



UNIVERSIDADE FEDERAL DO ACRE
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM SAÚDE COLETIVA

LEONARDO ASSAD LOMONACO

**PERFIL CLÍNICO-EPIDEMIOLÓGICO E SOBREVIDA HOSPITALAR DOS
CASOS DE LEUCEMIA AGUDA E LINFOMA EM UM HOSPITAL DE
REFERÊNCIA EM RIO BRANCO-ACRE, 2007-2014**

Rio Branco-AC

2016

LEONARDO ASSAD LOMONACO

**PERFIL CLÍNICO-EPIDEMIOLÓGICO E SOBREVIDA HOSPITALAR DOS
CASOS DE LEUCEMIA AGUDA E LINFOMA EM UM HOSPITAL DE
REFERÊNCIA EM RIO BRANCO-ACRE, 2007-2014**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Saúde Coletiva da Universidade Federal do Acre, como requisito para obtenção do título de Mestre em Saúde Coletiva.

Orientadora: Dra. Carmen Freire Warden

Rio Branco-AC

2016

Para Lara, Théo e Alice.
Os motivos da minha vida.

Agradecimentos

A Deus, por ser o início de tudo e pilar indispensável à superação dos obstáculos da vida

À Thereza, minha companheira, sempre do meu lado, compreendendo as minhas ausências e, mesmo assim, sempre me apoiando, e orientando os caminhos para que o sucesso se concretize

Ao meu pai, Domingos (*in memoriam*), que sempre esteve comigo e hoje eternizado em uma palavra: **SAUDADE**

À minha mãe, Léa Maria, que me ensinou que humildade é preceito das grandes conquistas e que o conhecimento é das maiores riquezas na vida

Às minhas irmãs, Amanda e Fernanda, que mesmo longe, sempre torceram por mim e pelas minhas realizações

À minha sogra Marlene, pela ajuda nos momentos difíceis e pelas cervejas no momento de pouca inspiração

À minha orientadora Carmen Freire Warden que foi um reduto de paciência e motivação pela sua competência e presteza na construção dessa dissertação

Aos professores e mestres, que me deram as bases para novos caminhos e possibilidade de ultrapassar as fronteiras

Aos colegas do curso de mestrado: Cristiano (Pajé), Tatiana, Camila, Índira, Cleuciane, Vicência, Maria Aline, Jaílza, Priscila, pelos momentos alegres e de tensão, pelos conhecimentos compartilhados e pela convivência que ajudaram a viabilizar este projeto

Aos pacientes, que foram a essência desse trabalho e sem eles, nada disso seria possível

Ao meu professor e amigo, Jamisson Menezes de Souza, que, além dos conhecimentos técnicos que me ensinou, me mostrou o que é a hematologia e o que é ser hematologista de corpo e alma

RESUMO

Introdução: As leucemias agudas e os linfomas são neoplasias do tecido hematopoiético, compreendendo uma diversidade de doenças, de comportamento heterogêneo e evoluções distintas. No Acre, até 2007 os pacientes onco-hematológicos eram encaminhados para outras unidades da federação. Com a inauguração da Unidade de Assistência de Alta Complexidade em Oncologia (UNACON) em meados de 2007, essa condição mudou e os pacientes puderam ser tratados no Estado. **Objetivo:** Determinar o perfil clínico-epidemiológico e a sobrevida hospitalar dos casos de leucemias agudas e linfomas tratados no UNACON/Acre entre 2007 e 2014. **Métodos:** Foi realizado um estudo longitudinal, retrospectivo, que avaliou a sobrevida global da coorte de pacientes, em todas as faixas etárias, diagnosticados entre 15/06/2007 e 31/12/2014. Informações sociodemográficas (idade, sexo, cor da pele, naturalidade) e clínicas (estadiamento, subtipo, leucometria, entre outras) foram retiradas dos prontuários médicos dos pacientes. Primeiramente, foi realizada a análise descritiva das variáveis de estudo por meio do cálculo de frequências absolutas e relativas (sexo, faixa etária, estadiamento, etc.), e médias, medianas e percentis para os parâmetros laboratoriais. Em seguida, a probabilidade acumulada de sobrevida em 1 ano e 2 anos foi estimada pelo método de Kaplan Meier, sendo utilizado o teste de log-rank para comparação das curvas de sobrevida em função das características sociodemográficas e clínicas. **Resultados:** No período de estudo, foram tratados integralmente no UNACON 100 casos de leucemias aguda e 90 casos de linfomas e desses, 89 casos de leucemias agudas e 81 casos de linfomas foram tratados integralmente na instituição. A maior parte dos pacientes veio de outros municípios além de Rio Branco. Os casos de leucemia mielóide aguda (LMA) predominaram em faixas etárias mais avançadas e os de leucemia linfóide aguda (LLA) em pacientes mais novos. A sobrevida para LMA foi de 30 e 32% ao final de 1 e 2 anos, respectivamente, com pacientes do sexo masculino, cor da pele branca, idade ≥ 20 anos, leucometria < 20.000 células/mm³, dosagem de desidrogenase láctica (LDH) ≥ 600 U/dl e subtipo diferente do M3 apresentando pior sobrevida, porém sem significância estatística. Para LLA, a sobrevida foi de 59 e 45% ao final de 1 e 2 anos, respectivamente. Casos de LLA do sexo feminino, com idade ≥ 20 anos e leucometria elevada tiveram pior sobrevida. Entre os pacientes jovens (< 20 anos) com LLA, melhor sobrevida foi observada na faixa etária de 2-9 anos. Os casos de linfoma não-Hodgkin (LNH) foram mais frequentes em faixas etárias mais avançadas, e os casos de Doença de Hodgkin (DH) em pacientes mais jovens. Estágios mais avançados foram vistos em pacientes com LNH e mais precoces em pacientes com DH. A sobrevida para DH foi de 100% ao final de 2 anos. Para LNH, a sobrevida em 1 e 2 anos foi de 56 e 47%, respectivamente, com pacientes femininos, não brancos, com idade ≥ 20 anos, níveis de LDH ≥ 350 U/dl e estadiamento inicial apresentando menor probabilidade de sobrevida. Pacientes com linfomas do subtipo T mostraram pior evolução do que os do subtipo B, com significância estatística na sobrevida ao final de 2 anos. **Conclusão:** Trata-se do primeiro estudo epidemiológico de sobrevida realizado no Acre para neoplasias hematológicas. Em geral, os resultados são coerentes com a literatura, porém, há a necessidade de que outros estudos sejam realizados, com intuito do aprofundamento do conhecimento acerca dessas doenças no estado, para que as estratégias de tratamento desses pacientes sejam melhoradas.

Palavras chave: Leucemia aguda; linfoma; neoplasia hematológica; sobrevida; Acre.

