagnóstico não foi uma variável estatisticamente significativa para prever o risco de óbito ($p=0,44$). Para os 71 pacientes com menos de 5% de blastos na medula ao diagnóstico, a probabilidade estimada de sobrevida foi de

73,9% $\pm$ 5,3%. Os dois pacientes com blastos na medula entre 5 e 25 % sobreviveram. Para os demais seis pacientes este dado não estava disponível nos prontuários.

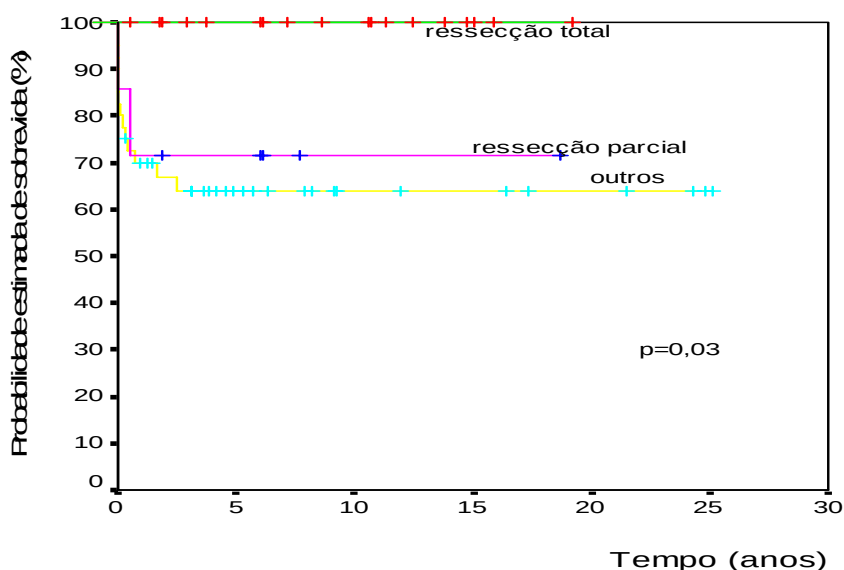
6.3.2.10. Pesquisa de células neoplásicas no líquido cefalorraquidiano

A probabilidade estimada para os pacientes sem infiltração do líquido foi de 82,6% $\pm$ 4,8%; ela foi de 50% $\pm$ 35,4% para aqueles com infiltração ($p = 0,11$). Dos dois pacientes com infiltração líquórica ao diagnóstico, um evoluiu para o óbito.

6.3.2.11. Métodos para obtenção do espécime histológico para o diagnóstico

A figura 56 mostra a probabilidade de sobrevida conforme a indicação cirúrgica. As crianças que foram submetidas à ressecção total do tumor estão todas vivas. Nas crianças onde a ressecção foi parcial, a probabilidade de sobrevida foi de 71,4% $\pm$ 17,1%. Os outros tipos de indicação cirúrgica tiveram, quando agrupados, uma sobrevida de 64% $\pm$ 7,8% ($p = 0,03$).

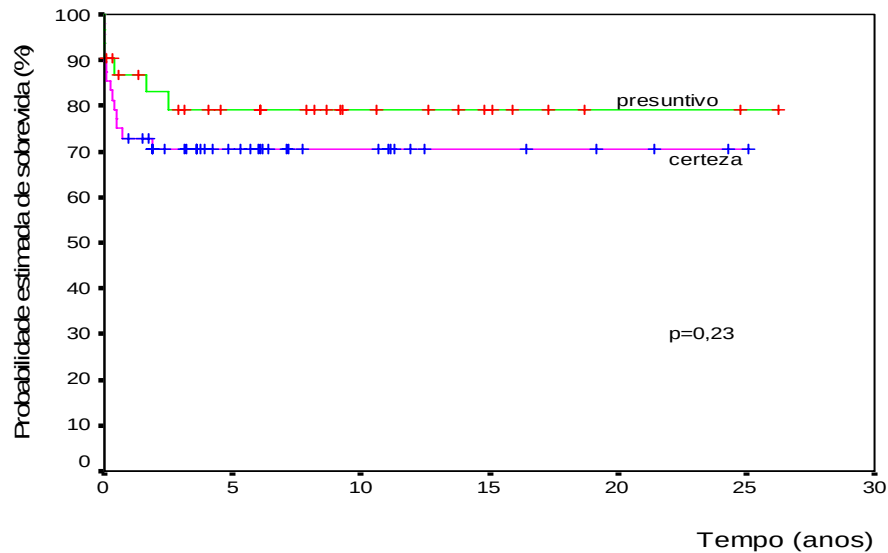
Figura 56: Curva de sobrevida de acordo com o método para obtenção do espécime histológico para o diagnóstico de 79 crianças com LNH



6.3.2.12. Diagnóstico de certeza ou presuntivo

O fato de o diagnóstico histológico/imuno-histoquímico ser de certeza ou presuntivo não se mostrou fator prognóstico significativo ($p = 0,23$). A figura 57 mostra a curva de probabilidade estimada de sobrevida para as crianças com diagnóstico presuntivo (79,3% $\pm$ 7,6%) ou de certeza (70,6% $\pm$ 6,6%).

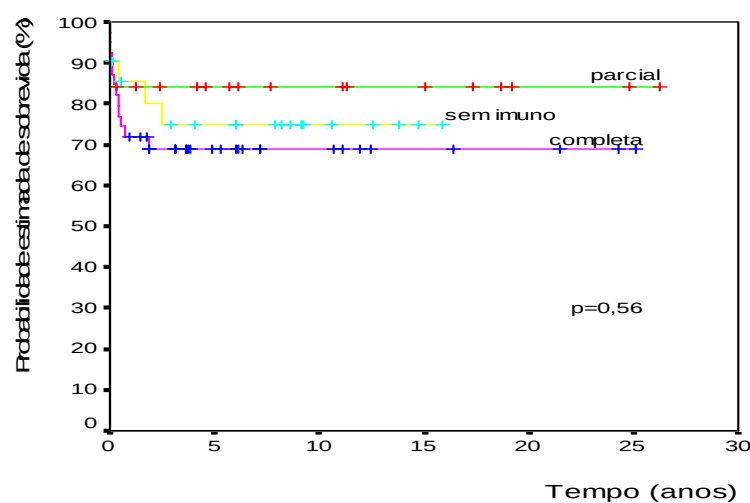
Figura 57: Curva de sobrevida de acordo com o diagnóstico ter sido de certeza ou presuntivo em 79 crianças com LNH



6.3.2.13. Imuno-histoquímica completa ou parcial

O fato da imuno-histoquímica ser completa ou parcial também não foi um fator prognóstico estatisticamente significativo ($p = 0,56$). A figura 58 ilustra as curvas de sobrevida para crianças com a imuno-histoquímica completa ($68,9\% \pm 7,5\%$) e para a imuno-histoquímica parcial ($84,2\% \pm 8,4\%$).

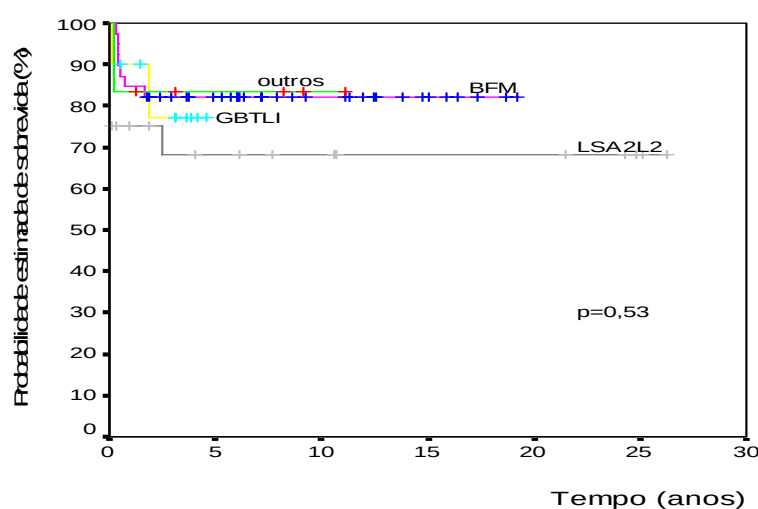
Figura 58: Curva de sobrevida de acordo com a imuno-histoquímica ter sido parcial ou completa em 55 crianças com LNH



6.3.3. Protocolo de tratamento

Não houve diferença estatisticamente significativa quando foram comparados os protocolos LSA₂L₂, BFM, GBTLI e os outros ($p = 0,53$). Os outros protocolos de tratamento tiveram uma probabilidade de sobrevida de $83,3\% \pm 15,2\%$. Os protocolos do BFM tiveram uma probabilidade de sobrevida de $82\% \pm 6,2\%$, os do GBTLI, $77,1\% \pm 14,4\%$ e o LSA₂L₂ $68,7\% \pm 10,9\%$, como mostra a figura 59.

Figura 59: Curva de sobrevida de acordo com o protocolo de tratamento de 75 crianças com LNH



6.3.4. Fatores indicadores do curso clínico

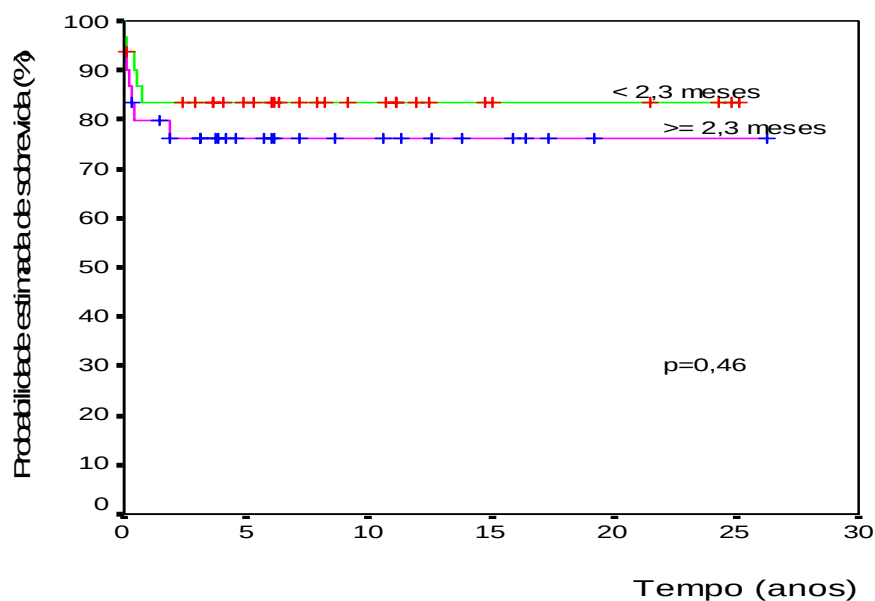
6.3.4.1. Remissão clínica

A probabilidade estimada de sobrevida nas crianças que alcançaram a remissão clínica foi de $84,6\% \pm 4,5\%$. O único paciente que não entrou em remissão clínica evoluiu para o óbito (caso número 39).

6.3.4.2. Tempo transcorrido entre o início dos sintomas e o diagnóstico

Quando analisado o tempo de início dos sintomas até o diagnóstico, tomando como ponto de corte a mediana desse tempo, não houve diferença estatisticamente significativa entre os grupos acima e abaixo da mediana ($p = 0,46$). Crianças com menos de 2,3 meses entre o início dos sintomas e o diagnóstico tiveram uma probabilidade de sobrevida de $83,5\% \pm 6,7\%$, e aquelas com mais de 2,3 meses, $76,2\% \pm 7,9\%$, como ilustrado na figura 60.

Figura 60: Curva de sobrevida de acordo com o tempo entre os sintomas e o diagnóstico de 61 crianças com LNH



6.3.5.. Fatores indicadores de eventos adversos

Dos cinco pacientes nos quais ocorreu recidiva da doença, apenas um está vivo (número de identificação 17).

6.4. Mudança no diagnóstico pela realização do estudo imuno-histoquímico

Setenta e seis pacientes dessa casuística foram analisados novamente levando-se em conta a imuno-histoquímica anterior e a recente; em 22 a imuno-histoquímica não foi realizada (blocos de parafina não-localizados). Os diagnósticos foram alterados ou mais especificados em alguns casos. O diagnóstico mudou em oito crianças, 8,2% (casos número 17, 23, 38, 43, 49, 72, 82, 86), foi aperfeiçoado em 12 pacientes (12,2%: casos 3, 7, 14, 23, 35, 47, 59, 67, 79, 87, 96, 97), não mudou em 19 (19,4%) e manteve-se indeterminado em 37 crianças (37,7%), por não ser possível concluir o diagnóstico com a imuno-histoquímica em dois casos (19 e 98) ou por não haver mais de um exame para comparação (35 casos, 35,7%).

Quando foram considerados apenas os pacientes com a imuno-histoquímica completa, seis mudaram o diagnóstico (11,1%, casos número 17, 38, 43, 72, 80 e 82) e oito aperfeiçoaram-no (14,8%, casos número 7, 23, 47, 59, 67, 79, 87 e 97). Dez crianças (18,5%, casos número 12, 13, 24, 28, 37, 48, 51, 62, 68 e 89) não mudaram o diagnóstico (Tabela 29). Em um paciente não foi possível o diagnóstico de certeza, mesmo com a imuno-histoquímica completa (caso número 19). Em 29 (53,7%) a comparação em relação à mudança não foi realizada por haver somente um exame disponível.

Quando consideradas apenas as crianças com exame de imuno-histoquímica parcial, duas mudaram o diagnóstico (9,1%, casos número 49 e 86) e quatro aperfeiçoaram-no (18,2%, casos número 3, 14, 35 e 96). Nove pacientes não mudaram o diagnóstico (40,9%, casos número 2, 4, 10, 36, 52, 61, 73, 78 e 83). Para uma criança não houve conclusão do diagnóstico (caso número 98) e em seis não foi possível a comparação porque os pacientes não tinham dois exames disponíveis para serem comparados (casos número 9, 32, 40, 54, 55 e 64).

Tabela 29: Comparação entre a mudança no diagnóstico e a imuno-histoquímica completa ou parcial

<i>Mudança no diagnóstico</i>	<i>Imuno-histoquímica</i>	
	<i>Completa</i>	<i>Parcial</i>
Mudou	6 (11,1 %)	2 (9,1 %)
Aperfeiçoou	8 (14,8 %)	4 (18,2 %)
Não mudou	10 (18,2 %)	9 (40,9 %)
Inconclusivo	1 (1,9 %)	1 (4,5 %)
Não comparável	29 (53,7 %)	6 (27,3 %)
Total	54 (100 %)	22 (100 %)

7. DISCUSSÃO

“Porque o que deles se compadece os guiará
e os conduzirá aos mananciais das águas.
(Livro de Isaías 49:10b)”

7. DISCUSSÃO

O conhecimento do curso clínico de uma determinada doença é importante para que se possa responder a duas questões básicas: (1) qual a melhor conduta diante de uma determinada situação prática; (2) o que informar ao paciente ou aos seus familiares (SACKETT et al., 1985). Vários estudos têm analisados os fatores prognósticos relacionados com a sobrevida livre de eventos para crianças e adolescentes com neoplasias. A literatura é muito ampla em relação à LLA, considerada a neoplasia mais frequente na faixa etária pediátrica. Entretanto, para os LNH, poucos dados são disponíveis e a maioria dos estudos de fatores prognósticos apresenta pequeno número de pacientes. Outro problema encontrado é a falta de uniformidade na classificação histológica o que torna difícil a comparação dos resultados.

Em relação à LLA alguns fatores são classicamente conhecidos como fatores de bom prognóstico, após vários estudos em séries com grande número de pacientes, metodologia adequada, análise estatística impecável e reproduzido em diferentes populações. Vários estudos têm analisado o impacto da idade e sexo nas crianças e adolescentes com LLA (SATHER, 1986; CHESSELLS et al., 1998; PUI et al., 1999). Assim, melhor prognóstico para meninas quando comparado com meninos, é relatado para crianças e adolescentes com LLA (SATHER et al., 1981; PUI et al., 1999). Entretanto, a importância do gênero tem diminuído com os regimes de tratamento mais agressivos (SATHER et al., 1981; PUI et al., 1999, 2004). A idade ao diagnóstico é um importante fator que interfere no prognóstico. Em quatro protocolos de tratamento consecutivos desenvolvidos no *St Jude Children's Research Hospital*, no período de 1991 a 2006 com 847 crianças com LLA, crianças com idade entre um e nove anos, apresentaram melhor prognóstico que crianças com idade inferior a um ano e entre os adolescentes (PUI et al., 1998, 2001).

A contagem de leucócitos continua a ser considerada outro forte fator prognóstico. Número elevado de leucócitos ao diagnóstico é considerado como fator de mau prognóstico, principalmente em pacientes com LLA de célula B precursoras (LLA-B) (PUI et al., 1998, 2008). Na LLA de células T (LLA-T), número de leucócitos superior a $100.000/\text{mm}^3$ está associado ao risco aumentado de recaída para o SNC (PUI et al., 2006). Além disso, a presença de leucócitos acima de $400.000/\text{mm}^3$ aumenta o risco de leucostase, com todas as suas consequências como hemorragia pulmonar e no SNC (LOWE et al., 2005).

A avaliação da etnia como fator prognóstico da LLA também tem sido investigada. Estudo desenvolvido entre grupos cooperativos nos Estados Unidos com população americana de negros e hispânicos observou que essas crianças tinham uma evolução mais desfavorável que pacientes brancos (KADAN-LOTTICK et al., 2003). A etnia como fator de risco para a sobrevida pode estar relacionada com a maior incidência de LLA-T e as alterações cromossômicas t(1;19) com fusão do E2A-PBX1 em pessoas não brancas (PUI et al., 2003). Entretanto, outro estudo realizado em uma única instituição no mesmo país concluiu que crianças negras têm a mesma taxa de cura que as crianças brancas quando tinham acesso ao mesmo tipo de tratamento (PUI et al., 2003).

Em relação à imunofenotipagem, LLA-T e LLA de célula B madura que, anteriormente, eram associadas a um pior prognóstico, parecem ter pouca importância com o tratamento atual (SILVERMAN et al., 2001; PUI et al., 2004; ROWE et al., 2005). Quanto à citogenética, ainda não se sabe a verdadeira interferência das alterações do cariótipo no prognóstico dos pacientes, mas algumas informações são relevantes. Dessa maneira tem sido considerado que pacientes com hiperdiploidia (> 50 cromossomos), fusão *TEL-AML1*, e t(1;19) com fusão *E2A-PBX1* apresentam prognóstico favorável, e aqueles com t(9;22) fusão *BCR-ABL* ou t(4;11) fusão *MLL-AF4* o prognóstico é mais reservado.

A resposta ao tratamento é considerada como um dos principais fatores de risco para pacientes com LLA. Ela é determinada por muitos fatores, como características biológicas das células leucêmicas (sensibilidade intrínseca ao fármaco), associada à farmacocinética do medicamento e a farmacogenética do hospedeiro, além da adesão ao tratamento. Assim, o grau de redução precoce do clone de células leucêmicas durante a indução da remissão é um fator prognóstico independente (PUI et al., 2006; PANZER-GRÜMAYER et al., 2000; BRUGGEMANN et al., 2006). A resposta ao tratamento é de extrema importância. Assim os pesquisadores vêm buscando métodos cada vez mais precisos para avaliá-la. Desse modo, o tradicional método de avaliação baseado na morfologia tem-se mostrado pouco preciso e pouco sensível para detectar a citorredução (PUI et al., 2001; COUSTAN-SMITH et al., 2002). Os métodos moleculares e a citometria de fluxo são considerados 100 vezes mais sensíveis que a avaliação morfológica. Apesar dessas considerações, o estudo morfológico da medula óssea ao final da 4^a a 6^a semana da indução da quimioterapia como forma de avaliar a remissão do clone leucêmico tem grande importância principalmente nos países em desenvolvimento que ainda têm acesso limitado aos métodos mais sofisticados e dispendiosos como os que vêm sendo preconizados.

Para os LNH o impacto dessas variáveis, como as características clínicas, a imunohistoquímica, citogenética e biologia molecular no prognóstico dos pacientes, ainda permanece incerto.

No presente estudo, conforme demonstrado na figura 22, a pSG para as 95 crianças avaliadas no presente estudo foi de $73\% \pm 4,6\%$. Ao final do seguimento, 70 pacientes estavam em remissão clínica e 25 pacientes morreram (25,5%). A infecção secundária à mielossupressão foi a principal causa de óbito (10 pacientes - 40%) e a maioria dos pacientes faleceu no início da quimioterapia. Existem poucos dados quanto ao resultado no tratamento para crianças e adolescentes com LNH no Brasil, e historicamente a sobrevida tem sido inferior àquela observada em pacientes acompanhados em centros de referência dos países desenvolvidos (SANDLUNG et al., 1997; DE ANDREA et al, 1990). O desafio para o Brasil e outros países em desenvolvimento é o planejamento da intensidade do tratamento de modo que a morbidade consequente a ele possa ser contornada, sem diminuir a taxa de sobrevida. Avaliando 53 crianças brasileiras com LNH de células B submetidas ao protocolo BFM-90, a pSLE foi 78%, enquanto que na Alemanha, com o mesmo esquema terapêutico, a pSLE foi de 89% (KLUMB et al., 2004).

Em estudo realizado com uma das maiores casuísticas relatadas, tendo sido seguidas 2.048 crianças de 0 a 18 anos de idade, com todos os tipos histológicos de LNH, a pSLE para o grupo todo foi de $85 \pm 1\%$ (BURKHARDT et al., 2005). A proporção de óbitos variou de 1% a 9,7% dependendo da idade e do tipo histológico e as principais causas de óbitos identificadas são a toxicidade relacionada ao tratamento e a progressão da doença (PATTE et al., 2001; PILLON et al., 2004; BURKHARDT et al., 2005; WOESMANN et al., 2005).

Na tabela 30 estão resumidas as variáveis que na presente casuística foram associadas ao evento estudado, isto é, ao óbito: o nível sérico do ácido úrico, a dosagem sérica da uréia e o estadiamento.

Cada uma dessas variáveis será abordada mostrando o seu papel no prognóstico de crianças e adolescentes com LNH.

As demais variáveis estudadas que não foram relacionadas ao óbito, como o gênero, idade, estado nutricional, tipo histológico, imuno-histoquímica, dosagem sérica de LDH, tratamento empregado, resposta ao tratamento serão também discutidas pela sua importância já demonstrada na literatura.

Tabela 30: Variáveis associadas ao óbito em 95 pacientes

<i>Variável</i>	<i>Número de pacientes</i>	<i>Sobrevida</i>	<i>p</i>
Dosagem sérica de ácido úrico			
< 7 mg/dl	56	87% ± 4,6%	< 0,001
≥ 7 mg/dl	18	33,3% ± 11,1%	
Dosagem sérica de uréia			
< 30 mg/dl	55	81,5% ± 5,3%	0,03
≥ 30 mg/dl	21	55,2% ± 11,2%	
Estadiamento			
Localizado	23	95,5% ± 4,4%	0,014
Avançado	61	67,8% ± 6,5%	
Método para obtenção do espécime histológico			
Ressecção total	19	100%	0,03
Ressecção parcial	8	71,4% ± 17,1%	
Outros	44	64% ± 7,8%	

7.1. CONSIDERAÇÕES SOBRE A METODOLOGIA

A maioria das crianças deste estudo foi acompanhada retrospectivamente. Os dados foram então obtidos consultando-se os prontuários médicos dos pacientes. A opção pelo desenho retrospectivo é devida à baixa incidência do LNH no Serviço de Hematologia Pediátrica do HC-UFMG e, com isso, o estudo só se tornava viável com a coleta de dados por um período considerável de anos (26 anos no total).

Como qualquer pesquisa clínica, os estudos retrospectivos estão sujeitos a vícios em diversas etapas, desde a coleta até a análise final dos dados (FLETCHER et al., 1989). As limitações próprias em um estudo com este modelo, desenvolvido em um único centro de tratamento e com uma pequena casuística, ensejam falhas, como a falta de uniformidade de protocolo e a falta de controle do pesquisador sobre as variáveis estudadas.

Outro vício nos estudos retrospectivos é constituído pelas perdas dos pacientes durante o seguimento. Essas perdas estão associadas ao prognóstico e podem trazer sérias consequências às conclusões desses estudos. O sucesso na obtenção do seguimento adequado para os pacientes é,

provavelmente, uma medida de qualidade do estudo. Para um total de 133 pacientes, 35 foram excluídos. A exclusão por perda de seguimento foi de dez crianças (10,2%), sendo as demais retiradas do estudo por não se enquadrarem nos critérios de inclusão. Para manter o seguimento, essas crianças são acompanhadas no ambulatório, com retornos agendados e busca ativa quando do não-comparecimento.

No estudo retrospectivo, os investigadores devem estar atentos ao vício de aferição. Nesta investigação, o evento final estudado foi a ocorrência de óbito. Para a aferição do evento final, dada sua obviedade, é improvável a ocorrência de erro na avaliação. É desejável, também, que a causa do óbito seja conhecida em todos os casos. Neste estudo, entretanto, a causa básica não estava claramente registrada nos prontuários de sete pacientes.

Neste trabalho o evento de interesse, óbito, demanda tempo variável para sua ocorrência e a avaliação do intervalo de tempo até a ocorrência do desfecho é de interesse para a análise. O modelo empregado quando se observa o tempo até a ocorrência do evento é denominado “análise de sobrevida” (SOARES & COLOSIMO, 1995).

