

1. INTRODUÇÃO

Os linfomas não-Hodgkin (LNH) são neoplasias linfóides originadas de populações de células B, T ou *Natural Killer*, cujo comportamento clínico e história natural da doença dependem do subtipo do linfoma de acordo com a classificação e estadiamento utilizados (NICOLAIDES et al, 1998; VOSE et al, 2002; ARMITAGE, 2005).

Vários sistemas de classificação e estadiamento da doença têm sido desenvolvidos na tentativa de melhor definir o comportamento e a resposta à quimioterapia.

A prevalência global dos LNH, bem como a frequência relativa de seus subtipos variam segundo a região geográfica (MÜLLER et al, 2005).

No Brasil, as informações sobre a epidemiologia e o comportamento dos linfomas não-Hodgkin são escassas. Nos Estados Unidos é responsável por 4% de todos os cânceres, sendo o quinto câncer mais comumente diagnosticado (MÜLLER et al, 2005, ARMITAGE, 2007). Belo Horizonte (BH) é a terceira maior região metropolitana do Brasil, com população estimada em 2006 de 2.399.920 habitantes. Segundo dados do Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE, 2006) as doenças neoplásicas foram responsáveis por 19,0% das causas de morte ocorridas em hospitais em BH no ano de 2005. Nesta cidade, a taxa de incidência de LNH ajustada para a idade, no ano de 2000, foi de 17,7 casos por 100 mil habitantes (INCA, 2000)

A frequência relativa dos subtipos de LNH no Brasil foi pouco estudada. A variação na distribuição geográfica justifica a necessidade de dados locais para adequada definição das estratégias terapêuticas (BIASOLI et al, 2001).

O Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Minas Gerais (HC-UFMG) é o principal centro de referência para tratamento de doenças onco-hematológicas no Estado de Minas Gerais. A definição das características clínico-epidemiológicas dos pacientes com LNH no HC-UFMG podem contribuir para avaliação dos atuais esquemas de terapia e para a proposição novos protocolos de tratamento que possibilitem maior controle dessa doença.

2. REVISÃO DA LITERATURA

As neoplasias originadas no tecido linfóide compreendem um grupo diverso de doenças. Nesse grupo estão incluídos: linfomas não-Hodgkin, linfomas de Hodgkin, mieloma múltiplo, leucemia linfocítica crônica e leucemia linfoblástica.

Os LNH são neoplasias malignas sólidas originadas do tecido linfóide, a partir de células B ou T ou *Natural Killer* e constituem 4% de todos os cânceres nos Estados Unidos, apresentando incidência anual de 19,1 casos / 100 mil habitantes (VOSE et al, 2002; MÜLLER et al, 2005).

Morton e colaboradores estudaram 136.985 casos de neoplasias hematológicas diagnosticadas entre 1992-2001 em 12 centros de registros nos EUA. As neoplasias linfóides representavam 84% e os LNH correspondiam a 85% destes casos. Entre as neoplasias de células B maduras a distribuição observada foi: linfoma difuso de grandes células B, 28%; neoplasias de células plasmáticas, 22%; linfoma linfocítico/leucemia linfocítica crônica, 20%; linfoma folicular, 13% e os outros tipos 16% (MORTON et al, 2006).

A incidência dos LNH tem aumentado nas últimas décadas. Observou-se aumento de 3 a 4% a cada ano nas décadas de 1970 e 1980; a incidência estabilizou na década de 1990 e tem sido constatado taxa de aumento de 1-2% por ano desde então, o que resultou em incidência atual de quase o dobro da observada no início da década de 1980 (CLARKE et GLASER, 2002).

Esse aumento tem sido observado em todo o mundo principalmente em maiores de 55 anos. Predominância no sexo masculino foi relatada em todos os subtipos de LNH. Embora a incidência tenha sido historicamente maior em

brancos do que em negros, esse aumento tem sido maior nos negros (MÜLLER et al, 2005).

2.1 Diferenças geográficas

Ocorrem diferenças na prevalência e na distribuição dos subtipos dos LNH entre as regiões geográficas. A incidência dos LNH nos Estados Unidos excede aquela da maioria dos outros países. A incidência global dos LNH nos países asiáticos é relativamente baixa (VOSE et al, 2002; MÜLLER et al, 2005).

Diferenças na distribuição geográfica são expressivas para os linfomas foliculares, os quais são mais comuns nos países ocidentais. Os linfomas foliculares compreendem 30% dos LNH nos Estados Unidos, 20% dos casos nos países europeus e são relativamente raros nos países em desenvolvimento. Asiáticos têm maiores freqüências de LNH agressivos, linfomas de células T e doença extranodal (SUKPANICHNANT et al, 1998). Na África os dados sobre a prevalência e a distribuição dos subtipos dos LNH são incompletos. Sabe-se que o linfoma de Burkitt é endêmico neste continente (MÜLLER et al, 2005).

A maioria dos LNH ocorre em linfonodos, de modo que doença extranodal primária ocorre em 20 a 30% dos casos (VOSE et al, 2002; MÜLLER et al, 2005). Os LNH de células T periféricas têm apresentação extranodal em 82% dos casos, na maioria das vezes envolvendo a pele, e os linfomas foliculares apresentam manifestação extranodal em somente 9% dos casos (GROVES et al, 2000). A doença extranodal ocorre mais freqüentemente em pacientes do Kuwait, Ásia e França, enquanto nos Estados Unidos a apresentação nodal predomina (MÜLLER et al, 2005). Os sítios extranodais envolvidos são principalmente estômago,

intestino e pele (DEVESA et FEARS, 1992). O sítio primário de manifestação em japoneses é o anel de Waldeyer e em chineses é o trato gastrointestinal (SHIH et LIANG, 1991).

Diferenças geográficas podem influenciar nos fatores relacionados ao hospedeiro ou à etiologia. Relação entre agentes infecciosos e linfomagenese tem sido relatada particularmente para o linfoma/leucemia relacionado ao HTLV tipo I, vírus Epstein-Barr e infecção associada ao *Helicobacter pylori* (ARISAWA et al 2000, FILIPOVICH et al, 1992, PARSONNET et al, 1994). O HTLV tipo I, por exemplo, tem prevalência elevada no Japão e no Caribe, onde se observa aumento da prevalência de linfomas/leucemias T do adulto, relacionados a esse vírus. Exposição a agentes ambientais e a fatores de risco ocupacionais tem sido observada, mas seu significado ainda é incerto (MÜLLER et al, 2005).

A distribuição dos subtipos de LNH varia segundo a raça e idade. As neoplasias linfóides são 10% mais freqüentes em brancos do que em negros. Os LNH difusos de grandes células B, linfoma linfocítico / leucemia linfocítica crônica, neoplasias de células plasmáticas e linfoma folicular constituem, respectivamente, 21%, 16%, 15% e 10% de todas as neoplasias linfóides em brancos. Nos negros, as neoplasias de células plasmáticas, o linfoma difuso de grandes células B, o linfoma linfocítico/leucemia linfocítica crônica e o linfoma folicular constituem, respectivamente, 35%, 15%, 13% e 5% das neoplasias linfóides. Em idosos o linfoma difuso de grande células B, linfoma linfocítico/leucemia linfocítica crônica e as neoplasias de células plasmáticas contribuíram com 20% dos casos, cada uma. Em contraste, em crianças o linfoma linfoblástico ocorreu em 50% dos casos e o linfoma de Hodgkin em 31% (MORTON et al, 2006).

Existem poucos dados de literatura sobre a incidência dos diferentes subtipos de linfoma não-Hodgkin no Brasil. Milito et al estudaram 145 casos de linfoma nodal diagnosticados entre 1979 e 1995 no Hospital Clementino Fraga no Rio de Janeiro - Brasil. Os casos foram revistos e classificados segundo propostas da Working Formulation, de Kiel e da *Revised European-American Classification of Lymphoid Neoplasms* (REAL). Cento e sete casos (73,7%) apresentaram fenótipo B; 33 casos (22,7%), fenótipo T; e quatro casos (3,6%) não expressavam marcadores (linfoma anaplásico de grandes células). Nesta casuística foi observado 19,3% (28 casos) de LNH baixo grau, 67% (97 casos) de LNH de grau intermediário e 12,4% (18 casos) de LNH de alto grau (MILITO et al, 2002).

2.2 Classificação dos linfomas não-Hodgkin

A primeira descrição de tumores originados do tecido linfático foi realizada em 1832, por Thomas Hodgkin. Em 1865, esses tumores passaram a ser denominados doença de Hodgkin. Posteriormente, percebeu-se que alguns tumores dos tecidos linfáticos apresentavam características morfológicas diferentes da doença de Hodgkin, recebendo a denominação de linfomas não-Hodgkin (LNH) para distingui-los daqueles originalmente descritos (AISEMBERG, 2000).

Embora descrições sobre as doenças linfóides tenham ocorrido nas décadas seguintes, as tentativas de classificação histológica dos LNH foram motivo de frustração por muitos anos (FISHER et al, 2003).

Em 1956, Hicks, Rappaport e Winter descreveram a primeira classificação moderna dos LNH. Essa descrição considerava aspectos da citologia

(indiferenciado, bem diferenciado, pouco diferenciado, histiocítico) e do padrão de crescimento (difuso ou nodular). Este sistema alcançou enorme popularidade devido à sua simplicidade e reprodutibilidade (HICKS et al, 1956).

O reconhecimento subsequente das características imunológicas e dos marcadores celulares possibilitou que, em 1974, Lukes & Collins, nos Estados Unidos, e Lennert e colaboradores, na Universidade de Kiel na Europa propusessem classificações que relacionavam a linhagem linfocitária com a morfologia (LENNERT et al, 1975; LUKES et al, 1974).

A disponibilidade de vários sistemas de classificação resultou em dificuldades na padronização da linguagem empregada, porém o reconhecimento de novas entidades e o aprimoramento das categorias já existentes resultou em melhorias nos sistemas de classificação dos LNH (HARRIS et al, 1994).

Com o objetivo de padronizar a classificação dos LNH, o Instituto Nacional do Câncer (*National Cancer Institute*) propôs o *International Working Formulation (WF)* em 1982. Os linfomas foram classificados em grupos prognósticos ou em graus clínicos, mas não levava em conta os aspectos imunofenotípicos (ROSEMBERG et al, 1982). Apesar dos esforços, a WF não obteve a padronização que pretendia (AISEMBERG, 2000).

Em 1991, um grupo de patologistas intitulado *International Lymphoma Study Group (ILSG)* propôs nova classificação que recebeu o nome de *Revised European-American Classification of Lymphoid neoplasms (REAL)* (HARRIS et al, 1994). Na classificação REAL, os LNH foram classificados com bases morfológica, imunofenotípica, genética e clínica. Uma das maiores vantagens da classificação REAL é a separação inicial dos LNH em fenótipo (B ou T).

Tabela 1: Distribuição dos casos de LNH segundo a classificação REAL

Subtipo de LNH segundo o Consenso Diagnóstico	% total de casos
Linfoma difuso de grandes células B	30,6
Linfoma folicular	22,1
Grau 1	9,5
Grau 2	6,2
Grau 3	6,4
Linfoma de células B de zona marginal extranodal associado a mucosas (MALT)	7,6
Linfomas de células T periférico	7,0
Linfoma linfocítico/Leucemia linfocítica crônica	6,7
Linfoma de células do manto	6,0
Linfoma mediastinal de grandes células B	2,4
Linfoma sistêmico primário de grandes células anaplásicas	2,4
Linfoma de células B alto grau, like-Burkitt	2,1
Linfoma de células B de zona marginal nodal	1,8
Linfoma e Leucemia linfoblástica de células T precursoras	1,7
Linfoma linfoplasmocítico	1,2
Linfoma de células B de zona marginal esplênico	<1,0
Micose fungóide	<1,0
Linfoma de Burkitt ou Leucemia de células de Burkitt	<1,0
Todos os outros tipos	6,1

LNH (Linfoma não-Hodgkin)

REAL (*Revised European-American Classification of Lymphoid Neoplasms*)

A classificação REAL representou uma evolução quanto à relevância clínica e à reprodutibilidade. A distribuição dos casos de LNH segundo os subtipos definidos na classificação REAL, em uma coorte de 1403 casos provenientes de oito centros localizados na Europa, África e Ásia foi estudada pelo consenso diagnóstico realizado pelo “*The Non-Hodgkin’s Lymphoma Classification Project*” está descrita na Tabela 1 (THE NON-HODGKIN'S LYMPHOMA CLASSIFICATION PROJECT, 1997).

Tabela 2: Classificação das neoplasias linfóides segundo a Organização Mundial de Saúde (OMS).

Neoplasias de células B	Neoplasias de células T e Natural Killer (NK)
Neoplasia de células B precursoras	Neoplasia de células T precursoras
Linfoma e Leucemia linfoblástica de células B precursoras	Linfoma e Leucemia linfoblástica de células T precursoras
Neoplasias de células B maduras (periféricas)	Neoplasias de células T maduras (periféricas) e de células NK
Leucemia linfocítica crônica e Linfoma linfocítico de pequenas células B	Leucemia prolinfocítica de células T
Leucemia prolinfocítica de células B	Leucemia linfocítica granular de células T
Linfoma linfoplasmocítico	Leucemia de células NK agressivo
Linfoma de células B de zona marginal esplênico (\pm linfócitos vilosos)	Leucemia ou Linfoma de células T adultas (HTLV I)
Leucemia de células cabeludas	Linfoma extranodal de células T e NK, tipo nasal
Mieloma de células plasmáticas ou plasmocitoma	Linfoma de células T, tipo enteropatia
Linfoma de células B de zona marginal extranodal associado a mucosas (MALT)	Linfoma de células T hepatoesplênico
Linfoma de células B de zona marginal nodal	Linfoma subcutâneo de células T, do tipo paniculite
Linfoma folicular	Micose fungóide e Síndrome de Sézary
Linfoma de células do manto	Linfoma cutâneo primário de grandes células anaplásicas
Linfoma difuso de grandes células B	Linfoma de células T periféricas, não especificado
Linfoma mediastinal de grandes células B	Linfoma de células T angioimunoblástico
Linfoma primário de efusão	Linfoma sistêmico primário de grandes células anaplásicas
Linfoma intravascular de grandes células B	Neoplasia de células T de linhagem e estágio de diferenciação incertos
Linfoma de Burkitt ou Leucemia de células de Burkitt	Linfoma de células NK blásticas
Neoplasias de células B de potencial maligno incerto	Neoplasias de células T de potencial maligno incerto
Granulomatose linfomatóide	Desordem linfoproliferativa cutânea CD30+ (Papulose linfomatóide)
Doença linfoproliferativa pós-transplante (polimorfa)	

Em 1997, os conceitos da classificação REAL foram utilizados para desenvolver a classificação da Organização Mundial de Saúde (OMS), que é usada atualmente. Esta distingue neoplasias hematológicas de acordo com a linhagem celular: linfóide, mielóide, histiócitos ou células dendríticas e mastócitos (JAFFE et al, 2001).

Entre as neoplasias linfóides, características morfológicas e imunológicas distinguem os linfomas de Hodgkin dos linfomas não-Hodgkin. O estágio de diferenciação, as características morfológicas, fenotípicas, genotípicas e clínicas distinguem os subtipos de linfomas não-Hodgkin. (Tabela 2). Os linfomas e as leucemias linfóides correspondentes são considerados fases diferentes (sólida versus circulante) de uma mesma doença (HARRIS ,1997; JAFFE et al, 2001).

2.3 Diagnóstico das neoplasias linfóides

A morfologia permanece a abordagem básica no diagnóstico e na classificação das neoplasias linfóides (THE NON-HODGKIN'S LYMPHOMA CLASSIFICATION PROJECT,1997). A utilização da imuno-histoquímica tem papel importante na definição diagnóstica, sendo que em alguns casos há necessidade de utilizar outros métodos auxiliares (GOCKE, 2001).

Imunofenotipagem, citometria de fluxo e estudos de genética molecular são importantes para definição de algumas doenças, são úteis no diagnóstico de casos difíceis e melhoram a reprodutibilidade interobservador (THE NON-HODGKIN'S LYMPHOMA CLASSIFICATION PROJECT,1997; ARMITAGE,2007). Problemas que podem ser resolvidos com esses métodos diagnósticos incluem diferenciação de infiltrado linfóide neoplásico versus reativo, diferenciação de neoplasia linfóide versus não-linfóide, e subclassificação de linfomas (HARRIS, 2004).

Os métodos que são mais usados para determinar o fenótipo dos linfomas são a citometria de fluxo de células em suspensão e a imuno-histoquímica de tecidos fixados em parafina (HARRIS, 2004).

A imunofenotipagem por citometria de fluxo é sensível e reprodutível. As características estudadas são as expressões de antígenos de superfície, de citoplasma ou do núcleo celular. Estas características podem estabelecer a linhagem celular e o estágio de maturação de várias populações celulares do mesmo paciente. A imunofenotipagem por citometria de fluxo não é útil para diagnosticar doença de Hodgkin, nem quando o paciente não apresenta linfocitose, linfócitos com morfologia alterada no sangue periférico ou esplenomegalia (HARRIS, 2004).

2.3.1 Utilidade da imunofenotipagem para o diagnóstico de LNH e para a classificação dos subtipos

No estudo "*The Non-Hodgkin's Lymphoma Classification Project*" foi avaliada a habilidade de hematopatologistas em aplicar a classificação proposta pelo *International Lymphoma Study Group* (ILSG) para os LNH, além de determinar o papel da imunofenotipagem e dos dados clínicos no diagnóstico das várias entidades (THE NON-HODGKIN'S LYMPHOMA CLASSIFICATION PROJECT, 1997).

A utilidade da imunofenotipagem no diagnóstico foi dependente do subtipo específico do LNH. O imunofenótipo foi útil para algumas doenças, tais como, linfoma de células do manto e linfoma difuso de grandes células B, melhorando a sensibilidade diagnóstica em 10 a 15%, e foi essencial para todos os tipos de linfomas de células T, melhorando a reprodutibilidade em 50 a 90% (THE NON-HODGKIN'S LYMPHOMA CLASSIFICATION PROJECT, 1997).

A imunofenotipagem não se mostrou essencial para muitos subtipos, tais como linfoma folicular, linfoma linfocítico de células B e linfoma de células B da zona marginal do tipo MALT. A reprodutibilidade interobservador foi de 85% para a maioria dos tipos de LNH. Os dados clínicos foram fundamentais para diagnosticar o linfoma difuso de grandes células B do mediastino (THE NON-HODGKIN'S LYMPHOMA CLASSIFICATION PROJECT, 1997).

2.3.2 Imuno-histoquímica

O uso da imuno-histoquímica em tecidos congelados e fixados em parafina utiliza, mais freqüentemente, o método da avidina e biotina, que inclui a desparafinização, recuperação antigênica, incubação com um anticorpo primário, incubação com um anticorpo secundário ligado à biotina, incubação com o complexo streptavidina-biotina ligado com um substrato peroxidase e ao cromógeno, que permitirá a visualização da reação. Poucos antígenos são patognomônicos para um tipo especial de linfoma, e raramente um antígeno é visto em 100% dos casos em um subtipo de linfoma (HARRIS, 2004).

Os antígenos de superfície de leucócitos são chamados de “Clusters differentiation” (CD) que são os epítomos específicos nos quais se ligam os anticorpos usados no estudo específico (GOCKE, 2001).

Para uma abordagem prática na rotina do linfoma não-Hodgkin, um painel de anticorpos deve conter pelo menos um marcador pan-B (CD20 ou CD79a) e um marcador pan-T (CD45Ro ou CD3) para diferenciar os dois grandes grupos, marcadores mielóides e histiocitários (CD68), e o CD15 e CD30 na avaliação da doença de Hodgkin. O uso do marcador CD30 é útil em associação ao anti-EMA

(anticorpo anti-antígeno de membrana epitelial), na detecção do linfoma anaplásico de grandes células(GOCKE, 2001).

Um marcador de grande importância no diagnóstico de linfomas, principalmente o LNH de grandes células é o CD45. Neoplasias não hematológicas raramente ou nunca expressam CD45, tornando-o um marcador fidedigno e específico. O antígeno CD45 está presente também na membrana de células normais precursoras e maduras, tanto em linfócitos B (CD45RA/4Kb5) ou T (C45RO/UCHL1), portanto o marcador CD45 não é útil para diferenciar células normais de células neoplásicas ou para definir subtipos de linfomas não-Hodgkin (GOCKE, 2001).

Considerações sobre os principais marcadores de linfócitos B em tecidos incluídos em parafina:

CD20 – O CD20 é uma proteína transmembrana envolvida na ativação de células B. Aproximadamente 95% dos LNH de células B expressam o antígeno CD20. Raramente é expresso no LNH de células T. É expresso em células de Reed-Sternberg e suas variantes em 10-20% dos casos de doença de Hodgkin (GOCKE, 2001).

CD79a - O antígeno CD79a ocorre na superfície de células B, aparece antes dos estádios pré-B de diferenciação dos linfócitos B e persiste nas células plasmocitárias (GOCKE, 2001).

Considerações sobre os principais marcadores de linfócitos T em tecidos incluídos em parafina:

CD45RO – é uma isoforma do CD45 que é encontrado nas células T. O clone do anticorpo mais utilizado é o UCHL1 (GOCKE, 2001).

CD3 - O CD3 é um complexo de várias sub-unidades que interage com receptores de células T. São específicos para células T (GOCKE, 2001).

CD5 - O CD5 é uma molécula transdutora de sinal presente na superfície da maioria dos timócitos e células T periféricas imaturas. É também detectado em uma pequena proporção de células B circulantes, sendo útil na detecção de neoplasias derivadas destas células B, tais como, LLC/linfoma linfocítico e linfoma de células do manto (GOCKE, 2001).

CD43 – O CD43 é uma molécula anti-adesão, que faz o controle da repulsão entre leucócitos. É expressa em todos os leucócitos, exceto em algumas células B em repouso. É um indicador útil de células B aberrantes. Sua expressão é altamente correlacionada com a presença do CD5 (GOCKE, 2001).

Outros marcadores que são úteis no diagnóstico dos LNH:

Ciclina D1 – A ciclina D1 tem papel importante na regulação do ciclo celular. O gene se localiza no locus 11q. Este gene é superexpresso no linfoma das células do manto devido a um rearranjo cromossômico t(11;14)(q13;q32). A coloração é nuclear. Os anticorpos anti-ciclina D1 são difíceis de serem aplicados em tecidos parafinizados. A presença de ciclina D1 é útil como marcador de linfoma de células do manto e auxilia na sua distinção entre os linfomas B (GOCKE, 2001).

Bcl-2 – O anticorpo monoclonal anti-bcl-2 é utilizado para diferenciar linfoma folicular de hiperplasia folicular. O gene que codifica a proteína bcl-2 se localiza no cromossoma 18. O produto gênico é uma proteína da membrana mitocondrial que inibe a apoptose. Bcl-2 é normalmente expresso por pequenos linfócitos B da zona do manto e da zona marginal e por muitos linfócitos T. É superexpresso nos linfomas com translocação t(14:18). É detectado em 70-95% dos linfomas foliculares e 20% dos linfomas difusos de grandes células B (GOCKE, 2001).

ALK: é um produto protéico do gene Kinase do linfoma. No LNH anaplásico ocorre sua super-expressão em decorrência da fusão do gene nucleofosmina (NPM), devido à translocação t(2;5) (GOCKE,2001).

3.4 Avaliação de Prognóstico

O desenvolvimento de sistemas de estadiamento foi importante para o acompanhamento de pacientes com neoplasias. Eles permitiram a estratificação de pacientes, sendo úteis na definição do tratamento, além de definir o prognóstico e permitir a comparação de resultados.

Contribuem para o prognóstico de portadores de LNH o sistema de estadiamento Ann Arbor e o Índice Prognóstico Internacional (IPI) e suas variações (IPI ajustado para idade e o Índice Prognóstico para Linfomas Foliculares – FLIPI) (THE INTERNATIONAL NON-HODGKIN'S LYMPHOMA PROGNOSTIC FACTORS PROJECT, 1993; SOLAL-CÉLIGNY et al, 2004).

3.4.1 Sistema de estadiamento Ann Arbor

O sistema de estadiamento Ann Arbor (Tabela 3), inicialmente desenvolvido para o linfoma de Hodgkin, mostrou-se capaz de contribuir para a estratificação dos portadores de LNH. Esse sistema considera a distribuição anatômica da doença e a presença ou ausência de sintomas (CARBONE et al, 1971)

O sistema de classificação Ann Arbor define quatro estadios a partir da distribuição da doença nos sítios e regiões linfóides e extranodais (Tabela 3).

A presença de sintomas como febre $>38^{\circ}\text{C}$, sudorese noturna ou perda de peso maior que 10% do peso corpóreo nos últimos 6 meses é designada pela letra B e a ausência de sintomas pela letra A .

Tabela 3: Sistema de estadiamento Ann Arbor:

Estádio	Características
I	Envolvimento de uma região linfonodal ou estrutura linfóide
II	Envolvimento de duas ou mais regiões linfonodais do mesmo lado do diafragma
III	Envolvimento de regiões linfonodais ou estruturas em ambos os lados do diafragma
IV	Envolvimento órgão extranodal

O acometimento de sítios extranodais localizados é reconhecido pela letra E. Por convenção, o envolvimento do fígado, medula óssea, pleura, líquido ou envolvimento nodular dos pulmões são sempre considerados estágio IV. O envolvimento do fígado ou do pulmão é definido no exame de imagem ou na biópsia (ARMITAGE, 2005).

O sistema de estadiamento Ann Arbor apresenta limitações quanto à estratificação do prognóstico, pois o LNH não possui padrão de disseminação por contigüidade e freqüentemente envolve sítios extranodais, o que o diferencia do

linfoma de Hodgkin. Apesar dessas diferenças, o sistema de estadiamento Ann Arbor permanece o melhor método para descrição da localização anatômica dos LNH e é universalmente utilizada (ARMITAGE, 2005).

Para compensar essa limitação do sistema de estadiamento Ann Arbor para pacientes com LNH, é utilizada uma classificação prognóstica complementar à primeira.

3.4.2 Índice Prognóstico Internacional (IPI) e suas variações

Modelos prognósticos foram desenvolvidos para identificar grupos de pacientes que possuem distintas probabilidades de serem curados com o tratamento padrão.