ABSTRACT

Introduction: Acute leukemia and lymphomas are hematological malignancies that encompass a wide variety of distinct disease entities. Up to 2007, oncohematologic cases in Acre were treated at centers outside the State. Oncohematologic patients started to be treated in the State in June 2007, when the Oncology Unit of Acre (UNACON/Acre) was inaugurated. **Objective:** To investigate clinical-epidemiological profile and survival in a hospital-based cohort of patients with acute leukemia and lymphoma in Acre during the period 2007-2014. **Methods:** A longitudinal, retrospective study was conducted to investigate global survival of patients treated in the UNACON/Acre, diagnosed between 15/06/2007 and 31/12/2014. Sociodemographics (age, gender, skin color, place of birth) and clinical information (disease stage, subtype, leucometry, among others) were collected from medical records. Descriptive statistics were performed to examine profile of patients by using absolute and relative frequencies, means, medians, and percentiles. Kaplan-Meier analysis was conducted to estimate cumulative survival probability for 1 year and 2 years, and log-rank test was used to compare survival between groups. **Results:** During the study period, 100 cases of acute leukemia and 90 cases of lymphoma were registered at the UNACON. Among these, 89 cases of leukemia and 81 cases of lymphoma had not previously been treated in other institutions. Most patients came from cities other than the capital, Rio Branco. Acute myeloid leukemia (AML) was more frequent in older age groups, while acute lymphoblastic leukemia (ALL) was more frequent in younger age groups. Among AML patients, one-year and two-year survival rate was 30 and 32%, respectively. Male AML patients, aged ≥ 20 years, with white skin, leucometry < 20.000 cells/mm³, lactic dehydrogenase (LDH) ≥ 600 U/dl, and with subtypes other than M3 had lower survival, although differences were not statistically significant. One- and two-year survival rate was 59 and 45%, respectively, for LLA patients. Female LLA cases, aged ≥ 20 years, and with high leucometry values had lower survival. Among young LLA patients (< 20 years), those aged 2-9 years showed the highest survival rate. Patients with Hodgkin Lymphoma (HL) were younger and were at earlier stages of the disease than non-Hodgkin lymphoma (NHL) patients. The two-year survival rate for LH was 100%. One- and two-year survival rates for NHL were 56 and 47%, respectively. Among NHL cases, females, non-whites, those aged ≥ 20 years, with LDH ≥ 350 U/dL and those at early stages showed lower survival. Regarding NHL subtype, the two-year survival rate was significantly lower among T-cell lymphomas compared to B-cell subtype. **Conclusion:** This is the first study that has been performed regarding survival of hematological malignancies in Acre. Overall, our findings are in accordance with national and international literature. Further studies are warranted in the epidemiology of these diseases in the State of Acre to improve survival of oncohematologic patients.

Keywords: Acute leukemia; lymphoma; hematologic malignancy; survival; Acre.

LISTA DE QUADROS

Quadro 1. Classificação FAB para LMA.

Quadro 2. Classificação FAB para LLA.

Quadro 3. Classificação da OMS para leucemias agudas.

Quadro 4. Classificação de risco para LMA baseada em alterações citogenéticas.

Quadro 5. Taxas de incidência ajustada de leucemias mielóide e linfóide, segundo sexo, para 100.000 habitantes em capitais brasileiras.

Quadro 6. Esquemas de tratamento quimioterápico para pacientes adultos com LLA.

Quadro 7. Resumo dos estudos internacional de sobrevida para leucemias agudas.

Quadro 8. Resumo dos estudos brasileiros de sobrevida para leucemias agudas.

Quadro 9. Classificação da OMS de tumores hematopoiéticos e tecido linfóide.

Quadro 10. Sistema de estagiamento de Costwolds.

Quadro 11. Escores de estabelecimento prognóstico para DH em estágios iniciais

Quadro 12. Taxas brutas de incidência de LNH nas regiões brasileiras para 100.000 habitantes, 2014.

Quadro 13. Taxas brutas e ajustadas pela população mundial (1960) de incidência de LNH, segundo sexo, em capitais brasileiras para 100.000 habitantes.

Quadro 14. Resumo dos estudos internacionais de sobrevida para linfomas.

Quadro 15. Resumo dos estudos nacionais de sobrevida para linfomas.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1. Incidência de LLA (esquerda) e LMA (direita) nos EUA em função da idade, 2002-2011.

Figura 2. Taxas de incidência de leucemia em São Paulo, 2001-2005.

Figura 3. Taxas de incidência de neoplasias em crianças e adolescentes em São Paulo e Goiânia, 2001-2005.

Figura 4. Taxas de incidência de leucemia aguda na faixa etária de 0-19 anos em São Paulo e Goiânia, 2001-2005.

Figura 5. Taxas de mortalidade por leucemia no Brasil, 2000-2012.

Figura 6. Taxas de mortalidade por leucemia nos EUA em função da idade, 2002-2011.

Figura 7. Taxas de incidência de DH nos EUA por idade, 2007-2011.

Figura 8. Taxas de incidência de LNH nos EUA por idade, 2002-2011.

Figura 9. Casuística de leucemias agudas.

Figura 10. Função de sobrevida de 1 ano para LMA de acordo com características sociodemográficas e clínicas.

Figura 11. Função de sobrevida de 1 ano para LLA de acordo com características sociodemográficas e clínicas.

Figura 12. Função de sobrevida de 1 ano para crianças e adolescentes com LLA de acordo com a faixa etária.

Figura 13. Função de sobrevida de 1 ano para LMA e LLA de acordo com o perfil imunofenotípico.

Figura 14. Função de sobrevida de 2 anos para LMA de acordo com características sociodemográficas e clínicas.

Figura 15. Função de sobrevida de 2 anos para LLA de acordo com características sociodemográficas e clínicas.

Figura 16. Função de sobrevida de 2 anos das crianças e adolescentes com LLA diagnosticados em 2007-2013, de acordo com a faixa etária.

Figura 17. Função de sobrevida de 1 ano das crianças e adolescentes com LLA diagnosticados em 2007-2013, de acordo com a faixa etária.

Figura 18. Casuística de linfomas.

Figura 19. Função de sobrevida de 1 ano para os casos de LNH de acordo com características sociodemográficas e clínicas

Figura 20. Função de sobrevida de 1 ano na coorte de casos de LNH diagnosticados em 2007-2013, de acordo com características sociodemográficas e clínicas.

Figura 21. Função de sobrevivência de 2 anos na coorte de casos de LNH diagnosticados em 2007-2013, de acordo com características sociodemográficas e clínicas.

LISTA DE TABELAS

Tabela 1. Características sociodemográficas dos casos de LMA e LLA tratados no UNACON/Acre, 2007-2014 (N=99).

Tabela 2. Distribuição de frequências dos subtipos de LMA e LLA (N=99).

Tabela 3. Distribuição de frequências dos casos de LMA e LLA de acordo com a expressão de fenótipo aberrante (N=59).

Tabela 4. Parâmetros laboratoriais dos casos de leucemia aguda tratados no UNACON/Acre (N=89).

Tabela 5. Parâmetros laboratoriais dos casos de leucemia aguda de acordo com subtipo e faixa etária.

Tabela 6. Parâmetros laboratoriais dos casos de leucemia aguda de acordo com subtipo e sexo.

Tabela 7. Probabilidade de sobrevida acumulada após 1 ano do diagnóstico para os casos de LMA diagnosticados no período 2007-2014, de acordo com as características sociodemográficas e clínicas (N=30).

Tabela 8. Probabilidade de sobrevida acumulada após 1 ano do diagnóstico para os casos de LLA diagnosticados no período 2007-2014, de acordo com as características sociodemográficas e clínicas (N=59).

Tabela 9. Probabilidade de sobrevida acumulada após 1 ano do diagnóstico para crianças e adolescentes com LLA diagnosticados no período 2007-2014 (N=47).

Tabela 10. Probabilidade de sobrevida acumulada após 1 ano do diagnóstico para LMA e LLA de acordo com o perfil imunofenotípico (N=59).

Tabela 11. Características sociodemográficas dos casos de leucemia aguda diagnosticados no período 2007-2013 (N=69).