A análise estatística da sobrevida em investigação clínica, dado ter esta sempre uma duração limitada, é caracterizada por uma peculiaridade: no momento da realização da análise dos dados, é muito comum que o desfecho em estudo não tenha ocorrido para todos os pacientes e, para esses casos, não se pode saber o tempo exato de sobrevida. A essa observação parcial da resposta denomina-se *tempo de sobrevivência censurado* (CHRISTENSEN, 1987).

Métodos estatísticos convencionais não podem ser aplicados para esse tipo de dado; portanto, com o intuito de incorporar essa análise à investigação médica, foram desenvolvidas técnicas especiais que vêm sendo utilizadas em pesquisas clínicas. As técnicas indicadas, e que foram utilizadas neste trabalho, são análises descritivas, univariadas, com o estimador de Kaplan-Meier, usado para a função de sobrevivência (KAPLAN & MEIER, 1958).

Uma possível limitação estatística da presente casuística é o número relativamente pequeno de desfechos ocorridos. Do total de 98 crianças estudadas, 25 (25,5%), faleceram no período. Além disso, o grande número de fatores estudados pode contribuir para uma menor precisão do estudo. Os fatores prognósticos foram estratificados em poucas categorias, de acordo com a avaliação clínica dos pacientes: desde o grupo de fatores demográficos até a avaliação laboratorial inicial no protocolo.

7.2. CARACTERÍSTICAS GERAIS DA CASUÍSTICA

O número de crianças incluídas nesta casuística (n=98) foi semelhante ao de alguns estudos realizados na América Latina, como na Argentina, que reuniu 82 pacientes (CHANTADA et al., 1997), e o da Venezuela, que reuniu 96 pacientes em dez anos (ACQUATELLA et al., 2004). Ambos os estudos se restringiram a avaliar crianças com LNH de célula B. Estudos realizados com LNH de vários tipos histológicos também tiveram casuística semelhante, como os 96 pacientes avaliados no estudo feito no Japão ((NAKAGAWA et al., 2004) e na Suécia com 77 pacientes (SAMUELSSON et al., 1999). Entretanto, estudos em países desenvolvidos, com protocolos consagrados e na forma de grupos cooperativos, apresentam casuísticas maiores, como o de WOESSMANN e col (2005), do grupo cooperativo alemão BFM-95 (n=505), PATTE e col. (2007) do grupo cooperativo francês FAB LMB-96 (n=166), TUBERGEN et al (1995) do *Children's Cancer Group* (n=281) e AMYLON et al (1999) do *Pediatric Oncology Group* (n=180).

No presente estudo, o número de crianças admitidas no estudo por grupo de cinco a sete anos teve pouca variação, mesmo quando alocadas em dois períodos (45 pacientes, ou 45,9% de 1981 a 1993; e 53 crianças, ou 54,1%, de 1994 a 2006). Todas as crianças foram tratadas na mesma instituição, contribuindo para a homogeneidade da amostra.

7.3. FATORES PROGNÓSTICOS NA SOBREVIDA DOS PACIENTES COM LINFOMA NÃO-HODGKIN

O principal objetivo dos estudos de predição clínica é auxiliar a equipe médica na interpretação das informações, reduzindo a incerteza inerente à prática médica, e estabelecer parâmetros para a utilização de achados clínicos ou de outra natureza como variáveis prognósticas. Assim esses estudos podem identificar pacientes que requerem pronta intervenção ou selecioná-los de acordo com os grupos de risco, possibilitando uma abordagem individualizada tanto para os pacientes quanto para os grupos (LAUPACIS et al., 1994).

No presente estudo, pela análise univariada, o valor de ácido úrico sérico ao diagnóstico constituiu o fator prognóstico mais significativo associado ao óbito (Figura 45). Houve dificuldade em confrontar esse resultado com outros trabalhos de estudos de sobrevida que avaliassem o ácido úrico como fator prognóstico. Magrath e col. relataram o ácido úrico como fator prognóstico significativo na sobrevida livre de eventos do LNH. Os autores colocam que essa associação reflete predominantemente a extensão da doença (MAGRATH et al., 1984). Esse estudo também foi realizado com uma casuística pequena, 65 pacientes, mas admitiu crianças e adultos com idade

entre dois e 35 anos (mediana de idade de 16 anos). Além do ácido úrico, os fatores prognósticos estatisticamente significativos de predizer o óbito para crianças e adolescentes com LNH evidenciados neste estudo foram o estadiamento, a dosagem sérica de uréia e o tipo de cirurgia para ressecção da massa tumoral.

7.3.1. Estadiamento

O estadiamento dos pacientes com LNH adotado nos grandes centros de referência é baseado principalmente nos critérios do *St. Jude Children's Research Hospital* (MURPHY et al., 1986). Esse sistema de estadiamento é simples, não exige exames de imagens sofisticados e é baseado principalmente em critérios clínicos. Assim, centros de tratamento de pacientes com LNH em países em desenvolvimento também podem empregá-lo, o que facilita muito a posterior comparação de resultados com os centros de referência dos países desenvolvidos. O estadio do paciente ao diagnóstico é muito importante como fator prognóstico além de determinar qual a intensidade do tratamento a ser empregado individualmente.

No presente estudo o estadiamento foi realizado em 84 pacientes, sendo que quatro (4,8%) eram de estadio I, 19 (22,6%) de estadio II, 52 (61,9%) de estadio III, e 9 (10,7%) de estadio IV. O impacto do estadio no prognóstico foi então avaliado para 77 pacientes de acordo com os critérios metodológicos empregados (figura 40). Essa variável não foi estatisticamente significativa de predizer o óbito; a pSG para os pacientes de estadio I, II, III e IV foi de 100%, $94,7\% \pm 5,1\%$, $67\% \pm 7\%$, $75\% \pm 15,3\%$ ($p=0,10$), respectivamente. A seguir, os pacientes foram agrupados em duas categorias: doença localizada, de estadio I e II, *versus* doença avançada, de estadio III e IV, devido ao pequeno número de pacientes em cada categoria isolada. Assim, 23 (27,4%) pacientes e 61 (72,6%) tinham doença localizada e doença avançada, respectivamente. Essa variável foi significativa para o prognóstico dos 77 pacientes avaliados, e a pSG foi de $95,5\% \pm 4,4\%$ para os pacientes com doença localizada e de $67,8\% \pm 6,5\%$, para aqueles com doença avançada ($p=0,014$).

Os dados referentes ao estadiamento dos pacientes aqui estudados são semelhantes aos relatados na literatura onde a grande maioria dos pacientes com LNH ao diagnóstico é classificada como de estadio III, tanto em países em desenvolvimento como nos países desenvolvidos. Assim, dependendo das características da população estudada e do tipo histológico predominante, a prevalência de doença avançada varia de 44% a 96% (PATTE et al., 2001; REITER et al., 2000; SUN et al., 2006). A pSLE tem demonstrado ser melhor para pacientes com doença localizada em relação aqueles com doença avançada, em várias séries de estudo com um grande número de pacientes.

Em outro estudo realizado no Brasil com 53 crianças, apenas com LNH - B, a maioria dos pacientes apresentava doença avançada, sendo que 13% tinham doença de estadios I/II e 87% com estadios III/IV. A pSLE foi de 100% para os pacientes com doença localizada e de 74% para pacientes com doença avançada (estadio III/IV) (KLUMB et al., 2004). Em outras séries de pacientes, também com este tipo histológico, o prognóstico para os pacientes com doença avançada tem sido inferior. Assim, em estudo de pacientes italianos submetidos ao protocolo de tratamento baseado no BFM-90, a pSLE foi de 100%, $91,5\% \pm 8\%$, $80,1\% \pm 9\%$, $62,6\% \pm 20,5\%$ ($p = 0,0279$) para os pacientes de estadios I, II, III e IV, respectivamente (PILLON et al., 2004).

No último estudo do grupo BFM foram avaliadas 505 crianças com LNH - B e aqueles com doença localizada apresentaram uma SLE de 98% (estadio I e II); para os de estadio III ela foi de 87% e para os de estadio IV, de 81% (WOESSMANN et al, 2005). O que tem sido observado é que pacientes com doença de estadiamento mais avançado apresentam paralelamente uma doença mais agressiva, o que vem corroborar com o consenso atual de que esses pacientes necessitam de protocolos de tratamento mais intensivos. Os últimos resultados dos protocolos de tratamento para pacientes com doença avançada divulgados na literatura são animadores. A pSLE para esses pacientes é comparável entre os principais centros de referência em tratamento de LNH. A SFOP, trabalhando em conjunto com CCG e UKCCSG, avaliaram 235 pacientes com doença avançada, definida como aqueles que apresentam comprometimento da medula óssea ($> 25\%$ blastos tipo L3), doença do SNC ou ambos, e a pSLE foi de $79\% \pm 2,7\%$.

Para os LL-T, também a maioria dos pacientes apresenta doença avançada ao diagnóstico e o prognóstico é satisfatório. Em uma série de 105 pacientes com LL-T a maioria era de estadios III e IV, perfazendo 96% da casuística. A pSLE em 5 anos para todos os pacientes foi de 90%, sendo que para os pacientes de estadio I e II foi de 100%, e para aqueles de estadios III e IV, de $90\% \pm 3\%$ e de $95\% \pm 5\%$, respectivamente ($p= 0,49$). Portanto, o estadio não se configurou como uma variável de impacto no prognóstico desses pacientes (REITER et al., 2000).

Após 23 anos de sua criação, o esquema de estadiamento proposto por Murphy continua a ser amplamente utilizado, sendo a base para a estratificação de risco dos pacientes com LNH, influenciando diretamente a intensidade da quimioterapia a ser empregada. Entretanto, os protocolos mais recentes de tratamento, sem negar a importância dos critérios de Murphy, têm acrescentado ao estadio a avaliação da carga tumoral através da dosagem sérica de LDH, a presença ou não de doença do SNC e a ressecabilidade do tumor, aumentando assim a precisão para o escalonamento da intensidade do tratamento de acordo com os grupos de risco assim determinados. Toda essa preocupação de se determinar a que grupo de risco o paciente vai ser enquadrado vem dos já conhecidos efeitos colaterais de uma quimioterapia mais intensiva que pode determinar efeitos

deletérios em curto e longo prazos, como uma neutropenia prolongada, ou uma segunda neoplasia, influenciando negativamente no prognóstico e na qualidade de vida do paciente.

7.3.2. Dosagem sérica de ácido úrico e de ureia

Os LNH se originam dos tecidos linfóides, mas o envolvimento extranodal de outros órgãos como os rins, é bem conhecido (BUYUKPAMUKÇU et al., 2005). Entretanto, o acometimento renal como única manifestação dos LNH, ou seja, linfoma renal primário é muito raro (BERTONCELLI et al., 1993). Em geral, o acometimento renal ocorre como consequência de doença avançada, com frequência que varia de 0,8 a 49%. Todavia, a maioria dos trabalhos relatados é em pacientes adultos com LNH (DA'AS et al., 2001). Para pacientes pediátricos poucos estudos sobre incidência de acometimento renal são descritos (PATEL et al., 1990).

Os rins podem ser comprometidos em pacientes com LNH de várias maneiras: efeito de massa pelo aumento dos linfonodos retroperitoneais, uropatia obstrutiva secundária a um tumor intrabdominal, ou pelos efeitos metabólicos da síndrome de lise tumoral (SLT). O acometimento renal pelo LNH em geral não é diagnosticado pelo exame clínico; raramente massa tumoral é palpada na região dos flancos. Muitas vezes o comprometimento renal é diagnosticado por meio de exame de imagem utilizado no estadiamento inicial dos pacientes com LNH, ou por meio de exames laboratoriais que revelam a presença de disfunção renal (GLICKLICH et al., 1986).

Para avaliar a função renal dos pacientes no presente estudo foram solicitados ao diagnóstico: dosagens sérica de ureia, creatinina, potássio e ácido úrico. Os dados referentes a ureia, creatinina, potássio, e ácido úrico foram obtidos de 95, 96, 71, e 89 pacientes, respectivamente. Nos demais pacientes não foi encontrado o registro desses exames laboratoriais em seus prontuários médicos. A avaliação dos demais eletrólitos como fósforo e cálcio solicitados de rotina para pacientes com LNH ao diagnóstico, foi obtida em um número muito reduzido de pacientes, assim eles foram omitidos da análise.

A dosagem sérica de ureia, no ponto de corte de 30 mg/dL, que se refere ao percentil 75% na presente casuística, demonstrou estar significativamente associada ao óbito para 76 pacientes analisados. A probabilidade estimada de sobrevida global para as crianças com dosagem de ureia ao diagnóstico < de 30 mg/dl foi de $81,5\% \pm 5,3\%$. Para as crianças com dosagens de ureia $\geq$ a 30 mg/dl a pSG foi de $55,2\% \pm 11,2\%$ ($p = 0,03$ – Figura 48). A dosagem sérica de ureia ao diagnóstico de acordo com a data do diagnóstico também foi avaliada. A pSG para os pacientes admitidos no primeiro período foi de $81,3\% \pm 7,5\%$ para os pacientes com dosagem inicial de ureia < que 30 mg/dl e $67,3\% \pm 13,6\%$ para aqueles com dosagens $\geq$ a esse valor de corte ($p = 0,36$; figura 40). Em relação aos pacientes admitidos no segundo período, a pSG foi de $81,8\% \pm 7,4\%$ e

de $37,5\% \pm 17,1\%$, para os pacientes com dosagem inicial de ureia $<$ que 30 mg/dL e para aqueles com dosagens $\geq$ a 30 mg/dl ($p = 0,011$; figura 48), respectivamente. Para os pacientes que faleceram, em 19 foi resgatada a dosagem sérica de uréia e em 9 pacientes era $>$ 30 mg/dL.

A dosagem sérica de creatinina, adotando o ponto de corte de 0,8 mg/dL, que corresponde à mediana da creatinina dos pacientes desta casuística, não se constituiu em uma variável significativa de prever o óbito. As pSG para os pacientes com creatinina $<$ 0,8 e para aquelas com valores $\geq$ 0,8 mg/dl, foram de $76,1\% \pm 6\%$ e $71,8\% \pm 9,2\%$, respectivamente ($p=0,66$ - figura 51).

Em relação à dosagem sérica do potássio também não foi observada associação significativa com o evento adverso estudado, quando utilizado o ponto de corte na mediana 4,2 mmol/l ou de 5,5 mmol/l, limite superior da normalidade para 54 pacientes. A pSG foi de $82,5 \pm 7,1\%$ para o grupo com potássio $\leq$ 4,2 mmol/l e de $71,2 \pm 9,2\%$ para pacientes com dosagens $>$ 4,2 mmol/l ($p= 0,39$), conforme ilustrado na figura 44. Para o ponto de corte de corte de 5,5 mmol/l, a pSG foi de $80\% \pm 5,7\%$, e de $37,5\% \pm 28,6\%$, para os pacientes com potássio $<$ 5,5 mmol/l e $\geq$ 5,5 mmol/l, respectivamente ($p=0,10$ - figura 53). Entre os pacientes que faleceram, 7 tinham potássio $>$ 4,2 mmol/l e 2 pacientes com $K \geq 5,5$ mmol/l.

A dosagem de ácido úrico variou de 0,8 a 41 mg/dl, sendo a mediana de 4,9 mg/dl. Essa variável se constituiu em um expressivo fator para prever o óbito. Adotando o ponto de corte de 7 mg/dl, a pSG foi avaliada em 74 pacientes e foi de $87\% \pm 4,6\%$ e $33,3\% \pm 11,1\%$ para os pacientes com ácido úrico $<$ 7 mg/dl e $\geq$ 7mg/dl, respectivamente, sendo altamente significativo ($p < 0,0001$).

A síndrome de lise tumoral (SLT), quadro de alteração metabólica grave, caracterizada por hiperpotassemia, hiperfosfatemia, hipocalcemia e hiperuricemia, por lise de células tumorais espontânea ou secundária a quimioterapia, apresenta alta prevalência nos pacientes com LNH podendo levar o paciente ao óbito, mesmo naqueles com função renal preservada (SHAD et al., 1997; PATTE et al., 2001).

Em estudo desenvolvido no período compreendido entre 1997-2003 na Turquia, foram avaliados retrospectivamente 104 pacientes com LNH com mediana de idade de seis anos (0,9 -16 anos) e com uma mediana de seguimento de 64 meses. Foram avaliados a dosagem sérica de uréia, creatinina, ácido úrico, eletrólitos e desidrogenase láctica, além de exame de urina rotina. Neste estudo a infiltração renal foi também avaliada através de um ou mais métodos de imagem como ultrassonografia de vias urinárias, urografia excretora, tomografia computadorizada e ressonância magnética. Os fatores que apresentaram impacto significativo na sobrevida dos pacientes foram os altos níveis de creatinina ($p = 0,00001$) e de uréia ($p = 0,0001$). O início da SLT, diagnosticada por níveis elevados de ácido úrico e fósforo, e a necessidade de diálise foram também relacionados com um pior prognóstico ($p = 0,01$, $p = 0,009$, respectivamente). Os autores concluíram que a disfunção renal é fator de mau prognóstico para pacientes com LNH. A presença de altos níveis de ácido

úrico, hiperfosfatemia, e infiltração renal pelo linfoma ao diagnóstico são fatores de prognóstico desfavorável. Existe uma forte correlação negativa entre o grau de insuficiência renal e a sobrevida desses pacientes (BUYUKPAMUKÇU et al., 2005).

Outro estudo encontrado relaciona o ácido úrico como fator de mau prognóstico no LNH. Entretanto, somente os pacientes com LB foram avaliados. Trata-se de estudo retrospectivo com 42 pacientes africanos de Uganda avaliados entre 1967 e 1973 com idade de até 28 anos, com o objetivo de avaliar se alterações bioquímicas refletiam a carga tumoral e se elas poderiam correlacionar-se com o estadio e o prognóstico. Houve uma correlação entre o nível de ácido úrico e LDH com o estadio, sendo observado níveis mais elevados em pacientes com doença mais avançada ($p < 0,01$, e $p < 0,005$, respectivamente). Os autores também observaram correlação significativa entre as variáveis LDH e ácido úrico ($p = 0.012$). Em relação à dosagem sérica de uréia, não houve relação significativa com o estadio da doença ($p = 0,1$). O estadiamento, as dosagens séricas de LDH e de ácido úrico apresentaram correlação com o prognóstico, e os autores concluíram que esses parâmetros poderiam ser utilizados como indicadores de carga tumoral. Além disso, a correlação altamente significativa entre LDH e ácido úrico quando a influência do estadio é removida é consistente com a probabilidade de que ambos refletem carga tumoral total. Entretanto, nesse estudo, o mais importante fator prognóstico foi o estadiamento ao diagnóstico (MAGRATH et al., 1980).

Dessa maneira, o ácido úrico, produto final da degradação da purina, pode ser correlacionado com a carga tumoral. Além disso, a concentração real de ácido úrico é sem dúvida influenciada por diferenças na cinética da população de células tumorais, pelo estado de hidratação do paciente e pela excreção tubular renal. A avaliação da carga tumoral pode então ser provavelmente aferida não só pelo estadio clínico e pela dosagem sérica de LDH, mas também pela de ácido úrico.

Devido à probabilidade de comprometimento renal na admissão dos pacientes com LNH, seja primário ou secundário à generalização da doença, é importante o monitoramento da função renal ao diagnóstico e durante o tratamento. Os rins são a principal via excretora de substâncias metabólicas tumorais. Além disso, a presença de disfunção renal por acometimento tumoral direto ou quadro obstrutivo pode atrasar o início do tratamento ou favorecer complicações secundárias a ele. No presente estudo, dos exames utilizados para avaliar a função renal, o ácido úrico e a uréia foram associados, na análise univariada, a uma pior evolução dos pacientes. Para os pacientes com LNH e grande carga tumoral pode ocorrer lise celular espontânea que em geral determina anormalidades bioquímicas, das quais a hiperuricemia com seu potencial fator de agressão renal é o fator de risco mais importante (IVERSEN et al., 1974; MAGRATH, I et al., 1980). Deve ser também ressaltado que, tipicamente, os LNH apresentam alta taxa de crescimento e são mais

frequentemente associados a alterações bioquímicas como níveis elevados de ácido úrico ou LDH (HUDSON et al., 2007).

7.3.3. Métodos para obtenção do espécime histológico para diagnóstico

Massas abdominais irresssecáveis, devido ao tamanho ou outras características que levem à impossibilidade de ressecção, devem ser biopsiadas apenas o suficiente para obtenção de espécime histológico para o diagnóstico. Complicações cirúrgicas com adiamento do início do tratamento são frequentes em grandes ressecções mutiladoras e são contra-indicadas. Essas grandes massas tumorais são bastante sensíveis aos quimioterápicos utilizados.

No nosso estudo, as crianças nas quais foi possível a ressecção total do tumor tiveram sobrevida de 100%, enquanto naquelas onde a ressecção foi parcial, a probabilidade de sobrevida foi de $71,4\% \pm 17,1\%$ ($p = 0,03$).

Na casuística anterior a este estudo, todos os pacientes submetidos à ressecção total estavam vivos. Nos pacientes que sofreram outros tipos de intervenções cirúrgicas a sobrevida foi de $62,5\% \pm 9,9\%$, com $p = 0,057$ (ALVIM et al. 1996). Em outro estudo no Brasil, a ressecção abdominal foi um fator prognóstico favorável em análise multivariada (DE ANDREA et al., 1988). Laquardia e col. também observaram que a pSLE das crianças submetidas à ressecção total da massa abdominal era maior do que naquelas com ressecção parcial ($p \leq 0,002$) (LAQUAGLIA et al., 1992). Esses autores concluíram que a exérese total das doenças localizadas tinham um papel quando acompanhada por ressecção intestinal.

Entretanto, alguns estudos têm demonstrado que a intervenção cirúrgica não tem impacto no prognóstico. Mais recentemente foram avaliadas crianças com LNH de células B com massa abdominal submetidas à intervenção cirúrgica e a sobrevida foi de 100% nas crianças submetidas à ressecção total da massa abdominal e, para aquelas onde a ressecção foi parcial, a sobrevida foi de $95\% \pm 5\%$ ($p > 0,05$) (ATTARBASCHI et al., 2002).

A influência da ressecção tumoral na sobrevida de pacientes com massa abdominal se confunde, portanto, ao próprio tamanho do tumor: a extensão da massa tumoral determinaria sua ressecabilidade e, com isso, sua evolução. A ressecção não teria papel primário e independente na evolução do LNH.

7.3.4. Resposta ao tratamento

A resposta ao tratamento é considerada como um dos principais fatores prognósticos. Entretanto, como e quando avaliar a resposta terapêutica nos pacientes com LNH é um dos pontos mais difíceis de serem abordados. Na literatura não há um consenso em como avaliar a resposta terapêutica, como ocorre nas LLA. A resposta precoce à quimioterapia de indução, avaliada no sangue periférico ou pela percentagem de blastos na medula óssea é considerada um dos melhores fatores de bom prognóstico para pacientes com LLA (MILLER et al., 1989; GAJJAR et al., 1995).

Nos LNH existem muitos pontos a serem discutidos em como se proceder para determinar se o paciente entrou em remissão clínica completa, e qual o melhor momento em fazê-la. A falta de padronização entre os centros de tratamento para LNH torna a situação ainda mais delicada. Apesar da variável resposta ao tratamento não ter sido avaliada no presente estudo, ela será brevemente discutida devido a sua grande importância nos estudos de prognóstico para pacientes com LNH, como vem sendo salientado na literatura.

A SFOP já havia identificado que a ausência de remissão completa após 3 ciclos de poliquimioterapia intensiva para pacientes com LB avançado e LLA-L₃ era fator de mau prognóstico (PATTE et al., 1986). No segundo estudo do grupo, o LMB84 (1984-1987), ficou demonstrado que os pacientes que não respondiam à pré-fase da quimioterapia, primeira semana do tratamento, apresentavam uma sobrevida inferior aos pacientes que respondiam a essa fase do tratamento (PATTE et al., 1991). No estudo posterior, foram incluídos pacientes com LNH - B de todos os estadios e LLA-L₃. Foi então adotado como critério de remissão clínica completa o desaparecimento de toda massa tumoral evidenciada pelo exame clínico, exames de imagens (estudos radiológicos e de ultrassonografia), exame normal da medula óssea e sem evidência de comprometimento do SNC. Os pacientes foram divididos em três grupos: A, B e C. No grupo A foram alocados os pacientes com doença de estadio I e II, completamente ressecada. No grupo B, aqueles com estadio I e tumor não-ressecado, estadio II não-abdominal, estadio III e IV ou com LLA-L₃ (com menos de 70% blastos na medula óssea) e sem acometimento do SNC. Finalmente, o grupo C era representado pelos pacientes com acometimento do SNC ou LLA-L₃ com mais de 70% de blastos na medula óssea. A avaliação da remissão clínica era realizada para os pacientes dos grupos B e C, após a pré-fase e o terceiro ciclo de quimioterapia, ou quarto ciclo de quimioterapia da indução-consolidação, respectivamente. A presença de qualquer massa residual era removida cirurgicamente sem mutilação, ou submetida à biópsia. Dessa maneira, os pacientes do grupo B considerados como maus respondedores, ou seja, sem resposta na primeira semana de tratamento com a pré-fase de quimioterapia, passavam a receber um tratamento mais intensivo, aumentando a chance de alcançar a remissão clínica. Assim, a não-resposta após a primeira semana de tratamento

para esse grupo de pacientes foi um fator de mau prognóstico, ao contrário dos pacientes do grupo C, onde a não-resposta a pré-fase não influenciou na sobrevida (PATTE et al., 2001).