Em 1993, foi descrito o Índice Prognóstico Internacional (IPI) para LNH a partir de uma coorte de 2031 pacientes adultos portadores de LNH agressivos. Os determinantes independentes do prognóstico pré-tratamento identificados constituem as variáveis consideradas nesse modelo (Tabela 4) (THE INTERNATIONAL NON-HODGKIN'S LYMPHOMA PROGNOSTIC FACTORS PROJECT, 1993).

Foram contempladas características que refletem o potencial de crescimento e invasão do tumor (estádio tumoral, nível sérico de desidrogenase láctica, e número de sítios extranodais da doença), o equilíbrio entre o paciente e o tumor (*performance status*) e a tolerância do paciente ao tratamento (idade, *performance status*) (THE INTERNATIONAL NON-HODGKIN'S LYMPHOMA PROGNOSTIC FACTORS PROJECT, 1993).

Entre 1274 pacientes com idade até 60 anos, o número de sítios extranodais acometidos não permaneceu como determinante independente do prognóstico na análise multivariada. Um modelo simplificado para pacientes jovens (IPI ajustado à idade) que considera apenas três variáveis (estádio do tumor, LDH e *performance status*) foi estabelecido (THE INTERNATIONAL NON-HODGKIN'S LYMPHOMA PROGNOSTIC FACTORS PROJECT, 1993).

Tabela 4: Variáveis empregadas na definição do IPI e do IPI ajustado à idade.

Determinantes independentes do prognóstico	IPI	IPI ajustado à idade*
Idade (≤ 60 anos vs > 60 anos)	X	
Número de sítios extranodais (≤ 1 vs > 1)	X	
Performance status (≤ 1 vs > 1)	X	X
LDH sérica (normal vs anormal)	X	X
Estádio tumoral (I ou II vs III ou IV)	X	X

IPI: Índice Prognóstico Internacional; vs: versus; LDH: concentração sérica de desidrogenase láctica. * IPI aplicável a pacientes com idade até 60 anos.

O IPI permite estratificar os pacientes em quatro categorias de risco segundo o número de fatores de mau prognóstico presentes (Tabela 5). O IPI é a principal ferramenta clínica utilizada para prever o desfecho clínico de pacientes com LNH agressivo (THE INTERNATIONAL NON-HODGKIN'S LYMPHOMA PROGNOSTIC FACTORS PROJECT, 1993).

O IPI modificado para estágio foi proposto para LNH de grandes células de estágio inicial (Ann Arbor I ou II, não-*volumoso*). Esse índice emprega idade, LDH e *performance status* para definir subgrupo que deve ser tratado mais agressivamente. A sobrevida em cinco anos correspondeu às seguintes categorias

de risco: sobrevida de 82% (0 ou 1 fator de risco), sobrevida de 71% (2 fatores de risco) e sobrevida de 48% (3 fatores de risco) (MILLER, 2004).

Tabela 5: Categorias de risco segundo o número de fatores de mau prognóstico:

Categoria de Risco	IPI	IPI ajustado à idade*
Baixo	0 ou 1	0
Baixo intermediário	2	1
Alto intermediário	3	2
Alto	4 ou 5	3

IPI: Índice de Prognóstico Internacional. * IPI aplicável a pacientes com idade até 60 anos.

A sobrevida esperada segundo o IPI e o IPI ajustado à idade está definida na tabela 6.

Embora o IPI tenha sido desenvolvido a partir de LNH agressivos, há evidências de que sua utilidade seja mais ampla (THE NON-HODGKIN'S LYMPHOMA CLASSIFICATION PROJECT, 1997; ARMITAGE et al, 1998; HERMANS et al, 1995). O IPI parece ser útil em prever o prognóstico de pacientes com LNH de células do manto, LNH difuso de grandes células B recidivados e em LNH de células T (ANSELL et al, 2005).

Tabela 6: Sobrevida global e livre de recorrência em cinco anos segundo as categorias de risco definidas a partir do IPI e do IPI ajustado à idade:

Categoria de Risco	IPI		IPI ajustado à idade*	
	SG-5a (%)	SLR-5a (%)	SG-5a (%)	SLR-5a (%)
Baixo	73	70	83	86
Baixo intermediário	51	50	69	66
Alto intermediário	43	49	46	53
Alto	26	40	32	58

IPI: Índice de Prognóstico Internacional; SG-5a: Sobrevida global em cinco anos; SLR-5a: Sobrevida livre de recorrência em 5 anos. Adaptado de *The International Non-Hodgkin's Lymphoma Prognostic Factors Project*, 1993. * IPI aplicável a pacientes com idade até 60 anos.

O estudo que validou o IPI (*The International Non-Hodgkin's Lymphoma Prognostic Factors Project*, 1993) não avaliou a influência do imunofenótipo na sobrevida global. O significado prognóstico do imunofenótipo foi avaliado em muitos estudos e os resultados foram conflitantes (CHENG et al, 1989; ARMITAGE, 1989; LIPPMAN et al, 1988; GISSELBRECHT et al, 1998). Os LNH de células T periféricos são um grupo incomum de doenças no ocidente, o que dificulta as análises. O prognóstico é ruim para a maioria dos subtipos.

Savage e colaboradores avaliaram 199 casos de LNH de células T periférico diagnosticados entre 1981 e 2000. Quanto aos subtipos de LNH de células T, três subgrupos prognósticos foram encontrados: favorável (LNH anaplásico tipo cutâneo) com sobrevida global de 78% em cinco anos; intermediário (LNH de célula T periférico não-especificado, LNH anaplásico tipo sistêmico e LNH angioimunoblástico) com sobrevida global em cinco anos de 35-43%; e desfavorável (LNH de células T/NK e tipo enteropatia) cuja sobrevida global em cinco anos foi de 22-24%. O IPI foi útil para definir o prognóstico de pacientes portadores de LNH de células T não especificado e anaplásico (quinase positivo e negativo). O IPI não foi útil na definição do prognóstico de pacientes com LNH nasal (SAVAGE et al, 2004).

O IPI apresentou menor utilidade para o linfoma linfoblástico e o linfoma de Burkitt (ARMITAGE, 1998).

O IPI foi um modelo preditivo de prognóstico usado para conduta de pacientes com LNH difuso de grandes células B desde sua publicação em 1993. Obteve aceitação mundial, pois estava baseado em informações prontamente disponíveis, e sua capacidade preditiva foi avaliada por vários estudos. No

entanto, seu valor na era de imunoterapia ainda não havia sido reavaliado. A introdução de terapias novas e mais efetivas poderá alterar de forma significativa fatores prognósticos anteriormente reconhecidos. Dependendo de seu mecanismo de ação, o benefício de um novo medicamento pode ser igualmente traduzido em todo um grupo de pacientes. A associação do rituximabe (R) à quimioterapia com CHOP (R-CHOP) levou a uma melhora significativa nos resultados clínicos dos pacientes com LNH difuso de grandes células B e alterou o que anteriormente se entendia como avaliação de risco (COIFFIER et al, 2002).

O estudo realizado por Laurie e colaboradores em 365 pacientes portadores de LNH difuso de grande células B avaliou a utilidade do IPI em uma população não selecionada de pacientes tratados com R-CHOP na província de British Columbia. Apesar do IPI permanecer com sua característica preditiva do desfecho, diferencia apenas dois grupos de risco na população tratada com rituximabe, em vez de quatro grupos originalmente descritos. A redistribuição de fatores IPI em IPI revisado (R-IPI) oferece uma forma de predição de resultados que é clinicamente mais relevante. O R-IPI identifica três grupos prognósticos distintos com resultados significativamente diferentes (SEHN et al, 2007) (Tabela 7).

Tabela 7: Comparação de resultados entre o IPI e R-IPI

Grupo de risco	Fatores IPI	% pacientes	SLP 4 anos (%)	SG 4 anos (%)
IPI padrão				
Baixo	0-1	28	85	82
Baixo-intermediário	2	27	80	81
Alto-intermediário	3	21	57	49
Alto	4-5	24	51	59
IPI revisado				
Muito Bom	0	10	94	94
Bom	1-2	45	80	79
Ruim	3-4-5	45	53	55

IPI: Índice prognóstico internacional; R-IPI: Índice prognóstico internacional revisado.

Nem o IPI nem o R-IPI identificam o grupo de risco com menos de 50% de chance de sobrevida.

A aplicação do IPI para pacientes com LNH agressivos em recidiva também fornece informações prognósticas úteis nos pacientes que foram tratados com quimioterapia convencional (BLAY, 1998).

3.4.3 FLIPI: “follicular lymphoma international prognostic index”

A aplicação do IPI para pacientes com linfomas indolentes não forneceu informação de prognóstico apropriada. Como a maioria dos pacientes é classificada na categoria de baixo risco quando classificado pelo IPI, foi

necessário estabelecer novo índice prognóstico que melhor estratificasse esses pacientes (SOLAL-CELIGNY et al, 2004).

Um estudo cooperativo internacional foi realizado para propor um índice prognóstico internacional para linfomas foliculares – FLIPI (“folicular lymphoma international prognostic index”). Cinco fatores prognósticos adversos foram selecionados: idade (>60 anos versus \leq 60 anos), estadió Ann Arbor (III ou IV versus I ou II), nível de hemoglobina (<12g/dl versus \geq 12g/dl), número de áreas nodais (>4 versus \leq 4) e nível sérico de LDH (anormal versus normal). Três grupos de risco foram definidos: Baixo risco (0 ou 1 fator adverso), risco intermediário (2 fatores de risco) e alto risco (\geq 3 fatores de risco). Não houve necessidade de adaptação do índice para faixas etárias diferentes, como ocorre com o IPI (SOLAL-CELIGNY et al, 2004). Tabelas 8 e 9.

Tabela 8: Variáveis empregadas na definição do FLIPI.

Determinantes independentes do prognóstico

Idade (\leq 60 anos vs >60 anos)

Número de sítios nodais (\leq 4 vs >4)

Nível de hemoglobina (\leq 12 g/dl vs >12 g/dl)

LDH sérica (normal vs anormal)

Estádio tumoral (I ou II vs III ou IV)

FLIPI: (“folicular lymphoma international prognostic index” - índice prognóstico internacional para linfomas foliculares); vs: versus; LDH: concentração sérica de desidrogenase láctica.

Tabela 9: Sobrevida global em cinco e em 10 anos segundo as categorias de risco definidas pelo FLIPI.

Categoria de Risco	Número de fatores de risco	SG-5a (%)	SG-10a (%)
Baixo	0-1	90,6	70,7
Intermediário	2	77,6	50,9
Alto	\geq 3	52,5	35,5

FLIPI: (“folicular lymphoma international prognostic index”). Adaptado de Solal-Celigny et al, 2004.

Outros modelos de avaliação do prognóstico nos linfomas foliculares foram propostos. O *Italian Lymphoma Intergroup* (ILI) identificou seis fatores prognósticos adversos em mais de 900 pacientes: idade acima de 60 anos, sexo masculino, envolvimento de dois ou mais sítios extranodais, LDH elevado, presença de sintomas B e velocidade de hemossedimentação maior ou igual a 30mm/h. Três grupos de risco foram identificados: baixo (0 ou 1 fator de risco), intermediário (2 fatores de risco) e alto (mais de 3 fatores de risco). As sobrevidas em cinco e 10 anos foram 90% e 65%, 75% e 54%, 38% e 11% para os três grupos de risco, respectivamente (PEREA et al, 2003).

Perea e colaboradores compararam os índices prognósticos para pacientes com linfomas foliculares: IPI, FLIPI e ILI. Os três índices foram calculados para 411 pacientes, a concordância global na avaliação do prognóstico entre os três índices foi de 54%. O FLIPI identificou maior proporção de pacientes de alto risco em relação ao IPI e ILI (PEREA et al, 2005).

Estudo brasileiro realizado no Hospital Universitário Clementino Fraga Filho-Rio de Janeiro-Brasil avaliou o IPI em 72 pacientes com LNH agressivos tratados com regimes quimioterápicos contendo doxorrubicina. O IPI foi efetivo em prever o prognóstico dos pacientes estudados, porém as freqüências das sobrevidas foram inferiores às freqüências observadas no estudo original (BIASOLI et al, 2001).

Hallack Neto e colaboradores estudaram o desempenho do índice Prognóstico Internacional (IPI) ajustado para idade em 111 pacientes portadores de linfoma difuso de grandes células B, de 15-60 anos de idade, no Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo. Nessa análise

as taxas de remissão completa, sobrevida global e sobrevida livre de doença foram semelhantes às da literatura. Houve maior prevalência de pacientes com sintomas B e de massas volumosas, o que pode estar associado à dificuldade de acesso ao serviço público de saúde. A variável com maior impacto para a sobrevida global foi a obtenção de remissão completa com o primeiro tratamento (HALLACK NETO et al, 2005).

3.4.4 Perfis de expressões moleculares na avaliação do prognóstico

Os perfis de expressão gênica nos LNH têm sido avaliados em relação a seu significado prognóstico. Essas observações têm sido utilizadas para identificar grupos de risco baseados na expressão de um pequeno número de genes ou em colorações imuno-histoquímicas (ALIZADEH et al, 2000).

A detecção de algumas proteínas por coloração imuno-histoquímica tem significado prognóstico. Possuem características prognósticas adversas no LNH difuso de grandes células B a expressão de bcl-2, de CD5, ciclina D2, MUM-1, mutação da P53 e alta taxa de proliferação avaliada pelo Ki-67. Possuem características prognósticas favoráveis: a expressão de bcl-6, de HLA classe II e a presença de linfócitos infiltrando o tumor (BERGLUND et al, 2005; VAN IMHOFF et al, 2006).

O conhecimento de expressões moleculares nos LNH permite a compreensão do comportamento biológico das neoplasias linfóides e permite que os grupos de risco prognóstico identificados pelo IPI sejam aprimorados. Sua aplicação, porém, é limitada devido ao custo elevado. Além disso, a aplicação desses métodos diagnósticos tem ocorrido a partir de amostras que foram obtidas

antes da utilização do rituximabe no tratamento dos linfomas. Estudos têm demonstrado que o significado prognóstico das expressões de bcl-2 e bcl-6 alterou-se após a introdução do rituximabe (MOUNIER et al, 2003). A superexpressão de bcl-2 foi relatada em aproximadamente 40-60% dos pacientes com linfoma difuso de grandes células B e esteve associada com sobrevida pior em pacientes tratados com regime do tipo CHOP. O rituximabe induz a hipoexpressão da proteína bcl-2 e por meio deste mecanismo pode reduzir a resistência à quimioterapia, o que altera favoravelmente o prognóstico. O valor preditivo do perfil de expressão gênica também não foi adequadamente definido para pacientes que são tratados com rituximabe.

Os modelos clínicos como IPI e R-IPI permanecem como as únicas ferramentas confiáveis e validadas para prever os resultados dos pacientes com linfoma difuso de grandes células B.

3.4.5 Utilização da tomografia por emissão de pósitrons (PET) na avaliação do prognóstico

A tomografia com emissão de pósitrons (PET) mostra a situação metabólica funcional das células e é útil na avaliação do estadiamento e seguimento do paciente. Para os LNH difuso de grande células B e linfoma de Hodgkin, o PET tem sido utilizado para predizer a resposta à quimioterapia e para avaliação de massas residuais após quimioterapia. Anormalidades persistentes (captação aumentada) durante e após a quimioterapia parece ter alto valor preditivo positivo para prever recidiva subsequente. PET normal ao final da quimioterapia correlaciona com um bom prognóstico (ANSELL et al, 2005). A tomografia com

emissão de pósitrons é uma ferramenta prognóstica promissora, mas que possui custo muito elevado, ainda está restrita a poucos centros e requer padronização definitiva a ser obtida com número maior de estudos clínicos.

3.4.6 Comportamento dos LNH

Os LNH são agrupados, segundo o seu comportamento, em linfomas indolentes ou agressivos (Tabela10).

Tabela 10: Comportamento dos subtipos de LNH.

Agressivos	Indolentes
Neoplasias de células B	
Linfoma e Leucemia linfoblástica de células B precursoras	Leucemia linfocítica crônica e Linfoma linfocítico de pequenas células B
Linfoma de células do manto	Linfoma linfoplasmocítico
Linfoma difuso de grandes células B	Linfoma de células B de zona marginal esplênico (\pm linfócitos vilosos)
Linfoma mediastinal de grandes células B	Leucemia de células cabeludas
Linfoma folicular grau III	Mieloma de células plasmáticas ou plasmocitoma
Linfoma intravascular de grandes células B	Linfoma de células B de zona marginal extranodal associado a mucosas (MALT)
Linfoma de Burkitt ou Leucemia de células de Burkitt	Linfoma de células B de zona marginal nodal (\pm células B monocitóides)
	Linfoma folicular graus I e II
Neoplasias de células T / NK	
Linfoma e Leucemia linfoblástica de células T precursoras	Leucemia linfocítica granular de células T
Leucemia prolinfocítica de células T	Linfoma cutâneo primário de grandes células anaplásicas
Leucemia de células NK agressivo	Micose fungóide
Leucemia ou Linfoma de células T adultas (HTLV I)	
Linfoma extranodal de células T e NK, tipo nasal	
Linfoma de células T, tipo enteropatia	
Linfoma de células T hepatoesplênico	
Linfoma subcutâneo de células T, do tipo paniculite	
Linfoma de células T periféricas, não especificado	
Linfoma de células T angioimunoblástico	
Linfoma sistêmico primário de grandes células anaplásicas	
Síndrome de Sézary	

Adaptado de PILERI et al, 2000a; PILERI et al, 2000b; KIM et al, 1999

Os linfomas indolentes são geralmente caracterizados como neoplasias de pequenos linfócitos, com baixa taxa de proliferação e alta proporção de células em repouso. Frequentemente, são nodais e acometem a medula óssea ao diagnóstico. Os linfomas agressivos são, geralmente, compostos por células intermediárias ou grandes com alta taxa de proliferação. A doença se apresenta em estágio avançado em 70 a 75% dos casos ao diagnóstico e apresentam rápida progressão se não forem tratados (Tabela 10) (FISHER et al, 2003).

3.5 Tratamento

O tratamento dos LNH é definido de acordo com a histologia e a extensão da doença. O sistema de estadiamento Ann Arbor é utilizado para definir a extensão da doença. Embora o IPI defina subgrupos prognósticos distintos, poucos protocolos de tratamento modificam a proposta terapêutica inicial baseados neste índice (ANSELL et al, 2005).

Os LNH geralmente respondem à maioria das modalidades de tratamento, incluindo radioterapia, quimioterapia combinada ou com agente único, imunoterapia ou radioimunoterapia. O tratamento comumente envolve o uso de quimioterapia. As opiniões são razoavelmente uniformes quanto ao tratamento da maioria das situações clínicas. Contudo, algumas variações existem na escolha do(s) agente(s) utilizado(s) para o tratamento do LNH, bem como quanto à duração e dose a ser utilizada (FISHER et al, 2004; ANSELL et al, 2005).

O tratamento cirúrgico pode ser utilizado para tratamento inicial de linfoma testicular ou quando o LNH ocorrer no trato gastrointestinal com doença localizada

ou quando há um risco de perfuração (ANSELL et al, 2005). O tratamento com irradiação tem também papel limitado no tratamento do LNH, mas é particularmente útil em alguns casos com doença localizada, onde pode ser curativa, para doenças volumosas, com vistas a redução na taxa de recidiva, ou para tratamento paliativo de sintomas (ANSELL et al, 2005).

Na década de 1990 a quimioterapia baseada em antraciclinas (CHOP- Ciclofosfamida, doxorrubicina, vincristina e prednisona) foi definida como terapia padrão para os linfomas não-Hodgkin agressivos (FISHER et al, 1993). Mais recentemente, a associação de rituximabe a este esquema demonstrou benefício adicional (COIFFIER et al, 2002; PETTENGELL et al, 2003; FISHER et al, 2004; COIFFIER, 2005).

Pacientes com linfoma indolente podem permanecer bem por muitos anos sem necessitarem de tratamento. O tratamento padrão para pacientes com LNH folicular é controverso e compreende desde condutas conservadoras com abordagens sem tratamentos, utilização de anticorpo monoclonal, até quimioterapia combinada ou radioimunoterapia (ANSELL et al, 2005).

O LNH folicular com doença no estágio precoce (Ann Arbor I ou II) geralmente é tratado com radioterapia, enquanto aqueles com doença estágio III ou IV, com indicação terapêutica, são tratados com quimioterapia, imunoterapia, imunoquimioterapia ou radioimunoterapia. Para os LNH foliculares grau 3, por terem um comportamento mais agressivo, são utilizados esquemas terapêuticos semelhantes aos LNH difuso de grandes células (ANSELL et al, 2005).

Os LNH MALT possuem comportamento indolente e comumente se apresentam com doença localizada. Os linfomas MALT que acometem órgãos

como pulmão, tireóide, glândula salivar, mama ou órbita, são tratados com radioterapia. O linfoma MALT gástrico pode requerer abordagem terapêutica diferente se associado ao *Helicobacter pylori*, com utilização de antibióticos. Porém, se apresentar envolvimento da submucosa ou se estiver associado à translocação t(11;18), deve-se utilizar radioterapia e/ou quimioterapia (ANSELL et al, 2005).

Para os pacientes com LNH difuso de grandes células B com doença localizada, combinação de quimioterapia baseada em antraciclina com radioterapia de campo envolvido foi, por um tempo, o tratamento preferencial. No *Southwest Oncology Group Study* foram avaliados pacientes com doença estágio I/IE ou II/IIIE sem massa volumosa que foram randomizados para receber oito ciclos de CHOP ou três ciclos de CHOP associado à radioterapia. Os pacientes no braço de quimiorradioterapia obtiveram vantagens na sobrevida livre de doença e na sobrevida global analisadas aos cinco anos após tratamento. Contudo, o benefício obtido na modalidade de terapia combinada não se confirmou após sete e nove anos de acompanhamento. Outros estudos avaliaram quimioterapia isolada ou associada à radioterapia, porém os resultados foram discordantes (HORNING et al, 2004; REYES et al, 2005). Nenhum destes estudos incluiu o uso do rituximabe. Até que novos estudos sejam realizados para definição do melhor esquema de tratamento para doença de estágio localizado, a abordagem preferencial de vários centros é a associação de rituximabe e CHOP, com ou sem radioterapia de campo envolvido (ANSELL et al, 2005; FISHER et al, 2004).

No linfoma difuso de grandes células B de estágio avançado, os estudos não evidenciaram diferenças significantes entre os vários esquemas

quimioterápicos utilizados (FISHER et al, 1993). O CHOP, por ser de mais fácil aplicação, foi escolhido como tratamento padrão. Contudo, não é a terapia ideal. (FISHER et al, 2004). O grupo francês *Groupe d'Etude des Lymphomes de l'Adulte* avaliou, em pacientes maiores de 60 anos a utilização de oito ciclos de CHOP comparado com oito ciclos de CHOP combinado com rituximabe (R-CHOP) (COIFFIER et al, 2002). Em avaliação no seguimento mediano de cinco anos, foi observada melhor sobrevida livre de eventos e de sobrevida global no grupo R-CHOP (FEUGIER et al, 2005). Foi demonstrado superioridade do R-CHOP também para pacientes jovens (SEHN et al, 2005). Apesar dos benefícios demonstrados do esquema R-CHOP, ele é curativo em somente 50% dos pacientes, e novas abordagens são necessárias principalmente para pacientes com doença de mau prognóstico (ANSELL et al, 2005).

Para o LNH de células T periféricas, a frequência de resposta completa pode ser inferior à observada nos pacientes com LNH de células B tratados com o mesmo esquema quimioterápico. Devido à existência de poucos estudos que comparam os tratamentos dos LNH de células T periférico, segue-se utilizando regimes quimioterápicos que contenham antraciclina, tais como o CHOP. Nos LNH de células T/NK nasal utiliza-se a quimioterapia com radioterapia (SAVAGE, 2005; ANSELL et al, 2005).

Para os LNH agressivos em recidiva que permanecem quimiossensíveis, o TACTP (Transplante Autólogo de Células-Tronco Periféricas) após quimioterapia em altas doses é o tratamento de escolha (PHILIP et al, 1995; ANSELL et al, 2005; SAVAGE, 2005; COIFFIER et al, 2005; ARMITAGE, 2007). O TACTP deve ser considerado também como opção de tratamento para pacientes com LNH

agressivo que não obtiveram remissão completa na primeira linha de tratamento, mas que mostraram quimiossensibilidade (VOSE et al, 2001). Para os pacientes com doença quimiorresistente ou cuja doença recidiva após o TACTP, devem ser propostos tratamentos experimentais (ANSELL et al, 2005). Se o paciente apresentar recaída da doença, após o TACTP, pode ser oferecido o transplante alogênico (ARMITAGE, 2007).

3. OBJETIVOS

Constituem objetivos desse estudo, descrever, na população de pacientes que receberam diagnóstico de LNH e foram acompanhados no Hospital das Clínicas da UFMG no período de 2000 a 2005:

- a) As características epidemiológicas, clínicas e laboratoriais de apresentação do linfoma não-Hodgkin;
- b) A distribuição dos diferentes subtipos dos linfomas não-Hodgkin, de acordo com a classificação da Organização Mundial de Saúde;
- c) O tratamento realizado;
- d) Os resultados obtidos, avaliados por meio da taxa de resposta e sobrevida global.

4. MÉTODO E CASUÍSTICA

Este estudo retrospectivo foi realizado a partir de coorte de pacientes portadores de LNH diagnosticados e acompanhados no Hospital das Clínicas da UFMG.

A coorte estudada foi obtida a partir do banco de dados do Laboratório de Anatomia Patológica da Faculdade de Medicina da UFMG. Todos os casos cujo diagnóstico inicial foi realizado entre janeiro de 2000 e dezembro de 2005 foram revistos para inclusão no estudo.

Os diagnósticos clínico, morfológico e imuno-histoquímico foram revisados por um patologista em conjunto com a pesquisadora.

Os dados clínicos e laboratoriais foram registrados a partir de revisão dos prontuários médicos do Serviço de Arquivo Médico e de dados do Laboratório Central do Hospital das Clínicas e do Departamento de Anatomia Patológica da Faculdade de Medicina da UFMG (Anexos 1 e 2).