Tabela 12. Probabilidade de sobrevida acumulada após 2 anos do diagnóstico para os casos de LMA diagnosticados no período 2007-2013, de acordo com as características sociodemográficas e clínicas (N=25).

Tabela 13. Probabilidade de sobrevida acumulada após 1 ano e 2 anos do diagnóstico para os casos de LLA diagnosticados no período 2007-2013, de acordo com as características sociodemográficas e clínicas (N=44).

Tabela 14. Probabilidade de sobrevida acumulada após 1 ano e 2 anos do diagnóstico para crianças e adolescentes com LLA diagnosticados no período 2007-2013.

Tabela 15. Características sociodemográficas e estadiamento dos casos de linfoma tratados no UNACON/Acre, 2007-2014 (N=90).

Tabela 16. Distribuição de frequências dos subtipos de linfoma (N=90).

Tabela 17. Distribuição de frequências de estadiamento de acordo com o subtipo de LNH (N=65).

Tabela 18. Parâmetros laboratoriais dos casos de linfoma tratados no UNACON, 2007-2014 (N=81)

Tabela 19. Parâmetros laboratoriais dos casos de linfoma de acordo com subtipo e faixa etária.

Tabela 20. Parâmetros laboratoriais dos casos de linfoma de acordo com subtipo e sexo.

Tabela 21. Probabilidade de sobrevida acumulada após 1 ano do diagnóstico para os casos de LHN diagnosticados no período 2007-2014, de acordo com as características sociodemográficas e clínicas.

Tabela 22. Características sociodemográficas e estadiamento dos casos de linfoma diagnosticados no período 2007-2013.

Tabela 23. Probabilidade de sobrevida acumulada após 1 ano e 2 anos do diagnóstico para os casos de LNH diagnosticados no período 2007-2013, de acordo com as características sociodemográficas e clínicas.

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

CONCORD – *Global Surveillance of Cancer Survival 1995-2009.*

DH – Doença de Hodgkin.

EUROCARE – *Study on Survival and Care of Cancer Patients.*

FAB – *French-American-British* (Classificação)

INCA – Instituto Nacional do Câncer.

LDH – Desidrogenase láctica.

LF – Linfoma folicular.

LLA – Leucemia linfóide aguda.

LMA – Leucemia mielóide aguda.

LPA – Leucemia promielocítica aguda.

LNH – Linfoma não Hodgkin.

OMS – Organização Mundial da Saúde.

SBV – Sobrevida.

SEER – *Surveillance, Epidemiology and End Results.*

TGO – Transaminase glutâmico-oxalacética.

TGP – Transaminase glutâmico-pirúvica.

UNACON – Unidade de Assistência de Alta Complexidade em Oncologia.

SUMÁRIO

1. Introdução.....	15
2. Referencial teórico.....	16
2.1. Hematopoese.....	16
2.2. Leucemias agudas.....	17
2.2.1. Etiologia.....	17
2.2.2. Classificação.....	20
2.2.3. Diagnóstico.....	23
2.2.4. Fatores prognósticos.....	25
2.2.5. Tratamento.....	27
2.2.6. Epidemiologia das leucemias agudas.....	28
2.2.6.1. Incidência e mortalidade.....	28
2.2.6.2. Sobrevida.....	33
2.3. Linfomas.....	44
2.3.1. Etiologia.....	44
2.3.2. Classificação.....	45
2.3.3. Diagnóstico.....	47
2.3.4. Tratamento e fatores prognósticos.....	48
2.3.5. Epidemiologia dos linfomas.....	53
2.3.5.1. Incidência e mortalidade.....	53
2.3.5.2. Sobrevida.....	56
2.4. Unidade de Assistência de Alta Complexidade em Oncologia do Acre.....	64
3. Justificativa.....	65
4. Objetivos.....	66
4.1. Geral.....	66
4.2. Específicos.....	66
5. Metodologia.....	67
5.1. Delineamento.....	67
5.2. População de estudo.....	67
5.3. Variáveis de estudo.....	67
5.4. Análise estatística.....	68

5.5. Aspectos éticos.....	69
6. Resultados.....	70
6.1. Leucemias agudas.....	70
6.1.1. Casuística.....	70
6.1.2. Características epidemiológicas e clínicas.....	70
6.1.3. Análise de sobrevida.....	77
6.2. Linfomas.....	90
6.2.1. Casuística.....	90
6.2.2. Características epidemiológicas e clínicas.....	90
6.2.3. Análise de sobrevida.....	98
7. Discussão.....	106
7.1. Leucemias agudas.....	106
7.2. Linfomas.....	110
8. Considerações finais.....	116
9. Bibliografia.....	117

1- INTRODUÇÃO

As neoplasias malignas hematológicas compreendem várias entidades descritas, formando um grupo de doenças diversas e de comportamento distinto, que levam a alterações tanto no sistema hematológico quanto repercussões sistêmicas importantes. Dentre as neoplasias hematológicas, dois grupos de doenças destacam-se: as leucemias agudas e os linfomas. São doenças de distribuição mundial, porém, podem sofrer variações quanto a incidência, prevalência, evolução e características pertinentes ao subtipo de neoplasia. Doenças de impacto social importante, muitos estudos já foram realizados e, com o desenvolvimento de novas técnicas de diagnóstico e classificação das doenças, melhor entendimento de características específicas dessas neoplasias, avanços marcantes no que se refere a tratamento e fisiopatologia, foram alcançados (DESCHLER; LÜBBERT, 2006; GOLDSTONE et al., 2008).

As leucemias agudas e os linfomas são neoplasias malignas que em muitas ocasiões se mostram com comportamento agressivo e de repercussões marcantes para os pacientes, acometidos por eventos desfavoráveis. O tratamento ao longo dos anos para essas patologias sofreu alterações, com uma melhora da evolução clínica em algumas situações. Para tanto, essenciais foram os estudos de sobrevida, que refletiram as novas estratégias de tratamento, mostrando o real impacto na evolução das leucemias e linfomas. Exemplo claro disso são as leucemias linfóides agudas (LLA) em crianças, pois com os novos protocolos de tratamento, a melhora da sobrevida desses pacientes foi evidente. Para os casos de LLA em adultos e de leucemia mielóide aguda (LMA) e linfomas em geral, o desafio ainda persiste, pois não houve melhora na sobrevida ao longo dos anos, a não ser em algumas ocasiões, como a utilização de transplante de medula óssea alogênico no tratamento de leucemias agudas e alguns tipos de linfomas (LAMEGO et al., 2010; LUZ; AZEVEDO; MATTOS, 2014), ou a incorporação do ácido trans-retinóico a esquemas de tratamento quimioterápico para subtipos específicos de LMA, como a leucemia promielocítica aguda, o que elevou a sobrevida desse subtipo de leucemia (JÁCOMO; FIGUEIREDO-PONTES; REGO, 2008).

Conhecer o perfil dos pacientes é um passo importante para o melhor entendimento de leucemias agudas e os linfomas, assim como a correta classificação dos vários subtipos de cada grupo. Isso auxilia no desenvolvimento de protocolos e tratamentos mais eficientes, levando a uma melhor evolução do paciente (LAKS et al., 2003; DESCHLER; LÜBBERT, 2006; ARREGI, 2012). Os estudos de sobrevida também trazem a sua importância, uma vez que protocolos instituídos devem ser medidos e avaliados com a finalidade de se mostrar a sua eficácia (LAKS et al., 2003).