No último trabalho da SFOP para LNH - B, agora unida ao grupo do CCG e ao UKCCSG, os pacientes foram divididos em três grupos: baixo risco, definido como pacientes de estádios I e II com tumores completamente ressecados; alto risco, pacientes com envolvimento medular (>25% de blastos na medula óssea) ou do SNC; risco intermediário, aqueles pacientes que não se enquadravam nos dois grupos anteriores. A avaliação da resposta ao tratamento foi realizada no 7º dia após a pré-fase, constituída pelo COP (ciclofosfamida, vincristina, prednisona); a remissão completa foi definida como regressão total da massa tumoral; resposta incompleta, se havia redução da massa tumoral de 21% - 99%; e não-resposta, se a redução havia sido inferior a 20%. As crianças e adolescentes do grupo intermediário que alcançaram remissão clínica completa após o primeiro ciclo da consolidação apresentaram melhor prognóstico em relação àquelas que não entraram em remissão e podiam estar curadas (PATTE et al., 2007). No grupo de alto risco, crianças que responderam mal a pré-fase (redução tumoral $\leq 20\%$) apresentaram uma pSLE significativamente inferior aos pacientes que alcançaram remissão completa ($30\% \pm 16\%$ versus $97\% \pm 3\%$, $p < 0,001$) e àquelas com remissão incompleta ($30\% \pm 16\%$ versus $78\% \pm 3\%$, $p < 0,049$) (CAIRO et al., 2007).

No grupo BFM, a forma de avaliar a resposta terapêutica não fica clara na literatura disponível referente aos estudos deste importante centro de referência no tratamento de crianças com LNH. No último estudo publicado sobre o novo protocolo de tratamento preconizado para pacientes com LNH - B madura, os autores relatam que a resposta ao tratamento foi avaliada após cada ciclo de quimioterapia. Entretanto, não fica claro se esta foi avaliada pelo exame clínico ou se também foram utilizados exames de imagens. Os pacientes eram posteriormente avaliados a cada 4 – 6 semanas durante o primeiro ano e meio. Para os pacientes com acometimento da medula óssea e/ou do SNC, eram realizados novos exames de espécimes de MO e/ou LCR até que não fosse mais evidenciada a presença de blastos. Não-resposta ao tratamento era definida como recorrência do linfoma diagnosticado através de biópsia, ou tumor que apresentava redução parcial e voltava a crescer novamente, ou ainda persistência de blastos na medula óssea após o segundo ciclo de quimioterapia (WOESSMANN et al., 2005).

Para os LNH do subtipo linfoblástico, a avaliação da remissão clínica segue as orientações adotadas para o tratamento de LLA, existindo, portanto, uma homogeneidade maior entre os centros de referência para tratamento de LNH.

A resposta ao tratamento para pacientes com LL-T foi avaliada no 33º dia e ao final da indução, nos pacientes acompanhados pelo grupo BFM. Exames de controle do LCR e/ou da medula óssea são realizados somente para aqueles pacientes com doença do SNC e/ou comprometimento medular ao diagnóstico. Para os pacientes com massa mediastinal, a

normalização completa do estudo radiológico do tórax no 33º dia de tratamento é necessária para considerar que este paciente tenha alcançado a remissão completa. Na presença de alargamento mediastinal ao estudo radiológico do tórax, tomografia de tórax ou ressonância magnética têm sido indicadas. A presença de 5% de blastos na medula óssea e/ou persistência de blastos no LCR e/ou menos de 70% de redução da massa mediastinal avaliada por exames de imagens no dia 33º do tratamento têm sido considerados como critérios de que a remissão clínica não foi alcançada (REITER et al., 2000).

Para o COG a resposta completa é definida como a resolução de toda massa tumoral mensurável por radiografia, medula óssea com menos de 5% de blastos e LCR com menos de cinco leucócitos /mm³ sem blastos em duas amostras consecutivas. É considerado como remissão parcial se houver redução de 50% na massa tumoral após a consolidação (ABROMOWITH et al., 2008).

A avaliação do impacto da resposta precoce ao tratamento na sobrevida dos pacientes com LL-T apresenta resultados discordantes. A regressão tumoral incompleta no 33º dia e ao final da indução (63º) não foi preditiva de um prognóstico mais desfavorável. A pSLE em 5 anos para os pacientes com remissão clínica no 33º dia da indução foi de 95± 2% e para aqueles que não alcançaram a remissão clínica foi de 89%±5% ($p=0,37$) (REITER et al., 2000). Ao contrário, outros autores têm relatado que pacientes com resposta incompleta no 60º dia de tratamento apresentam um pior prognóstico. Em estudo retrospectivo, a pSLE em 5 anos foi de 84% para aqueles pacientes que alcançaram a remissão clínica no dia 60º dia do tratamento comparada com 56% para aqueles com doença mediastinal residual (SHEPHERD et al, 1995).

No presente estudo, a variável resposta ao tratamento não foi avaliada como fator prognóstico. Os pacientes com linfoma linfoblástico ou aqueles com comprometimento medular ou do SNC foram abordados conforme preconizado no protocolo de tratamento para LLA. O exame morfológico da medula óssea foi reavaliado assim como a punção lombar para obtenção do líquido. Para os pacientes com LNH – B, o serviço de Hematologia do HC-UFMG tem adotado principalmente a avaliação clínica como critério de resposta ao tratamento, sem repetir, de forma sistemática, os exames de imagens que foram utilizados ao diagnóstico.

7.3.5. Gênero

No presente estudo a maioria dos pacientes era do gênero masculino, 68 crianças (69,4%). Essa variável não se constituiu em um fator significativo para predizer o risco de óbito.

Em trabalhos desenvolvidos em outras instituições também é relatada uma ligeira predominância na incidência dos LNH entre os meninos em relação às meninas (PILLON et al.,

2004). Dados epidemiológicos disponíveis na Alemanha em relação à prevalência dos LNH em crianças e adolescentes identificaram uma proporção M:F de 2,7:1 (BURKHARDT et al, 2005).

A proporção de meninos para meninas foi 2,4 em estudo desenvolvido com 3850 crianças e 708 adolescentes na Europa, no período compreendido entre 1988-1997 (IZARZUGAZA et al., 2006).

De 1990 a 2000 foram registrados 1.137 casos de LNH como neoplasia primária em pacientes com idade inferior a 15 anos na França. Nesta casuística também houve um predomínio do gênero masculino representando 69% dos casos (790 pacientes) (GOUBIN et al., 2006). Em outro estudo desenvolvido no Brasil, que acompanhou 53 crianças com LNH, mas apenas do tipo histológico de células B periférica, a proporção de meninos / meninas foi de 2,8:1 (KLUMB et al., 2004).

O principal estudo que avaliou o impacto do gênero na biologia, quadro clínico e prognóstico em uma série representativa de crianças e adolescentes com todos os subtipos de LNH foi desenvolvido por Burkhardt em 2005. Neste estudo os autores avaliaram 2.048 crianças submetidas a três protocolos consecutivos de tratamento do grupo BFM (86, 90, 95) estratificados de acordo com o subtipo histológico. A pSLE em 5 anos foi de $85 \pm 1\%$ e de $82 \pm 2\%$ para os meninos e as meninas, respectivamente ($p= 0,11$). No referido estudo, o impacto do gênero no prognóstico, no grupo total, não foi estatisticamente significativo. Entretanto, a importância da variável gênero na evolução dos pacientes apresentou diferenças entre os subtipos de LNH. Os pacientes masculinos com linfoma linfoblástico T e linfoma difuso de grande célula B apresentaram um prognóstico significativamente melhor que o sexo feminino, enquanto que para os outros subtipos de LNH a pSLE foi semelhante. O melhor prognóstico para os meninos, quando comparados com as meninas com linfoma linfoblástico T e linfoma difuso de grande célula B foi significativo somente para pacientes com idade superior a nove anos e 14 anos, respectivamente. O melhor prognóstico observado entre os meninos, especialmente entre os pacientes com linfoma linfoblástico T, é o oposto do que é observado nas crianças e adolescentes com LLA. Em geral meninos com LLA têm evolução mais desfavorável que as meninas (SATHER et al, 1981; PUI et al, 1999).

As pacientes do gênero feminino mais jovens apresentaram melhor prognóstico que as adolescentes. Entre os pacientes do gênero masculino essa tendência não foi observada. Essa desvantagem para as adolescentes femininas foi mais evidente entre aquelas com o subtipo histológico de linfoma linfoblástico T e linfoma difuso de grande célula B. No grupo das pacientes com linfoma difuso de grande célula B o estágio foi mais avançado ao diagnóstico o que pode ter contribuído para o pior prognóstico entre as adolescentes femininas. Nos pacientes com linfoma

linfoblástico T e linfoma difuso de grande célula B, o prognóstico foi significativamente inferior para o gênero feminino, especialmente para pacientes mais velhos.

7.3.6. Idade

Em relação à idade, a mediana ao diagnóstico foi de 70 meses (quase 6 anos), sendo que o pico de incidência foi no grupo de pacientes entre quatro e sete anos de idade, o que representou 44,9 % (44 pacientes) desta casuística. Assim como ocorreu com o gênero, esta variável não foi significativa para avaliar o prognóstico.

Em estudo realizado na Europa entre 1988-1997, a maior incidência de LNH foi no grupo de idade entre 5–9 anos, representando 10% dos pacientes diagnosticados (IZARZUGAZA et al., 2006).

De 1990 a 2000 foram registrados 1.137 casos de LNH como neoplasia primária em pacientes com idade inferior a 15 anos na França. A maioria dos pacientes apresentava idade entre 5-9 anos ao diagnóstico (451 pacientes - 40%) (GOUBIN et al., 2006).

Em estudo desenvolvido no Brasil onde foram acompanhados 53 crianças com LNH, do tipo histológico de células B periférica, a mediana de idade ao diagnóstico foi de 6 anos (KLUMB et al., 2004).

No importante estudo realizado por Burkhardt em 2005 com crianças de 0 a 18 anos foi avaliado o impacto da idade nos subtipos de LNH. A mediana de idade ao diagnóstico foi de 9,2 anos. A pSLE foi significativamente superior para pacientes com idade entre 5–9 anos em relação aos pacientes mais jovens e adolescentes ($p=0,045$). A pSLE foi de $87 \pm 1\%$ para os pacientes com idade entre 5- 9 anos e $81 \pm 2\%$ para os pacientes mais jovens ($p = 0,02$) e $81 \pm 3\%$ para os pacientes adolescentes ($p = 0,03$) (BURKHARDT et al., 2005). Estes resultados são difíceis de comparar com dados obtidos em outros estudos porque a maioria dos resultados relatados de outras casuísticas é referente a subtipos histológicos distintos de LNH. Comparando os grupos de idade 0–4, 5–9, 10–14 e 15–18 anos, a pSLE foi inferior para o grupo de pacientes mais jovens somente para os pacientes com linfoma linfoblástico de célula B precursora e linfoma de grande célula anaplásico. O pior prognóstico para os pacientes mais jovens foi atribuído principalmente aos resultados ruins observados para pacientes de 0-4 anos de idade com linfoma linfoblástico de célula B precursora. Além disso, pacientes jovens com linfoma de grande célula anaplásico também apresentar, resultados inferiores.

Para o grupo de pacientes adolescentes o prognóstico foi pior. As pacientes do gênero feminino mais jovens apresentaram melhor prognóstico que as adolescentes. Entre os pacientes do sexo masculino essa tendência não foi observada. Essa desvantagem para as adolescentes femininas

foi mais evidente entre aquelas com o subtipo histológico LL - T e LDGC. No grupo das pacientes com LDGC o estadio foi mais avançado ao diagnóstico o que pode ter contribuído para o pior prognóstico entre as adolescentes femininas.

Esta observação de que pacientes adolescentes apresentam pior resposta ao tratamento que pacientes mais jovens com LNH - B tem sido relatado por outros autores (PATTE et al., 2001; PILLON et al, 2004; WOESSMANN et al, 2005).

Outro achado relevante da importância da idade no prognóstico está relacionado com a maior taxa de óbito secundária à toxicidade do tratamento entre as crianças mais jovens, principalmente entre aquelas com linfoma de Burkitt e LLA-L3.

Esses dados sugerem que o impacto da idade e do gênero em crianças e adolescentes com LNH difere entre os subtipos histológicos. A idade apresentou um impacto prognóstico diferente entre os subtipos histológicos, mas também de acordo com o gênero em alguns subtipos. Para todo o grupo de pacientes o gênero não foi fator prognóstico significativo para a pSLE. O mesmo foi observado para os subtipos histológicos de LL - B, LB/LLA-L₃ e ALCL. Entretanto, para os pacientes com LL - T e com LDGC o prognóstico foi significativamente inferior para pacientes do gênero feminino, especialmente para paciente mais velhos.

7.3.7. Dosagem sérica de LDH

A carga tumoral é considerada como o segundo fator prognóstico mais importante e pode ser avaliada indiretamente através do estadiamento ou de marcadores bioquímicos como a dosagem sérica de LDH e de ácido úrico (IVERSON et al., 1974; MAGRATH et al., 1980). Entretanto, a dosagem sérica de LDH é a mais utilizada, e vários trabalhos na literatura têm evidenciado o impacto dos níveis elevados desta enzima no prognóstico dos pacientes com LNH.

A maioria dos estudos que avaliam a dosagem sérica de LDH como fator prognóstico é relativo a pacientes com LNH - B, incluindo os subtipos histológicos LB, LB - *like*, LDGC e LLA-L₃. O primeiro estudo que cita LDH como fator prognóstico foi referente a pacientes com LB: maiores níveis foram correlacionados com o estadio mais avançado da doença e, assim, com um pior prognóstico (MAGRATH et al., 1980). Vários estudos tentaram reproduzir esse achado. Em estudo desenvolvido pela SFOP em pacientes com LNB - B para identificar fatores prognósticos para a SLE o nível sérico de LDH foi estatisticamente significativo. A pSLE em 5 anos foi significativamente melhor ($p < 0,001$) entre os pacientes com LDH baixa: 95% (IC de 95%, 92%-97%) *versus* 87% (IC de 95% CI, 83%-91%) em pacientes com nível de LDH alto (PATTE et al., 2001).

Estudos subsequentes confirmaram a correlação entre o nível sérico aumentado de LDH e estadio avançado da doença (CSAKO et al., 1982; MURPHY et al., 1989). O grupo de estudo em LNH - B que mais se utiliza desse marcador de carga tumoral é o grupo BFM. Nos dois últimos protocolos de tratamento, o BFM -90 e o BFM-95, a dosagem sérica de LDH passou a ser considerada, junto com os critérios de estadiamento de Murphy, para a alocação dos pacientes em critérios de risco que determinam a intensidade do tratamento. No estudo do BFM-90 o nível sérico de LDH dividiu os pacientes em 2 grupos: aqueles com LDH < 500U/L e o outro com LDH > 500U/L. Foi observado que pSLE de 70%±5% foi significativamente inferior à pSLE de 90%±3% ($p=0,0001$) para os pacientes com doença de estadio III/IV/LLA-B com LDH > 1000 U/L e aqueles com LDH < 1000 U/L, respectivamente. No estudo seguinte do referido grupo, o nível sérico de LDH foi então mensurado como parâmetro para avaliar a carga tumoral e a mediana foi de 371 U/L (variando de 57- 46 340 U/L). Adotando o ponto de corte de 500U/L os pacientes foram divididos em 3 grupos: aqueles com LDH < 500U/L, entre 500 e 1000U/L, e por fim aqueles com LDH >1000U/L. A pSLE em 3 anos foi de 94% ± 4%, 94% ± 2%, 85% ± 4 %, e 81% ± 3% para os pacientes de risco R1 (tumor totalmente ressecado), R2 (pacientes com LDH < 500U/L), R3 (pacientes com LDH entre 500U/L e 1000U/L), e R4 (LDH > 1000U/L e/ou doença do SNC), respectivamente (REITER et al., 1999; WOESSMANN et al., 2005).

Avaliando o impacto da dosagem sérica de LDH para pacientes com LL-T, nos pacientes que apresentavam LDH < 500U/L, a pSLE foi de 89% ±4% e para aqueles com LDH > 500 U/L, foi de 95%±2% ($p=0,41$). Portanto, para este subtipo histológico a dosagem sérica dessa enzima não identificou um grupo de risco para um prognóstico desfavorável (REITER et al., 2000).

No presente estudo a dosagem sérica de LDH foi obtida em 55 pacientes, com mediana de 656 UI/l (54- 7407UI/l). Em 18 crianças (32,7%), o nível sérico de LDH foi inferior a 500UI/l. A importância da variável LDH para o prognóstico dos pacientes foi avaliada para 41 pacientes. Dessa maneira, a pSG para os pacientes com LDH < 500 UI/L foi de 86,7%± 8,8% e para aquelas com LDH > 500UI/L foi de 76,7% ± 8,3% ($p=0,48$). Adotando como ponto de corte a mediana de 640 UI/L, a pSG foi de 85%± 8% e 76,2% ± 9,3% ($p=0,55$) para os pacientes com LDH menor ou maior que 640UI/L, respectivamente. Em ambas as análises a variável LDH não foi significativa para prever o risco de óbito. Entretanto, em poucos pacientes foi possível avaliar a influência da dosagem sérica de LDH no prognóstico, perfazendo 51% da casuística estudada. É também relevante ressaltar que dos 25 pacientes que morreram, somente em oito foi possível obter o nível sérico de LDH ao diagnóstico. Destes 8 pacientes, em 6 o nível de LDH era superior a 500 UI/L, considerado como ponto de corte para prognóstico desfavorável nos centros de referência para tratamento de LNH. Portanto, apesar das falhas inerentes aos estudos retrospectivos como perda de dados em registros médicos não se pode negligenciar a importância da dosagem sérica da LDH

como fator prognóstico no presente estudo. É importante também ressaltar que este exame laboratorial faz parte da rotina dos exames solicitados à admissão dos pacientes com suspeita de LNH em nosso serviço desde 1987. A inclusão da dosagem sérica de LDH na estratificação de risco dos pacientes com LNH – B para definir qual o melhor tratamento a ser empregado, implica em maior atenção para a solicitação deste exame, que é considerado de baixo custo para os centros de tratamento em países em desenvolvimento como o nosso. Mais uma vez, assim como ocorre com os critérios de classificação de risco do *St. Jude Children's Research Hospital*, a dosagem sérica de LDH pode ser obtida com relativa facilidade, permitindo uma classificação de risco mais precisa que permita alocar o paciente em esquema terapêutico mais adequado e posterior comparação de resultados com os países desenvolvidos.

7.3.8. Estado nutricional ao diagnóstico

A desnutrição pode afetar a tolerância à quimioterapia, aumentar o risco de comorbidade e influenciar a sobrevida de crianças com neoplasias diversas. (SALA et al., 2004).

Na presente casuística, adotando-se o ponto de corte $z = -2$ para caracterizar a desnutrição, observou-se que 28 crianças (20,2%) eram desnutridas se avaliadas pelo WAZ (escore z para peso) e sete (8,2%) se avaliadas pelo HAZ (escore z para estatura). Essa porcentagem de desnutrição, avaliada pelo peso/idade, foi semelhante ao estudo realizado no estado de Pernambuco, onde 22,7% das crianças foram consideradas desnutridas (PEDROSA et al., 2007). O estudo anterior realizado com parte dessa casuística mostrou uma porcentagem de desnutrição de 33% quanto ao escore z para peso e de 9,3% para escore z da estatura para idade (ALVIM et al., 1996). A diferença na porcentagem de crianças desnutridas em relação ao peso pode ser explicada pelo maior número de crianças estudadas na presente casuística ou pela suposição da melhora do estado nutricional ao diagnóstico. Dados de países subdesenvolvidos mostram taxas de desnutrição mais elevada: 38,6% de desnutrição numa casuística de 343 crianças africanas (HARIF et al., 2008). Já em países desenvolvidos a desnutrição é menos frequente, como observado no protocolo francês LMB96 onde foram encontradas sete crianças (5,3%) desnutridas (GERARD et al., 2008).

O estado nutricional já tem sido associado em nosso meio, como fator prognóstico desfavorável para crianças com leucemia linfoblástica aguda (VIANA et al., 1994, 2001). A sobrevida, no presente estudo, não foi influenciada pelos indicadores nutricionais de peso e estatura. Quando se utilizou o ponto de corte escore $z = -2$, mais específico, não houve significância estatística ($p = 0,18$ para peso e $p = 0,66$ para estatura). Mesmo adotando-se o uso do escore $z = -1,28$ (percentil 10) para análise, a diferença nas curvas de sobrevida não foi estatisticamente significativa ($p = 0,97$ para peso e $p = 0,91$ para estatura).

Em estudo anterior realizado neste serviço por Alvim e col, também não constatada associação da sobrevida com o estado nutricional (ALVIM et al., 1996). Tanto a sobrevida global quanto a sobrevida livre de doença não tiveram associação estatística com estado nutricional na casuística de Pedrosa e col. (PEDROSA et al., 2007) .

Estudo comparativo de dois protocolos terapêuticos em crianças com doença abdominal avançada encontrou a desnutrição como fator prognóstico adverso (ANDREA et al., 1988), mas alguns critérios utilizados foram subjetivos, podendo levar a conclusões questionáveis.

O estado nutricional foi um fator prognóstico de influência duvidosa na casuística francesa que utilizou o protocolo LMB89 (PATTE et al., 2001). O pequeno número de crianças desnutridas (seis em 561 pacientes) contribuiu seguramente para a dificuldade na interpretação dos dados.

A desnutrição também foi associada à neutropenia severa (menor do que 100 neutrófilos/mm³) e com consequente risco de óbito devido à infecção em crianças africanas (Israëls et al., 2009). Entretanto esse estudo não analisa a sobrevida relacionada à desnutrição, diretamente.

7.3.9. Número de leucócitos e de linfócitos ao diagnóstico

Na análise univariada realizada no presente estudo, o número de leucócitos ao diagnóstico não exerceu influência significativa no prognóstico dos pacientes, estabelecido o ponto de corte em 9.300 leucócitos/mm³, que equivale à mediana dos leucócitos dos pacientes. Nas 77 crianças analisadas, a pSG foi de 81,7 ± 6,8% e 66,9% ± 7,3%, ($p = 0,16$) para aquelas com leucócitos inferiores a 9.300/mm³ e para aquelas com leucócitos superiores a 9.300/mm³, respectivamente. Na casuística anterior a esta, a variável também não foi estatisticamente significativa ($p = 0,153$) (ALVIM, 1994). Casuística utilizando o protocolo LSA₂L₂ mostrou que a contagem de leucócitos ao diagnóstico acima de 100.000/mm³ em linfoma histiocítico era desfavorável para o prognóstico (SULLIVAN et al., 1985).

A contagem de linfócitos ao diagnóstico também não foi fator de prognóstico estatisticamente significativo quando utilizado o ponto de corte de 2.436/mm³, que é a mediana desta casuística ($p = 0,21$). Também não o foi no estudo anterior feito no Hospital das Clínicas da UFMG ($p = 0,704$) (ALVIM, 1994).

Os principais estudos encontrados na literatura relacionando o número de linfócitos com o prognóstico de pacientes com LNH são desenvolvidos com pacientes adultos. Em estudo recente, com indivíduos adultos e LNH de grandes células B, a sobrevida para aqueles com a contagem absoluta de linfócitos ao diagnóstico abaixo de 1.000/mm³ foi inferior ao grupo de pacientes com contagem superior a este ponto de corte (OKI et al., 2008).

A contagem de linfócitos ao diagnóstico também foi associada ao prognóstico em uma série de pacientes de crianças e adultos com LNH. Pacientes com valores de linfócitos abaixo do ponto de corte de 1.00/mm³, tiveram um prognóstico pior ($p=0,008$) (SOLAL-CÉLIGNY et al. 2004)

7.3.10. Tipo histológico pela classificação WHO

Os LNH são neoplasias linfóides com grande variedade na história natural, no quadro patológico, na célula de origem e na resposta ao tratamento. Assim, vários estudos têm tentado identificar os fatores prognósticos dentro de cada subtipo histológico. Entretanto, dentro dos subgrupos de tratamentos estabelecidos para LNH, como o LNH de células B madura (LNH-B), o LL de células T e célula B precursora e o LGCA, o subtipo histológico não tem impacto adverso no prognóstico, exceto para os LDGCB mediastinal primário e, possivelmente, para a variante linfocítica dos LGCA (SEIDMANN et al., 2003; BRUGIERES et al., 1998; SCHMITT et al., 2006). Avaliando o tipo histológico como fator prognóstico dentre os pacientes com LNH-B, não houve diferença estatisticamente significativa na pSLE entre os subtipos histológicos. A pSLE para pacientes com LB foi de 92% e para LDGC de 89% ($p = 0.59$) (PATTE et al., 2001). O tratamento também mostrou ser igualmente eficaz para todos os subtipos histológicos de crianças e adolescentes com LNH - B com possível exceção para LNH de grandes células mediastinal primário, em estudo desenvolvido pelo grupo BFM (WOESSMANN et al., 2005). Entretanto, em estudo realizado na Itália, onde foram avaliados 144 pacientes, aqueles com o subtipo histológico LB ou linfoma de Burkitt-like (LB-like) apresentaram melhor prognóstico que os pacientes com LDGC. Todavia esse achado deve ser analisado com cautela devido ao pequeno número de pacientes com LDGC dessa casuística (PILLON et al., 2004).

Alguns estudos em pacientes com LNH-B têm contribuído para a identificação de alguns fatores de risco, como a carga tumoral, ressecabilidade da massa tumoral, nível sérico de LDH e estadiamento da doença (CAIRO et al., 2002; PATTE et al., 1990, 2001; REITER et al., 1995, 1999; MAGRATH et al., 1996; MEADOWS et al., 1989; PILLON et al., 2004).