4.1 Critérios de inclusão e exclusão no estudo

A coorte de pacientes deste estudo foi definida a partir dos critérios descritos na Tabela 11.

Tabela 11 - Critérios de inclusão e exclusão de pacientes.

Critérios de inclusão:

- A) Pacientes com diagnóstico morfológico e imuno-histoquímico primário de LNH realizado no departamento de Anatomia Patológica da Faculdade de Medicina da UFMG entre janeiro de 2000 e dezembro de 2005;

Critérios de exclusão*:

- A) Tratamento do LNH realizado fora do Hospital das Clínicas da UFMG;
- B) Pacientes com idade ao diagnóstico inferior a 16 anos.
- C) Prontuários não localizados ou com dados insuficientes.

*Os pacientes que apresentaram critérios de exclusão foram descritos quanto ao subtipo histológico de LNH, idade e sexo.

4.2 Descrição da amostra

O Departamento de Anatomia Patológica e Medicina Legal da Faculdade de Medicina da UFMG realizou por métodos morfológicos e imuno-histoquímicos, no período de 01 de janeiro de 2000 a 31 de dezembro de 2005, diagnóstico de

linfoma não-Hodgkin em 374 exames de espécimes provenientes de 331 pacientes.

Oitenta e seis pacientes foram tratados em serviços externos ao Hospital das Clínicas da UFMG (HC). Destes, 63 eram provenientes de outros hospitais, tiveram diagnóstico feito fora do HC e foram encaminhados apenas para a realização de imuno-histoquímica e 23 eram provenientes do HC e foram tratados, posteriormente, em outras instituições. Seis pacientes receberam diagnóstico inicial de LNH em datas anteriores a 01 de janeiro de 2000, e os exames realizados nesse período tinham objetivos de avaliação de recidiva. No momento do diagnóstico, 33 pacientes tinham idade inferior a 16 anos (Anexo 3).

Dos 206 pacientes que preenchem os critérios de inclusão, não foi possível recuperar os dados clínicos de 39 pacientes (Anexo 3).

Da amostragem inicial obtida, 167 pacientes preenchem os critérios de inclusão e foram analisados neste estudo (Anexo 3).

4.3 Revisão do diagnóstico

O diagnóstico de linfoma não-Hodgkin dos pacientes incluídos neste estudo foi revisado a partir do exame morfológico e imuno-histoquímico das peças originais. A revisão destes casos foi feita após a avaliação dos dados clínicos e laboratoriais obtidos com a revisão dos prontuários.

Para o exame morfológico foram avaliadas lâminas fixadas em parafina e coradas em hematoxilina-eosina, e imuno-histoquímica realizada com painel de

anticorpos para diagnóstico de LNH e diferenciação das populações celulares B ou T.

O painel de anticorpos utilizado para o diagnóstico imuno-histoquímico incluiu: marcadores para neoplasias linfóides e mielo-histiocitárias, marcadores linfóides B (CD20, CD79a), marcadores linfóides T (CD45Ro, CD43, CD3), marcadores mielóides e histiocitários (CD68, CD15), além de CD5, CD43, Bcl-2, Ciclina D1.

Dependendo do perfil de ativação, foi utilizado também marcadores epiteliais (citoqueratinas de baixo e alto peso moleculares), marcadores para melanomas (vimentina, proteína S-100) e marcadores para sarcomas (vimentina, CD34).

Todos os casos de LNH foram classificados segundo os critérios da Organização Mundial de Saúde-2001 (Tabela 2). Para os casos onde a correta classificação pelos critérios da OMS não foi possível, foram denominados genericamente de LNH de células B, T ou NK, de acordo com o painel da imuno-histoquímica.

4.4 Variáveis estudadas

As variáveis foram compiladas conforme descrito a seguir (Anexos 1 e 2):

- Registro do paciente no SAME, sexo, idade na data do diagnóstico.
- A data do diagnóstico: correspondente à data do diagnóstico imuno-histoquímico de linfoma não-Hodgkin.

- O *performance status*: definido na primeira avaliação clínica do paciente. Foi utilizado o sistema de graduação de 0 a 4, conforme definido pelo “*Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status*”. Tabela 12 (OKEN, et al, 1982).

Tabela 12: Critérios de definição do grau do *Performance status*.

Grau	Descrição
0	Atividades irrestritas, capaz de realizar todas as atividades como antes da doença sem restrições.
1	Restrição para atividades físicas extenuantes, mas capaz de realizar atividades leves ou de natureza sedentária (p.e., trabalho doméstico leve ou trabalho de escritório).
2	Anda e é capaz de realizar cuidados pessoais, mas incapaz de realizar qualquer atividade laborativa. Não está confinado ao leito ou cadeira em pelo menos 50% do período em que está acordado.
3	Capaz de realizar apenas parcialmente os cuidados pessoais; confinado ao leito ou cadeira em pelo menos 50% do período em que está acordado.
4	Incapaz de realizar qualquer cuidado pessoal. Totalmente confinado no leito ou cadeira.

Conforme publicado por Oken, et al, 1982.

- Foram avaliados, conforme a descrição do exame físico ou de exame de imagem, a presença de esplenomegalia e hepatomegalia.

- A presença de anemia ($Hb \leq 12 \text{ g/dl}$), plaquetopenia (plaquetas $\leq 100.000 \text{ mm}^3$), leucocitose ($>10.000/\text{mm}^3$) ou leucopenia ($< 4.000/\text{mm}^3$) e a presença de células atípicas (linfócitos considerados neoplásicos e blastos) no esfregaço foram avaliados no hemograma.

- A dosagem sérica de LDH (desidrogenase láctica) e da β_2 -microglobulina, foram classificados em normal, se os valores encontrados fossem iguais ou inferiores ao valor superior do intervalo de referência, e anormal quando superior a esse limite superior. O intervalo de referência da β_2 -microglobulina levou em consideração a idade do paciente (superior ou inferior a 60 anos).

- As sorologias (HIV e HTLV) foram classificadas como positivas ou negativas.

- Diâmetro da maior massa: A maior massa tumoral identificada foi considerada volumosa se apresentasse diâmetro ≥ 10 cm em seu maior eixo; ou, se a tumoração estivesse localizada no mediastino, se o maior diâmetro fosse maior que 60% do diâmetro torácico (THE INTERNATIONAL NON-HODGKIN'S LYMPHOMA PROGNOSTIC FACTORS PROJECT, 1993).

- O estadiamento da doença, segundo a classificação Ann Arbor, foi feito a partir dos dados revistos e incluíram a avaliação da história e exame clínico (acometimento e dimensões dos sítios nodais e extranodais acometidos, presença de sintomas B), os resultados das tomografias de tórax e abdômen (para avaliar acometimento e dimensões dos sítios nodais e extranodais torácicos e abdominais) e da biópsia de medula óssea (para avaliar o seu acometimento por linfoma).

- Os sítios extranodais acometidos foram descritos quanto ao número e à localização, conforme empregado para a definição dos grupos prognósticos pelo IPI.

- Os LNH foram agrupados segundo seu comportamento habitual conforme os critérios sugeridos por Pileri e colaboradores e Kim e colaboradores, (PILERI et al, 2000; PILERI et al, 2000; KIM et al, 1999) (Vide Tabela 9). Para os casos nos quais não foi possível empregar a classificação da OMS e que foram definidos genericamente como LNH de células B, o comportamento habitual não foi possível ser classificado. Os pacientes portadores de LNH de células T, com exceção de micose fungóide, foram agrupados em LNH de comportamento agressivo.

- Os pacientes foram classificados segundo os índices prognósticos IPI (índice de prognóstico internacional) e IPI ajustado à idade, quando o LNH foi

classificado como agressivo. Para o cálculo do IPI foram utilizados o *performance status* (0-1 versus ≥ 2), a concentração sérica de lactato desidrogenase (normal versus anormal), o estágio da doença segundo a classificação Ann Arbor (I-II versus III-IV), o número de sítios extranodais da doença (≤ 1 versus ≥ 2) e a idade ao diagnóstico (≤ 60 anos versus >60 anos). Para o IPI ajustado à idade foram empregados os três primeiros parâmetros. Quatro grupos de risco foram definidos: baixo risco, risco baixo-intermediário, risco alto-intermediário e alto risco (THE INTERNATIONAL NON-HODGKIN'S LYMPHOMA PROGNOSTIC FACTORS PROJECT, 1993). (Tabela 5). O FLIPI não foi usado porque a população de pacientes com LNH indolentes era pequena e heterogênea, composta em parte por doenças nas quais habitualmente não se aplica o FLIPI, como linfoma linfocítico e micose fungóide.

- Quanto ao tratamento, foram compiladas as drogas utilizadas e o número tratamentos empregados. Quando existente, o protocolo de tratamento será chamado pela abreviatura conhecida (ex. CHOP – ciclofosfamida, hidroxidaunorubicina [Doxorubicina], Oncovin® [vincristina] e prednisona).

4.5 Definição dos desfechos do tratamento.

Para avaliação dos diferentes desfechos estudados, foram registradas as datas do último contato, da recidiva e do óbito bem como a melhor resposta a terapia obtida pelos pacientes. Abaixo encontram-se definidos os diferentes desfechos utilizados neste estudo (CHESON et al, 1999; CHESON et al, 2007):

- 1) Sobrevida global: proporção de pacientes vivos em determinado tempo; calculada a partir da data do diagnóstico até a data do óbito por qualquer causa. Essas proporções foram expressas por meio de curvas de Kaplan-Meier.
- 2) Resposta completa: proporção de pacientes que apresentaram desaparecimento, após o tratamento, de todas as evidências clínicas da doença e a normalização de todos os dados laboratoriais e radiográficos que eram anormais antes do tratamento.
- 3) Resposta parcial: proporção de pacientes que apresentaram, após o tratamento, redução igual ou maior que 50% da(s) dimensão(ões) da(s) massa(s) tumoral(is) presente(s) antes do tratamento.
- 4) Doença estável: proporção de pacientes que não obtiveram resposta completa ou resposta parcial e não apresentaram progressão da doença.
- 5) Doença progressiva: proporção de pacientes que apresentaram qualquer nova lesão ou aumento das massas tumorais em 50% ou mais nos sítios previamente envolvidos.
- 6) Recidiva: proporção de pacientes que apresentaram qualquer nova lesão após obtenção de resposta completa.

Para avaliação neste estudo foi denominado de refratária a doença considerada estável ou progressiva.

4.6 Análise Estatística

Foi realizada análise descritiva da amostra quanto às variáveis compiladas.

As médias das variáveis contínuas foram comparadas quanto às diferenças entre grupos de pacientes pelo teste t de Student.

As frequências de variáveis dicotômicas foram comparadas quanto a diferenças entre grupos pelo teste do Qui-quadrado de Pearson ou pelo teste exato de Fisher, esse último quando o número de casos em um ou mais subgrupos foi menor que cinco.

A análise de sobrevida univariada de Kaplan-Meier foi utilizada para identificar as variáveis associadas ao tempo decorrido entre o diagnóstico e os diferentes eventos definidos como desfechos. Os grupos foram comparados pelo teste de Log-rank.

As variáveis que apresentavam, na análise univariada, valor p menor ou igual a 0,2 foram incluídas na análise multivariada. Para determinação dos fatores associados de modo independente à probabilidade de resposta completa foi empregada regressão logística. Para determinação de fatores associados de modo independente à sobrevida global foi empregado o modelo de Cox de regressão logística para eventos dependentes do tempo.

Os achados foram considerados significativos quando o valor de P foi menor que 5% (0,05).

Todas as análises foram realizadas com o auxílio do programa de análise estatística SPSS 8.0.

4.7 Aspectos Éticos e aprovação do estudo

O presente estudo foi submetido à avaliação da Câmara Departamental do Departamento de Propedêutica Complementar da Faculdade de Medicina da

UFMG, do Comitê de Ética em Pesquisa (COEP) da UFMG e da Diretoria de Ensino, Pesquisa e Extensão do Hospital das Clínicas da UFMG (através da Comissão de Avaliação Econômico Financeira de Projetos de Pesquisa) sendo aprovado conforme parecer ETIC número 484/04 (Anexo 4) e parecer do processo número 077/04 (Anexo 5).

5. RESULTADOS

A amostra analisada é constituída de 95 homens (57%) e 72 mulheres (43%). A idade dos pacientes, ao diagnóstico, variou de 16,3 a 87,9 anos, com média e mediana de 55,2 e 55,6 anos, respectivamente. O desvio padrão foi 17,4

Ao diagnóstico, 81 pacientes (48,5%) apresentavam sintomas B e a *performance status* em 132 casos (79,6%) foi classificada como 0 ou 1 (Tabela 14).

Os resultados da revisão realizada nos casos selecionados para fins deste estudo estão listados, segundo os subtipos, nas tabelas 13.

O fenótipo dos LNH foi classificado como B em 129 pacientes (77,2%), T em 32 pacientes (19,2%) e em 6 pacientes (3,6%) não foi possível definir o fenótipo. O comportamento esperado, segundo o subtipo histológico dos LNH, foi classificado como agressivo em 95 (56,9%), indolente em 50 casos (29,9%) e em 22 casos (13,2%) não foi possível classificar.

Ao diagnóstico, 92 pacientes (55,1%) apresentavam estadiamento do LNH (Ann Arbor) III ou IV, 44 pacientes (26,3%) estágio I ou II e em 31 (18,6%) não foi possível definir o estadiamento.

Em 116 pacientes (69,5%) pelo menos um órgão extranodal estava acometido, em 22 (13,2%) não havia nenhum comprometimento extranodal, e em 29 casos (17,3%) não foi possível avaliar. Os órgãos extranodais mais frequentemente acometidos foram medula óssea, pele e trato gastrointestinal.

Tabela 13 – Distribuição dos casos segundo o subtipo de LNH definido na revisão do diagnóstico (n=167).

Subtipos de LNH	N	%
Neoplasias de células B maduras	129	77,2
Linfoma difuso de grandes células B	62	37,1
Linfoma não-Hodgkin B não classificado	16	9,6
Linfoma linfocítico/LLC	15	9,0
Linfoma follicular	13	7,8
Grau 1	2	1,2
Grau 2	6	3,6
Grau 3	5	3,0
MALT	10	6,0
Linfoma difuso de grandes células B mediastinal	3	1,8
Linfoma da zona marginal linfonodal	3	1,8
Linfoma de células do manto	2	1,2
Linfoma linfoplasmocítico	2	1,2
Linfoma da zona marginal esplênico	1	0,6
Linfoma/leucemia de Burkitt	1	0,6
Doença linfoproliferativa pós-transplante	1	0,6
Neoplasia de células T maduras	28	16,8
Linfoma não-Hodgkin T não classificado	10	6,0
Micose Fungóide	10	6,0
Linfoma de grandes células anaplásicas	3	1,8
Linfoma T e NK, tipo nasal	1	0,6
Linfoma / leucemia de células T do adulto	1	0,6
Linfoma cutâneo de células T, do tipo paniculite	1	0,6
Linfoma de células T hepatoesplênico	1	0,6
Doença linfoproliferativa póstransplante	1	0,6
Neoplasia de células T precursoras	3	1,8
Linfoma/leucemia linfoblástica T	3	1,8
Proliferação de células T de potencial maligno incerto	1	0,6
Papulose linfomatóide	1	0,6
Linfoma não-Hodgkin não classificado	1	0,6
Revisão não conclusiva	5	3,0
Material mal preservado/não localizado	5	3,0
Total	167	100,0

LNH: Linfoma não-Hodgkin, MALT: Linfoma de células B de zona marginal extranodal associado a mucosas, NK: Natural Killer.

A medula óssea estava acometida em 50 pacientes (29,9%), a pele em 29 (17,4%) e o trato gastrointestinal em 25 casos (15%). Havia acometimento de até quatro sítios nodais em 133 pacientes (79,6%).

As características dos pacientes estudados estão listadas na Tabela 14.

Tabela 14: Características clínicas e laboratoriais dos pacientes estudados.

Características	N (167)	%	Características	N (167)	%
Idade			Performance status		
≤ 60 anos	98	58,7	0-1	132	79,0
> 60 anos	69	41,3	≥2	35	21,0
Estadio Ann Arbor			Envolvimento MO		
I	22	13,2	Sim	50	29,9
II	22	13,2	Não	61	36,5
III-IV	92	55,1	Não disponível	45	27,0
Não foi possível	31	18,6	Não indicado	11	6,6
Sintomas B			Número de sítios nodais		
Sim	81	48,5	≤ 4	133	79,6
Não	82	49,0	> 4	30	18,0
Não disponível	4	2,4	Não disponível	4	2,4
Esplenomegalia			Tamanho da massa		
Sim	43	25,7	volumosa	27	16,2
Não	122	73,1	não volumosa	139	83,2
Não disponível	2	1,2	Não disponível	1	0,6
Hepatomegalia			LDH		
Sim	36	21,6	Normal	74	44,3
Não	129	77,2	Anormal	63	37,7
Não disponível	2	1,2	Não disponível	30	18,0
Hemoglobina			Fenótipo T x B		
≤ 12 g/dl	67	40,1	B	129	77,2
>12 g/dl	93	55,7	T	32	19,2
Não disponível	7	4,2	Não foi possível	6	3,6
Plaquetas			HIV		
≤100.000/mm ³	24	14,4	Positivo	7	4,2
>100.000/mm ³	137	82,0	Negativo	61	36,5
Não disponível	6	3,6	Não disponível	99	59,3
Células atípicas			HTLV VII		
Sim	16	9,6	Positivo	2	1,2
Não	147	88,0	Negativo	32	19,2
Não disponível	4	2,4	Não disponível	133	79,6
Leucometria			β₂-microglobulina		
> 10.000/mm ³	51	30,5	Normal	29	17,4
≤ 10.000/mm ³	114	68,5	Anormal	59	35,3
Não disponível	2	1,2	Não disponível	78	46,7
Leucometria			Comportamento habitual		
≤ 4.000/mm ³	24	14,4	Agressivo	95	56,9
> 4000/mm ³	140	83,8	Indolente	50	29,9
Não disponível	3	1,8	Não foi possível classificar	22	13,2
Envolvimento extranodal			Órgão extranodal *		
Não	22	13,2	Nenhum	22	13,2
Um órgão	88	52,7	MO	50	29,9
Mais de um órgão	28	16,8	Pele	29	17,4
Não disponível	29	17,3	Gastrointestinal	25	15,0
			Fígado	16	9,6
			Pulmão	12	7,2
			Pleura	9	5,4
			SNC	5	3,0
			Outros	11	6,6

* Detectados 179 sítios extranodais acometidos em 145 pacientes. Em 22 pacientes (entre 167) nenhum sítio extranodal estava acometido.

MO: medula óssea, SNC: Sistema Nervoso Central, LDH: desidrogenase láctica

A distribuição dos pacientes portadores de LNH agressivos, segundo o risco de óbito definido pelo IPI está descrita na Tabela 15.

Tabela 15: Distribuição dos pacientes com LNH agressivo segundo IPI.

Risco de óbito	N	N*
Baixo (0 ou 1 fatores de risco)	27 (18,4%)	24 (34,8%)
Baixo-intermediário (2 fatores de risco)	21 (22,1%)	15 (21,7%)
Alto-intermediário (3 fatores de risco)	16 (16,8%)	13 (18,8%)
Alto (4 ou 5 fatores de risco)	12 (12,6%)	7(10,1%)
Não classificado	19 (20,0%)	10 (14,5%)
Total	95	69

* IPI calculado para os pacientes tratados com antraciclinas

LNH: Linfoma não-Hodgkin

Entre os 167 pacientes avaliados, 144 (86,2%) receberam algum tipo de tratamento, 10 pacientes (6%) com diagnóstico de LNH de comportamento indolente foram apenas acompanhados, 10 pacientes (6%) com LNH de comportamento agressivo não foram tratados, e três (1,8%), cujo comportamento não foi possível definir, foram apenas acompanhados (Anexo 6).

Entre os 10 pacientes portadores de LNH agressivos não tratados, cinco faleceram com menos de 24 dias após o diagnóstico. Os outros cinco pacientes perderam o seguimento um a oito meses após o diagnóstico. Dois destes, um com lesão em cavidade nasal e outro na amígdala fizeram apenas um retorno na hematologia. Outro paciente teve o diagnóstico definido durante a internação e não retornou após a alta. Um paciente foi submetido a esplenectomia e ao término da coleta dos dados ainda não havia sido iniciado o tratamento. Um paciente foi acompanhado por oito meses após orquiectomia em outro serviço do HC e não foi tratado com quimioterapia.

Dos 144 pacientes tratados, 128 receberam um ou dois esquemas terapêuticos e 16 receberam três ou mais.

O tratamento inicial empregado foi quimioterapia exclusiva em 112, quimioterapia associada a radioterapia em 22, radioterapia exclusiva em seis, e outros tratamentos em quatro pacientes. Destes quatro, três pacientes foram submetidos à cirurgia (esplenectomia propeleótica). O diagnóstico inicial foi de linfoma esplênico de zona marginal e foi realizado apenas acompanhamento. Este diagnóstico não foi confirmado na revisão. Um apresentava diagnóstico de LNH MALT gástrico e foi tratado com antibióticos (Anexo 7).

Tabela 16: Quimioterapia utilizada segundo o comportamento habitual do LNH.

Quimioterapia empregada no primeiro tratamento	Comportamento habitual do LNH			Total N(%)
	Agressivo N(%)	Indolente N(%)	Não classificado ² N(%)	
CHOP ¹	63(47,0)	6(4,5)	10(7,6)	79(59,0)
Clorambucil	1(0,7)	14(10,4)	2(1,4)	17(12,9)
COP	6(4,8)	6(4,8)	1(0,7)	13(9,7)
Interferon	1(0,7)	5(3,7)	1(0,7)	7(5,3)
DOP	4(3,0)	0	1(0,7)	5(3,7)
Psoraleno, Raios Ultravioletas A	0	4(3,0)	0	4(3,0)
Hyper-CVAD	3(2,2)	0	1(0,7)	4(3,0)
Prednisona	1(0,7)	1(0,7)	0	2(1,4)
Cisplatina e Doxorrubicina	1(0,7)	0	0	1(0,7)
Ciclofosfamida, Adriamicina, etoposide e Dexametasona	1(0,7)	0	0	1(0,7)
Adriamicina, Bleomicina, Vinblastina e Dexametasona.	1(0,7)	0	0	1(0,7)
Total	82(61,2)	36(26,9)	16(12,0)	134(100,0)

DOP: Utilizado protocolo de tratamento para leucemia aguda. Hyper –CVAD (tratamento com doxorrubicina, vincristina e dexametasona alternando com citarabina e metotrexate). ¹ 1 paciente recebeu rituximabe associado ao CHOP. ² Não classificado: Casos cuja revisão não definiu o comportamento. LNH: Linfoma não-Hodgkin. CHOP: Ciclofosfamida, doxorrubicina, Oncovin, prednisona. COP: ciclofosfamida.

Os tratamentos quimioterápicos mais freqüentemente empregados foram a associação de ciclofosfamida, doxorrubicina, vincristina e prednisona (CHOP) em 79 pacientes, clorambucil em 17, associação de ciclofosfamida, vincristina e prednisona (COP) em 13 e Interferon em sete pacientes (tabela 16).

Dos 144 pacientes tratados, 53 (36,8%) obtiveram remissão completa após o primeiro tratamento. Destes, 44 permaneceram em remissão completa ao final da coleta de dados e nove apresentaram recidiva. Dos pacientes que recidivaram, sete receberam outros tratamentos, um obteve resposta parcial, quatro foram considerados refratários e dois não foi possível avaliar a resposta.

Tabela 17: Resposta ao primeiro tratamento e no último contato.

Primeiro Tratamento	Resposta ao primeiro tratamento		Resposta final
144 tratados	53 RC	44 RC	44 RC
		9 Rec	2 Rec ¹
			1 RP
			4 Ref
			2 NA
	44 RP	7 RC	
		25 RP	
		10 Ref	
		2 NA	
	36 Ref	2 RP	
		31 Ref	
3 NA			
11 NA	11 NA		

¹ Pacientes não tratados após a recidiva. RC: Remissão completa; Rec: Recidiva; RP: Remissão parcial; Ref: Refratários; NA: Não avaliados.

A resposta parcial foi obtida em 44 pacientes ao primeiro tratamento, destes, sete obtiveram resposta completa após outros tratamentos e 10 foram considerados refratários.

Trinta e seis pacientes foram considerados refratários ao primeiro tratamento e destes apenas dois obtiveram resposta parcial com outros tratamentos.

A resposta não foi avaliada em 11 pacientes por perda de seguimento. (Tabela 17).

A resposta ao tratamento empregado, segundo o comportamento habitual do LNH, está descrita na Tabela 18 e Anexo 8.

Tabela 18: Resposta ao primeiro tratamento segundo o comportamento habitual do LNH. (N= 144)

Resposta ao primeiro tratamento	Comportamento habitual do LNH			Total
	Agressivo	Indolente	Não classificado ¹	
Resposta completa	28 (33,0%)	14 (35,0%)	2 (10,5%)	44 (30,6%)
Recidiva	7 (8,2%)	1 (2,5%)	1 (5,3%)	9 (6,3%)
Resposta parcial	21 (24,8%)	14 (35,0%)	9 (47,4%)	44 (30,6%)
Refratário	23 (27,0%)	8 (20,0%)	5 (26,3%)	36 (25,0%)
Não avaliado (Não disponível)	6 (7,0%)	3 (7,5%)	2 (10,5%)	11 (7,5%)
Total	85 (100%)	40 (100%)	19 (100%)	144(100,0%)

¹ Não classificado: Casos cuja revisão não definiu o comportamento. LNH: linfoma não-Hodgkin.

Pela análise univariada, os pacientes com LNH em estágio inicial (Ann Arbor I ou II) ($p < 0,001$), medula óssea não-acometida ($p < 0,001$) ou menor número de sítios extranodais acometidos pela doença ($p = 0,006$) apresentaram maior

probabilidade de obterem resposta completa. A probabilidade de obtenção de resposta completa também foi maior em pacientes que não apresentavam esplenomegalia ($p < 0,001$), hepatomegalia ($p = 0,009$), plaquetopenia ($p = 0,006$) ou células atípicas no sangue periférico ($p = 0,02$) (Anexo 9).