No Acre, a Unidade de Assistência de Alta Complexidade em Oncologia (UNACON), inaugurada em 2007, atualmente é referência no atendimento e tratamento dos pacientes com doenças oncológicas e onco-hematológicas em todo o Estado. Nesse contexto, este estudo tem como objetivo investigar o perfil clínico-epidemiológico e a sobrevida hospitalar dos casos de leucemias agudas e linfomas diagnosticados no UNACON/Acre, no período de 2007 a 2014, e assim, avaliar a evolução dos pacientes acometidos por tais doenças no Estado.

2- REFERENCIAL TEÓRICO

2.1. Hematopoese

As leucemias agudas e linfomas são doenças ocasionadas por alterações genéticas em células responsáveis pela hematopoese, levando a um descontrole proliferativo e com impacto sobre a diferenciação celular (KELLY; GILLILAND, 2002). Uma série de alterações genéticas acontecem durante a formação celular, levando a defeitos nos mecanismos de controle proliferativo e de diferenciação, ocasionando uma perda da capacidade celular de atender aos estímulos com prejuízo ao ciclo vital celular, deixando-a imortalizada (KELLY; GILLILAND, 2002; ARMSTRONG; LOOK, 2005; GRIMWADE et al., 2010).

Inicialmente, a célula tronco-hematológica é chamada de LT-HSC (*Long Term Host Stem Cell*), que se mostra em estado quiescente (G0) e, portanto, constante ao longo da vida. Durante a exposição a estímulos de diferenciação, essa célula divide-se em duas: uma também chamada LT-HSC e outra chamada ST-HSC (*Short Term Host Stem Cell*), que em um primeiro momento mostra-se em G0, porém muito mais suscetível a estímulos para diferenciação e proliferação. Desse ponto em diante, há a divisão para a formação de dois tipos celulares: ou forma-se o precursor linfóide comum ou forma-se o precursor mielóide comum. A formação de cada tipo celular está relacionada com ganhos e perdas de receptores de membrana. Cada uma dessas células irá sofrer novos estímulos até a formação celular final. Todo esse mecanismo proposto precisa de condições ótimas de desenvolvimento: um microambiente normal em que possa manter a vitalidade das células tronco-hematológicas, permitir interações celulares, com citocinas e, logicamente, viabilizar novos tipos celulares. Esse microambiente celular, que é uma condição essencial para a manutenção da hematopoese, é composto de vários tipos celulares e de substâncias produzidas tanto por esse microambiente como pelas próprias células tronco-hematológicas e os precursores originados (BAHARVAND, 2014).

Todo esse sistema, que se relaciona de forma dinâmica, é necessário para a sobrevivência da célula tronco-hematológica e, por conseguinte, para manutenção da hematopoese. Célula tronco-hematológica viável é garantia de formação dos elementos celulares do sangue de maneira correta e de regulação de todos os seus processos.

Atualmente, define-se como origem das neoplasias malignas hematológicas defeitos decorrentes desse processo de diferenciação da célula tronco-hematológica. As várias divisões celulares, os diversos estímulos que ela recebe, assim como as respostas enviadas, estão relacionados com a gênese dessas doenças. Tal entendimento proporcionou avanços no tratamento dessas doenças, mas trouxe outros desafios, uma vez que a complexidade desses eventos que originam uma doença hematológica maligna é imensa e extremamente diversificada (KELLY; GILLILAND, 2002; ARMSTRONG; LOOK, 2005).

2.2. Leucemias agudas

O termo leucemia deriva do grego (leukos – *λευκός* – branco, aima – *αίμα* – sangue) e refere-se a um conjunto de neoplasias malignas sanguíneas. Possui apresentações diversas e com evoluções distintas. Divide-se em dois grandes grupos: leucemias agudas e leucemias crônicas.

As leucemias agudas compreendem um grupo de doenças de perfil heterogêneo, caracterizada por acúmulo de precursores hematológicos, não responsivos a estímulos de diferenciação fisiológicos, levando a perda de capacidade de regulação de morte celular e do controle proliferativo, podendo ser classificadas dependendo de sua origem celular em: leucemias linfoblásticas (ou linfóides) agudas (LLA) e leucemias mielóides agudas (LMA). São neoplasias malignas raras, com variação de incidência marcante, dependendo do tipo de leucemia e também da faixa etária acometida (DESCHLER; LÜBBERT, 2006; ZERBINI et al., 2011; SILVEIRA; ARRAES, 2012).

2.2.1. Etiologia

As leucemias agudas decorrem de alterações genéticas adquiridas que promovem a perda da capacidade de diferenciação, controle de proliferação das células da linhagem hematopoiética e sobrevivência celular (ARMSTRONG; LOOK, 2005; GRIMWADE et al., 2010; KANG et al., 2012). Contudo, uma causa única que promova e mantenha viável tais alterações, não foram descritas e vários fatores já foram implicados como condições para essas alterações

Polimorfismos do DNA, foram estudadas no intuito de se encontrar alguma condição de relação positiva para com a leucemogênese (HIRSCHHORN et al., 2002). Variações das enzimas da via da glutatona (glutathione transferases) e no citocromo P450, mostraram em algumas situações relação para o desenvolvimento de leucemias agudas, com maior risco para as LMA (MORIKAWA; IKEDA, 1996; ZHOU et al., 2013). A via da N-acetil transferase parece se relacionar com o risco de leucemias agudas em algumas ocasiões (SINNETT; KRAJINOVIC; LABUDA, 2000; MAJUMDAR et al., 2008).

Lesões nos mecanismos celulares de reparo de DNA são associadas com risco de desenvolvimento de leucemias agudas, e alterações de genes, hereditárias, dessas vias, são fatores que predisõem a LMA (STILLER; CHESSELLS; FITCHETT, 1994; ROSENBERG, 2003). A anemia de Fanconi é um exemplo dessa condição em que os mecanismos de reparo do DNA estão seriamente comprometidos e alterações permanentes desse genoma podem ocorrer desenvolvendo malignidades, dentre elas leucemias agudas (KORF, 2000; ROSENBERG, 2003).

Exposição à radiação está relacionada com aparecimento de leucemia aguda e essa associação é descrita há muito tempo (PRESTON et al., 1994). Tal evidência foi observada inicialmente em sobreviventes das bombas atômicas do Japão. Indivíduos avaliados mostravam alterações citogenéticas diversas, muitas delas relacionadas ao aparecimento de leucemias agudas, sendo a mais comum a LMA. Pacientes expostos a radiação apresentam esse risco, pois a radiação é capaz de ocasionar danos ao DNA

tanto diretamente como por produção de radicais livres que promovem mutações e deleções (NAKANISHI et al., 1999).

Um dado interessante relacionado à exposição à radiação é que a LLA não apresenta relação importante na incidência em pacientes adultos, mas quando se analisou a exposição em indivíduos com idade inferior a 10 anos que foram expostos a radiação decorrente da bomba atômica do Japão, a relação mostrou-se forte (PRESTON et al., 1994). Outro dado importante que corrobora essa relação é o risco mais elevado para LLA observado em crianças cujas mães foram expostas a radiação no período pré-natal por meio de exames de raios-X (SHU et al., 2002; BARTLEY et al., 2010). Do mesmo modo que pacientes submetidos a radioterapia devido a condições malignas ou benignas apresentam risco maior de aparecimento de leucemia aguda, em especial LMA, após o tratamento (TRAVIS et al., 2000; DONG; HEMMINKI, 2001). Vários estudos também evidenciam que profissionais que estão expostos a radiação, como radiologistas, trabalhadores de usina nuclear, técnicos em radiologia, apresentavam risco mais elevado para leucemias agudas no início do século XX (SMITH; DOLL, 1981).