Para o grupo mais frequente de LNH em crianças e adolescentes, os linfomas de Burkitt (LB), muitos estudos de fatores prognósticos têm demonstrado a importância da carga tumoral ao diagnóstico no prognóstico. Atualmente, a carga tumoral é considerada como o segundo fator prognóstico mais importante sendo avaliada principalmente através da dosagem sérica de LDH, como já comentado anteriormente.

Outra variável associada ao prognóstico que mais recentemente tem sido pesquisada em pacientes com LB e LLA-L3 é a presença do polimorfismo no gene que determina a síntese do fator de necrose tumoral (TNF) e a linfotóxina alfa (LT- α). Essas citocinas atuam como proeminentes

mediadores da regulação imune e inflamatória e são codificadas por genes localizados no cromossomo 6p21. A presença de polimorfismo genético determina uma maior ou menor síntese das citocinas. Ao contrário dos achados em pacientes com LL, tem sido relatada uma associação significativa entre haplótipos que aumentam a síntese FNT - 308/LT- α + 252 e um pior prognóstico para crianças com LB e LLA-L3. Além disso, os pacientes com maior nível sérico de LDH ao diagnóstico são portadores de haplotipos que determinam maior síntese do FNT, tornando o prognóstico significativamente pior quando comparado com o daqueles pacientes com haplótipos que sintetiza menos FNT. Em análise multivariada incluindo outros fatores de risco para o óbito, como nível sérico de LDH aumentado, comprometimento do SNC, tempo de infusão de MTX e o haplótipo FNT - 308/LT- α + 252, este foi fator prognóstico significativo (risco relativo para o evento para o hiperprodutor comparado com o hipoprodutor foi de 2,34; $p= 0,048$). O polimorfismo do FNT - 308/LT- α + 252 não foi associado com o prognóstico para pacientes com LL, LGCA, ou LDGC (SEIDMANN et al., 2005).

Além desses fatores de risco para um prognóstico desfavorável, tem sido também estudada a não-resposta ao tratamento na pré-fase – já mencionada anteriormente – e a presença de aberrações cromossômicas como aquelas observadas no cromossomo 13q37 e 22 (ONCIU et al., 2006).

A *metilenotetrahidrofolato redutase* (MTHFR) é uma importante enzima no metabolismo do folato e na síntese de DNA. Tem sido também sugerido que a MTHFR atua nas células de crescimento rápido. Polimorfismos na enzima MTHFR têm sido associados com algumas doenças como pré-eclampsia, coronariopatias e na patogênese de neoplasias linfóides. Alguns autores têm observado associação do polimorfismo da MTHFR 677 C→T (troca de base na posição 677 que ocasiona a substituição do aminoácido alanina pela valina) com risco aumentado para LLA e LNH. Entretanto, esse polimorfismo parece não influenciar o prognóstico ou a toxicidade da terapêutica empregada em pacientes pediátricos com LNH (SEIDMANN et al., 2005).

Incluído no tipo histológico dos LNH-B, o tipo LDGC se origina principalmente do centro germinativo. A classificação WHO não faz distinção entre forma adulta e pediátrica, entretanto, em pediatria, esses linfomas se apresentam como um subgrupo biologicamente distinto de linfomas de células B do centro germinativo de adulto e têm um excelente prognóstico, ao contrário da forma que ocorre em adulto. Além disso, ao contrário do que tem sido observado em pacientes adultos, a positividade para CD 10 ou BCL6 não tem sido correlacionado com um melhor prognóstico para pacientes pediátricos.

Para o segundo tipo histológico mais frequente de LNH entre crianças e adolescentes, o LL, alguns estudos de fatores prognósticos têm sido desenvolvidos, entretanto, a maioria desses estudos é referente aos LL - T que são os mais comuns. As características clínicas como sexo, idade, estadió, nível sérico de LDH, e o imunofenótipo não influenciaram no prognóstico em uma série de

105 pacientes com LL - T (REITER et al., 2000). Para pacientes com LL - T avançado, a resposta à indução, idade, raça, gênero, presença de massa mediastinal, nível sérico de LDH, acometimento medular ao diagnóstico, também não se correlacionaram com o prognóstico. Embora os pacientes com idade entre 5 e 9 anos apresentassem tendência a um melhor prognóstico, não houve diferença estatisticamente significativa para as crianças com idade entre 0 e 4 anos ou superior a 10 anos (ABROMOWITCH et al., 2008).

Em crianças com LLA-T, a diminuição de blastos em sangue periférico nos primeiros dias de tratamento é o mais importante fator de bom prognóstico, mas para pacientes com LL - T ainda não há um parâmetro confiável de avaliar a resposta ao tratamento (REITER et al., 1994, 2000; ARICO et al., 1995). A monitorização da doença residual mínima é altamente preditiva de resposta ao tratamento de pacientes com LLA-T (VAN DONGEN et al., 1998). Se esta abordagem é aplicável e preditiva em pacientes com LL-T permanece por ser determinada (REITER et al., 2000). Todavia, mais recentemente, a persistência de doença residual mínima na LLA-T, pela citometria de fluxo durante e/ou ao final da indução tem sido considerado com fator de mau prognóstico (COUSTAN-SMITH et al., 2002).

Em relação a alterações citogenéticas, poucos estudos são encontrados na literatura e em geral com pequena casuística, ao contrário dos estudos para pacientes com LLA. Assim, para pacientes com LL avançado, a translocação envolvendo o cromossomo 14q11.2 são uma das mais frequentes (BURKHARDT et al., 2006). Para os pacientes com LL – T, a presença da deleção do cromossomo 6 q54 é fator de mau prognóstico sendo que pacientes com esta alteração citogenética apresentam uma probabilidade de recaída de 46% (BURKHARDT et al., 2006).

Poucos estudos de fatores prognósticos são encontrados na literatura em relação ao LGCA. Entretanto algumas variáveis têm sido identificadas como fator de risco. Em uma grande série de pacientes com LGCA o acometimento visceral, mediastinal e nível elevado de LDH ($> 800\text{U/L}$) foram associados a um pior prognóstico (BRUGIERES et al., 1998). Em outro estudo, também com um número representativo de pacientes, o acometimento pulmonar ($p = 0,03$), esplenomegalia ($p = 0,04$) e sintomas B ($p = 0,04$) foram associados a um prognóstico desfavorável em análise univariada. Na análise multivariada somente a presença de sintomas B foi considerado como fator de risco de mau prognóstico (SEIDMANN et al., 2001). O envolvimento pulmonar e de pele também foram associados a um aumento na taxa de risco, enquanto que a idade superior a 10 anos foi fator de proteção na análise multivariada de estudo de fatores prognósticos em pacientes com LGCA (BURKHARDT et al., 2005).

Mais recentemente foi desenvolvido estudo em conjunto pelos três maiores centros de referência em tratamento de LNH na Europa, a SFOP, BFM e UKCCSG com uma grande casuística de pacientes com LGCA. Com o objetivo de se identificarem fatores prognósticos para pacientes

com esse subtipo histológico, foram avaliadas 225 crianças entre 1987 e 1997. A mediana de seguimento dos pacientes foi de 9,3 anos, e a SG e a SLE em 5 anos foi de 81% e 69%, respectivamente. A presença de sintomas B, acometimento mediastinal, lesões de pele, acometimento visceral (pulmão, baço ou fígado), estadió avançado pelos critérios do St. Jude e Ann Arbor, e LDH elevada aumentaram o risco de progressão da doença e recaída na análise univariada. Na análise multivariada, três variáveis permaneceram significativas de pior prognóstico, acometimento mediastinal, acometimento visceral e lesões de pele. Para os pacientes que não apresentavam estes fatores de risco a sobrevida livre de progressão foi de 89% e de 61% para aqueles pacientes com pelo menos um fator de risco ($p < 0,001$) (LE DELEY et al., 2008). Pacientes com LGCA em geral apresentaram cariótipo complexo e quase sempre envolvendo a $t(2;5)(p23;q35)$, *ALK/NPM* (LE BEAU et al.1989; ROSENWALD et al., 1999). Tem sido observado que variantes da translocação ALK podem estar associados com diferentes prognósticos (FALINI et al., 1999). Outra alteração citogenética que tem sido identificada em pacientes que apresentam doença progressiva ou recaída é a presença de alterações no cromossomo 1q21 e 10q24, possivelmente envolvendo o gene *MCL1* e *HOX11/TCL3*, respectivamente (LONES et al., 2006). Todavia, o imunofenótipo ALK - positivo não foi considerado como valor prognóstico em estudo desenvolvido pelo grupo BFM (SEIDEMANN et al., 2001).

No presente estudo, os subtipos histológicos mais frequentes foram o LB e o LL-T, representando 51% (51 pacientes) e 33% (13 pacientes), respectivamente da casuística. Os outros dois subtipos histológicos mais frequentes foram o LL – B e LDGC, cada um com 6 pacientes (6,1%). Foram também diagnosticados dois casos de LGCA, ambos de linhagem de célula B. Os outros tipos histológicos identificados foram linfoma cutâneo, linfoma ósseo, LL indeterminado, linfoma hepático (Tabela 19).

Esses achados são semelhantes aos relatados na literatura, uma vez que a grande maioria dos casos de LNH em crianças e adolescentes é do subtipo histológico LB, responsáveis por 40% dos casos, os LL, 30% dos casos, os LDGC, 20% dos casos, seguido pelos LGCA, 10% dos casos (CAIRO et al., 2005).

A pSG para os 79 pacientes avaliados no presente estudo de fatores prognóstico de acordo com o tipo histológico foi de $75,3\% \pm 6,2\%$, 100% , $44,4\% \pm 22,2\%$, 100% , $75,5\% \pm 21,7\%$, $80\% \pm 12,7\%$, $50\% \pm 25\%$, para os pacientes com LB, LL - B, LDGC, LGCA de célula B, linfoma B indeterminado, LL – T e LL indeterminado, respectivamente. As sete crianças com linfoma cutâneo e as três com linfoma ósseo apresentaram uma pSG de $71,4\% \pm 17,1\%$ e $66,7\% \pm 27,2\%$, respectivamente. Devido ao pequeno número de pacientes em cada subtipo histológico eles foram agrupados em dois grupos, LB *versus* não Burkitt, para avaliar o impacto do tipo histológico no prognóstico. A pSG para os pacientes com LB foi de $75,3\% \pm 6,2\%$ e para aqueles do grupo não

Burkitt foi de $71,4\% \pm 8,6\%$ ($p=0,9$), não sendo então significativa para predizer o óbito. Analisando a mesma variável, tipo histológico, os pacientes foram posteriormente divididos em três grupos: LNH-B (LB mais LGCB), LL (LLB e LLT) e os demais. Mais uma vez o tipo histológico não apresentou impacto no prognóstico dos pacientes, sendo que a pSG para os pacientes com LNH-B, LL, e os demais foi de $72,1\% \pm 6,1\%$; $84,6\% \pm 10\%$; $66,2\% \pm 15,4\%$ respectivamente ($p=0,67$). O tamanho da amostra provavelmente não foi suficiente para demonstrar o impacto do tipo histológico na sobrevida dos pacientes com LNH do presente estudo.

7.3.11. Imuno-histoquímica

O diagnóstico citomorfológico das leucemias é bem estabelecido há vários anos. Entretanto, nos linfomas, o diagnóstico citológico usualmente exige a confirmação histopatológica (HARRIS et al., 2000b; BENNET et al., 1976). Em alguns casos, procedimentos cirúrgicos e invasivos são necessários para obter um material adequado e um diagnóstico confiável. Algumas intervenções cirúrgicas podem atrasar o início do tratamento por não serem possíveis em pacientes graves ou devido aos riscos perioperatórios.

Esse diagnóstico e a classificação dos linfomas anteriormente baseada na morfologia, passaram pela caracterização imuno-histoquímica até chegar à classificação atual da WHO (SWERDLOW et al., 2008).

Atualmente, o estudo morfológico dos cortes histológicos ainda é a base do tratamento dos linfomas, sendo a imuno-histoquímica a técnica auxiliar mais utilizada. A imuno-histoquímica é utilizada tanto para diferenciar um processo neoplásico de um reacional, quanto para classificar os linfomas (HSI et al., 2001). Além disso, crianças com neoplasias linfóides podem ser adequadamente caracterizadas através da combinação da citomorfologia, imunofenotipagem, genética e apresentação clínica (HARRIS et al., 2000b; BENNET et al., 1976). Na presente casuística o diagnóstico foi baseado nos dados clínicos, morfológicos e na análise fenotípica, seja pela imuno-histoquímica ou pela imunofenotipagem através da citometria de fluxo.

A imuno-histoquímica é realizada a partir de cortes de tecidos fixados em parafina. Utilizam-se anticorpos específicos que reconhecerão antígenos expressos na célula tumoral. A escolha dos antígenos a serem usados na imuno-histoquímica, baseia-se inicialmente na citomorfologia do corte histológico corado pela hematoxilina-eosina e nos dados clínicos.

A imuno-histoquímica foi refeita nas 30 amostras recuperada nos arquivos do Departamento de Anatomia Patológica. As 46 imuno-histoquímicas restantes já possuíam o painel adequado para a classificação ou foram utilizados os resultados do estudo anterior (ALVIM, 1994). Nesta última

situação, isso foi necessário devido à impossibilidade de localizar os blocos contendo o espécime para o diagnóstico.

Este estudo analisou inicialmente os cortes histológicos corados pela hematoxilina-eosina. A partir dessa primeira análise, foi feito um painel de anticorpos baseado no diagnóstico morfológico. Neste estudo reclassificou-se retrospectivamente um caso para linfoma de Hodgkin, baseado na morfologia e confirmado pela positividade do CD30. De forma similar, o *Non-Hodgkin's Lymphoma Classification Project* (1997) observou que 1,8% dos casos diagnosticados como LNH não eram, realmente, LNH.

A interpretação da imuno-histoquímica necessita que a análise seja feita por um profissional experiente. Não é recomendado que o diagnóstico seja feito somente com base em um único anticorpo, mas que haja integração entre a positividade e a negatividade de um painel de anticorpos (PERKINS et al., 2007). Cada tipo de LNH tem antígenos que podem ser mais ou menos específicos para ele (SWERDLOW et al., 2008). O diagnóstico diferencial é baseado nos achados clínicos e morfológicos que orientarão a escolha dos anticorpos a serem testados.

Um painel simples de anticorpos foi utilizado na República Tcheca (KAVAN et al., 1999). O diagnóstico foi feito através da morfologia citológica, a presença da imunoglobulina de superfície (sIg) para identificar o linfoma de Burkitt, sIg, CD 19 e CD20 positivos para os outros subtipos B e Ki-1 para o linfoma anaplásico de grandes células. Com o desenvolvimento de técnicas mais apuradas e maior disponibilidade de anticorpos, os painéis para imuno-histoquímica se tornaram mais direcionados para cada subtipo. O protocolo francês LMB89 definiu a linhagem de célula B madura pela reatividade ao CD10, CD19, CD20, CD22, e CD24 (PATTE et al., 2001). Para identificação dos linfomas linfoblásticos o *Children's Oncology Group* utilizou CD 79a, CD20, CD1a, CD3, CD5, CD 45 Ro e CD43 (ABROMOWITCH et al., 2008)

No presente estudo foram utilizados os marcadores TdT, CD20, CD79a, CD45Ro, CD 10, CD30 e Ki67. Um painel de anticorpos semelhante ao deste estudo foi realizado com CD20, CD79a, CD3, CD45Ro, CD43, CD68, CD15 e CD30 e ALK para diagnóstico de linfoma de grandes células anaplásicas (LE DELAY et al., 2008). O CD 43 é encontrado em neoplasias de célula T (LLA e LNH), o CD68 nos linfomas histiocíticos e o CD15 auxilia o diagnóstico de linfoma de Hodgkin.

Dentre os 98 pacientes da presente casuística, 72 (73,5%) eram do fenótipo B, 18 (18,4%) do fenótipo T e oito (8,2%) indeterminado. A indisponibilidade regular dos marcadores imuno-histoquímicos em nosso meio dificulta a classificação imunofenotípica dos LNH. Esses valores foram muito semelhantes a outro estudo brasileiro onde se observou que 75,7% dos pacientes eram da linhagem B, 18,2% de linhagem T e 6,1% tinham histologia anaplásica (PEDROSA et al., 2007). A maior frequência do LNH de linhagem B é evidenciada pela grande disponibilidade de estudos

com esse subtipo, muitos deles com grande número de pacientes (WOESSMANN et al., 2005; PATTE et al., 2001, 2007; AMYLON et al., 1999; REITER et al., 1999; BOWMAN et al., 1996)

Na presente casuística o painel mínimo incluiu anticorpos para definição de linfoma de linhagem B e T, linfoma linfoblástico, linfoma de Burkitt linfoma de grandes células devido à maior frequência desses tipos na faixa etária estudada (CAIRO et al., 2005). O alto custo dos anticorpos utilizados na imuno-histoquímica também foi um fator de adequação do painel fenotípico mínimo.

A realização de um painel fenotípico mínimo neste estudo contribuiu para um diagnóstico mais preciso do tipo de LNH. Isso foi evidenciado pelos oito diagnósticos que mudaram após a análise da imuno-histoquímica, mesmo que parcial. Além da mudança do diagnóstico, a imuno-histoquímica também proporcionou o aperfeiçoamento do mesmo. Esse exame possibilitou a classificação da maioria dos pacientes desta casuística.

Como era de se esperar, a imuno-histoquímica completa possibilitou a mudança de diagnóstico em mais crianças do que o exame parcial (seis e dois casos, respectivamente). O mesmo ocorreu quando houve o aperfeiçoamento do diagnóstico (oito casos com exame completo e quatro com exame parcial).

É interessante observar, também, que apenas a análise morfológica possibilitou o diagnóstico em 19 (19,4%) dos casos nos quais a imuno-histoquímica não alterou a classificação. Todos esses casos eram de linfoma de Burkitt, mostrando que as características típicas desse linfoma auxiliam muito o diagnóstico.

A imunofenotipagem pode ser feita em suspensão de células “frescas” utilizando a citometria de fluxo. O painel de anticorpos usados também se baseia na suspeita diagnóstica. A citometria de fluxo é útil no diagnóstico preliminar de LNH do tipo Burkitt e linfoblástico (MANN et al., 2006).

Nesta casuística foi feita a imunofenotipagem de nove pacientes: três com espécime do líquido ascítico (linfoma de Burkitt) e seis do líquido pleural (dois linfoma de Burkitt e dois linfoma linfoblástico T, dois linfoma linfoblástico sem definição, se B ou T).

7.3.12. Acometimento do Sistema Nervoso Central

O acometimento do sistema nervoso central ao diagnóstico é classicamente conhecido como fator de mau prognóstico para pacientes com LNH. Vários trabalhos na literatura com pacientes com LNH do tipo LB têm confirmado este achado (PATTE et al., 2001; REITER et al., 1999, BOWMAN et al., 1996, CAIRO et al., 2007). É considerado como tendo envolvimento do SNC o paciente que apresenta blastos no líquido, independente do número de células, paralisia de nervo craniano não-relacionado a tumor facial, sinais clínicos de compressão medular ou massa intracraniana (PATTE et al., 2001). Entretanto, pequenas diferenças no conceito de comprometimento no SNC são encontradas na literatura. Assim, tem sido também considerado como doença do SNC a presença de pelo menos um dos seguintes dados: células do linfoma no LCR, infiltrado craniano detectado pela tomografia ou ressonância magnética, ou paralisia de nervo craniano que não é causada por massa extradural (WOESSMANN et al., 2005). Para pacientes com LL, é necessária a presença de mais de 5 células / μL no LCR. A presença de massa epidural isolada não é considerada como doença do SNC (SALZBURG et al., 2007).

O primeiro estudo da SFOP, o LMB81 (1981-1984), com um regime de quimioterapia intensiva de 9 drogas durante um ano, avaliou 114 pacientes com LB avançado e LLA- L_3 . O acometimento do SNC foi identificado como fator de mau prognóstico, sendo que a pSLE foi de 75% e $19\% \pm 16\%$, para os pacientes sem e com envolvimento do SNC, respectivamente (PATTE et al., 1986). Nos estudos subsequentes da SFOP, e posteriormente associado ao CCG e a UKCCSG, a doença do SNC se confirmou com fator de mau prognóstico (CAIRO et al., 2007).

Mais recentemente foi demonstrado que a prevalência, o quadro clínico e o impacto do comprometimento do SNC no prognóstico de pacientes com LNH diferem entre os vários subtipos histológicos. No período entre 1986 a 2002 foram acompanhadas 1381 crianças e adolescentes com LNH e o acometimento do SNC foi diagnosticado em 5,9% dos pacientes, sendo mais frequente entre os pacientes com doença avançada. A prevalência da doença do SNC foi maior entre os pacientes com LB/LLA-B, seguido pelo LL-B, LL-T, LGCA, e LDGC; nenhum paciente com LGCB mediastinal primário apresentou doença do SNC ($p < 0,001$). O prognóstico para os pacientes com acometimento do SNC foi inferior ao do grupo de pacientes sem acometimento do SNC, com uma pSLE de $64\% \pm 5\%$ e $86\% \pm 1\%$, respectivamente ($p < 0,001$). Entretanto, o acometimento do SNC não foi associado a um prognóstico desfavorável para os pacientes com LL-T e doença avançada. Diversamente, os pacientes com LB/LLA-B com comprometimento do SNC tiveram um pior prognóstico que os pacientes com LB/LLA- L_3 de estadió IV, mas sem comprometimento do SNC ($60\% \pm 5\%$ versus $81\% \pm 3\%$; $p < 0,001$). Na análise multivariada, onde foram também

avaliados nível sérico de LDH, acometimento medular e doença do SNC, esta variável foi a mais fortemente relacionada com a recaída em pacientes com LB/ LLA-L3 e doença avançada. Dentre os outros fatores de risco para doença do SNC, como a localização tumoral, foi observada maior probabilidade de doença do SNC quando o tumor era epidural ou ósseo, quando havia acometimento da medula óssea, e quando a localização primária da era massa abdominal ou mediastinal. Ao contrário, não houve associação significativa para doença do SNC entre os pacientes com tumor localizado na região da cabeça e pescoço. Entretanto, essas associações diferem de acordo com o subtipo de LNH. A associação entre envolvimento medular e do SNC ocorreu nos subgrupos LL-T, LB/ LLA-B, e LGCA, enquanto que a presença de lesões ósseas e manifestação epidural foram relacionadas com doença do SNC para LB e LLA-B. Outras variáveis como idade, sexo e imunodeficiência também não foram significativas para predizer o risco de comprometimento do SNC. As características clínicas da doença do SNC podem influenciar na resposta terapêutica. Pacientes que apresentam isoladamente paralisia de nervo craniano têm menor chance de recaída em relação aos pacientes com blastos no LCR e/ou massa intracraniana, embora a diferença não seja estatisticamente significativa. Entretanto, pacientes com massa intracraniana sem blastos no LCR não têm melhor prognóstico que pacientes com doença meníngea. (SALZBURG et al., 2007).

No presente estudo apenas quatro pacientes apresentaram comprometimento do SNC (pacientes de no. 32, 43, 47 e 93). O primeiro paciente (no. 32) apresentava massa no parênquima cerebral, sem blastos no LCR. Foi submetido à quimioterapia e radioterapia e está em remissão clínica após 11 anos do término do tratamento. O segundo paciente (no. 43) apresentava blastos no líquido, recebeu quimioterapia sistêmica por um ano e a seguir abandonou o tratamento. Foi considerado como perda de seguimento uma vez que não comparece ao serviço há mais de 5 anos e não foi possível contato por telefone ou telegrama. O paciente de número 47, o terceiro, manifestava ao exame físico exoftalmia à esquerda e ptose palpebral, sendo então submetido à tomografia de crânio e órbita que evidenciou infiltração retro-orbitária e faleceu após três meses após o diagnóstico. O quarto paciente, o de número 93, apresentava massa abdominal e infiltração de corpo caloso. Foi submetido à quimioterapia e encontra-se em remissão clínica. Quanto ao gênero, três pacientes eram do sexo masculino e um era do sexo feminino. Em relação ao tipo histológico, dois pacientes apresentavam LB, um LL-B e um linfoma de células B. Devido ao número reduzido de casos, a doença do SNC ao diagnóstico não foi avaliada como fator prognóstico neste estudo.

Atualmente, para crianças e adolescentes com LNH e doença do SNC o prognóstico tem melhorado muito. No grupo BFM os pacientes com LL e doença do SNC são tratados com quimioterapia baseada no tratamento de LLA e associada à radioterapia craniana. Para os LNH - B

os protocolos LMB e do BFM têm mostrado bons resultados com a introdução do metotrexate e da citarabina em altas doses, associada à quimioterapia intratecal, sem radioterapia craniana. A pSLE em 4 anos para os pacientes com LNH-B foi de 77% com o protocolo LMB-89 e de 69% $\pm$ 7% com o BFM-95 (REITER et al., 1994; WOESSMANN et al., 2005; PATTE et al., 2001, 1986; REITER et al., 1992). Os dois protocolos apresentam pequenas diferenças, como a dose de MTX que é de 8 g/m², nos protocolos LMB e, 5g/ m² no grupo BFM com tempo de infusão mais longo e, em ambos, com omissão da radioterapia.

Para os LNH do tipo LGCA, além da quimioterapia sistêmica, a radioterapia craniana também é preconizada (WOESSMANN et al., 2005). Entretanto, os pacientes com LNH do subgrupo de LGCB e LGCB mediastinal primário raramente têm doença do SNC ou recaída para o SNC. Assim, com exceção dos poucos casos de LNH em cabeça e pescoço sem doença do SNC, não está claro se pacientes com algum destes subtipos de LNH sem doença do SNC necessitam ou não de terapia intratecal profilática (SALZBURG et al., 2007).