Na análise multivariada estavam associados de modo independente à ocorrência de resposta completa o estadio Ann Arbor I ou II, a ausência de esplenomegalia e a ausência de hepatomegalia (Tabela 19).

Tabela 19: Variáveis associadas de modo independente à probabilidade de não ocorrência de resposta completa após o primeiro tratamento. Análise multivariada.

Variável	Significância	Razão de Risco	Intervalo de
		“Hazard Ratio”	Confiança 95%
Estadio Ann Arbor III ou IV	0,002	7,14	2,13 – 25
Esplenomegalia	0,004	20	2,63 – 100
Hepatomegalia	0,042	7,14	1,08 – 50

A construção de um índice com as três variáveis independentes identificadas (Tabela 19), com atribuição de um ponto para estágio Ann Arbor III ou IV, um ponto para esplenomegalia e um ponto para hepatomegalia, define a probabilidade observada de resposta completa na amostra conforme expresso na Tabela 20.

Tabela 20: Probabilidade observada de resposta completa ao primeiro tratamento segundo o número de fatores associados a refratariedade obtidas na análise multivariada.

	Número de fatores associados a não obtenção de resposta completa*				Total
	0	1	2	3	
Resposta ao primeiro tratamento					
RC	28	10	5	2	45
RP ou refratário	11	23	17	20	71
Total	39	33	22	22	116
Probabilidade de RC (%)	71,8	30,3	22,7	9,1	38,8

*Fatores associados a não resposta completa: estadió Ann Arbor III ou IV, esplenomegalia e hepatomegalia (Tabela 19). Foi atribuído um ponto para cada fator de não resposta completa presente. RC= resposta completa; RP= resposta parcial.

Sessenta pacientes (47,2%) evoluíram para o óbito. Entre os 95 pacientes com LNH de comportamento agressivo, 43 (45,3%) evoluíram para o óbito, e dos 50 pacientes com LNH de comportamento indolente, 9 (18%) evoluíram para o óbito (Tabela 21).

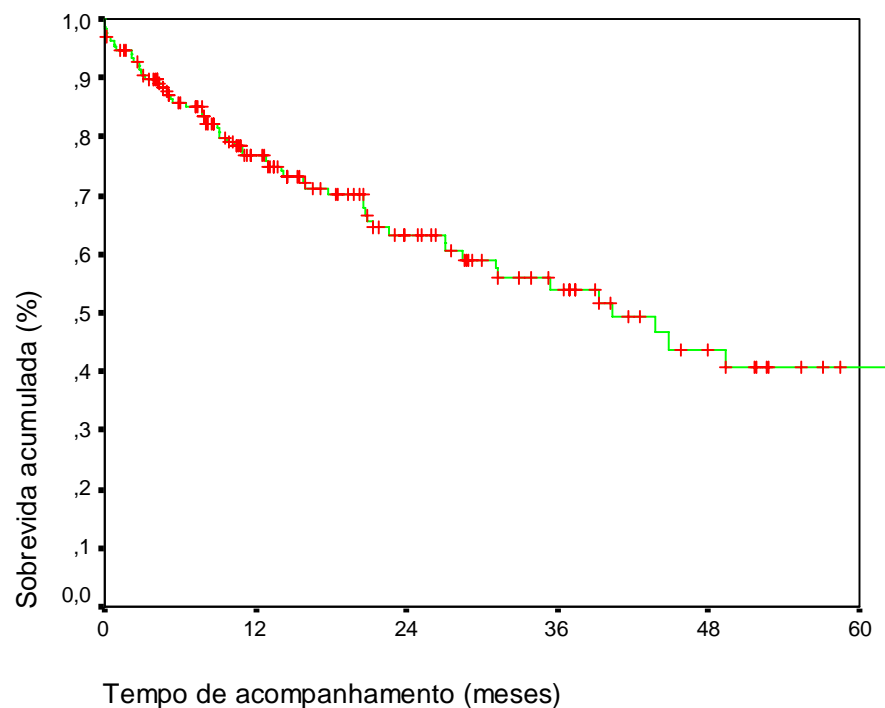
Tabela 21: Ocorrência de óbito segundo o comportamento habitual do LNH.

Óbito	Comportamento habitual do LNH			Total
	Agressivo	Indolente	Não classificado [†]	
Sim	43 (45,3%)	9 (18,0%)	8 (36,4%)	60 (47,2%)
Não	52 (54,7%)	41 (82,0%)	14 (63,6%)	107 (52,8%)
Total	95 (100,0)	50 (100,0%)	22 (100,0%)	167 (100,0)

[†] Não classificado: Casos cuja revisão não definiu o comportamento. LNH: linfoma não-Hodgkin.

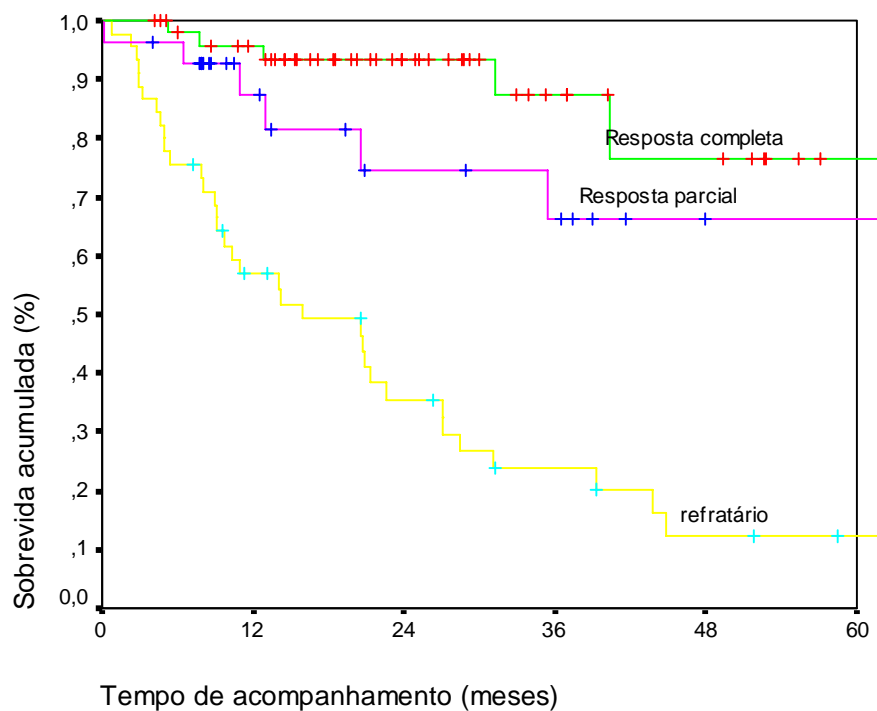
A sobrevida observada no grupo estudado está ilustrada na Figura 1. A mediana de sobrevida foi de 41,7 meses e 40,7% dos pacientes estavam vivos após cinco anos de acompanhamento. A sobrevida dos LNH agressivos foi inferior aos indolentes ($p < 0,001$).

Figura 1: Gráfico da sobrevida acumulada em 60 meses de acompanhamento (Kaplan-Meier; n=167).



A sobrevida acumulada esteve associada à resposta ao tratamento ($p < 0,001$), sendo maior entre pacientes que apresentaram resposta completa (Figura 2).

Figura 2: Gráfico da sobrevida acumulada segundo a resposta ao tratamento (Kaplan-Meier; n=124).



Pela análise univariada, a mortalidade dos pacientes com LNH também estava relacionada à *performance status* ($p < 0,0001$), presença de esplenomegalia ($p = 0,0021$), hepatomegalia ($p = 0,0001$), tumor volumoso ($p = 0,0034$), LDH ($p = 0,0208$), células atípicas no sangue periférico ($p = 0,0136$). O risco de óbito também foi associado ao fenótipo ($p = 0,0017$), ao comportamento habitual do tumor ($p < 0,0001$), ao número de sítios extranodais acometidos ($p = 0,0017$), ao estadió Ann Arbor ($p = 0,0013$) e à resposta ao tratamento inicial ($p < 0,0001$) (Anexo 10).

Na análise multivariada, o fenótipo B, a *performance status* até um, a ausência de hepatomegalia e a ausência de plaquetopenia foram determinantes independentes de maior sobrevida dos pacientes com LNH (Tabela 22).

Tabela 22: Variáveis associadas de modo independente a menor sobrevida dos pacientes com LNH. Análise multivariada.

Variável	Significância	Razão de Risco “Hazard Ratio”	Intervalo de Confiança 95%
Fenótipo B	<0,001	0,01	0,00 – 0,07
Performance status III ou IV	0,020	1,75	1,09 – 2,78
Hepatomegalia	0,023	3,23	1,18 – 9,09
Plaquetopenia	<0,001	14,29	3,70 – 50,0

A sobrevida dos pacientes com LNH agressivos aos 12 meses e aos cinco anos foi 65,7% e 30,1%, respectivamente (Anexo 11). Na análise univariada, entre os portadores de LNH agressivos, a mortalidade estava relacionada ao *performance status* ($p=0,0008$), presença de esplenomegalia ($p=0,0011$), hepatomegalia ($p=0,0138$), plaquetopenia ($p=0,0002$) ou presença de células atípicas no sangue periférico ($p=0,0453$), à concentração de β_2 -microglobulina ($p=0,0021$), ao fenótipo ($p=0,0001$), ao número de sítios extranodais acometidos ($p=0,0064$), ao estadio segundo Ann Arbor (quando estratificado em grupos com estadio menor ou igual a um ou maior que um) ($p=0,0127$), resposta aos tratamentos inicial ($p=0,0001$) e recidiva após o primeiro tratamento ($p=0,0124$). O IPI ($p=0,0001$) e o IPI ajustado à idade ($p=0,0018$) também estavam associados à mortalidade (Anexo 10).

Foram determinantes (pré-tratamento) independentes de pior sobrevida na análise multivariada, entre pacientes com LNH agressivos: fenótipo T ($p < 0,001$) e a presença de plaquetopenia ($p < 0,001$) (Tabela 23).

Tabela 23: Variáveis associadas de modo independente à menor sobrevida em pacientes com LNH agressivo. Análise multivariada.

Variável	Significância	Razão de Risco “Hazard Ratio”	Intervalo de Confiança 95%
Fenótipo T	<0,001	0,01	0,00 – 0,09
Plaquetopenia	<0,001	0,05	0,01 – 0,22

LNH: linfoma não-Hodgkin

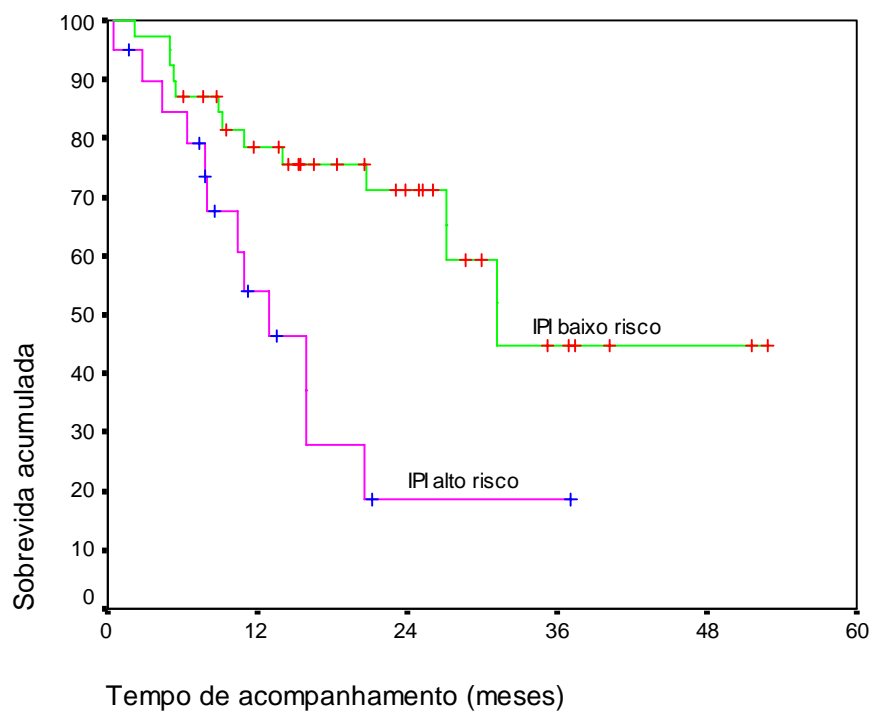
A sobrevida global aos 12 meses e cinco anos dos pacientes com LNH agressivos tratados com antraciclinas, foi de 70,4% e 38,1%, respectivamente (Anexo 11). Na análise univariada, a mortalidade estava relacionada à *performance status* ($p=0,0472$), presença de esplenomegalia ($p=0,0005$), plaquetopenia ($p=0,0032$), ao fenótipo ($p=0,0002$), ao número de sítios extranodais acometidos ($p=0,0111$) e à resposta ao tratamento inicial ($p < 0,0001$) (Anexo 10).

A sobrevida desses pacientes, segundo os grupos de risco definidos pelo IPI mostrou sobreposição das curvas de sobrevida entre os de baixo risco e risco baixo-intermediário e entre os grupos intermediário-alto e alto risco. (Anexo 12).

Os grupos de risco definidos pelo IPI foram organizados em duas categorias: baixo risco, compreendendo os grupos baixo e baixo-intermediário risco, segundo o IPI original e alto risco, compreendendo os grupos intermediário-

alto e alto risco, segundo o IPI original. Com este reagrupamento foram identificadas duas populações de pacientes com LNH agressivos tratados com antraciclinas que apresentaram sobrevidas significativamente diferentes (Figura 3).

Figura 3: Gráfico da sobrevida acumulada dos pacientes com LNH agressivo tratados com antraciclinas, segundo grupos de risco definidos pelo IPI.



IPI baixo risco: até dois fatores de risco. IPI alto risco: mais de dois fatores de risco.
Valor $p = 0,0047$.

O fenótipo T ($p < 0,001$) e o IPI ajustado para duas categorias de risco ($p = 0,004$) estavam associados de modo independente à sobrevida (análise multivariada) nos pacientes com LNH agressivos tratados com antraciclinas (Tabela 24).

Tabela 24: Variáveis associadas de modo independente à sobrevida em pacientes com LNH agressivos tratados com antraciclinas. Análise multivariada.

Variável	Significância	Razão de Risco “Hazard Ratio”	Intervalo de Confiança 95%
Fenótipo	<0,001	7,14	2,86 – 16,67
IPI ajustado*	0,004	3,33	1,45 – 7,69

*IPI ajustado: IPI em duas categorias (≤ 2 fatores de risco *versus* > 2 fatores de risco).

6. DISCUSSÃO

Segundo estimativa do Instituto Nacional do Câncer, em Belo Horizonte ocorrem, a cada ano, 17 casos novos de LNH a cada 100.000 habitantes (INCA, 2003). Considerando-se essa informação, no período de 2000 a 2005 estima-se que tenham ocorrido cerca de 500 casos novos da doença na região metropolitana de Belo Horizonte.

O Hospital das Clínicas da UFMG é centro de referência no tratamento de pacientes portadores de neoplasias hematológicas no estado de Minas Gerais, e está inserido no sistema público de assistência à saúde, sendo responsável pelo acompanhamento de número significativo de pacientes com LNH.

No Brasil, estudos de casuísticas são pouco freqüentes, mesmo entre os principais centros que tratam os LNH. Em Belo Horizonte, essa realidade não é diferente. Até a presente data, nenhum estudo em pacientes adultos com LNH, quanto ao perfil dos pacientes, da doença, do tratamento administrado e do resultado obtido havia sido realizado no Hospital das Clínicas da UFMG. O objetivo desse estudo foi contribuir no preenchimento dessa importante lacuna.

O conhecimento da realidade local é fundamental para o estabelecimento de estratégias na adoção de condutas pelo serviço, e melhoria da qualidade da assistência prestada. Com esse objetivo, a coorte de pacientes adultos com diagnóstico recente (entre 2000 e 2005) de LNH tratados no Hospital das Clínicas da UFMG foi estudada.

Dos 331 pacientes com diagnóstico de LNH identificados, foram selecionados para este estudo 167 casos com idade maior que 16 anos tratados

no Hospital das Clínicas. Pretendeu-se com essa estratégia definir uma coorte de pacientes adultos homogênea quanto ao tratamento e acompanhamento.

Destaca-se como diferença entre os casos excluídos e os que fizeram parte desse estudo a maior frequência de linfomas foliculares entre os pacientes provenientes de outros serviços conveniados ou particulares. Se considerados todos os pacientes com diagnóstico no Serviço de Anatomia Patológica da Faculdade de Medicina da UFMG, a frequência de LNH folicular foi de 10,0%. No grupo de pacientes provenientes de outros serviços a frequência de LNH foliculares foi de 22,2%, semelhante à observada em países desenvolvidos. Já nos pacientes incluídos no presente estudo, observamos prevalência de 7,8% de LNH foliculares que é significativamente menor do que a relatada. Existem evidências de que, nos países em desenvolvimento, a incidência e prevalência de LNH foliculares é menor. (ANDERSON et al, 1998). Pode haver relação entre esta menor frequência e situação socioeconômica. Existe um relato de que LNH foliculares são mais frequentes entre pacientes de maior nível sócio-econômico (MÜLLER et al, 2005). Por outro lado, em estudo realizado no Hospital Clementino Fraga Filho, no Rio de Janeiro, os LNH foliculares representaram 20% dos casos, frequência semelhante à dos países desenvolvidos (MILITO et al, 2002).

Conforme esperado, no grupo de pacientes com idade até 16 anos, foi observada elevada frequência de LNH linfoblástico/LLA, responsável por 39,4% dos casos.

Os pacientes excluídos por dados incompletos apresentavam distribuição de sexo, idade e subtipo de LNH semelhantes ao do grupo estudado.

Todos os casos incluídos neste estudo tiveram o diagnóstico anatomopatológico revisado. Não houve diferença significativa entre o primeiro diagnóstico e o da revisão.

Segundo o perfil imunofenotípico dos LNH, 129 (77,2%) dos casos descritos tinham fenótipo B e 32 (19,2%) fenótipo T. Estes valores foram semelhantes a outro estudo brasileiro, no qual vê descrito fenótipo B em 74% e fenótipo T em 22,7% e ao de países como Índia e Rússia (KRIVOLAPOV et al, 2004; MILITO et al, 2002; SAHNI et al, 2007). Por outro lado, incidência maior de LNH de células T foi observada no extremo oriente (Japão, China, etc.) (MÜLLER et al, 2005; CHENG et al, 1989). Entre os subtipos encontrados observamos freqüência dos LNH difuso de grandes células B de 37,1%. Estes linfomas são os que predominam em diferentes séries, com prevalência variando entre 30 e 40% dos LNH (HARRIS et al,1994; THE NON-HODGKIN'S LYMPHOMA CLASSIFICATION PROJECT ,1997). Em outro estudo realizado em nosso meio, foi encontrada freqüência de 29,7% de LNH difuso de grandes células B (MILITO et al, 2002).

Entre os LNH de células B e de células T não foi possível definir o subtipo em 9,6% e 6% dos casos, respectivamente. A disponibilidade dos marcadores imuno-histoquímicos utilizados no diagnóstico ainda é irregular em nosso meio, o que contribuiu para esta dificuldade na classificação imunofenotípica dos linfomas.

Em relação à literatura, houve prevalência maior de micose fungóide neste estudo (6%), sendo descrito valor inferior a 1% na literatura (THE NON-HODGKIN'S LYMPHOMA CLASSIFICATION PROJECT,1997; ANSELL et al, 2005). Existe no HC-UFMG serviço de dermatologia que é uma das referências

para tratamento de neoplasias de pele no Estado de Minas Gerais, o que pode justificar a maior prevalência no estudo.

Quanto aos LNH de células do Manto, observou-se prevalência inferior (1,2%) à descrita na literatura (6,0%) (THE NON-HODGKIN'S LYMPHOMA CLASSIFICATION PROJECT, 1997). A irregularidade na disponibilidade dos marcadores necessários para a confirmação diagnóstica, já citada acima, assim como dificuldades técnicas em se obter boa marcação da ciclina D1, devem ser, em parte, responsáveis por essa baixa prevalência.

Quarenta e oito e meio por cento dos pacientes apresentavam sintomas B, que foi mais freqüente nos pacientes com linfomas agressivos (57,9%) em relação aos linfomas indolentes (30%). A maioria dos pacientes (55,1%) foi classificada como estágio III ou IV. Esses resultados são semelhantes aos encontrados no estudo que definiu o IPI (2000 pacientes incluídos), onde 66% dos casos tinham estadiamento avançado de doença (THE INTERNATIONAL NON-HODGKIN'S LYMPHOMA PROGNOSTIC FACTORS PROJECT, 1993). Deve-se ressaltar que, em um quinto dos pacientes estudados, não foi possível definir o estadiamento por falta de dados.

A medula óssea estava acometida em 29,9% dos casos. A freqüência de comprometimento da medula óssea pelo linfoma de fenótipo B varia de acordo com o seu subtipo. A freqüência de acometimento varia de 12 a 17% no LNH difuso de grandes células B, 14% no LNH MALT, 40 a 70% nos LNH foliculares e até 73% nos linfomas linfocítico/LLC e linfoplasmocítico (CANIONI et al, 2004; THE NON-HODGKIN'S LYMPHOMA CLASSIFICATION PROJECT, 1997; FISHER et al, 1989; TOMITA et al, 2006). Nos linfomas de células T o acometimento da

medula óssea também é variável. Naqueles com apresentação extranodal o envolvimento da medula óssea ocorre em menos de 5% dos casos, e nos linfomas T nodais varia de 15 a 70%, podendo chegar a 95% no LNH hepatoesplênico (DOGAN et al, 2004).

No presente estudo, o acometimento da medula óssea pode ter sido subestimado, visto que a biópsia óssea não foi realizada em 27% dos casos. Outros fatores podem ter contribuído. Entre os linfomas indolentes, 60% correspondiam a micose fungóide e linfomas MALT que, caracteristicamente, não acometem a medula óssea. Além disso, os pacientes com LNH linfocítico/LLC incluídos no estudo não corresponderam à totalidade dos casos acompanhados no serviço de hematologia, uma vez que alguns tiveram o diagnóstico realizado através de mielograma e não fizeram biópsia de medula óssea ou linfonodo.

Envolvimento extranodal ocorreu em 69,5% dos casos. Os órgãos mais freqüentemente acometidos foram medula óssea (29,9%), pele (17,4%), trato gastrointestinal (15,0%), fígado (9,6%), pulmão (7,2%) e sistema nervoso central (3,8%). Esta freqüência não difere da relatada na literatura para os linfomas agressivos. Nos LNH difuso de grandes células B o acometimento extranodal ocorreu em pelo menos um sítio em 61% dos casos (TOMITA et al, 2006; THE NON-HODGKIN'S LYMPHOMA CLASSIFICATION PROJECT, 1997). Os sítios de envolvimento extranodal mais freqüentemente descritos são: medula óssea (22%), trato gastrointestinal (16%), fígado (11%), pulmão (9%), sistema nervoso central (2%) (THE NON-HODGKIN'S LYMPHOMA CLASSIFICATION PROJECT, 1997). Nos linfomas indolentes, o órgão extranodal envolvido varia segundo o subtipo histológico: a infiltração extranodal no LNH linfoplasmocítico comumente envolve o

trato gastrointestinal e o pulmão; no LNH de zona marginal esplênico há alta freqüência de envolvimento da medula óssea e do fígado, no LNH folicular ocorre envolvimento da medula óssea em 70% dos casos e do fígado em 50%; no LNH MALT o envolvimento do trato gastrointestinal ocorre em 50% dos casos, podendo acometer também o pulmão, anexos oculares, tireóide e mama (KYRTSONIS et al, 2001; ANSELL et al, 2005). A única diferença em nosso estudo foi a maior freqüência de acometimento da pele, o que é esperado dado a freqüência maior de micose fungóide.

Dos 167 pacientes analisados, 23 (13,8%) não receberam nenhum tratamento. Em 10 deles com linfoma indolente a conduta foi conservadora e os pacientes foram apenas acompanhados. Em três casos, não se definiu corretamente o subtipo. A conduta de acompanhar e observar (“watch and wait”) é recomendada no manejo de linfomas indolentes pouco sintomáticos (ANSELL et al, 2005; HIDDEMANN et al, 2005). Cinco pacientes faleceram antes de completar um mês de diagnóstico, não tendo havido tempo hábil para iniciar o tratamento. Três pacientes perderam seguimento após o diagnóstico. Um paciente, oriundo de serviço de cirurgia, não foi re-encaminhado para tratamento quimioterápico. Outro paciente foi submetido a esplenectomia (o baço era o único local de acometimento) e, até o final do estudo, não havia iniciado tratamento sistêmico.

Os esquemas quimioterápicos mais freqüentemente utilizados foram os regimes que continham antraciclina, principalmente CHOP. Entre os pacientes portadores de linfoma agressivo, 76,8% receberam esse esquema. Estudos que compararam a eficácia de diferentes esquemas quimioterápicos no tratamento dos linfomas agressivos não mostraram diferenças na taxa de resposta ou na

sobrevida global entre o CHOP e os outros esquemas (m-BACOD, ProMACE-CytaBOM e MACOP-B) (FISHER et al, 1993). O esquema CHOP, por ter menor custo, toxicidade e praticidade, permanece sendo o mais utilizado (FISHER et al, 2003).

Estudos recentes demonstraram que o uso do rituximabe associado ao esquema quimioterápico convencional determinou maiores taxas de respostas e recaídas menos freqüentes (COIFFIER et al, 2005; PFREUNDSCHUH et al, 2006). O rituximabe não é disponível para a maior parte dos pacientes tratados nos serviços públicos de saúde por ser fármaco de custo elevado.

Entre os linfomas indolentes, os esquemas terapêuticos utilizados foram definidos a partir do subtipo histológico encontrado, sendo que os esquemas mais utilizados nos LNH foliculares e linfocítico/LLC foram clorambucil (38,9%), CHOP (16,7%) ou COP (16,7%). Nos portadores de micose fungóide utilizou-se psoraleno, raios ultravioletas A (PUVA) ou interferon.