O tratamento de outras neoplasias com drogas citotóxicas predispõe ao aparecimento de leucemias agudas, principalmente, em pacientes expostos a agentes alquilantes (TRAVIS et al., 2000; DONG; HEMMINKI, 2001). Essas medicações colocam radicais alquil nas bases nitrogenadas que compõem o DNA. Esses radicais, uma vez colocados no DNA, acabam por desestruturá-lo lesando permanentemente e levando às células a apoptose. Pacientes tratados com essa classe de droga estão sujeitos a lesões genéticas, que em algumas ocasiões vão originar o processo de leucemogênese. Geralmente, pacientes que desenvolvem leucemia aguda após exposição a agentes alquilantes, desenvolvem primeiramente uma fase mielodisplásica, em que o dano genético às células precursoras hematológicas já está presente, mas não há a condição de leucemia aguda (SMITH, 2003; GARCIA-MANERO, 2012; WALTER et al., 2012). Nesta fase, há uma condição chamada de hematopoese ineficaz em que as células não conseguem cumprir todas as etapas de diferenciação e acabam por sofrerem apoptose (morte celular programada). Com o avançar do tempo esses defeitos se acentuam e acabam por deixar a célula em estado de completa incapacidade de responder aos estímulos fisiológicos de diferenciação e de proliferação. Nesse momento ocorre a leucemia aguda. A principal forma de leucemia aguda nesta situação é a LMA (GARCIA-MANERO, 2012; WALTER et al., 2012).

Exposição a agentes químicos também se mostram como causadores de leucemia aguda, e dentre eles destacam-se o benzeno. Essa relação com leucemias agudas data de longo tempo, com vários estudos comprovando a evidência (ZHANG; EASTMOND; SMITH, 2002). Estudos sugerem que o risco para o desenvolvimento de leucemias agudas, e a LMA é mais comum, ocorre em períodos de tempo mais próximos à exposição (RINSKY et al., 2002). Intoxicação por benzeno leva a lesão do DNA, com quadros de monossomia do cromossomo 7 e 5 e outras alterações como as relacionadas ao cromossomo 8 (ZHANG et al., 1998).

Além do benzeno, o risco de leucemia aguda em crianças tem sido associado com exposição a outros agentes carcinogênicos, incluindo pesticidas, metais e tabaco

(BUFFLER et al. 2005; LAFIURA et al. 2007). Diversos estudos relataram associação entre leucemia na infância e exposição a pesticidas na gestação, principalmente por exposição ocupacional materna ou devido ao uso doméstico de pesticidas (INFANTE-RIVARD et al., 1999; MA et al., 2002; MENEGAUX, 2006; FERREIRA et al., 2012). Em relação ao tabagismo materno como fator de risco para leucemias agudas em crianças, a literatura mostra resultados conflitantes (SEVERSON et al., 1993; BRONDUM et al., 1999; CHANG et al., 2006; FERREIRA et al., 2012). Ingestão alcoólica, de uma forma geral, não se associa com o risco de leucemias agudas, porém, alguns estudos mostraram que ingestão durante a gestação apresenta associação discreta com o risco de desenvolvimento de leucemia na infância (SEVERSON et al., 1993; CHANG, 2006; MENEGAUX et al., 2007).

Outro fator predisponente para leucemia aguda em crianças foi levantado ao se observar maior risco de LLA em crianças que residiam perto de cabos de alta tensão, expostas a campos eletromagnéticos com níveis acima de 60 Hertz (SAVITZ et al., 1988). Estudos que vieram a seguir não confirmaram tal relação entre leucemias e exposição a campos eletromagnéticos (WARTENBERG, 1998; GREENLAND et al., 2000).

A ocorrência de infecções na gravidez e no início da infância também está relacionada com desenvolvimento de leucemia aguda em crianças, com estudos mostrando risco aumentado associado a pneumonia, varicela, herpes zoster, infecção do trato genital inferior, doença de pele, doenças sexualmente transmissíveis, vírus Epstein-Barr e *Helicobacter pylori* (MAIA; WUNSCH FILHO, 2013)

Em resumo, o que podemos observar é que independente do fator ou condição a ser estudada, as alterações citogenéticas decorrentes é que estarão implicadas no surgimento das leucemias agudas. Esses defeitos ocorrem nas células tronco-hematológicas e vão se manifestar em fases mais precoces ou mais tardias da hematopoese, dependendo da alteração que ocorreu. Não se trata, porém, de um único defeito ou alteração citogenética. O modelo mais aceito propõe que se trata de um processo acumulativo de alterações e, que dessa forma, transforme o material genético das células precursoras hematológicas em um material não funcional. Hoje, admite-se que para que uma célula adquira condição para se tornar uma célula leucêmica, são necessárias pelo menos duas alterações citogenéticas (KELLY; GILLILAND, 2002):

- Alteração genética relacionada a proliferação, que confere uma condição superior às células normais.
- Alteração genética relacionada a fatores que bloqueiam a diferenciação celular (mielóide/linfóide).

Esse modelo consegue uma reprodutibilidade nos modelos animais estudados. Nos humanos, no entanto, outras mudanças são necessárias para que os eventos da gênese leucêmica ocorram e se perpetuem. Para LMA, muitas alterações já foram descritas como responsáveis diretas dos casos leucêmicos (GRIMWADE et al., 2010).

As LLA também se originam em decorrência de alterações genéticas adquiridas, muito relacionadas com a ativação de protooncogenes e mutação de fatores de transcrição responsáveis pela diferenciação linfóide. Tal característica não se afasta do

modelo descrito acima, o que atualmente, com o uso de novas técnicas de laboratório para diagnóstico, observa-se com muita frequência (ARMSTRONG; LOOK, 2005; MOORMAN et al., 2007). Assim sendo, as alterações citogenéticas como translocações entre cromossomos e perdas de material genético, como as monossomias, deleções parciais é que estão fortemente vinculadas ao aparecimento das leucemias agudas. Esse papel importante reflete-se quando observamos uma grande quantidade de alterações descritas na gênese leucêmica e, atualmente, fazendo parte do manejo diagnóstico de sistemas de classificação desses casos, além de fornecer prognóstico para a leucemia aguda, como será descrito mais adiante.

2.2.2. Classificação

As leucemias agudas inicialmente são classificadas em dois grupos: LMA e LLA. Até o início da década de 70, a classificação é baseada puramente em aspectos morfológicos e foi utilizada de maneira solitária. A partir de então, mais precisamente em 1976, foi estipulada a classificação FAB (*French-American-British*) que se baseava em aspectos morfológicos e resultados de reações citoquímicas para classificação de subtipos de leucemias agudas. Surgiram assim 6 subtipos para as LMA (M0 a M7) (Quadro 1) e três subtipos para as LLA (L1 a L3) (BENNETT et al., 1976). Essa classificação foi revisada em 1985, quando outras duas entidades foram incorporadas (BENNETT et al., 1985).

A divisão proposta pela FAB, ainda hoje, é muito utilizada, uma vez que usa a morfologia dos blastos visualizados em microscopia ótica para a classificação, muitas vezes como uma subclassificação. E mesmo com os outros métodos diagnósticos, a caracterização morfológica dos blastos ainda é responsável pela identificação dos tipos leucêmicos (LMA e LLA) em 70% dos casos, mostrando que ainda é um método importante para o diagnóstico dessas doenças.