7.3.13. Protocolo de tratamento

O tipo de tratamento empregado é considerado como o fator prognóstico mais importante para a sobrevida de pacientes com neoplasias (MAGRATH et al., 2007). Nesse contexto, a classificação de risco do paciente é fundamental para determinar qual o tratamento mais adequado ao paciente, individualmente. Entretanto, para estratificar os pacientes dentro de diferentes grupos de risco é necessário identificar os fatores clínicos ou biológicos que possam ter impacto no prognóstico. Assim, a determinação de parâmetros que predizem a chance de alcançar uma remissão clínica completa com o tratamento atual é um dos principais objetivos dos maiores centros de tratamento para pacientes com LNH (REITER, 2007). Entretanto, com os recursos disponíveis atualmente, não é possível identificar quais os pacientes que não responderão ao tratamento proposto e que se beneficiariam com um esquema terapêutico mais específico.

O tratamento para pacientes com LNH evoluiu muito nos últimos anos tendo implicações diretas no prognóstico. A princípio o tratamento era o mesmo independente do tipo histológico, baseado nos protocolos de tratamento de LLA. Posteriormente, o estudo considerado como clássico para a estratificação do tratamento em modalidades de acordo com os subgrupos biológicos, foi desenvolvido pelo CCG onde os pacientes foram randomizados para dois protocolos de tratamento. Foram então comparados o LSA₂-L₂ (ciclofosfamida, vincristina, metotrexate, daunorrubicina, prednisona, citarabina, tioguanina, asparaginase, carmustina, hidroxiuréia) com COMP (ciclofosfamida, vincristina, metotrexate). O estudo revelou três achados principais: (1) diferentes regimes de quimioterapia determinam resposta diferente entre os diversos subtipos de LNH; (2)

diferenças na eficácia do tratamento são vistas principalmente em estádios avançados da doença; e (3) na doença avançada, as diferenças na resposta ao tratamento foram mais pronunciadas em pacientes com LL, isto é, pacientes recebendo o protocolo LSA₂-L₂ tinham menos recaída. Por outro lado, pacientes com LB e recebendo COMP evoluíram melhor. A SLE não foi significativamente diferente entre os dois regimes de tratamento nos pacientes com linfoma de grandes células (Anderson et al., 1993; REITER, 2007).

Atualmente os esquemas terapêuticos de LNH em crianças e adolescentes são diferenciados para os três principais subgrupos histológicos: LNH - B, linfoma linfoblástico (LL) de célula B ou célula T precursora, e LNH de grandes células anaplásico (ALCL). Para o primeiro grupo a quimioterapia com ciclos curtos, intensivos e repetidos em pequeno intervalo tem-se mostrado eficaz para pacientes com LB, LLA-L3 e com LDGC (PATTE et al., 2001; REITER et al., 1999; BOWMAN et al., 1996; CAIRO et al., 2002). Está também estabelecido que pacientes com doença localizada não necessitam de tratamento intensivo como aqueles com doença avançada (PATTE et al., 2001).

Os protocolos terapêuticos empregados para LLA, os quais são baseados no princípio de exposição contínua a drogas citostáticas por um longo período de tempo, são considerados como eficazes para tratamento de crianças com LL - B ou LL-T (ANDERSON et al., 1993; REITER et al., 2000; TUBERGEN et al., 1995; BELGAUMI et al., 2005). Tem sido demonstrado que pacientes com LL de célula B não devem ser tratados com protocolos baseados em *short pulse* de quimioterapia intensiva como aqueles administrados aos pacientes com LNH- B (BELGAUMI et al., 2005). Em relação aos LL avançado o tratamento ideal ainda apresenta algumas controvérsias. Embora existam muitas semelhanças entre LLA-T e LL-T, estudos recentes têm identificado uma significativa heterogeneidade biológica entre os dois grupos histológicos (CAIRO et al., 2005; RAETZ et al., 2006). Pacientes com mais de 25% de linfoblastos na medula óssea são diagnosticados como LLA e tratados como tal. Entretanto, ainda não está determinado se pacientes com LL avançado devam receber este tipo de tratamento semelhante ao de LLA-T com uma manutenção prolongada de 2 anos ou, devido as diferenças biológicas, tratados de forma diferente com protocolos semelhantes aos de LNH-B e/ou LGCA com indução e consolidação mais agressiva e manutenção mais curta (ABROMOWITCH et al., 2008).

Os protocolos BFM para LL, os quais são baseados nos protocolos de LLA, têm apresentado os melhores resultados, com uma pSLE em 5 anos $82 \pm 3\%$ (REITER et al, 2000; BURKHARDT et al, 2006a). Resultados semelhantes têm sido obtidos pela *European Organisation for Research and Treatment of Cancer* (EORTC), utilizando esses mesmos protocolos: a SLE em 6 anos foi de 79% e 81% para pacientes de estadio III e IV, respectivamente (UYTTEBROECK et al., 2008).

Mais recentemente o *Children's Oncology Group* (COG) desenvolveu um estudo piloto com o objetivo de avaliar se pacientes com LL avançado submetidos a um protocolo de 12 meses de duração, com um regime de polioquimioterapia intensiva na indução e consolidação, com manutenção reduzida (42 semanas), apresentariam boa resposta. Os resultados foram considerados bons com a pSLE em 5 anos e SG de $78\% \pm 4$, 5% e $85\% \pm 3$, 9% , respectivamente. Entretanto, apesar destes resultados terem sido semelhantes aos obtidos com os clássicos esquemas terapêuticos prolongados baseados no tratamento de LLA, ainda não está definido se tratamentos intensivos e de curta duração, como o deste estudo piloto, são adequados para todos os pacientes com LL avançado (ABROMOWITCH et al., 2008).

Embora crianças com LGCA apresentassem resultados semelhantes com qualquer um dos tipos tratamentos acima citados, isto é, aquele empregado para LNH- B e o empregado para LL, esse subtipo histológico tem emergido como um grupo à parte, necessitando de um tratamento mais específico (WILLIAMS et al., 2002, SEIDMANN et al., 2001; ROSOLEN et al., 2005; BRUGIERES et al., 1998). Desse modo, alguns centros de tratamento têm preconizado quimioterapia mais prolongada baseada no protocolo LSA₂-L₂, enquanto outros autores têm demonstrado que o tratamento com *short-pulse* é eficaz para pacientes com LGCA (SEIDMANN et al., 2001). A pSLE em 5 anos para 89 pacientes que receberam protocolo BFM-90, baseado em quimioterapia semelhante à empregada nos pacientes com LNH – B, foi de $76\% \pm 5\%$, confirmando a eficácia de poliquimioterapia intensiva em *short-pulse* para pacientes com LGCA (SEIDMANN et al., 2001).

Para subtipos mais raros de LNH em crianças, como o linfoma de célula T periférica /célula *natural killer*, linfoma mediastinal (tímico) primário de grandes células B e o linfoma folicular primário, tratamentos mais adequados ainda não foram estabelecidos (REITER, 2007a).

No serviço de Hematologia Pediátrica do HC-UFMG sempre houve uma preocupação em acompanhar os avanços terapêuticos obtidos nos países desenvolvidos. Assim, no período compreendido entre o ano de 1981 e o ano de 1987 o protocolo de tratamento adotado era uma modificação do LSA₂L₂ para todos os pacientes, independente do tipo histológico. Esse protocolo era até então a base de tratamento em todos os centros médicos, uma vez que não era considerada a importância de se oferecer um tratamento diferenciado para cada tipo histológico de LNH. A partir de 1987, o serviço passou adotar, com algumas modificações, os protocolos do Grupo Cooperativo Alemão BFM de acordo com o tipo histológico, indiferenciado ou linfoblástico, este baseado nos protocolos de tratamento de LLA.

Dessa maneira, para os LL os protocolos de tratamento adotados eram os mesmos empregados para o tratamento de LLA. Assim, foram utilizados os protocolos: Grupo Brasileiro de Tratamento para Leucemias na Infância-93 (GBTLI-93) e, a partir de 1999, o protocolo do Grupo

Brasileiro de Tratamento para Leucemias na Infância - 99 (GBTLI-99), que vem sendo mantido até os dias de hoje.

Para o grupo de LNH - B o protocolo BFM-83 foi mantido até outubro de 2007. Entretanto, havia uma grande preocupação com o longo tempo de tratamento deste esquema terapêutico. Em outros centros de referência de tratamento de pacientes com LNH, uma quimioterapia de curta duração, sem manutenção, já estava sendo preconizada. O serviço de Hematologia passou então a adotar o último protocolo do grupo BFM, o BFM-95 a partir de outubro de 2007, que se baseia em *short pulse* intensivo de quimioterapia, sem manutenção, com os pacientes alocados em grupos de risco específico baseado no estadió e na carga tumoral, esta avaliada pela dosagem sérica de LDH.

O protocolo mais empregado no presente estudo foi o BFM indiferenciado (37,8% dos casos), seguido pelo LSA2L2 (20,4%) e o GBTLI-99 (17,3%) (vide Tabela 21). Esse quadro provavelmente reflete as características da população estudada, uma vez que o subtipo histológico mais frequente foi o LB (51 pacientes), seguido pelo LL-T (13 pacientes). Como a casuística é relativamente pequena e o número de protocolos relativamente grande, não foi possível avaliar o impacto do tipo de tratamento empregado no prognóstico dos pacientes avaliados.

7.3.14. Período de entrada no estudo

O primeiro estudo realizado pelo serviço de Hematologia do HC-UFMG para avaliar fatores prognósticos em pacientes com LNH e verificar se o estado nutricional exercia influência na sobrevida foi desenvolvido no período de 1981 a 1993. Trata-se de um estudo retrospectivo de revisão de prontuários, onde foram avaliadas 43 crianças com uma mediana de seguimento de 4,7 anos (0,1-12,9 anos). A mediana de idade foi de 5,3 anos, e o tipo histológico mais frequente foi linfoma linfoblástico difuso indiferenciado pela classificação de Rappaport. A probabilidade de sobrevida aos cinco anos e 10 anos foi de $69,0\% \pm 7,0\%$. As variáveis desfavoráveis foram complicações metabólicas, uso do protocolo LSA₂L₂, irressecabilidade tumoral, idade inferior a 2 anos e estadió avançado (ALVIM et al., 1994).

No presente estudo, desenvolvido na mesma instituição, foram incluídos, além dos pacientes admitidos no estudo anterior, novos pacientes diagnosticados e tratados no serviço de Hematologia até 2006, e acompanhados até março de 2008. Assim, foram seguidos 98 pacientes com uma mediana de idade 5,8 anos (0,7 a 15,7 anos). A predominância do gênero masculino nesta casuística (relação M/F igual a 2,3) foi idêntica ao estudo anterior realizado por ALVIM e col. (ALVIN et al., 1996). A probabilidade de sobrevida para 95 crianças (três foram excluídas pelos critérios de inclusão) em 5 e 10 anos foi de $73\% \pm 4,6\%$. As variáveis associadas ao evento adverso estudado, o

óbito, foram o nível sérico do ácido úrico, a dosagem sérica da uréia, o estadiamento localizado ou avançado e a ressecabilidade da massa tumoral.

Comparando os dois trabalhos, revendo toda a casuística do primeiro estudo, além dos novos pacientes que foram admitidos posteriormente, tivemos a oportunidade de rever toda a história dos LNH, desde as classificações histológicas que eram empregadas passando pelas mudanças no tratamento. Os dois estudos apresentam em comum a metodologia, os critérios de inclusão, o sistema de estadiamento empregado e a profilaxia para o SNC. As mediadas de suporte ao paciente sofreram algumas alterações ao longo dos anos, como o esquema de antibioticoterapia para o paciente neutropênico febril. Outras diferenças são apontadas. No primeiro estudo o diagnóstico de LNH era baseado exclusivamente no estudo morfológico do espécime tumoral. O serviço de Anatomia Patológica da Faculdade de Medicina da UFMG também vivenciou toda a dificuldade dos grandes centros de diagnóstico de LNH, devido à falta de uniformidade na classificação histológica. Assim, a princípio, o serviço utilizou a classificação histológica Kiel, depois adotou a de Rappaport e, a partir de 1994, passou a adotar a classificação WHO. A imuno-histoquímica também passou a ser empregada como método complementar do diagnóstico no serviço de Hematologia nesta mesma época. A princípio os marcadores utilizados eram em número reduzido permitindo diferenciar os linfomas em dois grupos: linfomas de células B e T. Mais tarde, os marcadores imunológicos empregados foram aumentados, mas a imuno-histoquímica ainda era considerada como parcial, nem sempre permitindo identificar os subgrupos histológicos dos LNH - B. Nos últimos anos, houve uma ampliação no número de marcadores utilizados para melhor definição histológica e a imuno-histoquímica passou a ser considerada como completa. Isto contribuiu muito para o aprimoramento do diagnóstico e, conseqüentemente, oferecer um tratamento mais adequado, o que sem dúvida aumenta a chance de cura do paciente.

Neste segundo trabalho foi possível resgatar alguns cortes histológicos conservados em parafina para fazer ou completar o estudo imunohistoquímico. Dessa maneira, no primeiro estudo o diagnóstico era presuntivo, baseado no quadro clínico e morfológico. No presente estudo o diagnóstico de certeza foi feito em 64 crianças (65,3%) e foi presuntivo em 34 (34,7%). Com a imuno-histoquímica houve mudança no diagnóstico em oito crianças, foi aperfeiçoado em 12, não mudou em 19 e manteve-se indeterminado em 37. Entretanto, não houve diferença significativa na pSG entre os pacientes com diagnóstico presuntivo e de certeza, que foram de $79,3\% \pm 7,6\%$ e de $70,6\% \pm 6,6\%$ ($p = 0,23$), respectivamente. Outro avanço importante foi permitir que os resultados aqui obtidos pudessem ser comparados com os resultados dos grandes grupos internacionais, uma vez que a classificação histológica e os marcadores imunológicos empregados são os mesmos.

A classificação de risco dos pacientes foi baseada nos critérios do St. Jude (MURPHY et al., 1986) nos dois estudos. Esta classificação também é utilizada pelos principais grupos de estudo de

LNH em crianças e adolescentes como o SFOP, BFM, POG, e CCG. O grupo BFM utiliza além desses critérios a dosagem sérica de LDH para alocar os pacientes em grupos específicos de tratamento e presença ou não de doença do SNC. A dosagem sérica desta enzima começou a ser disponível no HC-UFMG a partir de 1987. Entretanto, nem no primeiro estudo nem no segundo foi possível avaliar o impacto deste marcador de carga tumoral no prognóstico dos nossos pacientes, uma vez que em poucos casos pudemos resgatá-lo nos registros médicos.

A grande contribuição desses dois estudos foi de conhecer melhor os pacientes acompanhados no Serviço de Hematologia do HC-UFMG, suas características clínicas, a história da doença em nosso meio, além de identificar os fatores prognósticos para a sobrevida livre de evento.

Muito ainda tem que ser aprimorado, como a padronização na avaliação da resposta terapêutica, incluindo não só o exame clínico do paciente, estudo morfológico da medula óssea e o eventual comprometimento do SNC, mas também o emprego de exames de imagens como já vêm sendo adotado nos grandes centros de referência. Além disso, a utilização mais acentuada da citogenética e da biologia molecular é um dos grandes desafios. Apesar de toda experiência já acumulada com esses estudos na abordagem de pacientes com LNH, muito ainda tem que ser aprimorado com o objetivo maior que é melhorar a qualidade de vida dessas crianças e adolescentes.

7.4. PERSPECTIVAS DE INVESTIGAÇÃO FUTURA

Os pacientes com linfoma não-Hodgkin tendem a ter uma sobrevida crescente e, conseqüentemente, novas demandas irão surgir nos próximos anos. Antes diagnosticado através da morfologia, atualmente baseia-se na caracterização imunológica. Além disso, todo o tratamento baseia-se no subtipo histológico do LNH. Contudo, em nosso país ainda há escassez de recursos para um diagnóstico mais preciso. Felizmente o esforço dos centros de referência tem contribuído para o avanço no manejo da doença e, conseqüentemente, para melhora na sobrevida.

O nosso estudo baseia-se em um dos centros de referência para tratamento do LNH. Apesar das dificuldades de se obterem os exames necessários para o melhor seguimento dos pacientes, a melhora da sobrevida ao longo dos anos foi nítida.

No presente estudo os fatores de prognóstico foram avaliados. Acreditamos que nossas observações têm respaldo em várias publicações na literatura nas últimas décadas. Destaca-se também que os fatores avaliados são utilizados na prática clínica diária, o que favorece a sua aplicação. Entretanto os resultados deste estudo devem ser validados por novas análises em outras séries de portadores de LNH. Para tanto as linhas de investigação futura propostas a partir deste trabalho são:

- a) Validar em estudo longitudinal prospectivo os fatores prognósticos obtidos no presente estudo, procurando aprimorar a base de dados utilizada através da informatização do banco de dados e da incorporação de novos parâmetros como, por exemplo, a biologia molecular.
- b) Estudar mais detalhadamente a correlação da dosagem do ácido úrico com o prognóstico dos pacientes.
- c) Abordar a importância da citogenética e da presença da doença residual mínima para o diagnóstico, tratamento e prognóstico dos pacientes com LNH, corroborando para uma melhor qualidade de vida dos nossos pacientes, que é o objetivo maior desse estudo.
- d) Estudar a sistematização da rotina da imuno-histoquímica, sua relação com a qualidade do material e sua influência no diagnóstico e prognóstico do LNH.

8. CONCLUSÕES

As coisas antigas já passaram;
eis que se fizeram novas.
(Segunda carta de Paulo aos Coríntios 5:17b)”

8. CONCLUSÕES

- a) Os pacientes foram acompanhados por uma mediana de 6,1 anos. A probabilidade estimada de sobrevida global dos pacientes após cinco anos de seguimento foi de $73\% \pm 4,6\%$. Após cinco anos de seguimento, a probabilidade estimada de sobrevida livre de eventos foi de $72\% \pm 4,7\%$.
- b) A probabilidade de sobrevida global em 95 crianças com linfoma não-Hodgkin foi maior nesta casuística em relação ao estudo anterior feito nesse mesmo serviço.
- c) A sobrevida maior no presente estudo deve-se principalmente à melhoria no tratamento de suporte.
- d) Os resultados obtidos nesta casuística são inferiores aos conseguidos em países desenvolvidos com a utilização de protocolos terapêuticos semelhantes, e podem ser atribuídos ao maior número de óbitos na indução, a maioria ocorrida na fase inicial da quimioterapia, e ao tempo longo de observação.
- e) Na análise univariada da sobrevida no linfoma não-Hodgkin, foram significativamente associadas a um maior risco de ocorrência de óbito as seguintes variáveis: dosagem de ácido úrico e de ureia ao diagnóstico, o estadiamento e o método para obtenção do espécime histológico.
- f) Apesar da importância do gênero, idade, estado nutricional, tipo histológico, dosagem sérica de LDH, tratamento empregado e resposta ao tratamento serem relacionados ao óbito na literatura mundial, neste estudo não foi observada relação significativa entre essas variáveis e a sobrevida.
- g) O aperfeiçoamento do diagnóstico com a imuno-histoquímica completa não se associou significativamente com uma melhor sobrevida na análise univariada.

9. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

“Para aprender a sabedoria e o ensino;
para entender as palavras de inteligência.
(Provérbio de Salomão 1:2)”

9. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

Abromowitch M, Sposto R, Perkins S, Zwick D, Siegel S, Finlay J et al. Shortened intensified multi-agent chemotherapy and non-cross resistant maintenance therapy for advanced lymphoblastic lymphoma in children and adolescents: report from the Children's Oncology Group. *Br J Haematol* 2008; 143:261-7.

A clinical evaluation of the international lymphoma study group classification of non-Hodgkin's lymphoma. The Non-Hodgkin's Lymphoma Pathologic Classification Project. *Blood* 1997; 89:3909-18.

Acquatella G, Insauste CL, Garcia R, Gómez R, Hernández M, Carneiro et al. Outcome of children with B cell lymphoma in Venezuela with the LMB-89 protocol. *Pediatr Blood Cancer* 2004; 43:580-6.

Aisenberg AC, Bloch KJ. Immunoglobulins on the surface of neoplastic lymphocytes. *N England J Med* 1972; 287: 272-6.

Aisenberg AC. Historical review of lymphomas. *Br J Haematol* 2000; 109:466-76.

Alvim, RC. Evolução dos linfomas não-Hodgkin na criança – análise do estado nutricional e de outros fatores prognósticos [dissertação]. Belo Horizonte (MG): Universidade Federal de Minas Gerais; 1994.

Alvim RC, Mesquita CJ, Cerqueira TA, Viana MB. Evolução dos linfomas não-Hodgkin na criança: análise do estado nutricional e de outros fatores prognósticos. *J Pediatr* 1996; 72:400-10.

Amylon MD, Shuster J, Pullen J, Berard C, Link MP, Wharan M et al. Intensive high-dose asparaginase consolidation improves survival for pediatric patients with T cell acute lymphoblastic leukemia and advanced stage lymphoblastic lymphoma: a Pediatric Oncology Group Study. *Leukemia* 1999; 13:335-42.

Anderson JR, Wilson JF, Jenkin RDT, Meadows AT, Kersey J, Chilcote RR, et al. The results of a randomized therapeutic trial comparing a 4-drug regimen (COMP) with a 10-drug regimen (LSA2L2). *N England J Med* 1983; 308:559-65.

Anderson JR, Jenkin RDT, Wilson JF, Kjeldsberg CR, Sposto R, Chilcote RR et al. Long-term follow-up of patients treated with COMP or LSA2L2 therapy for childhood non-Hodgkin's lymphoma: a report of CCG-551 for the Children's Cancer Group. *J Clin Oncol* 1993; 11:1024-32.

Appelbaum FR. Hematopoietic cell transplantation for non-Hodgkin lymphoma: yesterday, today and tomorrow. *J Clin Oncol* 2008; 26:2927-9.

Aricò M, Basso G, Mandelli F, Rizzari C, Colella R, Barisone E et al. Good steroid response in vivo predicts a favorable outcome in children with T-cell acute lymphoblastic leukemia. The Associazione Italiana Ematologia Oncologia Pediatrica (AIEOP). *Cancer* 1995; 75:1684-93.

Asselin BL, Shuster J, Amylon M, Halperin E, Hutchison R, Lipshultz S. Improved event-free survival (EFS) with high dose methotrexate (HDM) in T-cell lymphoblastic leukemia (T-ALL) and advanced lymphoblastic lymphoma (T-NHL): a Pediatric Oncology Group (POG) Study. Abstracts of the Proc Am Soc Clin Oncol Annual Meeting; 2001; 20:367.

Attarbaschi A, Mann G, Dworzak M, Trebo M, Muhlegger N, Reiter A et al. The role of surgery in the treatment of pediatric B-cell non-Hodgkin's lymphoma. *J Pediatric Surg* 2002; 37:1470-5.

Atra A, Imeson JD, Hobson R, Gerrard M, Hann IM, Eden OB et al. Improved outcome in children with advanced stage B-cell non-Hodgkin's lymphoma (B-NHL): results of the United Kingdom Children Cancer Study Group (UKCCSG) 9002 protocol. *Br J Cancer* 2000; 82:1396-402.

Atra A, Gerrard M, Hobson R, Imeson JD, Hann IM, Pinkerton CR. Outcome of relapsed or refractory childhood B-cell acute lymphoblastic leukaemia and B-cell non-Hodgkin's lymphoma treated with the UKCCSG 9003/9002 protocols. *Br J Haematol.* 2001; 112:965-8.

Aur RJA, Hustu HO, Simone JV, Pratt CB, Pinkel D. Therapy of localized and regional lymphosarcoma of childhood. *Cancer* 1971; 27:1328-31.

Baris D, Zahm SH. Epidemiology of lymphomas. *Curr Opin Oncol* 2000; 12:383-94.

Bennet JM, Catovsky D, Daniel MT, Flandrin G, Galton DAG, Gralnick HR et al. Proposals for the classification of acute leukemia. *Br J Haematol* 1976; 33:451-8.

Belgaum A, Al-Kofide A, Sabbah R, Shalaby L. Precursor B-cell lymphoblastic lymphoma (PBL) in children: pattern of presentation and outcome. *J Egyptian Nat Cancer Inst.* 2005; 17:15-19.

Bertoncelli C, Airolidi G, Zigrossi P, Catania E, Ramponi A, Monteverde A. Parenchymal renal involvement in three cases of non-Hodgkin lymphomas: clinical and pathological features. *Haematologica* 1993; 78:58-60.

Bittencout ACL, Mendonça N, Cordeiro CO, Nunes CAS, Bittencourt ARL. Linfoma maligno não Hodgkin na infância: estudo clínico patológico de 70 casos. *J Pediatr* 1987; 62:259-62.

Boice Jr J. Radiation and non-Hodgkin lymphoma. *Cancer Res* 1992; 52:5489-91.

Bowman P, Shuster J, Cook B, Griffin T, Behm f, Pullen J et al. Improved survival for children with B-cell acute lymphoblastic leukemia and stage IV small noncleaved-cell lymphoma: a Pediatric Oncology Group Study. *J Clin Oncol* 1996; 14:1252-61.

Brandt JL. Nível sérico de desidrogenase láctica em doenças neoplásicas. *Rev Paul Pediatr* 1993; 15:38-40.

Brecher ML, Schwenn MR, Coppes MJ, Bowman WP, Link MP, Berard CW et al. Fractionated cyclophosphamide and back high dose methotrexate and cytosine arabinoside improves outcome in patients with stage III high grade small non-cleaved cell lymphomas (SNCL): a randomized trial of the Pediatric Oncology Group. *Med Pediatr Oncol* 1997; 29:526-33.