Os linfomas indolentes são sensíveis a agentes alquilantes (clorambucil, ciclofosfamida) e terapias combinadas (ciclofosfamida, vincristina e prednisona), porém a duração média de resposta completa observada é em torno de 2,5 anos, com somente 20% a 25% dos pacientes permanecendo sem evidência de doença em quatro anos (GALLAGHER et al, 1986). Estudos mais recentes demonstraram a eficácia da utilização do rituximabe associada à quimioterapia nos pacientes com linfomas foliculares com aumento na freqüência de resposta completa, na sobrevida livre de eventos e na sobrevida global (COIFFIER et al, 2002; HIDDEMANN et al, 2005; MARCUS, 2007).

Entre os 144 pacientes tratados, 61,2% apresentaram algum tipo de resposta, sendo esta completa em 30,6% e parcial em 30,6% dos casos. Vinte e cinco por cento dos pacientes foram refratários na primeira avaliação. Estudo avaliando 37 portadores de LNH tratados com antraciclinas encontrou uma taxa de remissão completa de 51% (ECONOMOPOULOS et al, 2005).

Entre os LNH agressivos, a taxa de resposta e a taxa de resposta completa neste estudo foram de 57,8 e 33,0%, respectivamente. A literatura descreve taxas de resposta completa, entre pacientes portadores de LNH agressivos variando de 44 a 87% (THE INTERNATIONAL NON-HODGKIN'S LYMPHOMA PROGNOSTIC FACTORS PROJECT, 1993; TOMITA et al, 2006). Os dois estudos nacionais apresentam resultados discrepantes. Hallack Neto e colaboradores relataram taxa de resposta de 73% em pacientes com linfoma difuso de grandes células B (HALLACK NETO et al, 2005). Biasoli e colaboradores, em 72 pacientes com LNH agressivo, encontrou taxas de remissão completa variando de 45% a 62%, dependendo do grupo IPI de baixo ou de alto risco (BIASOLI et al, 2002). Esse último resultado é semelhante ao do nosso estudo.

Em nosso estudo, a probabilidade de obtenção de resposta completa foi maior entre pacientes com doença localizada, estando de acordo com a literatura (THE INTERNATIONAL NON-HODGKIN'S LYMPHOMA PROGNOSTIC FACTORS PROJECT, 1993; MILLER, 2004; TOMITA et al, 2005).

Em nosso meio, de acordo com os resultados do presente estudo, pacientes com doença avançada (marcada por estágio Ann Arbor III ou IV, esplenomegalia e hepatomegalia) provavelmente se beneficiarão de quimioterapia mais agressiva já no primeiro tratamento.

Estudos têm demonstrado que o tempo para obtenção de resposta completa está associado à probabilidade de sobrevida (ARMITAGE et al, 1986; SEHN et al 2005). Esse dado da literatura reforça a necessidade de abordagem mais agressiva no primeiro tratamento para pacientes com baixa probabilidade de resposta à quimioterapia convencional.

No nosso meio, onde o rituximabe não está disponível para todos os pacientes, talvez a subpopulação de casos com baixa probabilidade de resposta completa ao CHOP devam ter preferência para receber esse tratamento em protocolos de pesquisa.

Estudos versando sobre tratamentos alternativos ao CHOP para pacientes com baixa probabilidade de resposta completa são altamente recomendáveis. Esses estudos parecem especialmente importantes (dada a sobrevida muito reduzida e influência sobre o resultado global) e potencialmente mais produtivos (maior probabilidade de detecção de diferença em população com baixa sobrevida) em nosso meio.

Trabalhos internacionais mostram correlação direta entre taxa de resposta completa e de sobrevida global, sendo importante alcançá-la, quer seja com abordagens mais agressivas no primeiro tratamento ou com a utilização de esquemas quimioterápicos de resgate eficazes (SHIPP, 1994; ANSELL et al, 2005; COIFFIER, 2005).

Os pacientes avaliados apresentavam freqüência de linfomas agressivos, perfil imunofenotípico, e apresentação clínico-laboratorial semelhantes ao encontrado na literatura. Vale ressaltar que a distribuição dos pacientes segundo o IPI encontrada no presente estudo foi também semelhante à encontrada no estudo

original (THE INTERNATIONAL NON-HODGKIN'S LYMPHOMA PROGNOSTIC FACTORS PROJECT, 1993). O protocolo de tratamento mais freqüentemente empregado neste estudo também é o mais utilizado em todo o mundo. Esperar-se-ia, portanto, que os resultados encontrados também fossem semelhantes. Isso, porém, não ocorreu. As diferenças encontradas nos resultados levam ao questionamento se estes pacientes possuíam outros fatores que não foram avaliados neste estudo. Diferenças na biologia da célula neoplásica, nos fatores socioeconômicos e culturais podem ter prejudicado tanto a aderência do paciente ao tratamento como a escolha do esquema terapêutico utilizado.

Quanto às diferenças na biologia da célula neoplásica, Paes e colaboradores avaliaram a relação do imunofenótipo de crianças com LLA diagnosticadas no Brasil e encontraram associação entre imunofenótipo T na LLA de crianças com baixa condição socioeconômica, indicando possível fator socioeconômico na gênese de LLA de crianças (Paes et al, 2003).

A soroprevalência para vírus da leucemia humana de células T (HTLV-I) e para o vírus da imunodeficiência humana (HIV) não pôde ser adequadamente avaliada em nosso estudo, porque esses resultados freqüentemente não estavam disponíveis para análise. Dos 32 pacientes cujo resultado estava acessível, em dois (5,9%) a sorologia foi positiva para HTLV-I e em 7/61 (10,3%) para o HIV. A presença desses fatores contribui para o pior resultado no tratamento de pacientes portadores de LNH (STRAUS, 2005; MÜLLER et al, 2005; MOUNIER et al, 2006). No Brasil, alguns dados demonstram que a soroprevalência do HTLV-I é alta, variando de 0,47 a 1,8%, dependendo do estado brasileiro e do tamanho da

amostra estudada (BORDUCCHI et al, 1999). As neoplasias de células T no Brasil têm alta soroprevalência para o HTLV-I (POMBO DE OLIVEIRA et al, 1995).

Em relação à heterogeneidade de respostas observadas nos pacientes portadores de LNH difuso de grandes células B, que foram responsáveis pela maior parte da amostra encontrada em nossa população, já existem fatores identificados que correlacionam a biologia celular com resposta ao tratamento clínico (ALIZADEH et al, 2000; ROSENWALD et al, 2002; BEA et al, 2005; NYMAN et al, 2007). Porém essas ferramentas ainda não estão disponíveis na prática clínica.

A sobrevida global encontrada neste estudo foi diferente entre os pacientes classificados como IPI baixo risco modificado e IPI alto risco modificado (47,2% e 18,1%, aos 48 meses, respectivamente ($p=0,005$)). Outro estudo realizado no Brasil encontrou resultados semelhantes (BIASOLI et al, 2001).

O efeito do status socioeconômico na resposta terapêutica do paciente com câncer é relevante e está diretamente associado ao prognóstico (SAVAGE et al, 1984; CROSS et al, 2002). Embora nosso estudo não tenha avaliado o status socioeconômico dos pacientes, é possível que este fator tenha influenciado o resultado encontrado. Em dois estudos realizados no HC-UFMG, nos quais se avaliou crianças com leucemia linfoblástica, foi observado que a baixa condição socioeconômica foi fator prognóstico independente de recaída e de pior sobrevida (VIANA et al, 1998 e VIANNA et al, 2001). Outro trabalho avaliou adultos com leucemia mieloblástica nesta mesma Instituição e observou que índices melhores de sobrevida ocorreram em pacientes que foram tratados com regimes quimioterápicos de alta dose e que fatores socioeconômicos podem ter

influenciado a seleção de pacientes para receber tratamentos mais agressivos (FAGUNDES et al, 2006).

7. CONCLUSÕES

Na população de pacientes adultos que foram diagnosticados, tratados e acompanhados no Hospital das Clínicas da UFMG observou-se que:

- A) As características epidemiológicas, clínicas e laboratoriais de apresentação do linfoma não-Hodgkin são semelhantes às encontradas na literatura.
- B) A distribuição dos diferentes subtipos dos linfomas não-Hodgkin, de acordo com a classificação da Organização Mundial de Saúde, apresenta predomínio dos LNH agressivos, principalmente linfomas difusos de grandes células B, semelhante ao observado em outros estudos. A frequência de LNH folicular encontrada foi inferior à descrita na literatura. Não houve diferenças significativas entre o diagnóstico inicial e o revisado.
- C) O tratamento utilizado esteve em conformidade com o tratamento descrito na literatura, antes da era do rituximabe. Predominou o esquema CHOP no tratamento de LNH agressivos; o tratamento de LNH indolentes variou segundo o subtipo, em concordância com a literatura.
- D) Os resultados obtidos, mensurados pela taxa de resposta completa e pela sobrevida global, foram inferiores aos relatados na literatura de maneira geral, porém semelhante a outro estudo desenvolvido

no Brasil. Diferenças na aderência ao tratamento, na biologia do tumor, na tolerância do paciente à doença e/ou ao tratamento, na capacidade logística de implementação de terapias de resgate, entre outros aspectos, podem ser responsáveis pelas menores taxas de resposta e sobrevida observadas neste e em outros estudos em nosso meio e devem ser investigados. Estudos sobre tratamentos alternativos para pacientes com baixa probabilidade pré-tratamento de resposta completa à quimioterapia convencional (identificados nesse estudo) são essenciais em nosso meio.

8. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

AISENBERG AC. Historical review of lymphomas. *Br J Haematol* 2000;109(3):466-76.

ALIZADEH AA, et al. Distinct types of diffuse large B-cell lymphoma identified by gene expression profiling. *Nature* 2000;403(6769):503-11.

ANDERSON JR, ARMITAGE JO, WEISENBURGER DD. Epidemiology of the non-Hodgkin's lymphomas: distributions of the major subtypes differ by geographic locations. Non-Hodgkin's Lymphoma Classification Project. *Ann Oncol* 1998;9(7):717-20.

ANSELL SM, ARMITAGE J. Non-Hodgkin lymphoma: diagnosis and treatment. *Mayo Clin Proc* 2005;80(8):1087-97.

ARISAWA K, et al. Evaluation of adult T-cell leukemia/lymphoma incidence and its impact on non-Hodgkin lymphoma incidence in southwestern Japan. *Int J Cancer* 2000; 85:319–324.

ARMITAGE JO, et al. Chemotherapy for diffuse large-cell lymphoma – Rapidly responding patients have more durable remissions. *J Clin Oncol* 1986; 4:160-4.

ARMITAGE JO, et al. Clinical significance of immunophenotype in diffuse aggressive non-Hodgkin's lymphoma. *J Clin Oncol* 1989;7(12):1783-90.

ARMITAGE JO, WEISENBURGER DD. New approach to classifying non-Hodgkin's lymphomas: clinical features of the major histologic subtypes. Non-Hodgkin's Lymphoma Classification Project. *J Clin Oncol* 1998;16(8):2780-95.

ARMITAGE JO. How I treat patients with diffuse large B-cell lymphoma. *Blood* 2007;110(1):29-36.

ARMITAGE JO. Staging non-Hodgkin lymphoma. *CA Cancer J Clin* 2005;55(6):368-76.

BEA S, et al. Diffuse large B-cell lymphoma subgroups have distinct genetic profiles that influence tumor biology and improve gene-expression-based survival prediction. *Blood* 2005;106(9):3183-90.

BERGLUND M, et al. Evaluation of immunophenotype in diffuse large B-cell lymphoma and its impact on prognosis. *Mod pathol* 2005;18(8):1113-20.

BIASOLI I, et al. Application of an adapted international prognostic index for aggressive non-Hodgkin's lymphomas: good discrimination and lower survival rates in Rio de Janeiro, Brazil. *Oncol Rep* 2001;8(2):441-4.

BLAY J, et al. The International Prognostic Index correlates to survival in patients with aggressive lymphoma in relapse: analysis of the PARMA trial. Parma Group. *Blood* 1998;92(10):3562-8.

BORDUCCHI DMM, KERBAUY J, DE OLIVEIRA JSR. Linfoma/Leucemia de células T do adulto. *Rev Ass Méd Brasil* 1999; 45(1):63-70.

CANIONI D, et al. Bone marrow histological patterns can predict survival of patients with grade 1 or 2 follicular lymphoma: a study from the Groupe d'Etude des Lymphomes Folliculaires. *Br J Haematol* 2004;126(3):364-71.

CARBONE PP, et al. Report of the Committee on Hodgkin's Disease Staging Classification. *Cancer Res* 1971;31(11):1860-1.

CHENG AL, et al. Direct comparisons of peripheral T-cell lymphoma with diffuse B-cell lymphoma of comparable histological grades--should peripheral T-cell lymphoma be considered separately? *J Clin Oncol* 1989;7(6):725-31.

CHESON BD, et al. Report of an international workshop to standardize response criteria for non-Hodgkin's lymphomas. NCI Sponsored International Working Group. *J Clin Oncol* 1999;17(4):1244.

CHESON BD, et al. Revised response criteria for malignant lymphoma. *J Clin Oncol* 2007;25(5):579-86.

CLARKE CA, GLASER SL. Changing incidence of non-Hodgkin lymphomas in the United States. *Cancer* 2002;94(7):2015-23.

COIFFIER B, et al. CHOP chemotherapy plus rituximab compared with CHOP alone in elderly patients with diffuse large-B-cell lymphoma. *N Engl J Med* 2002;346(4):235-42.

COIFFIER B. State-of-the-art therapeutics: diffuse large B-cell lymphoma. *J Clin Oncol* 2005;23(26):6387-93.

CROSS CK, HARRIS J, RECHT A. Race, socioeconomic status, and breast carcinoma in the U.S: what have we learned from clinical studies. *Cancer* 2002;95(9):1988-99.

DEVESA SS, FEARS T. Non-Hodgkin's lymphoma time trends: United States and international data. *Cancer Res* 1992; 52:5432s-5440s

DOGAN A, MORICE WG. Bone marrow histopathology in peripheral T-cell lymphomas. *Br J Haematol* 2004;127(2):140-54.

ECONOMOPOULOS T, et al. Multifocal extranodal non-hodgkin lymphoma: a clinicopathologic study of 37 cases in Greece, a Hellenic Cooperative Oncology Group study. *Oncologist* 2005;10(9):734-8.

FAGUNDES EM, et al. De novo acute myeloid leukemia in adults younger than 60 years of age: socioeconomic aspects and treatment results in a Brazilian university center. *Leuk Lymphoma* 2006;47(8):1557-64.

FEUGIER P, et al. Long-term results of the R-CHOP study in the treatment of elderly patients with diffuse large B-cell lymphoma: a study by the Groupe d'Etude des Lymphomes de l'Adulte. *J Clin Oncol* 2005;23(18):4117-26.

FILIPOVICH AH, et al. Primary immunodeficiencies: genetic risk factors for lymphoma. *Cancer Res* 1992; 52:5465s-5467s

FISHER DE, et al. Diffuse large cell lymphoma with discordant bone marrow histology. Clinical features and biological implications. *Cancer* 1989;64(9):1879-87.

FISHER RI, et al. Comparison of a standard regimen (CHOP) with three intensive chemotherapy regimens for advanced non-Hodgkin's lymphoma. *N Engl J Med* 1993;328(14):1002-6.

FISHER RI, MILLER TP, O'CONNOR OA. Diffuse aggressive lymphoma. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program* 2004:221-36.

FISHER RI. Overview of non-Hodgkin's lymphoma: biology, staging, and treatment. *Semin Oncol* 2003;30(2 Suppl 4):3-9.

GALLAGHER CJ, et al. Follicular lymphoma: prognostic factors for response and survival. *J Clin Oncol* 1986;4(10):1470-80.

GISSELBRECHT C, et al. Prognostic significance of T-cell phenotype in aggressive non-Hodgkin's lymphomas. Groupe d'Etudes des Lymphomes de l'Adulte (GELA). *Blood* 1998;92(1):76-82.

GOCKE CD. *Immunohistology of Non-Hodgkin Lymphoma*. In: DABBS DJ (Ed.). *Diagnostic Immunohistochemistry*. 2th edition. Pittsburgh: Elsevier, 2006. cap.5, p.137-153.

GROVES FD, LINET MS, TRAVIS LB, DEVESA SS. Cancer surveillance series: non-Hodgkin's lymphoma incidence by histologic subtype in the United States from 1978 through 1995. *J Natl Cancer Inst* 2000; 92:1240–1251

HALLACK NETO AE, et al. Aplicação do índice prognóstico internacional em pacientes com linfoma difuso de grandes células B em uma instituição brasileira. *Rev Bras Hematol Hemoter* 2005; 27(1):27-30.

HARRIS NL, et al. The World Health Organization classification of neoplastic diseases of the hematopoietic and lymphoid tissues. Report of the Clinical Advisory Committee meeting, Airlie House, Virginia, November, 1997. *Ann Oncol* 1999;10(12):1419-32.

HARRIS NL, et al. A revised European-American classification of lymphoid neoplasms: a proposal from the International Lymphoma Study Group. *Blood* 1994;84(5):1361-92.

HARRIS NL. Principles of the revised European-American Lymphoma Classification (from the International Lymphoma Study Group). *Ann Oncol* 1997;8 Suppl 2:11-6.

HARRIS NL. *Revised european-american and World Health Organization classifications of non-Hodgkin's lymphomas*. In: MAUCH PM, et al (Eds.). *Non-Hodgkin's lymphomas*. 1st edition. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2004. cap4, p.45-58.

HERMANS J, et al. International Prognostic Index for aggressive non-Hodgkin's lymphoma is valid for all malignancy grades. *Blood* 1995;86(4):1460-3.

HICKS EB, 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(4):792-821.

HIDDEMANN W, et al. Frontline therapy with rituximab added to the combination of cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, and prednisone

(CHOP) significantly improves the outcome for patients with advanced-stage follicular lymphoma compared with therapy with CHOP alone: results of a prospective randomized study of the German Low-Grade Lymphoma Study Group. *Blood* 2005;106(12):3725-32.

HORNING SJ, et al. Chemotherapy with or without radiotherapy in limited-stage diffuse aggressive non-Hodgkin's lymphoma: Eastern Cooperative Oncology Group study 1484. *J Clin Oncol* 2004;22(15):3032-8.

IBGE-Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística. Cidades@. Brasília,DF. Disponível em:<www.ibge.gov.br/cidadesat/default.php>. Acesso em: 10 jun. 2007.

INCA-Instituto Nacional do Câncer. Câncer no Brasil – Dados dos Registros de Base Populacional. Rio de Janeiro. 2003. Disponível em: <www.inca.gov.br/regpop/2003/>. Acesso em: 10 jun. 2007.

JAFFE ES, et al. *World Health Organization classification of tumors. Pathology and genetics of tumors of haematopoietic and lymphoid tissues*. Lyon: IARC Press, 2001. p. 12-3.

KIM YH, HOPPE RT. Mycosis fungoides and the Sezary syndrome. *Semin Oncol* 1999;26(3):276-89.

KRIVOLAPOV IU A. The results of histological and immunohistological studies of primary biopsies in 400 patients with non-Hodgkin's lymphoma in the North-

West region of Russia (according to WHO classification). *Ter Arkh* 2004;76(7):64-70.

KYRTSONIS MC, et al. Primary lung involvement in Waldenstrom's macroglobulinaemia: report of two cases and review of the literature. *Acta Haematol* 2001;105(2):92-6.

LIPPMAN SM, et al. The prognostic significance of the immunotype in diffuse large-cell lymphoma: a comparative study of the T-cell and B-cell phenotype. *Blood* 1988;72(2):436-41.

LUKES RJ, COLLINS RD. Immunologic characterization of human malignant lymphomas. *Cancer* 1974;34(4 Suppl):suppl:1488-503.

MARCUS R. Use of rituximab in patients with follicular lymphoma. *Clin Oncol (R Coll Radiol)* 2007;19(1):38-49.

MILITO CB, et al. Classificação dos linfomas não-Hodgkin: estudo morfológico e imunoistoquímico de 145 casos. *Jorn Bras Patol Med Lab* 2002; 38(4):315-24.

MILLER TP. The limits of limited stage lymphoma. *J Clin Oncol* 2004;22(15):2982-4.

MORTON LM, et al. Lymphoma incidence patterns by WHO subtype in the United States, 1992-2001. *Blood* 2006;107(1):265-76.

MOUNIER N, et al. Rituximab plus CHOP (R-CHOP) overcomes bcl-2--associated resistance to chemotherapy in elderly patients with diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL). *Blood* 2003;101(11):4279-84.

MOUNIER N, et al. AIDS-related non-Hodgkin lymphoma: final analysis of 485 patients treated with risk-adapted intensive chemotherapy. *Blood* 2006;107(10):3832-40.

MÜLLER AM, et al. Epidemiology of non-Hodgkin's lymphoma (NHL): trends, geographic distribution, and etiology. *Ann Hematol* 2005;84(1):1-12.

NICOLAIDES C, DIMOU S, PAVLIDISA N. Prognostic Factors in Aggressive Non-Hodgkin's Lymphomas. *Oncologist* 1998;3(3):189-197.

NYMAN H, et al. Prognostic impact of immunohistochemically defined germinal center phenotype in diffuse large B-cell lymphoma patients treated with immunochemotherapy. *Blood* 2007;109(11):4930-5.

OKEN MM, et al. Toxicity and response criteria of the Eastern Cooperative Oncology Group. *Am J Clin Oncol* 1982;5(6):649-55.

PAES CA, et al. Direct association of socio-economic status with T-cell acute lymphoblastic leukaemia in children. *Leuk Res* 2003;27(9):789-94.

PARSONNET J, et al. Helicobacter pylori infection and gastric lymphoma. *N Engl J Med* 1994; 330:1267–1271.

PEREA G, et al. International and Italian prognostic indices in follicular lymphoma. *Haematologica* 2003;88(6):700-4.

PEREA G, et al. Prognostic indexes in follicular lymphoma: a comparison of different prognostic systems. *Ann Oncol* 2005;16(9):1508-13.

PETTENGELL R, LINCH D. Position paper on the therapeutic use of rituximab in CD20-positive diffuse large B-cell non-Hodgkin's lymphoma. *Br J Haematol* 2003;121(1):44-8.

PFREUNDSCHUH M, et al. CHOP-like chemotherapy plus rituximab versus CHOP-like chemotherapy alone in young patients with good-prognosis diffuse large-B-cell lymphoma: a randomised controlled trial by the MabThera International Trial (MInT) Group. *Lancet Oncol* 2006;7(5):379-91.

PHILIP T, et al. Autologous bone marrow transplantation as compared with salvage chemotherapy in relapses of chemotherapy-sensitive non-Hodgkin's lymphoma. *N Engl J Med* 1995;333(23):1540-5.

PILERI SA, et al. The pathologist's view point. Part II --aggressive lymphomas. *Haematologica* 2000a;85(12):1308-21.

PILERI SA, et al. The pathologist's view point. Part I --indolent lymphomas. *Haematologica* 2000b;85(12):1291-307.

POMBO DE OLIVEIRA MS, et al. T-cell malignancies in Brazil. Clinico-pathological and molecular studies of HTLV-I-positive and -negative cases. *Int J Cancer* 1995;60(6):823-7.

REYES F, et al. ACVBP versus CHOP plus radiotherapy for localized aggressive lymphoma. *N Engl J Med* 2005;352(12):1197-205.

ROSENBERG SA, et al. National Cancer Institute sponsored study of classification of non-Hodgkin's lymphomas. Summary and description of a working formulation for clinical usage. *Cancer* 1982; 49:2112-35.

ROSENWALD A, et al. The use of molecular profiling to predict survival after chemotherapy for diffuse large-B-cell lymphoma. *N Engl J Med* 2002;346(25):1937-47.

SAHNI CS, DESAI SB. Distribution and clinicopathologic characteristics of non-Hodgkin's lymphoma in India: a study of 935 cases using WHO classification of lymphoid neoplasms (2000). *Leuk Lymphoma* 2007;48(1):122-33.

SAVAGE D, et al. Race, poverty, and survival in multiple myeloma. *Cancer* 1984;54(12):3085-94.

SAVAGE KJ, et al. Characterization of peripheral T-cell lymphomas in a single North American institution by the WHO classification. *Ann Oncol* 2004;15(10):1467-75.

SAVAGE KJ. Aggressive peripheral T-cell lymphomas (specified and unspecified types). *Hematology Am Soc Hematol Educ Program* 2005:267-77.

SEHN LH, et al. Introduction of combined CHOP plus rituximab therapy dramatically improved outcome of diffuse large B-cell lymphoma in British Columbia. *J Clin Oncol* 2005;23(22):5027-33.

SEHN LH, et al. The revised International Prognostic Index (R-IPI) is a better predictor of outcome than the standard IPI for patients with diffuse large B-cell lymphoma treated with R-CHOP. *Blood* 2007;109(5):1857-61.

SHIPP MA. Prognostic factors in aggressive non-Hodgkin's lymphoma: who has "high-risk" disease? *Blood* 1994;83(5):1165-73.

SHIH LY, LIANG DC. Non-Hodgkin's lymphomas in Asia. *Hematol Oncol Clin North Am* 1991; 5:983–1001.

SOLAL-CELIGNY P, et al. Follicular lymphoma international prognostic index. *Blood* 2004;104(5):1258-65.

STRAUS DJ. HIV-associated lymphoma: promising new results, but with toxicity. *Blood* 2005;105(5):1842.

SUKPANICHNANT S, et al. Malignant lymphoma in Thailand: changes in the frequency of malignant lymphoma determined from a histopathologic and immunophenotypic analysis of 425 cases at Siriraj Hospital. *Cancer* 1998; 83:1197–1204.

THE INTERNATIONAL NON-HODGKIN'S LYMPHOMA PROGNOSTIC FACTORS PROJECT. A predictive model for aggressive non-Hodgkin's lymphoma. *N Engl J Med* 1993;329(14):987-94.

THE NON-HODGKIN'S LYMPHOMA CLASSIFICATION PROJECT. A clinical evaluation of the International Lymphoma Study Group classification of non-Hodgkin's lymphoma. *Blood* 1997;89(11):3909-18.

TOMITA N, et al. Prognostic factors in diffuse large B-cell lymphoma treated by risk-adopted therapy. *Intern Med* 2006;45(5):247-52.