Quadro 1. Classificação FAB para LMA.

Subtipo FAB		Características morfológicas e citoquímicas
LMA – M0	LMA sem maturação	Blastos grandes agranulares, indiferenciados, com positividade de 3% para peroxidase e <i>sudan black</i> .
LMA – M1	LMA minimamente diferenciada	Blastos agranulares e granulares, que representam 90% das células não-eritróides, bastões de Auer presentes em 50% dos casos.
LMA – M2	LMA com maturação	Blastos representam 30 a 89% das células não eritróides, células monocíticas abaixo de 20%, presença de bastonetes de Auer em 70% dos casos.
LMA – M3	LMA promielocítica	30% de blastos, mais de 20% de promielócitos hipergranulares entre as células não-eritróides, peroxidase e <i>sudan black</i> fortemente positivos. Bastões de Auer presentes em todos os casos.
LMA – M4	LMA mielo-monocítica	30% de blastos, com componente mielóide (mieloblastos e promielócitos) > 20% das células não-eritróides. Componente monocítico >20% e < 80%.

Continuação do Quadro 1

LMA – M5	LMA monocítica	30% de blastos, com componente monocítico >80% das células não-eritróides. LMA–M5a: >80% monoblastos, LMA–M5b: <80%. Peroxidase normalmente negativa, esterase inespecífica positiva.
LMA- M6	LMA eritrocítica ou eritroblástica	30% de blastos mielóides de células não eritróides e células eritróides > 50%. Reação tipo PAS pode ser positiva em coroa.
LMA – M7	LMA megarioblástica	30% de blastos, das células nucleares são blastos tipo megacarioblastos. Mieloperoxidase e <i>sudan black</i> negativos. PAS positivo.

Fonte: BENNETT et al. (1985)

Quadro 2. Classificação FAB para LLA.

Subtipos	Características morfológicas
LLA – L1	Linfoblastos pequenos, com núcleos arredondados e pouco citoplasma.
LLA – L2	Linfoblastos com maior variação de tamanho e núcleos mais irregulares que o subtipo L1.
LLA – L3	Linfoblastos grandes e com cromatina mais fina e citoplasma basofílico e com vacuolização.

Fonte: BENNETT et al. (1985)

Novas técnicas de diagnóstico foram incorporadas, com grande destaque para o uso de imunofenotipagem, e os estudos de cariótipo tumorais para as neoplasias hematológicas. As técnicas de imunofenotipagem e histoquímica são realizadas por meio de uso de anticorpos monoclonais que se ligam a receptores celulares de superfície, para identificar e caracterizar blastos leucêmicos e poder classificá-los mediante a expressão desses receptores de superfície. Dessa maneira, a classificação dos subtipos leucêmicos dá-se de forma mais elaborada e específica, ajudando muitas vezes na elucidação diagnóstica dos casos confusos, em que só a morfologia não foi capaz de resolver (MARTINS; FALCÃO, 2000; SILVEIRA; ARRAES, 2012).

O advento dessas duas técnicas permitiu também a classificação mais apurada dos subtipos de LLA e LMA. Nos casos de LLA além do subtipo morfológico (L1, L2, L3) permitiu-se a classificação da origem clonal dos linfócitos. Logo, a classificação de LLA, passa obrigatoriamente pela sua origem: LLA-B, quando marcadores apontam para a origem clonal de linfócito B, e a LLA-T, quando a origem surge da linhagem T e também para os casos de leucemia de origem de células NK. Nos casos de LMA, os achados morfológicos que sugeriam a provável origem celular, com advento da imunofenotipagem encontram respaldo necessário para a correta identificação. Além

disso, o estágio maturativo do blasto também pode ser identificado contribuindo para o prognóstico e tratamento. Isso ocorre quando há identificação de marcadores identificados nas células leucêmicas. Por exemplo, a expressão do marcador CD34, que ocorre normalmente em células tronco-hematológicas, em células leucêmicas, indica prognóstico desfavorável no curso da doença (MARTINS; FALCÃO, 2000; EMERENCIANO et al., 2004; SILVEIRA; ARRAES, 2012).

Devido à etiologia das leucemias agudas estar relacionada com alterações citogenéticas adquiridas, o estudo de cariótipo, possibilita a identificação dessas alterações. Apesar de o seu papel ser mais prognóstico do que diagnóstico, algumas alterações citogenéticas acontecem com maior frequência, e em casos específicos de leucemias agudas se mostram como patognomônicas, portanto, podem ser utilizados como diagnóstico, inclusive fazendo parte de classificações atualizadas em determinados subtipos de leucemias (PELLOSO et al., 2003; MOORMAN et al., 2007; WELCH et al., 2012).

Com as novas técnicas de identificação dos subtipos de leucemias, surge a classificação da Organização Mundial da Saúde (OMS) (2001, 2008), que classifica as leucemias agudas utilizando os critérios morfológicos, imunofenotípicos e citogenéticos. Posteriormente, a técnica de PCR (*Polimerase Chain Reaction*), para identificação de alterações genéticas no nível molecular, levando a possibilidade de se identificar os defeitos genéticos a um outro patamar. Assim, com técnica, as alterações moleculares também foram incorporadas (ZERBINI et al., 2011). No Quadro 2 é apresentada a classificação atual da OMS para as Leucemias agudas.

Quadro 3. Classificação da OMS para leucemias agudas.

1.	LMA com alterações citogenéticas recorrentes <ul style="list-style-type: none"> • LMA com t(8,21) (q22;q22); (LMA1/ETO) • Leucemia promielocítica aguda com t(15,17),(q22 ;q12); PML/RAR-α • LMA com inv(16) (p13q22) ou t(16,16) (p13;q22); (CBFb/MYH11) • LMA com t(9;11) (p22;q23); MLLT3 – MLL • LMA com t(6,9)(p23;q34); DEK-NUP214 • LMA com inv(3)(q21q26.2) ou t(3;3) (q21;q26.2); RPN – EV1 • LMA megacarioblástica t(1,22)(p13;q13); RBM15 – MKL1
2.	LMA relacionada a terapêutica
3.	LMA relacionada ao tratamento de neoplasias mielóides
4.	LMA, sem outra classificação específica <ul style="list-style-type: none"> • Leucemia mielóide aguda minimamente diferenciada • Leucemia mielóide aguda sem maturação • Leucemia mielóide aguda com maturação • Leucemia mielomonocítica aguda • Leucemia monoblástica/monocítica aguda • Leucemia eritróide aguda <ul style="list-style-type: none"> ➢ Leucemia eritróide pura ➢ Leucemia eritróide/mielóide • Leucemia megacarioblástica aguda • Leucemia basofílica aguda • Panmielose aguda com mielofibrose
5.	Sarcoma mielóide