Brill NE, Baehr G, Rosenthal N. Generalized giant lymph follicle hyperplasia of lymph nodes and spleen. *JAMA* 1925; 84:668-71.

Bruggemann M, Raff T, Flohr T, Gökbuget N, Nakao M, Droese J et al. Clinical significance of minimal residual disease quantification in adult patients with standard-risk acute lymphoblastic leukemia. *Blood* 2006; 107:1116-23.

Brugieres L, Deley MC, Pacquement H, Meguerian-Bedoyan Z, Terrir-Lacombe MJ, Robert A et al. CD30+ anaplastic large-cell in children: analysis of 82 patients enrolled in two consecutive studies of the French Society of Pediatric Oncology. *Blood* 1998; 92:3591-8.

Brugières L, Quartier P, Le Deley MC, Pacquement H, Perel Y, Bergeron C et al. Relapses of childhood anaplastic large-cell lymphoma: Treatment results in a series of 41 children - a report from the French Society of Pediatric Oncology. *Ann Oncol* 2000; 11:53-8.

Burke GA, Imeson J, Hobson R, Gerrard M. Localized non-Hodgkin's lymphoma with B-cell histology: cure without cyclophosphamide? A report of the United Kingdom Children's Cancer Study Group on studies NHL 8501 and NHL 9001 (1985-1996). *Br J Haematol* 2003; 121:586-91.

Burkhardt B, Zimmermann M, Oschiles I, Niggli F, Mann G, Parwaresch R et al. The impact of age and gender on biology, clinical features and treatment outcome of non-Hodgkin lymphoma in children and adolescence. *Br J Hematol* 2005; 131:39-49.

Burkhardt B, Bruch J, Zimmermann M, Strauch K, Parwaresch R, Ludwig W-D et al. Loss of heterozygosity on chromosome 6q14-q24 is associated with poor outcome in children and adolescents with T-cell lymphoblastic lymphoma. *Leukemia* 2006; 20:1422-9.

Burkitt DP. A sarcoma involving the jaws of African children. *Br J Surg* 1958; 46:218-23.

Buyukpamukçu M, Varan A, Aydin B, Kate G, Akata D, Yalçın B et al. Renal involvement of non-Hodgkin's lymphoma and its prognostic effect in childhood. *Nephron Clin Pract* 2005; 100:c86-91.

Byrne Jr GE. Rappaport classification of non-Hodgkin's lymphoma: histologic features and clinical significance. *Cancer Treat Rep* 1977; 61: 935-44.

Cairo MS, Krailo MD, Morse M, Hutchinson RJ, Harris RE, Kjeldsberg CR et al. Long-term follow-up of short intensive multiagent chemotherapy without high-dose Methotrexate ('Orange') in children with advanced non-lymphoblastic non-Hodgkin's lymphoma: a Children's Cancer Group Report. *Leukemia* 2002; 16:594-600.

Cairo MS, Sposto R, Perkins SL, Meadows AT, Hoover-Regan ML, Anderson JR et al. Burkitt's and Burkitt-like lymphoma in children and adolescents: a review of the Children's Cancer Group Experience. *Br J Haematol* 2003; 120:660-70.

Cairo MS, Raetz E, Lim MS, Davenport V, Perkins SL. Childhood and adolescent non-Hodgkin lymphoma: new insights in biology and critical challenges for the future. *Pediatr Blood Cancer* 2005; 45:753-69.

Cairo MS, Gerrard M, Sposto R, Auperin A, Pinkerton CR, Michon J et al. Results of a randomized international study of high-risk central nervous system B non-Hodgkin lymphoma and B acute lymphoblastic leukemia in children and adolescents. *Blood* 2007; 109:2736-43.

Carbone PP, Kaplan HS, Musshoff K, Smithers D, Tubiana M. Report of the Committee on Hodgkin's disease staging classification. *Cancer Res* 1971; 31:1860-1861.

Cecyn KZ, Oliveira JSR, Alves AC, Silva MRR, Kerbaux J. Prognostic factors in non-Hodgkin lymphomas. *Sao Paulo Med J/Rev Paul Med* 2000; 118:7-12.

Chakravarti V, Kamani NR, Bayerver E, Lange B, Herzog P, Sandres JE et al. Bone marrow transplantation for childhood Ki-1 lymphoma. *J Clin Oncol* 1990; 8:657-60.

Chantada GL, Felice MS, Zubizarreta PA, Diaz L, Gallo G, Sackmann-Muriel F. Results of a BFM-based protocol for the treatment of childhood B-non-Hodgkin lymphoma and B-acute lymphoblastic leukemia in Argentina. *Med Pediatr Oncol* 1997;28:333-41.

Chessels JM, Hall E, Prentice HG, Durrant J, Bailey CC, Richards SM. The impact of age on outcome in lymphoblastic leukaemia; MRC UKALL X and XA compared: a report from the MRC Paediatric and Adult Working Parties. *Leukemia* 1998; 12:463-73.

Christensen, E. Multivariate survival analysis using Cox's regression model. *Hepatol* 1987; 7:1346-58.

Coebergh JW, Pastore G, Gatta G, Corazziari I, Kamps W. Variation in survival of European children with acute lymphoblastic leukaemia, diagnosed in 1978-1992: the Eurocare study. *Eur J Cancer* 2001; 37:687-97.

Cohen JL. Epstein –Barr virus infection. *N Engl J Med* 2000; 343:481-92.

Csako G, Magrath IT, Elin RJ. Serum total and isoenzyme lactate dehydrogenase activity in American Burkitt's lymphoma patients. *Am J Clin Pathol* 1982; 78:712-7.

Coustan-Smith E, Sancho J, Behn FG, Hancorck ML, Razzouk BI, Ribeiro RC et al. Prognostic importance of measuring early clearance of leukemic cells by flow cytometry in childhood acute lymphoblastic leukemia. *Blood* 2002; 100:52-8.

Cox DR. Regression models and life-tables. *J R Stat Soc B* 1972; 34:187-220.

Da'as N, Polliack A, Cohen Y, Amir G, Darmon D, Kleinman Y et al. Kidney involvement and renal manifestations in non-Hodgkin's lymphoma and lymphoblastic leukemia: a retrospective study in 700 patients. *Eur J Haematol* 2001; 67:158-64.

Dahl GV, Rivera G, Pui CH, et al. A novel treatment of childhood lymphoblastic non-Hodgkin's lymphoma: early and intermittent use of teniposide plus cytarabine. *Blood* 1985; 66:1110-4.

Damm-Welk C, Burch K, Burkhardt B, Schieferstein J, Viehmann S, Oschlies I et al. Prognostic significance of circulating tumor cells in bone marrow or peripheral blood as detected by qualitative and quantitative PCR in pediatric NPM-ALK-positive anaplastic large-cell lymphoma. *Blood* 2007; 110:670-7.

Davis S. Nutritional factors and the development of non-Hodgkin lymphoma: a review of evidence. *Cancer Res* 1992; 52:5492-5.

De Andrea ML, de Camargo B, Correa Alves A, Machado JC, Franco EL. Factors of prognostic importance in childhood non-Hodgkin's lymphoma treated with two modified LSA2-L2 protocols. A multivariate analysis approach. *Cancer* 1988; 62:240-50.

De Andrea ML, de Camargo B, Melaraqno R. A new treatment protocol for childhood non-Hodgkin's lymphoma: preliminary evaluation. *J Clin Oncol* 1990; 8:666-71.

Dean AG, Dean JA, Burton AH, Dicker RC. Epi info, version 5.01a: a word processing, database, and statistic program for epidemiology on microcomputers. USD, Incorporated, Stone Mountain, Georgia, 1991.

Dieckvoss BO, Stanulla M, Schrappe M, Beier R, Zimmermann M, Welte K et al. Polymorphism with glutathione S-transferase genes in pediatric non-Hodgkin lymphoma. *Haematologica* 2002; 87:709-13.

Doll DC, List AF. Burkitt's lymphoma in a homosexual. *Lancet* 1982; 1:1026-1027.

EGRET. Epidemiological Graphics, Estimation, and Resting Package. Analisis module (PECAN), version 0.24.13; EPIEXACT, version 0.01, 1988.

Falini B, Pileri S, Zinzani PL, Carbone A, Zagonel V, Wolf-Peeters C et al. ALK + lymphoma: clinic-pathological findings and outcome. *Blood* 1999; 93:2697-706.

Fletcher RH, Fletcher SW, Wagner EH. In: (ed). Epidemiologia clínica. Artes Médicas, 1989. p. 145-172.

Gajjar A, Ribeiro R, Hancock ML, Rivera GK, Mahmoud H, Sandlund JT et al. Persistence or circulating blasts after 1 week of multiagent chemotherapy confers a poor prognosis in childhood acute lymphoblastic leukemia. *Blood* 1995; 86:1292-5.

Gall EA, Mallory TB. Malignant lymphoma. *Am J Pathol* 1942; 18:381-415.

Gerard M, Cairo MS, Weston C, Auperin A, Pinkerton R, Lambilliotte et al. Excellent survival following two courses of COPAD chemotherapy in children and adolescents with resected localized B-cell non-Hodgkin's lymphoma: results of FAB/ LMB 96 international study. *Br J Haematol* 2008; 141:840-7.

Glatstein E, Kim H, Donaldson SS, Dorfman RF, Gribble TJ, Wilbur JR, et al. Non-Hodgkin lymphomas. *Cancer* 1974; 34:204-11.

Glicklich D, Sung MW, Frey M. Renal failure due to lymphomatous infiltration of kidneys. Report of three new cases and review of the literature. *Cancer* 1986; 58:748-53.

Gocke CD. Immunohistology of Non-Hodgkin Lymphoma. In: Dabbs DJ (ed.). Diagnostic Immunohistochemistry. 2th ed. Pittsburgh: Elsevier, 2006. p.137-53.

Goubin A, Auckerc MF, Auvrignon A, Patte C, Bergeron C, Hérmon D et al. Survival in France after childhood acute leukaemia and non-Hodgkin lymphoma (1999-2000). *Eur J Cancer* 2006; 42:534-41.

Greenland, S. Modeling and variable selection in epidemiologic analysis. *Am J Public Health* 1989; 79:340-9.

Greer JPL. Non-Hodgkin Lymphomas in Adults. In: Greer JP, Foerster J, Lukens JN, Rodgers GM, Paraskevas F, Glader B (ed). Wintrobe's Clinical Hematology. 11th ed. Lippincott Williams & Wilkins; 2003. p.2363-77.

Gutierrez MI, Bhatia K, Barriga F, Diez B, Muriel FS, de Andreas ML et al. Molecular epidemiology of Burkitt's lymphoma from South America: differences in breakpoint location and Epstein-Barr virus association from tumors in other world regions. *Blood* 1992; 79:3261-6.

Hann IM, Eden OB, Barnes J, Pinkerton CR. 'MACHO' chemotherapy for stage IV B cell lymphoma and B cell acute lymphoblastic leukaemia of childhood. United Kingdom Children's Cancer Study Group (UKCCSG). *Br J Haematol* 1990; 76:359-64.

Harif M, Barsaoui S, Benchekroun S, Bouhas R, Doumbé P, Khattab M et al. Treatment of B-cell lymphoma with LMB modified protocols in Africa – report of French-African Pediatric Oncology Group (GFAOP). *Pediatr Blood Cancer* 2008; 50:1138-42.

Harris NL, Jaffe ES, Stein H, Banks PM, Chan JKC, Cleary ML, et al. A revised European-American classification of lymphoid neoplasm: a proposal from the international lymphoma study group. *Blood* 1994; 84:1361-92.

Harris NL. Principles of revised European-American Lymphoma Classification (from the International Lymphoma Study Group). *Ann Oncol* 1997; 8 Suppl 2: 11-6.

Harris, NL, Jaffe ES, Diebold J, Flandrin G, Muller-Hermelink HK, Vardiman J. Lymphoma classification – from controversy to consensus: the REAL and WHO classification of lymphoid neoplasms. *Ann Oncol* 2000a; 11 Suppl 1:3-10.

Harris NL, Jaffe ES, Diebold J, Flandrin G, Muller-Hermelink HK, Vardiman J et al. The World Health Organization classification of neoplasm of the hematopoietic and lymphoid tissues: report of the Clinical Advisory Committee meeting – Airlie House, Virginia, November 1997. *Hematol J*. 2000b; 1:53-66.

Hsi ED, Yegappan S. Lymphoma immunophenotyping: a new era in paraffin-section immunohistochemistry. *Adv Anat Pathol*. 2001; 8:218-39.

Hodgkin T. On some morbid appearances of the absorbent glands and spleen. *Med Chir Trans* 1832;17:68

Hudson MM, Schwartz C, Constine LS. Treatment of pediatric Hodgkin lymphoma. In: Weinstein HJ, Hudson MM, Link MP (ed). *Pediatric lymphomas*. 1th ed. Berlin Heidelberg New York: Springer; 2007. p. 35-66.

Isaacson PG. The current status of lymphoma classification. *Br J Haematol* 2000; 109:258-66.

Israëls T, van de Wetering MD, Hesselink P, van Geloven N, Caron HN, Molyneux EM. Malnutrition and neutropenia in children treated for Burkitt lymphoma in Malawi. *Pediatr Blood Cancer* 2009; 53:47-52.

Iversen OH, Iversen U, Ziegler JL, Bluming AZ. Cell kinetics in Burkitt's lymphoma. *Eur J Cancer* 1974; 10:155-63.

Izarzugaza MI, Steliarova-Foucher E, Matos MC, Zivkovic S. non-Hodgkin's lymphoma incidence in European children and adolescents (1978-1997): report from the automated childhood cancer information system project. *Eur J Cancer* 2006; 42:2050-63.

Jemal A, Siegel R, Ward E, Hao Y, Xu J, Murray T et al. Cancer statistic. *CA Cancer J Clin* 2008; 58: 71-96.

Jones B, Klingberg WG. Lymphosarcoma in children. *J Ped* 1963; 63:11-20.

Kadan-Lottick NS, Ness KK, Bhata S, Gurney JE. Survival variability by race and ethnicity in childhood acute lymphoblastic leukemia. *JAMA* 2003; 290:2008-14.

Kaplan EL, Meier P. Nonparametric estimation from incomplete observations. *J Am Stat Assoc* 1958; 53:457-81.

Kavan P, Kabickova E, Gajdos P, Koutecky J, Kodet R, McClain KL. Treatment of pediatric B-cell non-Hodgkin's lymphomas at the Motol Hospital in Prague, Czech Republic: results based on the NHL BFM 90 Protocols. *Pediatr Hematol Oncol* 1999; 16:201-12.

Klumb CE, Schramm MT, Resende LMM, Carriço MK, Coelho AM, Meis E et al. Treatment of children with B-cell non-Hodgkin's lymphoma in developing countries: the experience of a single center in Brazil. *J Pediatr Hematol Oncol* 2004; 26:461-8.

Kobrisnky NL, Sposto R, Shah NR, Anderson JR, Delaat C, Morse M et al. Outcome of treatment of children and adolescents with recurrent non-Hodgkin's lymphoma and Hodgkin's disease with dexamethasone, etoposide, cisplatin, cytarabine, and L-asparaginase, maintenance chemotherapy, and transplantation: Children's Cancer Group Study CCG-5912. *J Clin Oncol* 2001; 19:2390-6.

Kung FH, Harris MB, Krischer JP. Ifosfamide/ carboplatin/ etoposide (ICE), an effective salvaging therapy for recurrent malignant non-Hodgkin lymphoma of childhood: a Pediatric Oncology Group phase II study. *Med Pediatr Oncol* 1999; 32:225-6.

Kupeli S, Varan A, Demir H, Aydn B, Yuce A, Buyukpamukcu M. Association of *Helicobacter pylori* and childhood lymphoma. *J Pediatr Hematol Oncol* 2007; 29:301-4.

Ladenstein R, Pearce R, Hartmann O, Philip T. High-dose chemotherapy with autologous bone marrow rescue in children with poor-risk Burkitt's lymphoma: a report from European Lymphoma Bone Marrow Transplantation Registry. *Blood* 1997; 90:2921-30.

LaQuaglia MP, Stolar CJ, Krailo M, Exelby P, Siegel S, Meadows A et al. The role of surgery in abdominal non-Hodgkin's lymphoma: experience from the Childrens Cancer Study Group. *J Pediatr Surg* 1992; 27:230-5.

Laupacis A, Wells G, Richardson S et al. User's guide to the medical literature. How to use an article about prognosis. *J Am Med Ass* 1994; 272:234-7.

Laver JH, Kraveka JM, Hutchison RE, Chang M, Kepner J, Schwenn M et al. Advanced-stage large-cell lymphoma in children and adolescents: results of a randomized trial incorporating intermediate-dose methotrexate and high-dose cytarabine in the maintenance phase of the APO regimen: a Pediatric Oncology Group phase III trial. *J Clin Oncol* 2005; 23: 541-7.

Le Beau MM, Bitter MA, Larson RA, Doane LA, Ellis ED, Franklin WA et al. The t(2;5)(p23;q35): a recurring chromosomal abnormality in Ki-1-positive anaplastic large cell lymphoma. *Leukemia* 1989; 3:866-70.

Le Count ER. Lymphoma, a benign tumor representing a lymph gland in structure. *J Exper Med* 1899; 4:559-67.

Le Delay MC, Reiter A, Williams D, Delsol G, Oschiles I, McCarthy K et al. Prognostic factors in childhood anaplastic large cell lymphoma: results of a large European intergroup study. *Blood* 2008; 111:1560-6.

Link MP. Non-Hodgkin lymphoma in children. *Pediatr Clin North Am* 1985; 32:699-720.

Link MP, Donaldson SS, Berard CW, Shuster JJ, Murphy SB. Results of treatment of childhood localized non-Hodgkin's lymphoma with combination chemotherapy with or without radiotherapy. *N Engl J Med* 1990; 322:1169-74.

Link MP, Shuster JJ, Donaldson SS, Berard CW, Murphy SB. Treatment of children and young adults with early stage non-Hodgkin lymphoma. *N Engl J Med* 1997; 337:1259-66.

Link MP, Donaldson SS. The lymphomas and lymphadenopathy. In Nathan DG, Oski FA (ed). Hematology of infancy and childhood. 6th ed. Philadelphia: W. B. Saunders Company; 2002. p. 1333-74.

Lombardi L, Newcomb EW, Dalla-Favera R. Pathogenesis of Burkitt lymphoma: expression of an activated c-myc oncogene causes the tumorigenic conversion of EBV-infected human B lymphoblasts. *Cell* 1987; 49:161-70.

Lones MA, Sanger WG, Le Beau MM, Heerema NA, Spoto R, Perkins SL et al. Chromosome abnormalities may correlate with prognosis in Burkitt/Burkitt-like lymphomas of children and adolescents: a report from children's cancer group study CCG-E08. *J Ped Hematol Oncol* 2004; 26: 169-78.

Lones MA, Heerema NA, Le Beau MM, Perkins SL, Kadin MS, Kjeldsberg CR et al. Complex secondary chromosome abnormalities in advanced stage anaplastic large cell lymphoma of children and adolescents: a report from CCG-E08. *Cancer Genet and Cytogenet* 2006; 171:89-96

Lowe EJ, Pui CH, Hancock ML, Geiger TL, Khan RB, Sandlund JT. Early complications in children with acute lymphoblastic leukemia presenting with hyperleukocytosis. *Pediatr Blood Cancer* 2005; 45:10-5.

Lukes RJ, Collins RD. Immunological characterization of human malignant lymphomas. *Cancer* 1974; 34:1488-1503.

Lymphoma study group of Japanese pathologists. The World Health Organization classification of malignant lymphomas in Japan: incidence of recently recognized entities. *Pathol Int* 2000; 50:696-702.

Magrath IT, Lwanga S, Carswell W, Harrison N. Surgical reduction of tumor bulk in management of abdominal Burkitt's lymphoma. *Br Med J* 1974; 11:308-12.

Magrath I, Lee YJ, Anderson T, Henle W, Ziegler J, Simon R et al. Prognostic factors in Burkitt's lymphoma – importance of total tumor burden. *Cancer* 1980; 45:1507-15.

Magrath IT, Janus C, Edwards BK, Spiegel R, Jaffe ES, Berard CW et al. An effective therapy for both undifferentiated (including Burkitt's) lymphomas and lymphoblastic lymphomas in children and young adults. *Blood* 1984; 63:1102-11.

Magrath IT. Malignant non-Hodgkin lymphomas in children. *Hematol Oncol Clin North Am* 1987; 4:577-602.

Magrath I, Adde M, Shad A, Venzon D, Seibel N, Gootenberg J et al. Adults and children with small non-cleaved-cell lymphoma have a similar excellent outcome when treated with the same chemotherapy regimen. *J Clin Oncol* 1996; 14:925-34.

Magrath I. B-Cell lymphoma/Burkitt lymphoma. In: Weinstein HJ, Hudson MM, Link MP (ed). *Pediatric lymphomas*. 1th ed. Berlin Heidelberg New York: Springer; 2007. p. 141-74.

Maluf Júnior PT, Britto JLC, Cristofani LM, Almeida MTA, Odone Filho, V. Linfomas não Hodgkin na infância: resultados de tratamento de pacientes em estadio III. *Rev Hosp Clin Fac Med Univ São Paulo* 1993; 48:278-82.

Mann GB, Conlon KC, LaQuaglia M, Dougherty E, Moskowitz CH, Zelenetz AD. Emerging role of laparoscopy in the diagnosis of lymphoma. *J Clin Oncol* 1998; 16:1909-15.

Mann G, Attarbaschi A, Steiner M, Simonitsch I, Strobl H, Urban C et al. Early and reliable diagnosis of non-Hodgkin lymphoma in childhood and adolescence: contribution of cytomorphology and flow cytometric immunophenotyping. *Pediatr Hematol Oncol* 2006; 23:167-76,

Mcintosh GG, Lodge AJ, Watson P, Hall AG, Wood K, Anderson JJ et al. NCL-CD10-270: a new monoclonal antibody recognizing CD10 in paraffin-embedded tissue. *Am J Pathol*. 1999; 154:77-82.

Meadows AT, Jenkin RDT, Anderson J, ChilcoteR, Coccia P, Exelby P, et al. A new therapy schedule for pediatric non-Hodgkin lymphoma toxicity and preliminary results. *Med Pediatric Oncol* 1980; 8:15-24

Meadows AT, Sposto R, Jenkin RD, Kersey JH, Chilcote RR, Siegel SE et al. Similar efficacy of 6 and 18 months of therapy with four drugs (COMP) for localized non-Hodgkin's lymphoma of children: a report from the Children's Cancer Study Group. *J Clin Oncol* 1989; 7:92-9.

Miller DC, Coccia PF, Bleyer WA, Lukens JN, Siegel SE, Sather HN, Hammond GD. Early response to induction therapy as a predictor of disease-free survival and late recurrence of childhood acute lymphoblastic leukemia: a report from the Childrens Cancer Study Group. *J Clin Oncol* 1989; 7:1807-15.

Miller DR. Hematologic malignancies: leukemia and lymphoma. In: Miller DR, Baehner RL (ed). Blood diseases of infancy and childhood. 7th ed. St Louis: Mosby; 1995. p. 660-804.

Monteiro CA. Critérios antropométricos no diagnóstico da desnutrição em programas de assistência à criança. *Rev. Saude Publica (São Paulo)* 1984; 18:209-17.

Murphy SB. Classification, staging and end results of treatment of childhood non-Hodgkin's lymphomas: dissimilarities form lymphomas in adults. *Semin Oncol* 1980a; 7:332-9.

Murphy SB, Omar Hustu H. A randomized trial of combined modality therapy of childhood non-Hodgkin lymphoma. *Cancer* 1980b; 45:630-7.

Murphy SB, Bowman WP, Abromowitch M, Mirro J, Ochs J, Rivera G et al. Results of treatment of advanced-stage Burkitt's lymphoma and B-cell (Sig+) acute lymphoblastic leukemia with high-dose fractionated cyclophosphamide and coordinated high-dose methotrexate and cytarabine. *J Clin Oncol* 1986; 4:1732-9.

Murphy SB, Fairclough DL, Hutchison RE, Berard CW. Non-Hodgkin's lymphomas of childhood: an analysis of the histology, staging, and response to treatment of 338 cases at a single institution. *J Clin Oncol* 1989; 7:186-93.

Nakagawa A, Nakamura S, Nakamine H, Yoshino T, Takimoto T, Horibe K et al. Pathology review for paediatric non-Hodgkin's lymphoma patients in japan: a report from the Japan association of childhood leukaemia study (JACLS). *Eur J Cancer* 2004; 40: 725-33.

Neglia JP, Friedman DL, Yasui Y, Mertens AC, Hammond S, Stovall M et al. Second malignant neoplasms in five-year survivors of childhood cancer: childhood cancer survivor study. *J National Cancer Institute* 2001; 93:618-29.

Ogden CL, Kuczmarski RJ, Flegal KM, et al. Centers for Disease Control and Prevention 2000 growth charts for the United States: improvements to the 1977 National Center for Health Statistics version. *Pediatrics* 2002; 109:45-60.

Oki Y, Yamamoto K, Kato H, Kuwatsuka Y, Taji H, Kagami Y, Morishima Y. Low absolute lymphocyte count is a poor prognostic marker in patients with diffuse large B-cell lymphoma and suggests patient's survival benefit from rituximab. *Eur J Haematol* 2008; 81:448-53.