VAN IMHOFF GW, et al. Prognostic impact of germinal center-associated proteins and chromosomal breakpoints in poor-risk diffuse large B-cell lymphoma. *J Clin Oncol* 2006 Sep 1;24(25):4135-42.

VIANA MB, et al. Low socioeconomic status is a strong independent predictor of relapse in childhood acute lymphoblastic leukemia. *Int J Cancer Suppl* 1998;11:56-61.

VIANA MB, et al. Nutritional and socio-economic status in the prognosis of childhood acute lymphoblastic leukemia. *Haematologica* 2001;86(2):113-20.

VOSE JM, et al. Update on epidemiology and therapeutics for non-Hodgkin's lymphoma. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program* 2002:241-62.

VOSE JM, et al. Autologous transplantation for diffuse aggressive non-Hodgkin's lymphoma in patients never achieving remission: a report from the Autologous Blood and Marrow Transplant Registry. *J Clin Oncol* 2001;19(2):406-13.

Anexo 1: Planilha de coleta de dados.
Estudo LNH HC-UFMG
Planilha de coleta de dados

NOME:	REG:
Sexo () M; () F	DN:
Diagnóstico:	Data Diag:
Revisão:	Data último contato:
Tratamento: () Sim () Não Ntto: _____	Óbito: () SIM () Não
Primeiro tto: _____	Avaliação da Resposta ao 1º Tto:
2º Tto (): _____	Refratário () RP () RC ()
3º Tto (): _____	Recidiva tto 1: () NA; () Não; () Sim.
RxT () Sim () Não	Avaliação da Resposta no últ. contato:
TMO cons.: () Sim () Não	Refratário () RP () RC ()
	Recidiva ()
Imunohistoquímica:	Lesão >10cm () Sim () Não
Fonte: () Não informado	B2 microglobulina: () normal; () anormal
() Linfonodo	HIV: () neg () Pos () Não realizado
() BCI	HTLV I e II: () neg () Pos () Não realizado
() Outros. Qual?	
	ECOG: () 0 () 1 () 2 () 3 () 4
CARIÓTIPO () Fez () Não fez	Sítio Extranodal: () 0 () 1 () >1
Resultado cariótipo:	() MO
	() Gastrointestinal
BCI: () Fez () Não fez	() Fígado
Infiltrado () Sim () Não (INICIAL)	() pele
Infiltrado () Sim () Não (REAVALIAÇÃO)	() SNC
	() Pulmão
IPI:	() Outros: _____
Idade <=60 () >60 ()	Classificação Ann Arbor:
Tumor: Estadio: I ou II ()	() I () II () III () IV
III ou IV ()	
Sítio Extranodal () <=1 () >1	Sintomas B: () Sim () Não
ECOG () 0-1 () >=2	Esplenomegalia () Sim () Não
LDH: () <=1> () >1xNormal	Hepatomegalia () Sim () Não
Fatores: () 0-1 () 2 () 3 () 4	HB<12 () Plaq<100000 ()
FLIPI:	Leucocitose () Sim () Não
Idade <=60 () >60 ()	Leucopenia () Sim () Não
Hb: <12 () >12 ()	Plaquetopenia () Sim () Não
LDH: >N () <=N ()	
Nº sítios nodais: <=4 () >4 ()	Células atípicas sg periférico () Sim () Não
Ann Arbor: I - II () III - IV ()	
Fatores: () 0-1 2 () >= 3 ()	

Anexo 2: Banco de dados.

n	sex	registro	datanasc	diag	datadiag	diagprevi	tub	comport	nto	qt1	frtsn	respost1	recito	resoutb	resposf	dobtes	datauti	caridob	carqui	boisn	locf1	locf2
1	H	596803	27.02.29	LNH B	12.03.2004	LNH B	B	agressivo	um	CH-OP	não	resposta parcial	-	não se aplica	resposta parcial	não	09.08.2009	não		sim	s	s
2	H	647889	05.07.56	LDGCB	26.11.2000	LDGCB	B	não foi po	um	não se a	não	-	-	não se aplica	-	sim	26.11.2000	não		não	-	-
3	H	750869	06.12.56	LDGCB	03.03.2004	LDGCB	B	agressivo	um	CH-OP	não	-	-	não se aplica	-	sim	01.04.2004	não		não	-	-
4	H	760692	30.01.79	LDGCB - media	29.04.2004	LDGCB - media	B	agressivo	um	CH-OP	sim	resposta completa	não	não se aplica	resposta completa	não	03.10.2009	não		sim	n	n
5	H	810158	11.04.62	LNH	21.11.2005	MALT	B	indolente	um	não se a	sim	resposta completa	não	não se aplica	resposta completa	não	08.11.2009	não		sim	n	n
6	M	835757	13.09.33	LNH B	17.12.2004	L/L/LC	B	indolente	um	não se a	não	-	-	não se aplica	-	não	29.07.2005	sim	46 XX	sim	s	-
7	M	804838	12.03.23	LNH B	29.07.2005	L/LNH B	B	indolente	um	CLB	não	resposta completa	não	não se aplica	resposta completa	não	30.08.2006	não		sim	n	-
8	M	780710	13.05.41	ZMarginal	04.03.2005	ZMarginal	B	indolente	um	prediso	sim	resposta completa	não	não se aplica	resposta completa	não	01.02.2008	não		sim	n	-
9	M	778719	08.04.58	LNH T	02.03.2005	L/L Taciturno	T	agressivo	dois	CH-OP	não	refratário	-	refratário	refratário	sim	11.05.2009	sim	46 XX	sim	s	-
10	M	755518	07.04.58	LDGCB	16.02.2004	LDGCB	B	agressivo	tres	CH-OP	não	resposta parcial	-	refratário	refratário	sim	19.05.2009	não		sim	n	-
11	M	729059	21.12.56	MALT	21.07.2003	LDGCB	B	agressivo	um	CH-OP	não	resposta completa	não	não se aplica	resposta completa	não	12.12.2006	não		não	-	-
12	M	742981	06.08.30	LDGCB	01.10.2003	ZMarginal	B	indolente	um	CH-OP	não	refratário	-	transformado	refratário	não	08.12.2009	não		sim	s	s
13	M	657455	01.01.43	LNH B	13.06.2001	LNH B	B	não foi po	um	CH-OP	não	resposta parcial	-	não se aplica	resposta parcial	sim	27.06.2004	não		sim	s	s
14	H	747032	13.02.23	L/L/LC	25.11.2003	L/LNH B	B	indolente	dois	CLB	não	resposta parcial	-	refratário	refratário	sim	11.10.2009	não		sim	n	-
15	M	767083	12.03.81	MALT	24.05.2004	MALT	B	indolente	um	não se a	não	-	-	não se aplica	-	não	14.04.2006	não		não	-	-
16	H	730682	08.06.44	MALT	10.11.2005	LDGCB	B	agressivo	um	não se a	sim	-	-	não se aplica	-	não	01.04.2008	não		sim	n	-
17	H	772326	25.12.54	LNH T	13.09.2004	LNH T	T	agressivo	um	CH-OP	não	-	-	não se aplica	-	sim	26.06.2004	não		sim	s	-
18	M	820863	05.05.55	LF2	15.04.2005	LF2	B	indolente	um	CH-OP	não	-	-	não se aplica	-	não	08.03.2009	não		não	-	-
19	H	729274	15.08.46	LDGCB	10.06.2003	LNH B	B	não foi po	tres	CH-OP	não	resposta parcial	-	refratário	refratário	não	30.09.2008	sim	46 XY	sim	s	s
20	M	308431	08.08.55	LDGCB	12.12.2003	LDGCB	B	agressivo	um	CH-OP	não	resposta completa	não	não se aplica	resposta completa	não	05.12.2009	não		sim	n	-
21	M	684617	06.01.35	LDGCB	01.04.2003	LDGCB	B	agressivo	um	CLB	não	resposta completa	não	não se aplica	resposta completa	não	07.12.2004	não		sim	n	-
22	M	642177	12.04.23	L/L/LC	20.04.2005	L/L/LC	B	indolente	um	não se a	não	-	-	não se aplica	-	não	16.08.2009	sim	46 XX	sim	s	-
23	M	744932	02.06.59	LDGCB	29.10.2003	LDGCB	B	agressivo	um	CH-OP	não	resposta completa	não	não se aplica	resposta completa	sim	05.06.2008	não		sim	s	n
24	M	575098	20.03.66	MF	18.12.2001	MF	T	indolente	um	P/VA	não	-	-	não se aplica	-	não	30.01.2002	não		não	-	-
25	M	648738	18.03.45	LNH T	26.10.2000	LNH T	T	agressivo	um	CH-OP	não	-	-	não se aplica	-	não	14.02.2001	não		não	-	-
26	M	281741	09.03.63	LDGCB	30.06.2005	LDGCB	B	agressivo	um	CH-OP	não	resposta parcial	-	não se aplica	resposta parcial	não	15.03.2009	não		sim	-	-
27	M	784402	07.01.41	LDGCB	24.01.2005	LDGCB	B	agressivo	um	CH-OP	não	resposta completa	não	não se aplica	resposta completa	sim	17.09.2008	não		não	-	-
28	M	684617	06.01.35	LDGCB	27.02.2002	LDGCB	B	agressivo	um	não se a	não	-	-	não se aplica	-	não	04.04.2002	não		não	-	-
29	M	681022	05.07.16	LNH B	30.04.2002	LNH B	B	não foi po	um	não se a	não	-	-	não se aplica	-	não	01.08.2002	não		não	-	-
30	M	629668	02.02.23	LDGCB	29.05.2000	LDGCB	B	agressivo	um	CH-OP	não	resposta completa	não	não se aplica	resposta completa	não	27.05.2003	não		sim	n	n
31	M	785621	24.09.33	L/L/LC	14.01.2005	L/L/LC	B	indolente	dois	CLB	não	refratário	-	não avaliado	-	sim	08.07.2008	não		sim	s	-
32	M	726006	24.06.49	LDGCB	06.06.2003	LDGCB	B	agressivo	dois	CH-OP	não	resposta completa	sim	refratário	refratário	sim	19.03.2004	não		sim	s	-
33	M	728148	20.03.87	LGCAnap1	29.06.2003	LNH T	T	agressivo	um	não se a	sim	resposta completa	não	não se aplica	resposta completa	não	30.11.2009	não		não	-	-
34	M	659160	24.12.28	LNH B	16.04.2001	LDGCB	B	agressivo	um	não se a	não	-	-	não se aplica	-	não	21.12.2001	não		não	-	-
35	M	744746	18.10.29	LNH/Leuc	05.11.2003	LDGCB	B	agressivo	um	COOP	não	refratário	-	não se aplica	refratário	sim	05.02.2004	sim	Compl	sim	s	-
36	M	397021	26.11.64	L/LNH/Leuc	01.11.2002	L/LNH/Leuc	T	agressivo	dois	DOP	sim	resposta completa	sim	resposta parcial	refratário	sim	20.07.2004	sim	46 XY	sim	s	-
37	M	698077	06.03.36	LDGCB	24.05.2001	LDGCB	B	agressivo	dois	CH-OP	não	refratário	-	refratário	refratário	não	01.06.2002	não		sim	n	-
38	M	602621	04.08.46	LDGCB	05.12.2005	LDGCB	B	agressivo	um	não se a	não	-	-	não se aplica	-	não	22.02.2006	não		sim	n	-
39	M	786936	16.10.25	LDGCB	04.04.2005	LDGCB	B	agressivo	um	não se a	não	-	-	não se aplica	-	sim	21.03.2005	não		não	-	-
40	M	810627	26.08.49	Mamb	27.10.2005	Mamb	B	agressivo	um	hyper-ov	não	-	-	não se aplica	-	sim	01.01.2008	sim	46 XY	sim	s	-
41	M	760112	29.08.32	LDGCB	24.05.2004	LDGCB	B	agressivo	um	CH-OP	não	refratário	-	não se aplica	refratário	sim	06.11.2004	não		sim	n	-
42	M	206681	20.04.69	LDGCB	29.05.2000	LDGCB	B	agressivo	dois	CH-OP	não	resposta completa	sim	não avaliado	-	não	20.05.2001	não		não	-	-
43	H	226241	26.05.66	LDGCB	03.11.2003	LDGCB	B	agressivo	um	CH-OP	não	resposta completa	não	não se aplica	resposta completa	não	22.03.2008	não		sim	n	-
44	M	767168	28.04.66	LDGCB	29.04.2004	LDGCB	B	agressivo	um	CH-OP	sim	resposta completa	não	não se aplica	resposta completa	não	28.03.2008	não		sim	n	n
45	M	684521	11.05.33	LDGCB	29.09.2004	LDGCB	B	agressivo	um	CH-OP	sim	resposta completa	não	não se aplica	resposta completa	não	10.01.2009	não		sim	n	-
46	M	706273	22.09.51	LDGCB	11.12.2002	LDGCB	B	agressivo	um	CH-OP	não	resposta completa	não	não se aplica	resposta completa	não	15.04.2006	não		sim	n	-
47	M	745666	02.02.24	LDGCB	11.11.2003	LDGCB	B	agressivo	um	CH-OP	não	resposta completa	não	não se aplica	resposta completa	não	07.12.2006	não		sim	n	-
48	M	690688	15.08.36	LDGCB	15.03.2002	LDGCB	B	agressivo	tres	CH-OP	sim	resposta completa	sim	refratário	refratário	sim	22.06.2008	não		não	-	-
49	M	672604	18.07.59	MF	04.05.2004	MF	T	indolente	um	CH-OP/IF	não	resposta parcial	-	não se aplica	resposta parcial	não	01.02.2009	não		não	-	-
50	M	766415	20.01.54	LGCAnap1	26.06.2004	LGCAnap1	T	agressivo	dois	CH-OP	não	refratário	-	refratário	refratário	sim	03.04.2005	não		sim	n	-
51	M	640782	09.12.27	LDGCB	30.11.2000	LDGCB	B	agressivo	um	COOP	sim	resposta parcial	-	não se aplica	resposta parcial	não	20.05.2004	não		sim	n	-
52	M	531812	16.11.58	LDGCB	14.03.2003	LDGCB	B	agressivo	um	CH-OP	não	resposta completa	não	não se aplica	resposta completa	não	22.02.2008	não		sim	n	-
53	M	202658	21.11.64	LNH pps TX	05.08.2002	LNH pps TX	B	agressivo	um	não se a	sim	resposta completa	não	não se aplica	resposta completa	sim	15.12.2005	não		sim	n	-
54	M	696417	11.11.15	LNH B	26.07.2001	MALT	B	indolente	um	CH-OP	não	resposta completa	não	não se aplica	resposta completa	não	12.12.2005	não		não	-	-
55	M	651794	06.12.35	L/L/LC	06.06.2000	L/L/LC	B	indolente	um	CLB	não	refratário	-	não se aplica	refratário	sim	14.03.2002	não		NOM	não	-
56	M	732797	20.03.79	LDGCB	09.12.2005	LDGCB	B	agressivo	dois	CH-OP	não	resposta parcial	-	resposta completa	resposta completa	não	25.01.2007	não		sim	n	-
57	M	639680	15.08.30	LNH/Leuc	29.07.2000	LNH/Leuc	B	não foi po	dois	CLB	não	refratário	-	refratário	refratário	sim	02.11.2000	sim	Compl	sim	s	-
58	M	674547	27.06.39	ZMarginal	07.10.2001	ZMarginal	B	indolente	dois	COOP	não	resposta parcial	-	refratário	refratário	não	01.02.2006	sim	46 XY	sim	s	-

	ihq	bulk	lx2micar	hiv	htvfe2	ecog	nexta no	exte nod	sinmarb	amnargru	sinr	leucct	leucp	castpica	plaqueet	espleno	hepatb	idade60	lth	hb12	sitnod	flipi	ipi
1		ná	álte	ná	ná	2	mais de um	gastrointestinal	IV	III ou IV	s	Não	não	Não	Sim	Não	Não	>60	no	<=12	<=4	>=3 - rui	3 - alto-int
2	gastrointestinal	si	-	ná	ná	3	um	pulmao/MO	IV	III ou IV	s	Sim	não	Não	Sim	Não	Sim	<=60	no	<=12	-	não se a	nao foi po
3	linfonodo	ná	álte	ná	ná	2	mais de um	pleura e figado	IV	III ou IV	s	Não	não	Não	Sim	Não	Sim	<=60	no	<=12	<=4	não se a	nao foi po
4	massa mediast	-	-	ná	ná	1	-	-	IV	III ou IV	s	Não	não	-	Não	Não	Sim	<=60	no	>12	<=4	não se a	nao foi po
5	periorbital	ná	álte	ná	ná	1	um	periorbital	II	I ou II	n	Não	não	Não	Sim	Não	Sim	>60	no	>12	<=4	0 ou 1 -	não se apl
6	linfonodo e bcl	ná	nor	ná	ná	0	um	medula óssea	IV	III ou IV	s	Sim	não	Não	Sim	-	-	>60	no	>12	<=4	nao foi p	nao foi po
7	periorbital	ná	-	ne	neg	1	nenhum	nenhum	II	I ou II	n	Não	não	Não	Sim	Não	Sim	>60	no	>12	<=4	0 ou 1 -	não se apl
8	periorbital	ná	nor	ná	ná	1	um	periorbital	II	I ou II	n	Não	não	Não	Sim	Não	Sim	>60	no	>12	<=4	0 ou 1 -	não se apl
9	pele	ná	álte	ne	neg	1	mais de um	pele/MO	IV	III ou IV	s	Sim	não	Não	Sim	Sim	Não	<=60	no	>12	<=4	não se a	3 - alto-int
10	linfonodo	si	-	ná	ná	0	nenhum	nenhum	III	III ou IV	s	Não	não	Não	Sim	Não	Sim	<=60	no	>12	<=4	não se a	2 - baixo-i
11	gastrointestinal	ná	nor	ná	ná	1	um	gastrointestinal	-	-	-	Não	não	Não	Sim	Não	Sim	<=60	no	>12	<=4	não se a	0 ou 1 - ba
12	linfonodo e bcl	ná	-	ná	ná	1	mais de um	figado/medula	IV	III ou IV	s	Sim	não	Não	Sim	Não	Sim	>60	no	>12	>4	>=3 - rui	não se apl
13	BCI	si	-	ne	neg	1	um	medula óssea	IV	III ou IV	s	Sim	não	Não	Sim	Sim	Sim	<=60	no	<=12	<=4	>=3 - rui	não se apl
14	linfonodo	ná	-	ne	neg	1	um	pleura	IV	III ou IV	s	Não	não	Não	Sim	Sim	Sim	>60	no	<=12	>4	>=3 - rui	não se apl
15	gastrointestinal	ná	-	ná	ná	1	um	gastrointestinal	-	-	-	Não	não	Não	Sim	Sim	Sim	>60	no	>12	<=4	não se a	0 ou 1 - ba
16	gastrointestinal	ná	nor	ná	ná	1	um	gastrointestinal	I	I ou II	s	Não	não	Não	Sim	Não	Sim	>60	no	>12	<=4	0 ou 1 -	não se apl
17	linfonodo e bcl	ná	álte	ne	neg	2	mais de um	figado/pleura/MO	IV	III ou IV	s	Não	não	Não	Sim	Não	Sim	<=60	no	<=12	<=4	não se a	4 ou 5 - alt
18	linfonodo	ná	álte	ne	neg	1	um	pulmao	IV	III ou IV	s	Não	não	Não	Sim	Não	Sim	<=60	no	<=12	>4	>=3 - rui	não se apl
19	baço/figado	ná	álte	ne	neg	1	mais de um	baço/figado/MO	IV	III ou IV	s	Sim	não	Não	Sim	Sim	Sim	<=60	no	<=12	<=4	2 - inter	2 - baixo-i
20	parotida	ná	álte	po	ná	1	um	parotida	II	I ou II	s	Não	não	Não	Sim	Não	Sim	>60	no	>12	<=4	não se a	0 ou 1 - ba
21	linfonodo	ná	álte	ná	ná	1	nenhum	nenhum	II	I ou II	s	Não	não	Não	Sim	Não	Sim	>60	no	>12	<=4	0 ou 1 -	não se apl
22	BCI	ná	álte	ne	neg	0	um	medula óssea	IV	III ou IV	s	Sim	não	Não	Sim	Sim	Sim	>60	no	>12	<=4	2 - inter	não se apl
23	linfonodo e bcl	ná	nor	ná	ná	0	um	pulmao	IV	III ou IV	s	Não	não	Não	Sim	Não	Sim	<=60	no	>12	<=4	não se a	2 - baixo-i
24	pele	ná	-	ná	ná	1	um	pele	-	-	-	Não	não	-	-	-	-	>60	no	>12	<=4	nao foi p	nao foi po
25	cav nasal	ná	-	ná	ná	1	um	Cav nasal	-	-	-	Não	não	Não	Sim	Não	Sim	<=60	no	<=12	<=4	não se a	nao foi po
26	Pulmao	si	álte	po	ná	1	mais de um	figado/pulmao	IV	III ou IV	s	Não	não	Não	Sim	Não	Sim	<=60	no	>12	<=4	não se a	3 - alto-int
27	linfonodo	ná	-	ná	neg	1	-	-	-	-	-	Não	não	Não	Sim	Não	Sim	>60	no	<=12	<=4	não se a	3 - alto-int
28	lingual/orofaring	ná	-	ná	ná	1	um	gastrointestinal	-	-	-	-	-	-	-	-	-	>60	no	>12	<=4	não se a	nao foi po
29	periorbital	ná	-	ná	ná	1	-	pele	-	-	-	Não	não	Não	Sim	Não	Sim	>60	no	>12	<=4	não se a	não se apl
30	gastrointestinal	ná	-	ná	ná	0	um	gastrointestinal	I	I ou II	n	Não	não	Não	Sim	Não	Sim	>60	no	>12	<=4	nao foi p	nao foi po
31	BCI	ná	álte	ne	neg	0	um	medula óssea	IV	III ou IV	s	Sim	não	Não	Sim	Sim	Sim	>60	no	>12	<=4	não se a	não se apl
32	Retropertônio	si	-	ná	ná	2	mais de um	pleura	IV	III ou IV	s	Não	não	Não	Sim	Não	Sim	<=60	no	<=12	<=4	não se a	3 - alto-int
33	SNC	ná	-	ná	ná	1	um	SNC	-	-	-	Não	não	Não	Sim	Não	Sim	<=60	no	>12	<=4	não se a	nao foi po
34	testiculo	ná	-	ná	ná	1	um	testiculo	-	-	-	Não	não	Não	Sim	Não	Sim	>60	no	>12	<=4	não se a	nao foi po
35	BCI	si	-	ná	ná	2	mais de um	figado/pleura/MO	IV	III ou IV	s	Sim	não	Não	Sim	Sim	Sim	<=60	no	<=12	<=4	não se a	4 ou 5 - alt
36	linfonodo	si	-	ne	neg	0	um	medula óssea	IV	III ou IV	s	Não	não	Não	Sim	Não	Sim	>60	no	>12	<=4	não se a	2 - baixo-i
37	BCI/Baço	ná	-	ná	ná	3	um	gastrointestinal	II	I ou II	s	Não	não	Não	Sim	Não	Sim	>60	no	>12	<=4	não se a	3 - alto-int
38	baço	ná	álte	ne	neg	2	mais de um	baço/pulmao	IV	III ou IV	s	Sim	não	Não	Sim	Não	Sim	<=60	no	<=12	<=4	não se a	3 - alto-int
39	Retropertônio	si	álte	ná	ná	3	-	-	-	-	-	Não	não	Não	Sim	Não	Sim	>60	no	>12	<=4	não se a	4 ou 5 - alt
40	linfonodo e bcl	ná	álte	ná	neg	1	um	medula óssea	IV	III ou IV	s	Não	não	Não	Sim	Sim	Sim	<=60	no	<=12	>4	não se a	2 - baixo-i
41	mama	si	-	ná	ná	1	um	mama	I	I ou I	n	Não	não	Não	Sim	Não	Sim	>60	no	<=12	<=4	não se a	2 - baixo-i
42	linfonodo	ná	álte	po	ná	1	um	figado	IV	III ou IV	s	Não	não	Não	Sim	Não	Sim	<=60	no	>12	<=4	não se a	nao foi po
43	linfonodo/figado	ná	-	ne	neg	1	-	-	-	-	-	Não	não	Não	Sim	Não	Sim	<=60	no	>12	<=4	não se a	nao foi po
44	linfonodo	si	nor	ne	neg	0	nenhum	nenhum	II	I ou II	n	Não	não	Não	Sim	Não	Sim	>60	no	>12	<=4	não se a	0 ou 1 - ba
45	linfonodo/pele	ná	nor	ne	neg	0	um	pele	-	-	-	Não	não	Não	Sim	Não	Sim	>60	no	>12	<=4	não se a	0 ou 1 - ba
46	Retropertônio	si	-	ná	ná	1	nenhum	nenhum	I	I ou II	n	Sim	não	Não	Sim	Não	Sim	<=60	no	<=12	<=4	não se a	0 ou 1 - ba
47	linfonodo	ná	-	ná	ná	0	nenhum	nenhum	II	I ou II	n	Não	não	Não	Sim	Não	Sim	>60	no	>12	<=4	não se a	0 ou 1 - ba
48	linfonodo	ná	-	ná	ná	0	-	-	-	-	-	Não	não	Não	Sim	Não	Sim	>60	no	>12	<=4	não se a	nao foi po
49	pele	ná	álte	ná	neg	1	-	pele	-	-	-	Não	não	Não	Sim	Não	Sim	<=60	no	<=12	<=4	0 ou 1 -	nao foi po
50	linfonodo e bcl	ná	nor	ne	neg	0	nenhum	nenhum	III	III ou IV	s	Não	não	Não	Sim	Não	Sim	<=60	no	>12	<=4	não se a	0 ou 1 - ba
51	linfonodo	ná	nor	ne	neg	0	nenhum	nenhum	II	I ou II	n	Não	não	Não	Sim	Não	Sim	>60	no	>12	<=4	não se a	0 ou 1 - ba
52	Retropertônio	ná	álte	po	ná	1	um	nenhum	II	I ou II	n	Não	não	Não	Sim	Não	Sim	<=60	no	<=12	<=4	não se a	0 ou 1 - ba
53	SNC	ná	álte	ne	neg	3	um	SNC	I	I ou I	n	Não	não	Não	Sim	Não	Sim	<=60	no	<=12	<=4	não se a	0 ou 1 - ba
54	gastrointestinal	ná	-	ná	ná	1	-	gastrointestinal	-	-	-	Não	não	Não	Sim	Não	Sim	>60	no	>12	<=4	nao foi p	nao se apl
55	prostata e pele	ná	-	ná	ná	1	mais de um	pele e prostata	-	-	-	Sim	não	Não	Sim	Não	Sim	>60	no	<=12	<=4	nao foi p	nao se apl
56	linfonodo/pele	ná	-	ne	neg	2	mais de um	pele/pulmao	IV	III ou IV	s	Sim	não	Não	Sim	Não	Sim	<=60	no	<=12	<=4	não se a	3 - alto-int
57	BCI	ná	álte	ne	neg	2	mais de um	testiculo	IV	III ou IV	n	Sim	não	Não	Sim	Sim	Sim	<=60	no	<=12	<=4	>=3 - rui	4 ou 5 - alt
58	linfonodo	ná	álte	ne	neg	0	um	medula óssea	IV	III ou IV	n	Sim	não	Não	Sim	Sim	Sim	>60	no	<=12	<=4	>=3 - rui	não se apl