Continuação do Quadro 3

6.	Proliferação mielóide relacionada com a Síndrome de Down <ul style="list-style-type: none">• Mieloepose anormal transitória• Leucemias mielóide associada a Síndrome de Down
7.	Neoplasia blástica plasmacitóide de células dendríticas
8.	Leucemias agudas de linhagens ambíguas: <ul style="list-style-type: none">• Leucemia aguda não diferenciada• Leucemia aguda de fenótipo misto com t(9,22)(q34;q11.2); BCR-ABL1• Leucemia aguda de fenótipo misto com t(v;11q23); rearranjo MLL• Leucemia aguda de fenótipo misto, mielóide-B, NOS• Leucemia aguda de fenótipo misto, mielóide-T, NOS
9.	Leucemia/linfoma linfoblástico B <ul style="list-style-type: none">• Leucemia/linfoma linfoblástico B, NOS• Leucemia/linfoma linfoblástico B, com anormalidades genéticas recorrentes<ul style="list-style-type: none">➢ Leucemia/linfoma linfoblástico B, com t(9,22) (q34,q11.2); BCR-ABL 1➢ Leucemia/linfoma linfoblástico B, com t(v;11q23); rearranjo MLL➢ Leucemia/linfoma linfoblástico B, com t(12;21) TEL-AML 1 (ETV6 – RUNX1)➢ Leucemia/linfoma linfoblástico B, com hiperdiploidia➢ Leucemia/linfoma linfoblástico B, com hipodiploidia➢ Leucemia/linfoma linfoblástico B, com t(5;14)(q31;q32); IL3-IGH➢ Leucemia/linfoma linfoblástico B, com t(1,19)(q23,p13.3); TCF-PBX1
10.	Leucemia/linfoma linfoblástico T

Fonte: HOFFMAN et al. (2013)

2.2.3. Diagnóstico

O diagnóstico de leucemias agudas é baseado em critérios morfológicos, imunofenotípicos e citogenéticos. O critério fundamental é a presença de 20% ou mais blastos na avaliação semiológica do sangue periférico e/ou no aspirado de medula óssea. Tal valor surgiu com o advento da classificação da OMS, que estipulou como condição de leucemia aguda a presença dessa quantidade de blastos (ZERBINI et al., 2011). Antes dessa classificação, o critério era a presença de 30% de blastos na medula óssea ou no sangue periférico (BENNETT et al., 1985). E essa avaliação morfológica é essencial para que o uso da imunofenotipagem e estudo citogenético sejam feitos de maneira mais efetiva possível, pois a morfologia direciona o diagnóstico definitivo (DA SILVA et al., 2006). Blastos mielóides costumam se apresentar como células maiores e núcleos mais irregulares e grandes. Nucléolos estão presentes, e muitas vezes são numerosos. O citoplasma é visível na maioria das vezes e os bastões de Auer podem ser visualizados. Esse achado é patognomônico de LMA. Nos casos de LLA, as células leucêmicas se apresentam na maioria das vezes como pequenas e com pouco citoplasma. Seus núcleos são mais regulares e não apresentam bastões de Auer. Nucléolos podem aparecer, mas não se mostram tão numerosos.

Uma vez feito o diagnóstico de leucemia aguda, classifica-se o subtipo, LLA ou LMA. Isso pode ser feito inicialmente com a morfologia associado com a imunofenotipagem (DÖHNER et al., 2010; SILVEIRA; ARRAES, 2012). Os estudos de cariótipo que também são realizados, vão conferir, principalmente, prognóstico ao

caso (SLOVAK et al., 2000). Essa classificação dos subtipos, associado aos estudos de cariótipo são essenciais para o tratamento, que sempre serão baseados em protocolos de quimioterapia e outras modalidades como transplante de medula óssea alogênico (MARTINS; FALCÃO, 2000; SLOVAK et al., 2000; PELLOSO et al., 2003; MOORMAN et al., 2007).

O quadro clínico das leucemias agudas está baseado em um “tripé” que consiste justamente na interferência da hematopoese normal e a produção dos elementos celulares sanguíneos: leucócitos, eritrócitos (hemácias) e plaquetas. Como não há produção adequada desses elementos, consequência direta da infiltração medular por células leucêmicas, incapazes de responder a estímulos fisiológicos, as alterações clínicas giram em torno de: infecção, sangramentos e síndrome anêmica. O envolvimento de órgãos extra medulares também estão presentes, como envolvimento do baço, fígado e linfonodos, principalmente nos casos de LLA (CREUTZIG et al., 1990). Dores ósseas estão relacionadas ao aumento do clone leucêmico intramedular e consequente aumento da pressão intraóssea. Envolvimento do sistema nervoso central ocorre, principalmente, nos casos de LLA, e estima-se que 14% o fazem já ao diagnóstico (ZAGO; FALCÃO; PASQUINI, 2013).

Tumores leucêmicos, também chamados de cloromas ou sarcomas granulocíticos, são tumorações extra medulares que podem aparecer em qualquer parte do organismo. Estão relacionados tanto com LLA (raro) quanto com LMA. Alguns casos específicos de LMA apresentam maior disposição para esse evento, particularmente as LMA que apresentam componente monocítico, ou subtipo com t(8,21) (LMA com maturação) (SÉBAHOUN, 2006).

Os estudos citogenéticos possuem importância principalmente, prognóstica, porém, a identificação de determinadas alterações citogenéticas podem determinar subtipos de leucemias, uma vez que algumas alterações são específicas de alguns subtipos de leucemia aguda. Na classificação da OMS, que utiliza critérios morfológicos, imunofenotípicos e de biologia molecular, estão descritas LMA e LLA com alterações citogenéticas recorrentes (CAMPO et al., 2011). Exemplificando, temos a t(15,17) que é pertinente a LMA subtipo M3 ou leucemia promielocítica aguda. Essa translocação está relacionada apenas aos subtipos descritos, por tanto, estudos de cariótipos que identifiquem essa alteração estarão identificando o tipo de leucemia em questão (ZERBINI et al., 2011).

As técnicas de biologia molecular permitem a identificação de rearranjos genéticos e que não necessariamente são identificados pelos estudos de cariótipo. Essas técnicas ganharam importância grande em se determinar prognóstico, e também de mostrar alterações genéticas que se relacionam a subtipos específicos. Por identificarem os rearranjos genéticos no nível molecular, a identificação pode ser demonstrada mesmo em casos de leucemia com cariótipo normal (ZERBINI et al., 2011; DING et al., 2012).

O advento de todas essas técnicas com finalidade de se diagnosticar os casos de leucemia aguda trouxe à luz a heterogeneidade desse grupo de doenças, assim como novas perspectivas de tratamento. Identificação no nível molecular de defeitos e alterações que promovem a gênese das leucemias mostra caminhos para o desenvolvimento de estratégias para tratamentos mais específicos e que possam

melhorar a evolução desses pacientes (KOTTARIDIS et al., 2001; LEITE et al., 2007; KAROL et al., 2015).

2.2.4. Fatores prognóstico

Determinar fatores prognóstico para leucemias agudas sempre esteve entre os objetivos principais para determinar a melhor conduta a ser empregada (LAKS et al., 2003; DESCHLER; LÜBBERT, 2006). Classicamente, fatores como idade, leucometria inicial, status performance dos pacientes, comprometimento de outros órgãos, já foram atrelados para tentar determinar o prognóstico dos casos de leucemia aguda (LEITE et al., 2007; DÖHNER et al., 2010).

Inicialmente, a idade é um dos fatores mais relacionados com o prognóstico dos casos de leucemia aguda. Sabidamente, pacientes com idade mais avançada apresentam maiores taxas de mortalidade e sobrevida menor do que os pacientes de menor idade. Em crianças recém-nascidas até o 1º ano, ao contrário do que acontece em faixas etárias acima dos 2 anos, há um aumento dos casos de LMA e que possuem prognóstico ruim, porém, alguns estudos não demonstram tal afirmação (LEITE et al., 2007; DÖHNER et al., 2010; THEIN et al., 2013; KAROL et al., 2015). A LLA na faixa de etária de 2 a 10 anos apresenta um bom prognóstico com altas taxas de remissão e cura (PUI; EVANS, 2006). Os casos de LMA em adultos jovens e adolescentes apresentam pior prognóstico (KOTTARIDIS et al., 2001).