Onciu M, Schlette E, Zhou Y, Raimondi SC, Giles FJ, Kantarjian HM et al. Secondary chromosomal abnormalities predict outcome in pediatric and adult high-stage Burkitt lymphoma. *Cancer* 2006; 107:1084-92.

Oschlies I, Klapper W, Zimmermann M, Krams M, Wacker H-H, Burkhardt B et al. Diffuse large B-cell lymphoma in pediatric patients belongs predominantly to the germinal-center type B-cell lymphomas: a clinicopathologic analysis of cases included in the German BFM (Berlin-Frankfurt-Münster) Multicenter Trial. *Blood* 2006; 107:4047-52.

Panzer-Grümayer ER, Schneider M, Panzer S, Fasching K, Gadner H. Rapid molecular response during early induction chemotherapy predicts a good outcome in childhood acute lymphoblastic leukemia. *Blood* 2000; 95:790-4.

Parsonnet J, Hansen S, Rodrigues L, Gelb A, Warnke R, Jellum E et al. *Helicobacter pylori* infection and gastric lymphoma. *N Eng J Med* 1994; 330:1267-71.

Pastore G, Magnani C, Verdecchia A, Pession A, Viscomi S, Coebergh JW. Survival of childhood lymphomas in Europe, 1978--1992: a report from the EURO CARE study. *Eur J Cancer* 2001; 37:703-10.

Patel PJ, Bahakim HM, Kolawole TM. Renal sonography in childhood lymphoma. *Urol Int* 1990; 45:34-7.

Patte C, Philip T, Rodary C, Bernard A, Zucker JM, Bernard JL, et al. Improved survival rate in children with stage III and IV B cell non-Hodgkin's lymphoma and leukemia using multi-agent

chemotherapy: results of a study of 114 children from the French Pediatric Oncology Society. *J Clin Oncol* 1986; 4:1219-26.

Patte C, Philip T, Rodary C, Zucker JM, Behrendt H, Gentet JC et al. High survival rate in advanced-stage B-cell lymphomas and leukemias without CNS involvement with a short intensive polychemotherapy: results from the French Pediatric Oncology Society of a randomized Trial of 216 children. *J Clin Oncol* 1991; 9:123-32.

Patte C, Kalifa C, Flamant F, et al. Results of the LMT81 protocol, a modified LSA2L2 protocol with high dose methotrexate, on 84 children with non-B-cell (lymphoblastic) lymphoma. *Med Pediatr Oncol* 1992; 20:105-13.

Patte C. Non-Hodgkin's lymphoma. *Eur J Cancer* 1998; 34:359-62; discussion 362-3.

Patte C, Auperin A, Michon J, Behrendt H, Leverger G, Frappaz D et al. The Société Française d'Oncologie Pédiatrique LMB89 protocol: high effective multiagent chemotherapy tailored to the tumor burden and initial response in 561 unselected children with B-cell lymphomas and L3 leukemia. *Blood* 2001; 97:3370-9.

Patte C, Treatment of mature B-ALL and high grade B-NHL in children. *Best Pract Res Clin Haematol*. 2003; 15:695-711.

Patte C, Auperin A, Gerrard M, Michon J, Pinkerton R, Sposto R et al. Results of randomized international FAB/LMB96 trial for intermediate risk B-cell non-Hodgkin lymphoma in children and adolescents: it is possible to reduce treatment for the early responding patients. *Blood*. 2007; 109:2773-80.

Pedrosa F, Fonseca T, Leimig T, Veríssimo L, Ribeiro RC, Sandlund J. Clinical and biological characteristics of childhood non Hodgkin lymphoma (NHL) in northeast Brazil. *Med Pediatr Oncol* 1993; 21: 532.

Pedrosa MF, Pedrosa F, Lins MM, Pontes Neto NT, Falbo GH. Linfoma não-Hodgkin na infância: características clínico-epidemiológicas e avaliação de sobrevida em um único centro no Nordeste do Brasil. *J Pediatr* 2007; 83:547-54.

Perkins SL, Morris SW. Biology and pathology of pediatric non-Hodgkin lymphoma. In: Weinstein HJ, Hudson MM, Link MP (ed). *Pediatric lymphomas*. 1th ed. Berlin Heidelberg New York: Springer; 2007. p. 91-140.

Philip T, Biron P, Philip I, et al. Massive therapy and autologous bone marrow transplantation in pediatric and young adults Burkitt's lymphoma (30 courses on 28 patients: a 5-year experience). *Eur J Cancer Clin Oncol* 1986; 22:1015-27.

Philip T, Hartmann O, Pinkerton R, et al. Curability of relapsed childhood B-cell non-Hodgkin's lymphoma after intensive first line therapy: a report from the Société Française d'Oncologie Pédiatrique. *Blood* 1993; 81:2003-6.

Pillon M, Di Tullio, Garaventa A, Cesaro S, Putti, Favre C et al. Long-term results of the first Italian Association of Pediatric Hematology and Oncology Protocol for the treatment of pediatric B-cell non-Hodgkin lymphoma (AIEOP LNH92). *Cancer* 2004; 101:385-94.

Pinkerton R. Continuing challenges in childhood non-Hodgkin's lymphoma. *Br J Haematol* 2005; 130:480-8.

Porta G, Oselka GW, Kiss MH, Petlik MI, Lopes LH. Linfoma não Hodgkin: estudo de 25 casos - classificação, histopatologia e estadiamento. *Pediatrics (SP)* 1981; 3:148-56.

Preud'homme JL, Seligmann M. Surface bound immunoglobulins as a cell marker in human lymphoproliferative diseases. *Blood* 1972; 40:777-94.

Pui CH, Evans WE. Acute lymphoblastic leukemia. *N Engl J Med* 1998; 339:605-15.

Pui CH, Boyett JM, Relling MV, Harrison PL, Rivera GK, Behm FG et al. Sex differences in a prognosis for children with acute lymphoblastic leukemia. *J Clin Oncol* 1999; 17:818-24.

Pui CH, Campana D, Evans WE. Childhood lymphoblastic leukaemia – current status and future perspectives. *Lancet Oncol* 2001; 2:597-607.

Pui CH, Cheng C, Leung W, Rai SN, Rivera GK, Sandlund JT et al. Extended follow-up of long-term survivors of childhood acute lymphoblastic leukemia. *N Eng J Med* 2003; 349:640-9.

Pui CH, Relling MV, Downing JR. Acute lymphoblastic leukemia. *N Eng J Med* 2004; 350:1535-48.

Pui CH, Evans WE. Treatment of acute lymphoblastic leukemia. *N Eng J Med* 2006; 354:166-78.

Pui CH, Robison L, Look AT. *Acute lymphoblastic leukaemia*. *Lancet* 2008; 371:1030-43.

Rabkin CS, Quan-en Y, Goedert JJ, Nguyen G, Mitsuya H, Sei S. Chemokine and chemokine receptor gene variants and risk of non-Hodgkin's lymphoma in human immunodeficiency virus-1-infected individuals. *Blood* 1999; 93:1838-42.

Raetz EA, Perkins SL, Bhojwani D, Smock K, Philip M, Carrol WL et al. Gene expression profiling reveals intrinsic differences between T-cell acute lymphoblastic leukemia and T-cell lymphoblastic lymphoma. *Pediatr Blood Cancer* 2006; 47:130-40.

Rappaport H, Winter WJ. Follicular lymphoma: a re-evaluation of its position in the scheme of malignant lymphoma based on a survey of 253 cases. *Cancer* 1956; 9:792-821.

Reiter A, Schrappe M, Ludwig W-D, Lampert F, Harbott J, Henze G et al. Favorable outcome of B-cell acute lymphoblastic leukemia in childhood: a report of three consecutive studies of the BFM group. *Blood* 1992; 80:2471-8.

Reiter A, Schrappe M, Teimann M, Pawaresch, Zimmermann M, Yakisan E et al. Successful treatment strategy for Ki-1 anaplastic large-cell lymphoma of childhood: a prospective analysis of 62 patients enrolled in three consecutive Berlin-Frankfurt-Münster Group Studies. *J Clin Oncol* 1994; 12:899-908.

Reiter A, Schrappe M, Pawaresch R, Henze G, Muller-Wehrich S, Sauter S et al. Non-Hodgkin's lymphomas in childhood and adolescence: results of a treatment stratified for biologic subtypes and stage – a report of the Berlin-Frankfurt-Münster Group. *J Clin Oncol* 1995; 13:359-72.

Reiter A, Schrappe M, Tiemann M, Ludwig WD, Yakisan E, Zimmermann M et al. Improved treatment results in childhood B-cell neoplasms with tailored intensification of therapy: a report of the Berlin-Frankfurt-Münster group Trial NHL-BFM 90. *Blood* 1999; 94:3294-306.

Reiter A, Schrappe M, Ludwig WD, Tiemann M, Parwaresch R, Zimmermann M et al. Intensive ALL-type therapy without local radiotherapy provides a 90% event-free survival for children with T-cell lymphoblastic lymphoma: a BFM Group report. *Blood* 2000; 95:415-21.

Reiter A. Diagnosis and treatment of childhood non-Hodgkin lymphoma. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*. 2007;2007:285-96.a

Reiter A. Anaplastic large-cell lymphoma. In: Weinstein HJ, Hudson MM, Link MP (ed). *Pediatric lymphomas*. 1th ed. Berlin Heidelberg New York: Springer; 2007. p. 175-97.b

Riehm H, Gadner H, Henze G, Kornhuber B, Lampert F, Niethammer D et al. Results and significance of six randomized trials in four consecutive ALL-BFM studies. *Haematol Blood Transfus* 1990; 33:439-50.

Rosenberg SA, Diamond HD, Dargeon HW, Craver LF. Lymphosarcoma in childhood. *N England J Med* 1958; 259:503-12.

Rosenberg SA, Berard CW, Brown BWJr, Burke J, Dorfman RF, Glatstein E, et al. National Cancer Institute Sponsored study of classifications of non-Hodgkin's lymphomas. Summary and descriptions of a working formulation for clinical usage. *Cancer* 1982; 49:2112-35.

Rosenwald A, Ott G, Pulford K, Katzenberger T, Kühl J, Kalla J et al. t(1;2)(q21;p23) and t(2;3)(p23;q21):two novel variant translocations of the t(2;5)(p23;q35) in anaplastic large cell lymphoma. *Blood* 1999; 94:362-4.

Rosolen A, Pillon M, Garaventa A, Burnelli R, d'Amore ES, Giuliano M et al. Anaplastic large-cell lymphoma treated with a leukemia-like therapy. *Cancer* 2005; 104:2133-40.

Rowe JM, Buck G, Burnett AK, Chopra R, Wiernik PH, Richards SM et al. Induction therapy for adults with acute lymphoblastic leukemia: results of more than 1500 patients from the international ALL trial – MRC UKALL XII/ ECOG E2993. *Blood* 2005; 106:3760-7.

Rudant J, Menegaux F, Leverger G, Baruchel A, Nelken B, Bertrand Y et al. Household exposure to pesticides and risk of childhood hematopoietic malignancies. *Environ Health Perspect* 2007; 115:1787-93.

Sackett DL, Haynes RB, Tugwell P. Making a prognosis. In: *Clinical epidemiology: a basic science for clinical medicine*. Boston: Little, Brown & Cia; 1985. P159-69.

Sala A, Pencharz P, Barr RD. Children, cancer and nutrition – a dynamic triangle in review. *Cancer* 2004; 100: 677-87.

Salzburg J, Burkhardt B, Zimmermann M, Wachowski O, Woessmann W, Oschlies I et al. Prevalence, clinical pattern and outcome of CNS involvement in childhood and adolescent non-Hodgkin's lymphoma differ by non-Hodgkin's lymphoma subtype: a Berlin-Frankfurt-Münster Group report. *J Clin Oncol* 2007; 25:3915-22.

Samuelson BO, Ridell B, Röckert L, Gustafsson G, Márky I. Non-Hodgkin lymphoma in children: a 20-year population-based epidemiologic study in Western Sweden. *J Ped Hematol/Oncol* 1999; 21:103-10.

Sandlund JT, Ribeiro R, Lin JS, Ayers D, Santana VM, Furman WL et al. Factors contributing to the prognostic significance of bone marrow involvement in childhood non-Hodgkin lymphoma. *Med Ped Oncol* 1994; 23:350-3.

Sandlund JT, Downing JR, Crist WM. Non-Hodgkin's lymphoma in childhood. *N England J Med* 1996; 334:1238-48.

Sandlund JT, Fonseca T, Leimig T, Verissimo L, Reibeiro R, Lira V et al. Predominance and characteristics of Burkitt lymphoma among children with non-Hodgin lymphoma in northeastern Brazil. *Leukemia* 1997; 11:743-6.

Sandlund JT, Bowman L, Heslop HE, Krance R, Mahmoud H, Pui C-H et al. Intensive chemotherapy with hematopoietic stem-cell suport for children with recurrent or refractory NHL. *Cytotherapy* 2002; 4:253-8.

Sandlund JT. Precursor B and precursor T-cell lymphoblastic lymphoma. In: Weinstein HJ, Hudson MM, Link MP (ed). *Pediatric lymphomas*. 1th ed. Berlin Heidelberg New York: Springer; 2007. p. 199-213.

Sather H, Miller D, Nesbit M, Heyn R, Hammond D. Differences in prognosis for boys and girls with acute lymphoblastic leukaemia. *Lancet* 1981; 1:739-43.

Sather HN. Age at diagnosis in childhood acute lymphoblastic leukemia. *Med Pediatr Oncol* 1986; 14:166-72.

Schmitt C, Delsol G, Brugieres L, Lacour B, Robert A, Berger C et al. Lymphohistiocytic variant of anaplastic large cell lymphoma (ALCL) in children's and adolescents: a long-term study by the French Society of Pediatric Cancer (SFCE) – Lymphoma Group. *Pediatr Blood Cancer* 2006; 46:841-2.

Seidmann K, Tiemann M, Schrappe M, Yakisan E, Simonitsch I, Janka-Schaub G et al. Short pulse B-non-Hodgkin lymphoma-type chemotherapy is efficacious treatment for pediatric anaplastic large-cell lymphomas: a report of Berlin-Frankfurt-Münster Group Trial NNL-BFM 90. *Blood* 2001; 97:3699-3706.

Seidemann K, Tiemann M, Schrappe M, Yakisan E, Simonitsch I, Janka-Schaub G et al. Short-pulse B-non-Hodgkin lymphoma-type chemotherapy is a efficacious treatment for pediatric anaplastic large cell lymphoma: a report of the Berlin-Frankfurt-Münster Group Trial NHL-BFM 90. *Blood* 2001; 97:3699-3706.

Seidemann K, Tiemann M, Lauterbach I, Mann G, Simonitsch, Stankewitz K et al. Primary mediastinal large B-cell lymphoma with sclerosis in pediatric and adolescent patients: treatment and results from three therapeutic studies of Berlin-Frankfurt-Munster Group. *J Clin Oncol* 2003; 21:1782-9.

Seidemann K, Zimmermann M, Book M, Meyer U, Burkhardt B, Welte K et al. Tumor necrosis factor and lymphotoxin alfa genetic polymorphism and outcome in pediatric patients with non-Hodgkin's lymphoma: results from Berlin-Frankfurt-Münster Trial NHL-BFM 95. *J Clin Oncol* 2005; 23:8414-21.

Shad A, Magrath I. Non-Hodgkin Lymphoma. *Pediatric Clin North Am* 1997; 44:863-90.

Shepherd SF, A'Hern RP, Pinkerton CR. Childhood T-cell lymphoblastic lymphoma – does early resolution of mediastinal mass predict for final outcome? The United Kingdom Children's Study Group (UKCCSG). *Br J Cancer* 1995; 72:752-6.

Shim H, Dolde C, Lewis BC, Wu CS, Dang G, Jungman RA. C-Myc transactivation of LDH-A: implications for tumor metabolism and growth. *Proc Natl Acad Sci USA*. 1997; 94:6658-63.

Silverman LB, Gelber RD, Dalton VK, Asselin BL, Barr RD, Clavell LA et al. Improved outcome for children with acute lymphoblastic leukemia: results of Dana-Farber Consortium Protocol 91-0. *Blood* 2001; 97:1211-8.

Smedby KE, Hjalgrim H, Chang ET, Rostgaard K, Glimelius B, Adami HO, Melbye M. Childhood social environment and risk of non-Hodgkin lymphoma in adults. *Cancer Res* 2007; 67:11074-82.

Soares JF, Colosimo EA. Análise de sobrevivência: conceitos básicos. In Métodos estatísticos na pesquisa clínica. Ribeirão Preto: Edição do autor; 1995. p. 51-74.

Solal-Céligny P, Roy P, Colombat P, White J, Armitage JO, Arranz-Saez R et al. Follicular lymphoma international prognostic index. *Blood* 2004; 104:1258-65.

Spriafkin F, Massimino M, Lucksch R, Casanova M, Cefalo GS, Collini P et al. Intensive, very short-term chemotherapy for advanced Burkitt's lymphoma in children. *J Clin Oncol* 2002; 12:2783-8.

Stansfeld AG, Diebold J, Kapanci Y, Kelényi G, Lennert K, Mioduszevska O et al. Updated Kiel classification for lymphomas. *Lancet* 1988; 1:292-3.

Stetler-Stevenson M, Medeiros LJ and Jaffe ES. Immunophenotypic methods and findings in the diagnosis of lymphoproliferative diseases. In: Jaffe ES. Surgical pathology of lymph nodes and related organs. 2nd ed. Philadelphia, Pennsylvania: WB Saunders Company; 1995. p. 22-58.

Straathof KCM, Bollard CM, Rooney CM, Heslop HE. Immunotherapy for Epstein-Barr virus-associated cancers in children. *Oncologist* 2003; 8:83-98.

Sullivan MP, Boyet J, Pullen J, Crist W, Doering EJ, Trueworthy R et al. Pediatric Oncology Group experience with modified LSA₂L₂ therapy in 107 children with non-Hodgkin's lymphoma (Burkitt's lymphoma excluded). *Cancer* 1985; 55:323-36.

Sun XF, Zhen ZJ, Lui DG, Xia Y, He YJ, Wang ZH et al. Improved treatment outcome in Chinese children and adolescents with Burkitt's lymphoma and large cell lymphoma by using the modified B-non-Hodgkin's lymphoma-Berlin-Frankfurt-Münster-90 protocol. *Eur J Haematol* 2006; 77:365-71.

Suzuki R, Kagami Y, Takeuchi K, Kami M, Okamoto M, Ichinohasama R et al. Prognostic significance of CD56 expression for ALK-positive and ALK-negative anaplastic large-cell lymphoma of T/null phenotype. *Blood* 2000; 96:2993-3000.

Swerdlow SH, Campo E, Harris NL, Jaffe ES, Pileri SA, Stein H et al. World Health Organization classification of tumors of haematopoietic and lymphoid tissues. Lyon: IARC Press; 4 ed, 2008.

Taylor AM, Metcalfe JA, Thick J, Mak YF. Leukemia and lymphoma in ataxia teleangiectasia. *Blood* 1996; 87:423-38.

Tubergen DG, Krailo MD, Meadows AT, Rosenstock J, Kadin M, Morse M et al. Comparison of treatment regimens for pediatric lymphoblastic non-Hodgkin's lymphoma: a Children's Cancer Group Study . *J Clin Oncol* 1995; 13:1368-76.

Uyttebroeck A, Suciu S, Laureys G, Robert A, Pacquement H, Ferster A et al. Treatment of childhood T-cell lymphoblastic lymphoma according to the strategy for acute lymphoblastic leukaemia, without radiotherapy: long term results of the EORTC CLG 58881 trial. *Eur J Cancer* 2008; 44:840-6.

van Dongen JJ, Seriu T, Panzer-Grümayer ER, Biondi A, Pongers-Willems MJ, Corral L et al. Prognostic value of minimal residual disease in acute lymphoblastic leukemia in childhood. *Lancet* 1998; 352:1731-8.

Viana, MB, O estudo nutricional como fator prognóstico na leucemia linfoblástica da criança. Uma análise multivariada [Tese]. São Paulo (SP): Escola Paulista de Medicina; 1993.

Viana MB, Murao M, Ramos G, Oliveira HM, de Carvalho RI, de Bastos M, Colosimo EA, Silvestrini WS. Malnutrition as a prognostic factor in lymphoblastic leukaemia: a multivariate analysis. *Arch Dis Child* 1994; 71:304-10.

Viana MB, Fernandes RAF, Oliveira BM, Murao M, Paes CA, Duarte AA. Nutritional and socio-economic status in the prognosis of childhood acute lymphoblastic leukemia. *Haematologica* 2001; 86:113-20.

Waldmann Ta, Davis MM, Bongiovanni KF, Korsmeyer SJ. Rearrangement of genes for the antigen receptor on T cells as markers of lineage and clonality in human lymphoid neoplasm. *N England J Med* 1985; 313:776-83.

Warren RD, Bender RA, Norton L, Young RC. The treatment of combination chemotherapy-resistant Hodgkin disease with single-agent vinblastine. *Am J Hematol* 1978; 4:47-55

Weidmann C, Black RJ, Masuyer E, Parkin DM. incidence of non-Hodgkin's lymphoma in children between 1970 and 1990 in nine European countries. *Eur J Cancer* 1999; 35:1235-7.

Wessels G, Bernard Hesseling P. Perspectives of the management of childhood lymphoma: experience at Tygerberg Hospital, Western Cape, South Africa. *Transfus Apher Sci* 2005; 32:27-31.

WHO WORKING GROUP. Use and interpretation on anthropometric indicators of nutritional status. *Bull World Health Org* 1986; 64:929-41.

Williams DM, Hobson R, Imeson J, Gerard M, MacCarthy D, Pinkerton CR. Anaplastic large cell lymphoma in childhood: analysis of 72 patients treated on The United Kingdom Children's Cancer Study Group chemotherapy regimens. *Br J Haematol* 2002; 117:812-20.

Woessmann W, Seidemann K, Mann G, Zimmermann M, Burkhardt, Oschiles I et al. The impact of methotrexate administration schedule and dose in the treatment of children and adolescents with B-cell neoplasms: a report of BFM Group Study NHL-BFM95. *Blood* 2005; 105:948-58.

Wollner N, Burchenal JH, Lieberman PH, Exelby P, Angio GD, Murphy ML. Non-Hodgkin lymphoma in children. *Cancer* 1976; 37:123-34.

Wollner N, Wachtel AE, Exelby PR, Centore D. Improved prognosis in children with intra-abdominal non-Hodgkin's lymphoma following LSA₂L₂ protocol chemotherapy. *Cancer* 1980; 45:3034-9.

Wotherspoon AC, Doglioni C, Diss TC, Langxing P, Moschini A, Boni M et al. Regression of primary low-grade B-cell gastric lymphoma of mucosa-associated lymphoid tissue type after eradication of *Helicobacter pylori*. *Lancet* 1993; 342:575-7.

Ziegler JL. Treatment results of 54 american patients with Burkitt's lymphoma are similar to the African experience. *N England J Med* 1977; 297:75-80.

Zuckerman E, Zuckerman T, Levine A, Douer D, Gutekunst K, Mizokami M. Hepatitis C virus infection in patients with B-cell non-Hodgkin lymphoma. *Ann Intern Med* 1997; 127:423-8.