n	sex	registro	data nasc	diag	data diag	diag ev	tub	comport	nto	dt1	rx1 sin	respost1	reçito	resoultb	resposf	obitos	datault	carriote	causiq	bolim	bol2	
59	F	727875	11.12.49	LDGCB	14.08.2003	LDGCB	B	agressivo	tres	CHOP	sim	resposta parcial	--	resposta comple	resposta comple	não	12.02.2005	não		sim	n	
60	F	561456	10.02.23	LNHB	12.06.2001	LF3	B	agressivo	dois	COP	não	resposta parcial	--	refratário	refratário	não	16.12.2005	não		sim	s	
61	F	748610	19.09.25	LNHT	22.01.2004	LNHT	T	agressivo	um	CHOP	não	resposta comple	não	não se aplica	resposta comple	sim	30.07.2004	não		sim	n	
62	F	752602	14.03.65	LNHT	05.06.2004	LNHT	T	agressivo	um	CHOP/F	não	refratário	--	não se aplica	refratário	sim	30.07.2004	sim	46.XY	sim	s	
63	F	737296	27.06.36	LNHT	19.04.2004	LNHT	T	agressivo	um	CHOP	não	resposta parcial	--	não se aplica	resposta parcial	sim	02.11.2004	não		não	--	
64	F	759730	26.07.79	LDGCB	16.05.2005	LDGCB	B	agressivo	um	R-CHOP	sim	resposta comple	não	não se aplica	resposta comple	não	08.02.2005	não		sim	n	
65	F	753315	03.04.49	Mantb	24.11.2004	Mantb	B	agressivo	dois	h.vet-cv	não	resposta parcial	--	resposta comple	resposta comple	não	08.02.2005	não		sim	n	
66	F	426642	18.06.39	MF	03.08.2005	MF	T	indolente	um	CHOP/F	não	resposta parcial	--	não se aplica	resposta parcial	não	29.03.2005	não		sim	n	
67	F	718960	30.12.58	LNHB	16.07.2003	LNHB	B	não foi po	um	COP	sim	--	--	não se aplica	resposta parcial	não	23.07.2003	não		não	--	
68	F	725890	23.07.21	MF	14.06.2005	MF	T	indolente	nenhum		não se a	--	--	não se aplica	--	não	20.10.2005	não		não	--	
69	F	698269	24.06.23	LNHT	17.12.2001	LNHT	T	agressivo	dois	COP	não	resposta parcial	--	refratário	refratário	sim	13.08.2005	sim	46.XY	não	s	
70	F	758366	24.07.35	LNHT	04.04.2005	LNHT	T	indolente	nenhum		não se a	--	--	não se aplica	--	sim	10.04.2005	não		não	s	
71	F	750587	30.05.26	LDGCB	15.01.2004	LDGCB	B	agressivo	um	CHOP	não	resposta comple	sim	não se aplica	refratário	sim	10.05.2005	não		sim	n	
72	F	750117	25.11.25	LU/LLC	15.01.2004	LU/LLC	B	indolente	dois	CLB	não	refratário	--	refratário	refratário	sim	13.10.2005	não		sim	s	
73	F	754136	02.04.48	LDGCB	24.08.2005	LNHB	B	não foi po	um	CHOP	não	--	--	não se aplica	--	sim	27.10.2005	não		não	--	
74	F	403426	28.08.26	MALT	22.04.2004	MALT	T	indolente	um	CHOP	não	resposta comple	não	não se aplica	resposta comple	não	16.12.2005	não		sim	n	
75	F	697894	20.03.81	LDGCB	15.04.2002	LDGCB	B	agressivo	um	CHOP	não	resposta comple	não	não se aplica	resposta comple	não	03.08.2005	não		não	--	
76	F	720178	01.06.84	LDGCB	07.03.2003	LDGCB	B	agressivo	dois	CHOP	não	resposta parcial	--	resposta parcial	resposta parcial	não	27.10.2003	não		sim	n	
77	F	640258	30.12.66	LDGCB	25.01.2005	LDGCB	meio	B	agressivo	um	Displatin	não	resposta parcial	--	não se aplica	resposta parcial	sim	02.02.2005	não		não	--
78	F	789718	24.06.55	LF3	13.12.2004	LF3	B	agressivo	dois	CHOP	sim	resposta parcial	--	refratário	refratário	não	29.08.2005	não		sim	s	
79	F	674522	04.08.50	LDGCB	22.04.2005	LDGCB	B	agressivo	um	CHOP	não	resposta comple	não	não se aplica	resposta comple	não	01.05.2005	não		sim	n	
80	F	636656	17.08.51	MF	18.06.2005	MF	T	indolente	um	CHOP/F	não	resposta parcial	--	não se aplica	resposta parcial	não	05.07.2005	não		sim	n	
81	M	814860	31.07.37	LDGCB	11.10.2005	LDGCB	B	agressivo	dois	CHOP	sim	resposta comple	sim	refratário	refratário	não	27.07.2005	não		sim	n	
82	M	628663	20.10.40	LDGCB	10.05.2000	LDGCB	B	agressivo	tres	CHOP	não	refratário	--	refratário	refratário	sim	29.01.2002	não		sim	n	
83	M	637211	14.10.55	LNHB/Leuc	03.08.2000	LNHB/Leuc	B	não foi po	um	DOP	não	refratário	--	não se aplica	refratário	sim	30.03.2001	não		sim	s	
84	M	751641	05.03.53	LDGCB	29.01.2004	LDGCB	B	agressivo	dois	CHOP/C	não	refratário	--	refratário	refratário	não	09.09.2004	não		sim	s	
85	M	703279	29.09.81	MF	30.10.2002	Materiai mai		variável	nenhum		não se a	--	--	não se aplica	--	sim	25.01.2003	não		não	--	
86	M	775618	12.08.52	Papilose lin	22.11.2000	Papilose lin	T	indolente	nenhum		não se a	--	--	não se aplica	--	não	15.09.2004	não		não	--	
87	M	9615	19.08.52	LDGCB	16.04.2000	LDGCB	B	agressivo	nenhum		não se a	--	--	não se aplica	--	não	16.04.2000	não		não	--	
88	M	655418	26.02.51	LDGCB	20.02.2001	LDGCB	B	agressivo	um	CHOP	sim	resposta comple	não	não se aplica	resposta comple	não	18.03.2004	não		sim	s	
89	M	670700	20.12.39	LF	25.07.2001	LF1	B	indolente	um	COP	não	resposta comple	não	não se aplica	resposta comple	não	26.04.2005	não		sim	n	
90	M	749388	05.09.76	LDGCB	12.12.2003	LDGCB	B	agressivo	dois	CHOP	sim	refratário	--	refratário	refratário	sim	10.11.2004	sim	46.XY	sim	n	
91	M	647595	05.10.67	LGCanapi T	30.08.2004	LGCanapi T	B	agressivo	dois	CHOP	não	refratário	--	não avaliado	--	não	08.04.2005	não	NOM	sim	n	
92	M	439005	17.05.17	LF3	19.07.2004	LF3	B	agressivo	um	CLB	não	refratário	--	não se aplica	refratário	sim	25.09.2005	não		sim	s	
93	M	329422	21.05.61	LNHT cut/Pa	30.04.2004	LNHT cut/Pa	T	agressivo	dois	CHOP	sim	resposta parcial	--	resposta comple	resposta comple	não	16.05.2005	não		não	--	
94	M	778372	26.04.67	LNHT hepato	18.10.2004	LNHT hepato	T	agressivo	tres	CHOP	não	refratário	--	refratário	refratário	sim	11.07.2005	não		sim	n	
95	M	731440	22.10.26	LF	05.08.2003	LF3	B	agressivo	um	COP	não	resposta parcial	--	não se aplica	resposta parcial	não	04.12.2003	não		sim	s	
96	M	739142	14.05.51	LNHB	18.09.2003	LNHB	B	não foi po	um	CHOP	não	resposta comple	não	não se aplica	resposta comple	não	14.07.2005	não		sim	s	
97	M	719238	10.10.44	MALT	16.05.2003	MALT	T	indolente	um	CHOP	não	resposta comple	não	não se aplica	resposta comple	não	10.06.2004	não		não	--	
98	M	779368	12.07.19	LDGCB	01.12.2004	LDGCB	B	agressivo	um	CHOP	sim	resposta parcial	--	não se aplica	resposta parcial	sim	30.10.2005	sim	46.XY	sim	n	
99	M	773265	12.05.56	LDGCB	30.09.2004	LDGCB	B	agressivo	dois	CHOP	não	resposta parcial	--	resposta comple	resposta comple	não	29.11.2005	não		sim	n	
100	M	647160	28.07.39	MF	26.11.2003	MF	T	indolente	dois	CH-CHIF	não	refratário	--	refratário	refratário	sim	11.04.2005	não		não	--	
101	M	477795	28.08.78	LNHB	05.11.2001	MALT	B	indolente	um	CHOP	não	resposta comple	não	não se aplica	resposta comple	não	15.06.2005	não		sim	n	
102	M	609502	19.10.84	LGCanapi T	13.09.2005	LGCanapi T	T	agressivo	um	CHOP	não	refratário	--	não se aplica	refratário	sim	13.02.2005	não		sim	n	
103	M	756914	25.03.50	LF2	22.09.2005	LF2	B	indolente	nenhum		não se a	--	--	não se aplica	--	não	28.07.2005	não		sim	n	
104	M	781483	07.04.58	LDGCB	03.01.2005	LDGCB	B	agressivo	um	CHOP	não	resposta comple	não	não se aplica	resposta comple	não	17.05.2005	sim	46.XY	sim	n	
105	M	808713	07.01.50	LNHB	23.11.2004	Reviso não	B	não foi po	um	CHOP	não	resposta comple	não	não se aplica	resposta comple	não	29.03.2005	sim	46.XY	sim	n	
106	M	782753	03.07.60	LDGCB	29.12.2004	LDGCB	B	agressivo	nenhum		não se a	--	--	não se aplica	--	sim	23.01.2005	não		não	--	
107	M	798134	10.10.44	LDGCB	15.06.2005	LDGCB	B	agressivo	um	CHOP	não	resposta comple	não	não se aplica	resposta comple	não	11.2005	não		não	--	
108	M	787966	19.03.34	LU/LLC	30.03.2005	LU/LLC	B	indolente	nenhum		não se a	--	--	não se aplica	--	não	04.09.2005	não		sim	s	
109	M	787969	16.01.68	LF2	13.07.2005	LF2	B	indolente	nenhum		não se a	--	--	não se aplica	--	não	27.05.2005	sim		sim	s	
110	M	784347	13.03.17	LDGCB	31.01.2005	LDGCB	B	agressivo	um	CHOP	não	resposta comple	não	não se aplica	resposta comple	não	08.11.2005	sim	46.XY	sim	n	
111	M	149014	08.01.33	LU/LLC	16.09.2003	LU/LLC	B	indolente	um	COP	sim	resposta comple	não	não se aplica	resposta comple	não	02.12.2004	não		sim	n	
112	M	781453	15.05.31	LU/LLC	17.11.2004	LU/LLC	B	indolente	um	CLB	não	resposta parcial	--	não se aplica	resposta parcial	não	28.05.2005	não		NOM	sim	n
113	M	641512	12.04.72	LU/LLC	23.11.2000	LU/LLC	T	agressivo	um	DOP	não	refratário	--	não se aplica	refratário	sim	31.05.2001	não		sim	n	
114	M	564353	11.01.28	LNHT/Leuc	19.05.2000	LNHT/Leuc	T	agressivo	um	CHOP	não	--	--	não se aplica	--	não	12.07.2000	não		não	--	
115	M	727691	28.12.53	LDGCB	28.02.2003	LDGCB	B	agressivo	dois	CHOP	não	resposta comple	sim	não avaliado	--	não	12.04.2005	não		sim	s	
116	M	244266	30.06.38	LDGCB	05.11.2001	LDGCB	B	agressivo	um	CHOP	sim	resposta comple	não	não se aplica	resposta comple	não	29.03.2005	não		sim	n	

	ihq	bulk	b2mic1	hiv	htv1f2	ecog	nexta no	extra nod	ansarb	ansarigr	smnt	leuact	leucp	catp/oa	plaquet	esplieno	hepatb	idade60	lth	hb12	stmod	flipi	ipi
58	bacovifgado	ná	alte	ne	neg	1	um	figado	III	III ou IV	s	Sim	não	Não	Não	Sim	Não	<=60	an	<=12	<=4	não se a	2 - baixo-l
59	limfonodo e bci	ná	alte	ne	não	1	um	medula óssea	IV	III ou IV	s	Não	não	Não	Não	Sim	Não	>60	no	>12	>4	>=3 - rui	2 - baixo-l
60	amigda la	ná	nor	ná	não	1	nenhum	nenhum	II	I ou II	n	Não	não	Não	Não	Não	Não	>60	no	>12	<=4	não se a	0 ou 1 - ba
61	BCI/pele	ná	alte	ne	neg	2	um	medula óssea	IV	III ou IV	s	Não	não	Não	Não	Sim	Não	<=60	an	<=12	<=4	não se a	3 - alto-int
62	limfonodo	ná	-	ná	não	0	-	-	III ou IV	III ou IV	s	Não	Sim	Não	Não	Não	Não	>60	an	>12	<=4	não se a	3 - alto-int
63	pele	ná	nor	ne	não	0	um	pele	I	I ou II	n	Não	não	Não	Não	Não	Não	<=60	no	>12	<=4	não se a	0 ou 1 - ba
64	limfonodo	ná	-	ne	não	1	nenhum	nenhum	III	III ou IV	s	Não	Sim	Não	Não	Não	Não	<=60	-	<=12	>4	não se a	2 - baixo-l
65	pele	ná	-	ná	não	1	um	pele	I	I ou II	n	Não	Sim	Não	Não	Não	Não	>60	no	>12	<=4	não se a	neo foi p
66	periorbal	ná	-	ná	não	0	um	periorbal	-	-	n	Não	não	Não	Sim	Não	Não	<=60	no	>12	<=4	0 ou 1 -	0 ou 1 - ba
67	pele	ná	-	ná	não	0	um	pele	-	-	n	Não	não	Não	Sim	Não	Não	>60	-	<=12	<=4	neo foi p	neo foi p
68	BCI	ná	alte	ne	não	2	um	medula óssea	IV	III ou IV	s	Não	não	Não	Sim	Não	Não	>60	-	<=12	<=4	>=3 - rui	não se apl
69	gastrointestinal	ná	-	ná	não	4	-	gastrointestinal	-	-	s	Não	não	Não	Não	Não	Não	>60	an	<=12	<=4	não se a	neo foi p
70	limfonodo	ná	nor	ne	não	4	um	pleura	IV	III ou IV	s	Não	Sim	Não	Não	Sim	Sim	>60	an	>12	>4	não se a	4 ou 5 - alt
71	BCI	ná	nor	ná	não	0	um	medula óssea	IV	III ou IV	s	Não	não	Não	Sim	Não	Não	<=60	no	>12	<=4	não se a	neo foi p
72	gastrointestinal	ná	alte	ne	não	1	-	gastrointestinal	I	I ou II	n	Não	Sim	Não	Não	Sim	Não	>60	an	>12	>4	2 - inter	não se apl
73	gastrointestinal	ná	-	ná	não	1	um	gastrointestinal	I	I ou II	n	Não	não	Não	Não	Não	Não	>60	an	>12	<=4	2 - inter	não se apl
74	limfonodo	ná	-	ná	não	1	um	Oss	IV	III ou IV	s	Não	não	Não	Não	Não	Não	<=60	an	>12	<=4	não se a	2 - baixo-l
75	limfonodo	ná	-	ne	não	0	nenhum	nenhum	I	I ou II	n	Não	Sim	Não	Não	Não	Não	<=60	an	>12	<=4	não se a	0 ou 1 - ba
76	massa mediast	si	-	ná	não	1	-	nenhum	-	-	n	Não	não	Não	Não	Não	Não	<=60	an	>12	<=4	não se a	0 ou 1 - ba
77	limfonodo	ná	alte	ne	não	0	um	pele/MO	IV	III ou IV	s	Não	não	Não	Não	Não	Não	<=60	no	>12	<=4	não se a	neo foi p
78	gastrointestinal	ná	nor	ne	não	1	um	gastrointestinal	I	I ou II	n	Não	não	Não	Não	Não	Não	<=60	no	>12	>4	2 - inter	2 - baixo-l
79	pele	ná	alte	ná	não	0	um	pele	I	I ou II	n	Não	não	Não	Não	Não	Não	<=60	no	>12	<=4	não se a	0 ou 1 - ba
80	limfonodo	ná	nor	ná	não	0	nenhum	nenhum	II	I ou II	n	Não	não	Não	Não	Não	Não	>60	no	>12	<=4	não se a	0 ou 1 - ba
81	limfonodo	ná	alte	ne	não	0	um	pele/pulmao	IV	III ou IV	s	Não	não	Não	Não	Sim	Não	<=60	an	<=12	>4	não se a	4 ou 5 - alt
82	limfonodo	ná	-	ná	não	4	mais de um	Figado/Pleura/S	IV	III ou IV	s	Não	não	Não	Não	Sim	Sim	<=60	an	<=12	>4	não se a	4 ou 5 - alt
83	limfonodo	ná	alte	ná	não	1	um	medula óssea	IV	III ou IV	s	Não	não	Não	Sim	Não	Não	<=60	an	<=12	>4	não se a	2 - baixo-l
84	pele	ná	alte	ne	não	0	um	pele	-	-	n	Não	não	Não	Sim	Não	Não	<=60	an	>12	<=4	não se a	não se apl
85	limfonodo	ná	alte	ne	não	0	um	pele	-	-	n	Não	não	Não	Não	Não	Não	<=60	an	>12	<=4	não se a	não se apl
86	limfonodo	ná	-	ná	não	2	-	medula óssea	IV	III ou IV	s	Sim	não	Não	Não	Não	Não	<=60	-	<=12	<=4	não se a	neo foi p
87	limfonodo e bci	ná	-	ná	não	1	um	medula óssea	III	III ou IV	s	Não	não	Não	Não	Não	Não	<=60	an	<=12	>4	não se a	2 - baixo-l
88	limfonodo	ná	nor	ne	não	0	nenhum	nenhum	III	III ou IV	s	Não	não	Não	Não	Não	Não	<=60	an	<=12	>4	não se a	2 - baixo-l
89	limfonodo	ná	alte	ne	neg	1	nenhum	nenhum	I	I ou II	n	Não	não	Não	Não	Não	Não	>60	-	>12	<=4	não se a	não se apl
90	limfonodo e bci	ná	-	ná	não	2	um	figado/medula	IV	III ou IV	n	Sim	não	Não	Sim	Sim	Sim	<=60	an	>12	<=4	não se a	0 ou 1 - ba
91	limfonodo e bci	ná	alte	ná	não	0	um	medula óssea	IV	III ou IV	n	Sim	não	Não	Sim	Sim	Sim	<=60	an	>12	>4	>=3 - rui	3 - alto-int
92	pele	ná	alte	ne	não	1	-	pele	-	-	n	Não	Sim	Não	Não	Não	Não	<=60	an	<=12	<=4	não se a	0 ou 1 - ba
93	limfonodo	ná	alte	ne	neg	1	um	figado	IV	III ou IV	s	Não	Sim	Não	Não	Sim	Sim	>60	an	<=12	<=4	não se a	0 ou 1 - ba
94	limfonodo	ná	alte	ná	não	1	um	medula óssea	IV	III ou IV	s	Não	Sim	Não	Não	Sim	Sim	>60	an	<=12	>4	>=3 - rui	4 ou 5 - alt
95	limfonodo	ná	alte	ná	não	1	um	medula óssea	IV	III ou IV	s	Não	Sim	Não	Não	Sim	Sim	<=60	an	<=12	<=4	não se a	2 - baixo-l
96	limfonodo	ná	alte	ná	não	1	um	medula óssea	IV	III ou IV	s	Não	Sim	Não	Não	Não	Não	<=60	an	<=12	<=4	>=3 - rui	2 - baixo-l
97	limfonodo	ná	alte	ná	não	1	um	gastrointestinal	-	-	n	Não	Sim	Não	Não	Não	Não	<=60	no	>12	<=4	0 ou 1 -	não se apl
98	limfonodo	ná	alte	ne	não	2	nenhum	nenhum	II	I ou II	n	Sim	não	Não	Não	Não	Não	>60	an	>12	<=4	não se a	3 - alto-int
99	limfonodo	ná	alte	ná	neg	1	um	medula óssea	IV	III ou IV	s	Sim	não	Não	Sim	Sim	Sim	<=60	an	<=12	>4	não se a	2 - baixo-l
100	pele	si	alte	ne	não	3	um	pele/pulmao	IV	III ou IV	n	Não	não	Sim	Não	Não	Não	>60	no	>12	<=4	2 - inter	4 ou 5 - alt
101	gastrointestinal	ná	-	ne	não	0	um	gastrointestinal	I	I ou II	n	Não	não	Não	Não	Sim	Sim	<=60	an	<=12	<=4	2 - inter	não se apl
102	limfonodo	ná	alte	ná	neg	1	um	pleura	IV	III ou IV	s	Não	não	Não	Não	Não	Não	<=60	no	>12	<=4	não se a	0 ou 1 - ba
103	limfonodo e bci	ná	nor	ne	não	1	nenhum	nenhum	III	III ou IV	s	Não	Sim	Não	Não	Não	Não	<=60	no	>12	>4	2 - inter	não se apl
104	gastrointestinal	ná	-	ne	neg	1	um	gastrointestinal	I	I ou II	n	Não	não	Não	Sim	Não	Não	<=60	no	>12	<=4	não se a	0 ou 1 - ba
105	lingua/orofaring	ná	-	po	não	1	um	gastrointestinal	III	III ou IV	s	Não	Sim	Não	Não	Não	Não	<=60	no	>12	<=4	0 ou 1 -	0 ou 1 - ba
106	lingua/orofaring	ná	-	ne	não	2	um	SNC	-	-	n	Sim	não	Não	Não	Não	Não	<=60	no	>12	<=4	não se a	neo foi p
107	limfonodo	si	alte	ná	não	1	-	figado	-	-	n	Não	não	Não	Não	Não	Não	>60	an	>12	<=4	não se a	neo foi p
108	BCI	ná	nor	ne	não	0	um	medula óssea	IV	III ou IV	n	Sim	não	Não	Não	Não	Não	>60	no	>12	>4	2 - inter	2 - baixo-l
109	limfonodo	ná	nor	ne	não	1	um	medula óssea	IV	III ou IV	n	Não	não	Não	Não	Não	Não	>60	an	>12	>4	>=3 - rui	não se apl
110	limfonodo e bci	ná	alte	ná	neg	2	nenhum	nenhum	I	I ou II	n	Não	Sim	Não	Não	Não	Não	>60	an	<=12	<=4	não se a	3 - alto-int
111	BCI	ná	-	ná	não	2	um	medula espinhal	I	I ou II	n	Não	não	Não	Não	Não	Não	>60	-	<=12	<=4	neo foi p	não se apl
112	BCI/pele	ne	-	ná	não	1	mais de um	Pele/MO	IV	III ou IV	s	Sim	não	Não	Sim	Sim	Sim	<=60	no	>12	<=4	>=3 - rui	3 - alto-int
113	limfonodo	ná	-	ná	não	1	-	-	-	-	n	Não	não	Não	Sim	Sim	Não	>60	an	>12	<=4	não se a	2 - baixo-l
114	pele	ná	alte	ná	não	1	um	pele/MO	IV	III ou IV	n	Não	não	Não	Sim	Sim	Sim	>60	an	>12	>4	não se a	3 - alto-int
115	limfonodo	ná	alte	ne	não	1	um	medula óssea	IV	III ou IV	s	Não	não	Não	Não	Não	Não	<=60	an	<=12	>4	não se a	2 - baixo-l
116	lingua/orofaring	ná	nor	ná	não	1	um	gastrointestinal	I	I ou II	n	Não	não	Não	Não	Não	Não	>60	no	>12	<=4	não se a	0 ou 1 - ba