10. ANEXOS

“Porquanto a sabedoria entrará no teu coração,
e o conhecimento será agradável à tua alma.
(Provérbio de Salomão 2:10)”

10. ANEXOS

10.1. PROTOCOLO LSA₂L₂ ORIGINAL (WOLLNER et al., 1976)

Indução
Ciclofosfamida 1200 mg/m ² /dose única IV - D1
Prednisona 60 mg/m ² /dia VO - D3 a D31
Vincristina 1,5 a 2,55 mg/m ² /dose IV - D3, D10, D17, D24
Daunomicina 60 mg/m ² /dose IV - D12, D13
Metotrexate intra-tecal 6,25 mg/m ² /dose - D5, D27, D30
Consolidação
Citarabina 150 mg/m ² /dose IV - D34 ou D36, 15 doses de segunda a sexta-feira
Tioguanina 75 mg/m ² /dia VO - 8-12 horas após cada citarabina
L-asparaginase 6000 UI/m ² /dose IM - 12 doses (de segunda a sexta-feira) iniciadas após término da citarabina e tioguanina
Metotrexate intra-tecal 6,25 mg/m ² /dose - 2 doses dois dias após a última dose de L-asparaginase
Carmustina 60 mg/m ² /dose única IV - 3 dias após última dose de metotrexate
Manutenção
Cinco ciclos:
1º. Tioguanina 300 mg/m ² /dia VO - D1 a D4
Ciclofosfamida 600 mg/m ² /dose única IV - D5
Intervalo de 7-10 dias
2º. Hidroxiuréia 2,4g/m ² /dia VO - D1 a D4
Daunomicina 45 mg/m ² /dose IV - D5
Intervalo de 7-10 dias
3º. Metotrexate 10 mg/m ² /dia VO - D1 a D4
Carmustina 60 mg/m ² /dose única IV - D5
Intervalo de 7-10 dias
4º. Citarabina 150 mg/m ² /dose IV - D1 a D4
Vincristina 1,5 mg/m ² /dose IV - D5
Intervalo de 7-10 dias
5º. Metotrexate intra-tecal 6,25 mg/m ² /dose - 2 doses
Intervalo de 7-10 dias e retorna ao 1º ciclo

10.2. PROTOCOLO COMP

Indução
Ciclofosfamida 1,2 g/m ² dose única IV - D1
Vincristina 2 mg/m ² /dose IV - D3, D10, D17 e D24
Metotrexate intra-tecal 6,5 mg/m ² /dose - D5, D31 e D34
Metotrexate 300mg/m ² /dose IV - D12
Prednisona 60 mg/m ² /dia VO - D3 a D3
Manutenção*
Ciclofosfamida 1 g/m ² dose única IV - D1
Vincristina 1,5 mg/m ² /dose IV - D1 e D4
Metotrexate intra-tecal 6,5 mg/m ² /dose - D1
Metotrexate 300mg/m ² /dose IV - D15
Prednisona 60 mg/m ² /dia VO - D1 a D5

* Repetir o ciclo da manutenção a cada 28 dias

10.3. SISTEMA DE CLASSIFICAÇÃO TNM PARA TUMORES DA NASOFARINGE

Classificação	Características
TUMOR	
T1	Tumor ≤ 2 cm no maior diâmetro
T2	Tumor > 2 cm e $<$ que 4 cm no maior diâmetro
T3	Tumor > 4 cm no maior diâmetro
T4	Tumor > 4 cm e/ou erosão óssea ou invasão de partes moles, de língua e/ou base do crânio
LINFONODOS	
N0	Sem linfonodos clinicamente significativos
N1	Linfonodo único significativo < 3 cm
N2	Linfonodo único significativo entre 3 e 6 cm ou múltiplos, Linfonodos homolaterais < 6 cm
N3	Massa de linfonodos homolateral, linfonodos bilaterais ou contralaterais

Estadio	Linfoma
Estadio I	Cadeia linfonodal única Localização/ órgão extra-linfático único, localizado
Estadio II	Duas ou mais cadeias linfonodais do mesmo lado do diafragma Local/ órgão extra-linfático único, localizado, com seus linfonodos regionais do mesmo lado do diafragma
Estadio III	Cadeias linfonodais em ambos os lados do diafragma Local/ órgão extra-linfático único, localizado Baço Ambos
Estadio IV	Comprometimento difuso ou multifocal de órgão (s) extra-linfático (s) $\pm$ linfonodo (s) regional (is) Órgão extra-linfático isolado e linfonodos não regionais
Todos os estadios separados	Sem perda de peso, febre, sudorese Com perda de peso, febre, sudorese

10.4. CLASSIFICAÇÃO DA LEUCEMIA LINFOBLÁSTICA AGUDA MORFOLÓGICA DO GRUPO FRANCO-AMERICANO-BRITÂNICO (BENNETT et al., 1974)

Características citológicas	L1	L2	L3
Tamanho da célula	Pequeno a médio	Grandes, pleomórficos	Grandes e homogêneas
Cromatina nuclear	Homogênea em alguns casos	Variável – heterogênea em alguns casos	Granular e homogêneo
Formato do núcleo	Regular, às vezes indentado	Irregular, indentação comum	Regular – ovalado
Nucléolo	Não visível, ou pequeno e inconspícuo	Um ou mais presentes, sempre grandes	Proeminente, um ou mais vesiculares
Quantidade de citoplasma	Escassa	Variável; às vezes abundante	Moderadamente abundante
Basofilia do citoplasma	Leve a moderada, raramente intensa	Variável, intensa em alguns	Muito intensa
Vacuolização citoplasmática	Variável	Variável	Sempre presente

10.5. PROTOCOLO BFM-90 PARA LNH

Pré-fase
Prednisona 30 mg/m ² /dia VO - D1 a D5
Ciclofosfamida 200 mg/m ² /dia IV - D1 a D5
MADIT* - D1
* MTX 12mg, ARA-C 30mg, Dexametasona 2mg/m ² /dose (máximo 2 mg)
Bloco A
Dexametasona 10 mg/m ² /dia VO - D1 a D5
Ifosfamida 800 mg/m ² /dia IV - D1 a D5
Metotrexate 500 mg/m ² /dose IV em 24h - D1
MADIT* - D1
Citarabina 150 mg/m ² /dose IV 12/12h - D4 e D5
Etoposídeo 100 mg/m ² /dose IV - D4 e D5
Bloco B
Dexametasona 10 mg/m ² /dia VO - D1 a D5
Ciclofosfamida 200 mg/m ² /dia IV - D1 a D5
Metotrexate 500 mg/m ² /dose IV em 24h - D1
MADIT* - D1
Doxorrubicina 25 mg/m ² /dose IV - D4 e D5
Bloco AA
Dexametasona 10 mg/m ² /dia VO - D1 a D5
Ifosfamida 800 mg/m ² /dia IV - D1 a D5
Metotrexate 5 g/m ² /dose IV em 24h - D1
MADIT* - D1 e D5
Vincristina 1,5 mg/m ² IV - D1
Citarabina 150 mg/m ² /dose IV 12/12h - D4 e D5
Etoposídeo 100 mg/m ² /dose IV - D4 e D5
Bloco BB
Dexametasona 10 mg/m ² /dia VO - D1 a D5
Ciclofosfamida 200 mg/m ² /dia IV - D1 a D5
Metotrexate 5 g/m ² /dose IV em 24h - D1
MADIT* - D1 e D5
Vincristina 1,5 mg/m ² IV - D1
Doxorrubicina 25 mg/m ² /dose IV - D4 e D5
Bloco CC
Dexametasona 20 mg/m ² /dia VO - D1 a D5
Vindesina 3g/m ² /dose IV - D1
Citarabina 2 g/m ² /dose IV 12/12h - D1 e D2
Etoposídeo 150 mg/m ² /dose IV - D3, D4 e D5
MADIT* - D1 e D5

10.6. QUESTIONÁRIO LINFOMA NÃO-HODGKIN

1) IDENTIFICAÇÃO

NOME: _____

REG: _____

SAME: _____

NOME PAI: _____

NOME MAE: _____

ENDERE: _____

PROCED1: _____ 1-MG 2-BA 3-ES 4-OUTROS

PROCED2: _____ 1-ZONA URBANA 2-ZONA RURAL

FONE: _____

2) DADOS DEMOGRÁFICOS

SEXO: _____ 1-MASCULINO 2-FEMININO

COR: _____ 1-BRANCO 2-PARDO 3-NEGRO

HF: _____ 1-POSITIVO 2-NEGATIVO

DTNAS: _____

DTDIAG: _____

DTSINT: _____

ESCOLPAI: _____ 0-NENHUMA 1-PRIMEIRO GRAU 2-SEGUNDO GRAU 3-TERCEIRO GRAU

ESCOLMAE: _____ 0-NENHUMA 1-PRIMEIRO GRAU 2-SEGUNDO GRAU 3-TERCEIRO GRAU

REND: _____ (NÚMERO DE SALÁRIOS MÍNIMOS)

PESONAS: _____ KG ESTNAS: _____ CM

3) DADOS DE ADMISSÃO

DTADMISS: _____

PESO1: _____ KG ZPESO1: _____

ESTA1: _____ CM ZESTA1: _____

SC1: _____

LOCAPRIM: _____ 1-MASSA ABDOMINAL
2-MASSA MEDIASTINAL
4-GÂNGLIOS PERIFÉRICOS
8-RINOFARINGE
16-PELE
32-OSSOS
64-TESTÍCULOS
128-MASSA PARA-VERTEBRAL

MASSAABD: _____ 1-ÍLEO-CECAL
2-APÊNDICE
3-CÓLON ASCENDENTE

CIRURGIA: _____ 1-SIM; 2-NÃO

INDICAÇÃO: _____ 1 - DIAGNÓSTICO
2 - COMPLICAÇÕES AGUDAS CIRÚRGICAS
3 - OUTRAS

EXÉRESE: _____ 1-TOTAL 2-PARCIAL 9-NAO SE APLICA

GÂNGLIOS PERIFÉRICOS: _____ 1-CERVICAL
2-SUPRACLAVICULAR
4-AXILAR
8-INGUINAL
16-EPITROCLEAR

FÍGADO: _____ 1 - não palpável 2 - palpável

BACO: _____

SINAIS: _____ 1-ASCITE
2-DERRAME PLEURAL
3-AMBOS

IMUNOPRI: _____ IMUNOSEC: _____ 0-NAO 1-SIM

4) DADOS LABORATORIAIS A ADMISSÃO

HB: _____
 HTO: _____
 LEUCO: _____
 BLAST: _____ % NEUT: _____ SEG: _____ MIEL: _____
 META: _____ BAST: _____ LINF: _____ MONO: _____ EOS: _____
 BASO: _____ LINFATP: _____
 PLAQ: _____ RET: _____
 LDH: _____
 NA: _____ K: _____ CL: _____ CA: _____
 P: _____ ÁC.URICO: _____ TGO: _____ TGP: _____
 FA: _____ GGT: _____
 AP: _____ - atividade de protrombina
 RNI: _____
 PTTAp: _____
 PTTAc: _____
 FIBRINOG: _____
 BILTOTAL: _____
 BD: _____
 BI: _____
 UREA: _____ CREAT: _____
 IRA: _____ 0-NAO HIC: _____ SÍNDLISE: _____ SÍNDCAVA: _____
 1-SIM
 SOROL: 0-NEGATIVO 1-POSITIVO
 HIV: _____ CMV: _____ HAV: _____ HCV: _____ HBV: _____ EPV: _____
 HTLV1: _____ HTLV II: _____ TOXO: _____
 LCR: _____ 0-SEM BLASTO 1-COM BLASTO
 CITOASC: _____ CITOPLEU: _____ 0-SEM BLASTO 1-COM BLASTO
 RXT: _____ 0-SEM MASSA MEDIASTINAL 1-COM MASSA MEDIASTINAL
 USABD: _____ 0-SEM MASSA ABDOMINAL 1-COM MASSA ABDOMINAL
 TCABDOME: _____ 0-SEM MASSA ABDOMINAL 1-COM MASSA ABDOMINAL
 TCTÓRAX: _____ 0-SEM MASSA MEDIASTINAL 1-COM MASSA MEDIASTINAL
 RESSMAG: _____ 1 - massa paravertebral 2 - massa abdominal 3 - massa torácica
 CINTosso: _____ 1 - normal 2 - alterado
 IMUNOFEN: _____
 IMUNOHIS: _____
 CITOGEN: _____
 MO: _____ PERCENTAGEM DE BLASTOS
 TIPOMO: _____ 1-M1 2-M2 3-M3
 DIAG1: _____ 1- BIÓPSIA MASSA ABDOMINAL
 2- BIÓPSIA GANGLIONAR
 4- CITOLOGIA LÍQ PLEURAL
 8- CITOLOGIA LÍQ ASCÍTICO
 16 - BIÓPSIA DE PELE
 DIAGNÓST: _____ 1- L. BURKITT
 2- L. LINFOBLASTICO B
 3- L. LINFOBLASTICO T
 4- L. GRANDES CÉLULAS B
 5- L. GRANDES CÉLULAS T
 6- L. INDIFERENCIADO (OUTROS: ANAPLÁSTICO)
 7- Linfoma de céls B
 8- Linfoma linfoblástico (sem imunofenotipagem)
 9- Linfoma cutâneo
 10- Linfoma ósseo
 DIAG2: _____ (classificação do linfoma)
 ESTADI: _____ 1-ESTADIO I 2-ESTADIO II 3-ESTADIO III 4-ESTADIO IV
 PROTOC: _____
 DTQTi: _____

DTQTf: _____

DIÁLISE: _____ 1-NÃO SE APLICA 2-PERITONEAL 3-HEMODIÁLISE

5) OUTCOME

REMISSÃO: _____ 1-SIM 2-NÃO DTREM: _____

RECIDIVA: _____ 1-NÃO 2-SIM DTRECIV: _____

ÓBITO: _____ 1-NÃO 2-SIM DTÓBITO: _____

ÓBITO2: _____ 1-NÃO 2-ANTES QT 3-FASE INICIAL 4-NÃO RESPOSTA/ÓBITO

ÓBITO3: _____ 1-toxicidade QT

2-infeccão

3-distúrbio hemorrágico

4-distúrbio metabólico/hidroeletrolítico

5-outras

PERSEGU: _____ 1-NÃO 2-SIM (PERDA: SEGUIMENTO MENOR QUE 5 ANOS)

OBS: SE NÃO HOUVE OCORRÊNCIA DOS EVENTOS ACIMA, COLOQUE A DATA DA ÚLTIMA CONSULTA

DATAÚLT: _____

PESO2: _____ ZPESO2: _____

ESTAT2: _____ ZESTAT2: _____

IMC1: _____

ESCOL: _____ 0-NÃO 1-PRIMEIRO GRAU 2-SEGUNDO GRAU 3-TERCEIRO GRAU

OBSERVAÇÕES:

10.7. APROVAÇÃO DO DEPARTAMENTO DE PEDIATRIA DA FACULDADE DE MEDICINA DA UFMG

CÂMARA DO DEPARTAMENTO DE PEDIATRIA PARECER Nº19/2003

TÍTULO DO PROJETO:

Fatores prognósticos em crianças e adolescentes portadores de Linfoma Não-Hodgkin: uma análise multivariada.

INTERESSADOS: Maria Christina Lopes A Oliveira
Rosângela Carrusca Alvim
Benigna Maria Oliveira
Rachel Aparecida Fernandes
Mitiko Murao
Cybele Dias Paes
Lúcia Porto Fonseca de Castro
Marcos Borato Viana

MÉRITO:

Projeto elaborado a partir das experiências acumuladas no diagnóstico e tratamento das crianças portadoras de Linfomas Não-Hodgkin (LNH), no Hospital das Clínicas da UFMG. Os linfomas são a terceira neoplasia mais comum em crianças e adolescentes, estimando-se que 60% dos casos se tratam de LNH. Estes estão entre os mais tratáveis e curáveis dos tumores malignos, devido à sua grande sensibilidade à quimioterapia. O prognóstico dos pacientes vem melhorando substancialmente a partir de 1970. Atualmente, com a quimioterapia moderna, tem-se obtido 70% de sobrevida de no mínimo 5 anos, embora o prognóstico varie na dependência de vários fatores. Os objetivos do presente estudo são estudar a sobrevida de crianças e adolescentes portadores de LNH; estimar a sobrevida livre de eventos em pacientes com LNH e avaliar os fatores prognósticos de sobrevida livre de eventos.

O exposto justifica plenamente o estudo, na esperança de que um melhor entendimento dos fatores prognósticos possa apontar para estratégias mais eficazes no manuseio das crianças e adolescentes com LNH.

O projeto apresenta revisão bibliográfica adequada, apresentando o marco teórico de forma clara e objetiva. O cronograma e a viabilidade, operacional e financeira, também parecem adequados. Os critérios de inclusão e exclusão estão bem definidos, bem como a metodologia a ser empregada, incluindo os modelos para a análise estatística.

ASPECTOS ÉTICOS:

O desenho do estudo, longitudinal retrospectivo, não implicará em nenhuma mudança do atendimento e da conduta já realizada rotineiramente no serviço, não apresentando, na nossa opinião, nenhum impedimento ético. Ainda assim, apresenta em anexo um modelo de informação para consentimento dentro das normas da bioética.

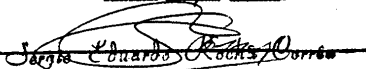
CONCLUSÃO: Diante do exposto, somos pela aprovação do projeto, sem ressalvas.

Belo Horizonte, 08 de abril de 2003


Eduardo Carlos Tavares
Relator

Aprovado em Reunião da Câmara Departamental

Em: 11/04/2003


Sérgio Eduardo Rocha Corrêa
Secretário do Departamento de Pediatria
Faculdade de Medicina/UFMG

10.8. APROVAÇÃO DO COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA DA UFMG

10.3. APROVAÇÃO DO COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA DO HOSPITAL DAS CLÍNICAS DA UFMG

UFMG

Universidade Federal de Minas Gerais
Comitê de Ética em Pesquisa - COEP

Parecer ETIC 226/03

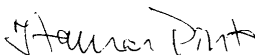
**Interessada: Profª. Dra. Maria Christina Lopes Araújo
de Oliveira e outros
Departamento de Pediatria - FM/UFMG**

VOTO:

O Comitê de Ética em Pesquisa da UFMG - COEP aprovou no dia 24 de setembro de 2003 o projeto de pesquisa intitulado « **Fatores prognósticos em crianças e adolescentes portadores de linfoma não-Hodgkin: uma análise multivariada** » bem como seu Termo de Consentimento Livre e Esclarecido.

O relatório anual ou final deverá ser encaminhado um ano após o início do processo.

BHB, 15-10-2007


Profª. Dra. Efigênia Ferreira e Ferreira
Vice - Presidente do COEP/UFMG

Av. Alfredo Balena 110 - 1º andar - 30.130-100 - BH - MG
(31) 3248-9364 - FAX (31) 3248-9380 e-mail: coep@editoria.ufmg.br

**10.10. APROVAÇÃO DA DIRETORIA DE ENSINO, PESQUISA E EXTENSÃO (DEPE)
DO HOSPITAL DAS CLÍNICAS DA UFMG**



Universidade Federal de Minas Gerais
Hospital das Clínicas
Diretoria Geral

Belo Horizonte, 19 de julho de 2006

MEMORANDO

PARA: Coordenação Administrativa/Arquivo SAME

DE: DEPE-HC/UFMG

Informamos que o projeto de extensão <proj. 38/06 - Fatores Prognósticos em Crianças e Adolescentes Portadores de Linfoma Não-Hodgkin: Uma Análise Multivariada> de autoria da Profa. Maria Christina Lopes Araújo Oliveira está aprovado nesta Diretoria e no COEP/UFMG. ficando a pesquisadora e as colaboradoras no projeto Dra. KEYLA CHRISTY C. M. SAMPAIO CUNHA e a acadêmica ANA CECÍLIA SANTOS autorizadas a consultar prontuários no SAME com agendamento prévio.

Atenciosamente,

**Rosália Mourao DEPE-
HC/UFMG - secretaria
DEPE/HC-UFMG**

**10.11. AUTORIZAÇÃO DO DEPARTAMENTO DE ANATOMIA PATOLÓGICA E
MEDICINA LEGAL DO HOSPITAL DAS CLÍNICAS DA UFMG**



Universidade Federal de Minas Gerais

Faculdade de Medicina - Departamento de Anatomia Patológica
e Medicina Legal
3248.9750 – 3248.9755 - FAX 031.222.39.87

AUTORIZAÇÃO

AUTORIZO, de acordo com as normas departamentais do APM, o portador desta a consultar os arquivos do Serviço de Patologia do APM para fins de Pesquisa.

Belo Horizonte, 12 de junho de 2006

Prof. Mônica Maria Demas Álvares Cabral

Coordenadora
Serviço de Anatomia Patológica
Departamento de Anatomia Patológica e Medicina Legal

10.12. AUTORIZAÇÃO DO LABORATÓRIO CENTRAL DO HOSPITAL DAS CLÍNICAS DA UFMG

UNIDADE DE HEMATOLOGIA PEDIÁTRICA
DEPARTAMENTO DE PEDIATRIA
HOSPITAL DAS CLÍNICAS - UFMG

Belo Horizonte, 28 de janeiro de 2004

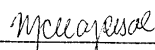
Prof. Magda Bahia
Chefe do Laboratório Central do HC-UFMG

Vimos por meio desta solicitar a autorização para consultarmos o livro de registro dos resultados do exame do líquido dos pacientes portadores de linfoma não-Hodgkin, cadastrados no Laboratório de Urgência do HC-UFMG, de 1981 a 2004. Essa consulta nos é muito importante uma vez que estamos fazendo um estudo intitulado "Fatores prognósticos na sobrevida livre de eventos de crianças e adolescentes com LNH", e o comprometimento do SNC ao diagnóstico compromete muito o prognóstico. O trabalho foi aprovado na Câmara Departamental e na Comissão de ética da UFMG.

De acordo, desde
que o livro não saia
do setor.

Prof. Magda Bahia
Chefe do Laboratório Central do HC-UFMG
29.09.04

Atenciosamente,


Maria Christina Lopes A. Oliveira
Professor Adjunto Depto. de Pediatria

99434056
32854056

10.13. TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

INFORMAÇÃO PARA CONSENTIMENTO

Nossa Unidade está fazendo um estudo analisando a evolução das crianças e adolescentes portadores das doenças conhecidas como Linfoma não-Hodgkin. Esse estudo consiste na análise dos dados já coletados nos prontuários; não será necessário realizar nenhum exame laboratorial ou clínico que não faça parte da rotina do Ambulatório de Hematologia. O estudo vai avaliar os dados associados com a boa resposta ao tratamento para identificar o melhor esquema de tratamento para as crianças e adolescentes que sofrem dessa doença.

Você pode decidir agora permitir a inclusão de seu filho no estudo. Se você decidir não participar esta decisão não implicará em nenhuma alteração nos cuidados que seu filho já vem recebendo. Nós responderemos a qualquer questão relativa ao estudo, agora ou em qualquer momento que for necessário. O telefone de contato do Serviço de Hematologia é o seguinte: 3248-9397. Os nomes dos pesquisadores responsáveis são Maria Christina Lopes Araújo Oliveira, Keyla Christy Christine Mendes Sampaio Cunha e Marcos Borato Viana.

CONSENTIMENTO

Eu fui informado sobre o estudo, os benefícios para meu filho e os possíveis riscos que podem acontecer. Eu entendo que os resultados desse estudo serão sigilosos e somente serão utilizados para fins científicos.

Belo Horizonte, _____ de _____ de _____ .

Assinatura do responsável

Assinatura do Coordenador

Assinatura da testemunha

Assinatura do pesquisador

**10.14. VALORES DAS 49 VARIÁVEIS PARA AS 98 CRIANÇAS PORTADORAS
DE LNH**

10.15. VALORES DAS VARIÁVEIS PARA AS 98 CRIANÇAS PORTADORAS DE LNH

10.14. VALORES DAS VARIÁVEIS PARA AS 98 CRIANÇAS PORTADORAS DE LNH

ID: identificação; INCLKM: inclusão na curva de sobrevida (1=sim; 2=não); PERIODO: período de entrada no estudo (1=1981 a 1993; 2=1994 a 2006); SEXO: gênero (1=masculino; 2=feminino); IDADM: idade em meses WAZ: escore Z para peso ao diagnóstico; HAZ: escore Z para estatura ao diagnóstico; APRESTUM: apresentação tumoral primária (1=abdominal; 2=mediastinal; 3=abdominal e mediastinal; 4=face; 5=gânglios periféricos; 6=ossos; 7=pele; 8=SNC; 9=massa para-vertebral; 10=hepático; 11=para-vertebral e abdominal); ACURICO: dosagem sérica de ácido úrico (9999=ausência do dado); UREIA: dosagem sérica de ureia (9999=ausência do dado); LDH: dosagem sérica de LDH (9=ausência do dado); CIR_IND: métodos para obtenção do espécime histológico para o diagnóstico (1=ressecção total; 2=ressecção parcial; 3=biópsia tumoral; 4=punção de líquido ascítico; 5=biópsia de linfonodo; 6=punção pelural; 9=não se aplica); DIAGFIN: diagnóstico final (1=linfoma de Burkitt; 2=linfoma difuso de grandes células B; 3=linfoma de grandes células anaplásico; 4=linfoma linfoblástico de células B; 5=linfoma linfoblástico de células T; 6=linfoma cutâneo; 7=linfoma ósseo de células B; 8=outros linfomas cutâneo de grandes células anaplásico; 9=linfoma de célula B indeterminado; 10=linfoma linfoblástico sem definição se B ou T; 11=linfoma cutâneo indeterminado; 12=linfoma ósseo indeterminado, 13=linfoma hepático indeterminado; 14=linfoma cutâneo B); IMUNOCOMP: imuno-histoquímica completa ou não (1=completa; 0=parcial; 2=não realizou); PRESCERT: diagnóstico presuntivo ou de certeza (1=certeza; 2=presuntivo); MUDANÇA: mudança no diagnóstico (0=não mudou; 1=aperfeiçou; 2= mudou; 4=inconclusivo; 8=imuno-histoquímica não realizada); ESTADI: estadiamento (1=estadio 1; 2=estadio 2; 3=estadio 3; 4=estadio 4; 9=sem estadiamento); PROTOCO: protocolo de tratamento (1=BFM indiferenciado; 2=BFM para linfoma linfoblástico; 3=GBTLI-93; 4=GBTLI-99 alto risco; 5=GBTLI-99 baixo risco; 6=LSA2L2; 7=Zigler; 8=Grupo Mineiro; 9=SOBOPE; 10= outros); REMISSÃO: remissão (1=sim; 2=não); OBITO: óbito (1=sim; 2=não); FASEOBIT: momento do óbito (0=vivo; 1- antes da QT; 2=fase inicial da QT; 3=não-resposta; 4=sem informação; 5= em recidiva; 6=em remissão); CAUSOBIT: causa do óbito (1=toxicidade da QT; 2=infecção; 3=distúrbio hemorrágico; 4=distúrbio metabólico/hidroeletrolítico; 5=outros); SOBREME: tempo de sobrevida global em meses; SOBRANOS: tempo de sobrevida global em anos; PERSEGU: perda de seguimento (1=perdeu; 0=em acompanhamento).

Tudo tem seu tempo determinado,
e há tempo para todo o propósito debaixo de céu.
Há tempo de nascer, e tempo de morrer;
Tempo de plantar e tempo de arrancar o que se plantou;
Tempo de matar, e tempo de curar;
Tempo de derrubar, e tempo de edificar;
Tempo de chorar, e tempo de rir;
Tempo de prantear, e tempo de dançar;
Tempo de espalnar pedras, e tempo de ajuntar pedras;
Tempo de abraçar, e tempo de afastar-se de abraçar;
Tempo de buscar, e tempo de perder;
Tempo de guardar, e tempo de lançar fora;
Tempo de rasgar, e tempo de coser;
Tempo de estar calado, e tempo de falar;
Tempo de amar, e tempo de odiar;
Tempo de guerra, e tempo de paz.
Eclesiastes de Salomão 3:1-8