	ihq	bulk	b2m/cr	hiv	htv1e2	ecog	nexta no	extra nod	amaarb	amaigr	sint	leuct	leucp	catipca	plaqueet	espleno	hepatb	rtdate60	hbt12	stnmod	flipi	ipi	
117	linfonodo e bcl	ná	ante	ne	neg	1	mais de um	puimaco/MO	IV	III ou IV	n	Sim	não	Não	Não	Não	Não	<=60	an	>4	>=3 - rui	3 - alto-int	
118	linfonodo	ná	ante	ne	não	2	mais de um	puimaco/MO	IV	III ou IV	s	Não	Sim	Não	Não	Não	Não	<=60	an	<=12	<=4	não se a	4 ou 5 - ait
119	linfonodo	ná	-	ne	não	0	nenhum	I	I ou II	-	Não	não	Não	Não	Não	Não	<=60	no	>12	<=4	0 ou 1 -	não se apl
120	figado/massa t	ná	nor	ne	não	2	mais de um	figado/osso/Mo/rn	IV	III ou IV	s	Sim	Sim	Não	Não	Sim	Sim	<=60	an	<=12	<=4	não se a	4 ou 5 - ait
121	linfonodo	ná	ante	ne	neg	2	mais de um	bacofigado/MO	IV	III ou IV	s	Não	Sim	Não	Não	Sim	Sim	<=60	an	<=12	<=4	não se a	4 ou 5 - ait
122	Retropertônio	ná	-	ne	não	1	-	IV	III ou IV	-	Sim	não	Não	Não	Não	Não	<=60	an	<=12	>	não se a	3 - alto-int
123	linfonodo	si	-	ná	não	1	um	III	III ou IV	s	Não	não	Não	Não	Não	Não	<=60	no	>12	<=4	não se a	2 - baixo-l
124	linfonodo e bcl	ná	-	ná	não	1	um	III	III ou IV	s	Sim	não	Não	Não	Sim	Não	<=60	no	>12	<=4	0 ou 1 -	não se apl
125	linfonodo e bcl	ná	-	ná	não	1	um	III	III ou IV	s	Não	não	Não	Não	Sim	Não	<=60	no	>12	<=4	0 ou 1 -	não se apl
126	linfonodo e bcl	ná	ante	ná	não	1	-	III	III ou IV	n	Sim	não	Não	Não	Não	Sim	<=60	no	>12	<=4	não se a	0 ou 1 - ba
127	linfonodo	ná	ante	ná	não	1	-	III	III ou IV	n	Sim	não	Não	Não	Não	Sim	<=60	no	>12	<=4	não se a	0 ou 1 - ba
128	linfonodo	ná	ante	ná	não	0	um	medula óssea	IV	III ou IV	-	Sim	não	Não	Não	Sim	Sim	>60	no	<=12	<=4	>=3 - rui	não se apl
129	Bcl	ná	ante	ne	não	1	um	medula óssea	IV	III ou IV	s	Sim	não	Não	Não	Sim	Não	>60	an	>12	<=4	2 - inter	não se apl
130	pelle	ná	nor	ne	neg	1	-	IV	III ou IV	s	Sim	não	Não	Não	Não	Não	>60	-	>12	<=4	>=3 - rui	não se apl
131	linfonodo/gastoi	ná	ante	ná	não	1	-	-	-	-	n	Não	Sim	Não	Não	Não	<=60	no	>12	<=4	não se a	não se apl
132	linfonodo/gastoi	ná	ante	ná	não	1	um	medula óssea	IV	III ou IV	s	Sim	não	Não	Não	Não	Não	>60	no	>12	<=4	2 - inter	não se apl
133	pelle	ná	nor	ne	neg	1	um	I	I ou II	n	Sim	não	Não	Não	Não	Não	<=60	no	>12	<=4	0 ou 1 -	não se apl
134	pelle	ná	nor	ná	neg	1	um	I	I ou II	n	Não	não	Não	Não	Não	Não	>60	-	>	<=4	não se a	não se apl
135	gastrointestinal	ná	-	ná	não	1	-	gastrointestinal	-	-	-	s	Não	não	Não	Não	Não	<=60	no	<=12	<=4	não se a	0 ou 1 - ba
136	linfonodo	ná	ante	ne	não	2	um	medula óssea	IV	III ou IV	s	Não	Sim	Não	Não	Sim	Não	>60	an	<=12	>	não se a	4 ou 5 - ait
137	Bcl/Baco	ná	ante	ne	neg	1	um	medula óssea	IV	III ou IV	s	Não	Sim	Sim	Sim	Sim	Não	<=60	no	<=12	<=4	2 - inter	não se apl
138	linfonodo	ná	nor	ná	não	0	nenhum	II	I ou II	n	Sim	não	Não	Não	Não	Não	<=60	no	<=12	<=4	0 ou 1 -	não se apl
139	gastrointestinal	ná	-	ne	não	2	um	gastrointestinal	I	I ou II	s	Não	não	Não	Não	Não	Não	<=60	-	<=12	<=4	0 ou 1 -	não se apl
140	gastrointestinal	ná	-	ne	não	1	um	gastrointestinal	I	I ou II	n	Não	Sim	Não	Não	Não	Não	>60	no	>12	<=4	0 ou 1 -	não se apl
141	gastrointestinal	si	-	po	não	2	mais de um	GIS/NC/Puimaco	IV	III ou IV	s	Não	não	Não	Não	Não	Não	<=60	an	>	<=4	não se a	4 ou 5 - ait
142	massa medilast	ná	-	ná	neg	1	nenhum	II	I ou II	s	Sim	não	Não	Não	Não	Não	<=60	no	>12	<=4	não se a	0 ou 1 - ba
143	Bcl	ná	-	ná	não	0	um	medula óssea	IV	III ou IV	n	Sim	não	Sim	Não	Sim	Não	>60	no	>12	<=4	2 - inter	3 - alto-int
144	pelle	ná	-	ná	não	0	um	IV	III ou IV	n	Não	não	Não	Não	Não	Não	<=60	no	>12	<=4	não se a	não se apl
145	linfonodo	ná	-	ne	não	1	um	medula óssea	IV	III ou IV	s	Não	Sim	Não	Não	Sim	Sim	<=60	no	<=12	<=4	não se a	0 ou 1 - ba
146	linfonodo e bcl	ná	ante	ne	neg	0	um	medula óssea	IV	III ou IV	s	Não	não	Não	Não	Não	Não	<=60	an	<=12	<=4	não se a	2 - baixo-l
147	Bcl/Baco	ná	-	ne	não	0	mais de um	medula óssea	IV	III ou IV	n	Não	não	Não	Não	Sim	Não	>60	no	>12	<=4	2 - inter	não se apl
148	linfonodo	ná	-	ná	não	0	-	-	-	-	n	Sim	não	Não	Não	Não	>60	-	>12	<=4	não se a	2 - baixo-l
149	gastrointestinal	ná	-	ná	não	2	um	gastrointestinal	II	I ou II	s	Não	não	Não	Não	Não	Não	<=60	no	<=12	<=4	não se a	0 ou 1 - ba
150	periorbital	ná	ante	ne	não	0	um	I	I ou II	n	Não	não	Não	Não	Não	Não	>60	no	>12	<=4	0 ou 1 -	não se apl
151	Bcl	ná	-	ne	não	0	um	medula óssea	IV	III ou IV	n	Sim	não	Não	Sim	Não	Não	>60	-	<=12	<=4	>=3 - rui	não se apl
152	Bcl/Baco	ná	ante	ná	não	1	um	medula óssea	IV	III ou IV	s	Sim	não	Não	Sim	Sim	Não	>60	an	<=12	<=4	>=3 - rui	não se apl
153	linfonodo e bcl	ná	ante	ná	não	1	mais de um	puimaco/MO	IV	III ou IV	n	Sim	não	Sim	Sim	Sim	Sim	>60	an	<=12	<=4	>=3 - rui	4 ou 5 - ait
154	linfonodo/pelc	ná	-	ne	neg	1	mais de um	IV	III ou IV	n	Não	não	Não	Sim	Sim	Sim	<=60	no	<=12	<=4	não se a	2 - baixo-l
155	linfonodo	ná	ante	ná	não	0	-	-	-	-	n	Sim	não	Não	Não	Não	<=60	no	>12	<=4	não se a	2 - baixo-l
156	linfonodo/gastoi	ná	nor	ná	não	1	um	gastrointestinal	-	-	-	n	Sim	não	Não	Não	Não	>60	no	<=12	<=4	não se a	0 ou 1 - ba
157	Retropertônio	si	-	ná	não	3	um	figado	-	-	-	s	Sim	não	Não	Não	Sim	>60	an	>12	<=4	não se a	não se apl
158	linfonodo/gastoi	ná	ante	ná	não	1	mais de um	figado/ob/eural/Mo	IV	III ou IV	n	Sim	não	Não	Não	Sim	Sim	>60	an	>12	<=4	não se a	não se apl
159	linfonodo e bcl	si	ante	ná	não	1	nenhum	III	III ou IV	s	Sim	não	Não	Não	Sim	Não	<=60	no	>12	>	2 - inter	2 - baixo-l
160	linfonodo	ná	-	ne	posi	2	-	-	-	-	n	Não	não	Não	Sim	Sim	<=60	an	<=12	<=4	não se a	2 - baixo-l
161	linfonodo	si	nor	ne	neg	1	-	-	-	-	n	Não	não	Não	Sim	Sim	<=60	no	>12	<=4	não se a	3 - alto-int
162	gastrointestinal	ná	-	ná	não	2	um	gastrointestinal	I	I ou II	n	Sim	não	Não	Não	Não	Não	>60	an	<=12	<=4	não se a	0 ou 1 - ba
163	gastrointestinal	si	ante	ná	não	1	-	gastrointestinal	I	I ou II	s	Sim	não	Não	Não	Não	Não	>60	an	<=12	<=4	>=3 - rui	não se apl
164	linfonodo	ná	-	po	neg	1	um	medula óssea	IV	III ou IV	s	Sim	não	Não	Não	Não	Não	<=60	an	>12	<=4	não se a	2 - baixo-l
165	Bcl	ná	-	ná	não	1	um	medula óssea	IV	III ou IV	s	Sim	não	Não	Não	Sim	Sim	<=60	an	<=12	<=4	não se a	2 - baixo-l
166	linfonodo e bcl	ná	nor	ná	neg	0	um	medula óssea	II	I ou II	n	Não	não	Não	Não	Não	Não	>60	no	>12	<=4	0 ou 1 -	0 ou 1 - ba
167	periorbital	ná	ante	ná	neg	1	um	periorbital	-	-	-	n	Não	não	Não	Não	Não	>60	no	<=12	<=4	não se a	não se apl

LEGENDA DO ANEXO 2:

SEX = sexo; DATANASC = data de nascimento; DIAG = Diagnóstico; DATADIAG = Data do diagnóstico; DIAGREV = Diagnóstico da revisão; TvB = Fenótipo T ou B; Comport = Comportamento habitual do LNH; NTTTO = Número de tratamentos realizados; QT1 = Primeiro tratamento realizado; RXt= realizou radioterapia; RESPOST1 = Resposta ao primeiro tratamento; RECITTO = Recidiva ao primeiro tratamento; RESOUTTO = Resposta aos outros tratamentos; RESPOSFI = Resposta final; ÓBITO = Ocorrência de óbito; DATAULT = Data da última notícia; CARIOT = Realização de cariótipo de medula óssea; CARIQUAL = Resultado do cariótipo; BCISN = Realização de biópsia óssea; BCI1 = Biópsia óssea infiltrada na primeira avaliação; BCI2 = Biópsia óssea infiltrada na segunda avaliação; IHQ = Local de realização da imuno-histoquímica; BULK = Diâmetro da massa tumoral maior do que 10 cm; B2micr = B2-microglobulina; HIV = Resultado da sorologia para HIV; HLV1/2 = Resultado da sorologia para HTLV1/2; ECOG = Performance status; NEXTRANOD: Número de órgãos extranodais acometidos; EXTRANOD = Quais órgãos extranodais acometidos; ANNARB = Resultado Ann Arbor; ANNARBGRU = Quais grupos Ann Arbor; Sint = Presença de sintomas B; LEUCT = Leucocitose; LEUCP = Leucopenia; CATÏPI = Presença de células atípicas em sangue periférico; Plaquet = Plaquetopenia; ESPLEN = Esplenomegalia; HEPATO = Hepatomegalia; IDADE60 = Idade ≤ 60 ou > 60 anos; LDH = Lactato desidrogenase; HB12 = Hemoglobina \leq ou > 12 g/dl; SITNOD = Número de sítios nodais acometidos; FLIPI = Índice Prognóstico Internacional para Linfomas Foliculares; IPI = Índice Prognóstico Internacional.

Anexo 3: Pacientes com diagnóstico de linfoma não-Hodgkin no Laboratório de Anatomia Patológica da Faculdade de Medicina no período de 2000 e 2005.

Grupos	A	B	C	D	E	F	Total
N	63	23	6	33	39	167	331
Diagnóstico Histopatológico (OMS)							
Linfoma difuso de grandes células B	26	13	1	5	15	59	119
LNH de células B ¹	10	5	1	1	7	18	42
Linfoma/Leucemia linfocítica crônica	1				3	15	19
Micose fungóide			2		2	13	17
LNH de células T ¹	3	1		5	5	10	24
Linfoma de células B de zona marginal extranodal associado a mucosas (MALT)	2	2			2	9	15
Linfoma folicular	3					5	8
Grau 1	1	1			1		3
Grau 2	6	1	1		1	7	16
Grau 3	4				1	2	7
Linfoma sistêmico primário de grandes células anaplásicas	5		1	2	1	4	13
Linfoma/ Leucemia linfoblástica	1			13		3	17
Zona marginal esplênico						3	3
Linfoma de células do manto						3	3
Linfoma difuso de grandes células B mediastinal						3	3
Linfoma ou leucemia de Burkitt				4		2	6
Linfoma linfoplasmocítico						2	2
Linfoma pós-Transplante						2	2
Outros ²	1			3	1	7	12
Idade							
Média	48,0	59,5	56,7	7,6	55,6	55,2	49,5
Desvio-padrão	24,9	16,9	25,7	4,2	16,3	17,4	17,5
Sexo							
Masculino	27	13	5	20	23	95	183
Feminino	36	10	1	13	16	72	148

A= pacientes de outros serviços que fizeram apenas o exame imuno-histoquímico no Departamento de Anatomia Patológica da Faculdade de Medicina UFMG. B= pacientes provenientes do HC com diagnóstico realizado no Departamento de Anatomia Patológica da Faculdade de Medicina UFMG, não tratados no HC. C= exames de pacientes com diagnósticos anteriores a 2000, realizados com objetivo de re-estadiamento. D= pacientes com diagnóstico no Departamento de Anatomia Patológica da Faculdade de Medicina UFMG e tratamento no HC, com idade ao diagnóstico inferior a 16 anos. E= pacientes com diagnóstico no Departamento de Anatomia Patológica da Faculdade de Medicina UFMG e tratamento no HC cujos dados estavam incompletos ou não foram recuperados. F= pacientes com diagnóstico no Departamento de Anatomia Patológica da Faculdade de Medicina UFMG e tratamento no HC com dados disponíveis para análise. 1= Casos onde não foi possível a correta classificação pela OMS foram denominados genericamente em LNH de células B, T ou NK, de acordo com o painel da imuno-histoquímica. 2= Subtipos histológicos de LNH menos frequentes: Linfoma T e NK tipo nasal, Linfoma / Leucemia de células T do adulto, Linfoma cutâneo de células T tipo paniculite, Linfoma de células T hepatoesplênico, Papulose linfomatóide, Linfoma da zona marginal esplênico.

Anexo 4: Aprovação no Comitê de Ética em Pesquisa (COEP)

UFMG

Universidade Federal de Minas Gerais
Comitê de Ética em Pesquisa da UFMG - COEP


Parecer nº. ETIC 484/04

Interessado: Prof. José Roberto de Faria
Faculdade de Medicina - UFMG

DECISÃO

O Comitê de Ética em Pesquisa da UFMG – COEP, aprovou no dia 04 de março de 2005, o projeto de pesquisa intitulado « Fatores Prognósticos em Portadores de Linfoma Não-Hodgkin » bem como « Termo de Consentimento Livre e Esclarecido do referido paciente ».

Assinada pelo(a) representante da universidade no COEP em nome do(a) interessado(a).


Profa. Dra. Maria Elena de Lima Perez Garcia
Presidente do COEP/UFMG

Av. Presidente Antônio Carlos, 6627, Prédio da Reitoria - 7º andar sala: 7018 - 31.270-901 - BH - MG
(31) 3499-4592 - FAX: (31) 3499-4027 - coep@proq.ufmg.br

Anexo 5: Aprovação da Diretoria de Ensino, Pesquisa e Extensão (DEPE) do Hospital das Clínicas da UFMG.



Universidade Federal de Minas Gerais
Hospital das Clínicas
Diretoria de Ensino, Pesquisa e Extensão - DEPE

UFMG

Belo Horizonte, 05 de julho de 2005.

PROCESSO Nº 077/04.

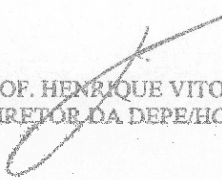
TÍTULO: "*Fatores prognósticos em portadores de Linfoma não-Hodgkin.*"

Sr(a) Pesquisador(a):

Reportando-nos ao projeto de pesquisa acima referenciado, considerando sua concordância com o parecer da Comissão de Avaliação Econômico Financeira de Projetos de Pesquisa sobre o mesmo e sua aprovação pelo COEP/UFMG em 04/03/2005, esta Diretoria aprova seu desenvolvimento no âmbito institucional.

Solicitamos enviar à DEPE relatório parcial ou final, após um ano.

Atenciosamente,


PROF. HENRIQUE VITOR LEITE
DIRETOR DA DEPE/HC-UFMG

Ao Sr.
Prof. José Roberto de Faria
Instit. CIM
Faculdade de Medicina/UFMG

Anexo 6: Número de tratamentos empregados segundo o comportamento habitual do LNH.

Comportamento habitual do LNH				
Número de tratamentos	Agressivo	Indolente	não foi possível classificar	Total
Nenhum	10	10	3	23
Um	52	26	14	92
Dois	25	10	1	36
Três ou mais	8	4	4	16
Total	95	50	22	167

Anexo 7: Primeiro tratamento realizado segundo o comportamento habitual do LNH.

Tratamento inicial	Comportamento habitual do LNH			Total
	Agressivo	Indolente	Não foi possível classificar	
Nenhum	10	10	3	23
QT	64	32	16	112
QT + RT	18	4	0	22
RT	3	3	0	6
Cirurgia	0	0	3	3
ATB	0	1	0	1
Total	95	50	22	167

QT: Quimioterapia; RT: Radioterapia; ATB: antibioticoterapia.

Anexo 8: Resposta por ocasião do último contato com o paciente segundo o comportamento habitual do LNH.

Resposta ao tratamento último contato	Comportamento habitual do LNH			Total N (%)
	noAgressivo N (%)	Indolente N (%)	Não foi possível classificar N (%)	
Resposta completa	34 (40)	15 (36,6)	2 (11,1)	51 (35,4)
Recidiva	1 (1,1)	1 (2,4)	0	2 (1,4)
Resposta parcial	10 (11,8)	10 (24,4)	8 (44,4)	28 (19,4)
Refratário	29 (34,1)	10 (24,4)	6 (33,4)	45 (31,3)
Não avaliado (Não disponível)	11 (13,0)	5 (12,2)	2 (11,1)	18 (12,5)
Total	85 (100)	41 (100,0)	18 (100,0)	144(100,0)

Anexo 9: Distribuição dos casos segundo resposta ao tratamento e variáveis estudadas (n=124).

Variável		Resposta completa	Resposta parcial	Refratário*	Valor p**
Sexo	Masculino	25	19	28	0,208
	Feminino	26	9	17	
Idade	≤ 60 anos	33	13	20	0,228
	> 60 anos	18	15	19	
Esplenomegalia	Não	48	20	24	<0,001
	Sim	3	8	21	
Hepatomegalia	Não	44	24	28	0,009
	Sim	7	4	17	
Sintomas B	Não	26	13	21	0,869
	Sim	24	15	23	
Fenótipo	B	45	18	36	0,132
	T	5	7	9	
Comportamento Habitual	Agressivo	34	10	29	0,156
	Indolente	15	10	10	
Leucocitose	Não	40	18	28	0,183
	Sim	11	10	17	
Leucopenia	Não	41	23	41	0,392
	Sim	10	5	4	
Células atípicas no sangue	Não	48	25	36	0,019
	Sim	1	3	9	
Plaquetopenia	Não	49	22	34	0,006
	Sim	1	6	10	
Hemoglobina	≤ 12g%	17	11	23	0,226
	> 12g%	32	16	21	
β₂-microglobulina	Normal	12	5	5	0,092
	Alterado	12	12	19	
Tamanho da massa > 10cm	Não	42	24	35	0,624
	Sim	8	4	10	
ECOG	0 – 1	46	24	33	0,082
	>1	5	4	12	
Sítios nodais	≤ 4	45	25	35	0,194
	> 4	5	3	10	
Sítios extranodais	0	12	3	5	0,006
	1	26	12	22	
	>1	1	7	13	
Ann Arbor	I ou II	26	7	7	<0,001
	III ou IV	17	16	34	
Infiltração de Medula óssea	Não	30	8	14	<0,001
	Sim	4	12	22	

* Refratário: Doença estável ou progressiva. **Valor p para valor da estatística qui-quadrado de Pearson, para dois graus de liberdade, bicaudal. Plaquetopenia: Plaquetas<100.000/mm³

Anexo 10: Associação entre as variáveis e a mortalidade (valores p para a estatística de log-rank para comparação entre sobrevidas descritas pelo método de Kaplan-Meier).

Variável	LNH	LNH agressivos	LNH agressivos (antraciclina)*	LNH indolentes
Sexo	0,2961	0,5405	0,8686	0,1155
Idade	0,1670	0,7553	0,5594	0,2207
Performance status	<0,0001	0,0008	0,0472	0,2673
Performance status grupos	<0,0001	<0,001		
Sintomas B	0,2163	0,7641	0,9909	0,3345
Esplenomegalia	0,0021	0,0011	0,0005	0,7507
Hepatomegalia	0,0001	0,0138	0,1564	0,7708
Doença imunossupressora	0,7061	0,1128	0,5670	
Fenótipo T ou B	0,0017	0,0001	0,0002	0,9713
Comportamento Habitual	<0,0001	-	-	-
Tumor > 10cm	0,0034	0,2076	0,5490	0,1543
Número de sítio extranodal	0,0017	0,0064	0,0111	0,2056
Sítio nodal	0,8516	0,2035	0,6913	0,9006
Infiltração de Medula óssea	0,0604	0,0560	0,2417	0,2240
B2 microglobulina	0,0942	0,0021	0,4818	0,6204
Leucocitose	0,5229	0,2516	0,6568	0,4996
Leucopenia	0,2462	0,1809	0,3234	-
Células atípicas	0,0136	0,0453	0,0572	0,1972
Plaquetopenia	0,1650	0,0002	0,0032	0,2797
Hemoglobina	0,1962	0,1839	0,8279	0,6229
LDH	0,0208	0,4878	0,35	0,3875
Ann Arbor	0,0257	0,1171	0,3232	0,1215
Ann Arbor (grupos)	0,0013	0,0127	0,742	0,1392
Resposta ao primeiro tratamento	<0,0001	<0,0001	0,0000	0,0933
Recidiva	0,0607	0,0129	0,0743	0,7728
IPI	-	0,0001	0,0269	-
IPI ajustado idade	-	0,0018	0,0130	-

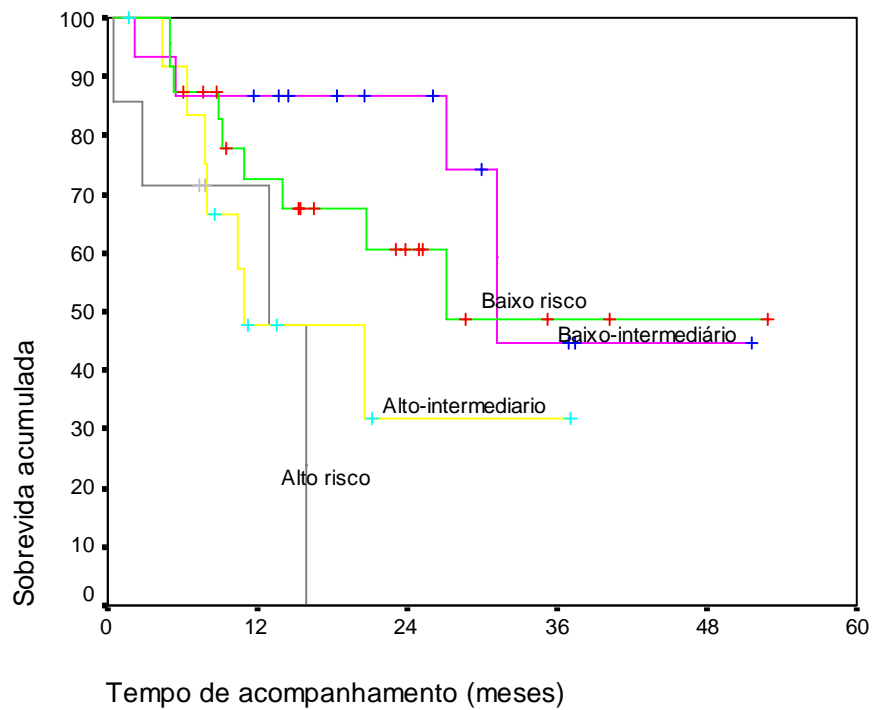
* Pacientes portadores de LNH agressivos tratados com antraciclina.

Anexo 11: Sobrevida acumulada segundo o grupo de pacientes definidos pelo comportamento habitual do LNH.

Grupos de pacientes	N	Mediana sobrevida**	Sobrevida acumulada (%)				
			12m	24m	36m	48m	60m
Todos	167	41,7	76,03	63,11	54,30	45,25	40,73
Indolentes	50	>60,0	100,0	82,46	77,30	70,86	59,05
Agressivos	95	26,2	65,68	52,03	41,08	30,12	30,12
Fenótipo T	21	9,0	33,33	18,52	18,52	-	-
Fenótipo B	74	34,5	75,38	62,08	48,29	35,41	35,41
Com plaquetopenia	12	9,9	39,13	5,59	-	-	-
Sem plaquetopenia	78	33,4	71,01	60,57	47,11	32,62	32,62
Agressivos (antraciclina)*	59	27,6	70,37	55,02	38,09	38,09	38,09
Fenótipo T	12	13,4	27,27	9,09	-	-	-
Fenótipo B	47	33,3	81,40	65,74	45,51	45,51	45,51
IPI I ou II	39	39,6	78,08	70,82	47,21	47,21	47,21
IPI III ou IV	20	13,4	54,29	18,10	18,10	18,10	-

*Pacientes portadores de LNH agressivos tratados com antraciclina. **Tempo mediano de sobrevida, em meses.

Anexo 12: Sobrevida acumulada ente portadores de LNH agressivos tratados com antraciclinas, segundo grupos de risco definidos pelo IPI.



Valor $p=0,0117$.