Leucometrias elevadas também estão relacionadas com pior prognóstico. Pacientes que se apresentam com essa característica laboratorial são mais propensos a complicações e piora do quadro clínico. Estudos utilizam muitas vezes a leucometria como condição para se determinar grupos de maior risco e relacionar com pior resposta ao tratamento (THOMAS, 2004; PUI; EVANS, 2006; DÖHNER et al., 2010).

Comprometimento de outros sítios também foi relacionado com prognóstico ruim. Infiltração do sistema nervoso central está relacionada com prognóstico adverso, e tratamento intensivo é indicado. Nos casos de LLA, a profilaxia de infiltração do sistema nervoso central é mandatória (THOMAS, 2004; PUI; EVANS, 2006).

Status de performance baixo ao diagnóstico é também considerado ruim, provavelmente, em decorrência do fato que pacientes neste estado não conseguem suportar o tratamento quimioterápico proposto, o que está relacionado com menor exposição da doença ao tratamento, impactando negativamente na sobrevida (PUI; EVANS, 2006; LÖWENBERG et al., 2009; THEIN et al., 2013).

Com o advento das técnicas de imunofenotipagem para o diagnóstico de leucemias agudas, a identificação dos subtipos de leucemia determina os quadros mais agressivos. Identificação de LMA promielocítica (LMA-M3) ou com CBF (*Core-binding factor*) positivo indica melhor prognóstico. O mesmo para os quadros de LLA: identificação de LLA-B ou LLA-T. Outro papel fundamental que a imunofenotipagem tem hoje é na determinação de doença residual mínima. A técnica de imunofenotipagem é capaz de identificar pequenas populações com doença não detectável ao simples exame histológico após tratamento quimioterápico. Tal fato é encarado hoje como

preditor de evolução do paciente. Esse procedimento já está bem fundamentado nos casos de LLA e também com resultados promissores para os casos de LMA (PUI; EVANS, 2006; KAROL et al., 2015).

Atualmente, os estudos de cariótipo e biologia molecular foram incorporados na análise de casos de leucemias agudas e alcançaram importância que, além de contribuir para atual classificação da OMS, são maiores preditores de prognóstico nos casos de leucemia aguda. Alterações citogenéticas estão relacionadas com o aparecimento de leucemias agudas e suas evoluções. Através da identificação dessas alterações, estratégias de tratamento podem ser determinadas para que se possa atingir o melhor resultado. Estudos já foram realizados e demonstraram a sua importância como variáveis isoladas de prognóstico (KOTTARIDIS et al., 2001; MARCUCCI, 2005; MOORMAN et al., 2007; GRIMWADE et al., 2010).

Uma classificação feita pela *Leukemia Net* mostra o grau de importância das alterações genéticas nos casos de LMA e traçar a evolução dos casos (Quadro 4).

Quadro 4. Classificação de risco para LMA baseada em alterações citogenéticas.

Risco	Citogenética	Frequência	Remissão completa	Mutação Molecular
Favorável	inv(16); t(8,21); t(15,17); Outras alterações citogenéticas adicionais às citadas acima não altera o status de risco.	5-10% 5-10% 5-10%	90%, 90% 80-90%	Cariótipo normal, com mutação isolada do NPM1
Intermediário	Normal, trissomia do 8, t(9,11) Outras mutações não listadas nas outras categorias de risco e mutações moleculares.	40-50% 10%	70-80% 60%	c-KIT em pacientes com t(8,21) ou inv(16)
Adverso	Citogenética complexa (>3 anormalidades). Anormalidades do 11q23; t(6,9); t(3,3); t(9,22).	20 – 30% 10 – 20%	50% 60%	Citogenética normal e mutação isolada do FLT3

Fonte: <http://www.laleukemianet.org/>

O quadro acima mostra a importância que as alterações citogenéticas desempenham nos casos de LMA. O quadro descreve as alterações que mais comumente são encontradas em estudo de cariótipo de medula óssea assim como os resultados de análise no nível molecular de alterações citogenéticas e que não são encontradas nos estudos de cariótipo convencionais. Desse modo, os estudos específicos

de determinadas alterações citogenéticas no nível molecular, mesmo em vigência de cariótipos normais, podem determinar o prognóstico do quadro da LMA em questão através da identificação dessas alterações adversas.

Nos casos de LLA, essas alterações também são importantes e impactam nas escolhas de estratégias de tratamento. Diferenças entre casos de LLA em crianças e adultos são evidentes, com curso mais reservado para os pacientes adultos. Isso se deve basicamente, às alterações encontradas nos dois grupos etários. Enquanto no grupo infantil predominam alterações de bom prognóstico, como hiperdiploidia, t(12,21), que se relacionam com boa resposta aos tratamentos propostos, nos adultos se observa maior incidência de alterações de prognóstico ruim como t(9,22), t(1,19) e t(4,11). Nos casos de LLA ou LMA em que se apresentam com alteração citogenética t(9,22) ou cromossomo Filadélfia, a associação de drogas (p.ex.: mesilato de imatinibe) que promovem inibição da tirosino-quinase o ciclo celular é hoje, de vital importância nos esquemas de tratamento quimioterápico para esses casos e, promoveu uma melhora importante da sobrevida desses pacientes. Ainda assim, leucemias agudas com essas alterações citogenéticas descritas anteriormente necessitam frequentemente, de outras estratégias e muitas vezes com indicação para transplante alogênico de medula óssea (PUI; EVANS, 2006; MOORMAN et al., 2007; DÖHNER et al., 2010).

Tanto na criança quanto no adolescente com quadro de LMA, verifica-se que há presença de mutações de prognóstico ruim, já descrito anteriormente, como a mutação do gene FLT3 e monossomias do cromossomo 17, 5 e 7, que conferem prognóstico pior. A sobrevida em 10 anos desse grupo de pacientes é de aproximadamente 30% (KOTTARIDIS et al., 2001; DAVER et al., 2013).

2.2.5. Tratamento de leucemias agudas

Os tratamentos das leucemias agudas utilizam esquemas de quimioterapia com agentes citotóxicos que promovem a apoptose celular das células leucêmicas. Tais drogas possuem mecanismos de ação diferentes podendo agir de várias formas nas células, porém com a finalidade de lesionar o DNA, ou diretamente ou por ação indireta, através de lesão de proteínas, do sistema de replicação ou ação em RNA.

Nos casos de LLA, os protocolos seguidos utilizam corticoides, ciclofosfamida, metotrexate, asparaginase, doxorubicina e citarabina. São protocolos mais complexos e mais demorados, tendo boa aceitação e boa resposta (LAKS et al., 2003; CAZÉ; BUENO; SANTOS, 2010).

Nos casos de LMA, o tratamento se baseia na utilização de citarabina e drogas da classe dos antracíclicos, tendo resposta satisfatória. Há algumas variações no tratamento com outras drogas, mas não há consenso de superioridade em esquemas de quimioterapia (DÖHNER et al., 2010; BURNETT; WETZLER; LÖWENBERG, 2011). Exceção feita para os casos de leucemia promielocítica aguda (LPA) em que esquemas com uso de ácido trans-retinóico, quimioterápicos da classe de antracíclicos ou trióxido de arsênico (este último principalmente, nos casos de recaída), são utilizados e com excelentes respostas (JÁCOMO et al., 2007; JÁCOMO; FIGUEIREDO-PONTES; REGO, 2008; REGO et al., 2013)

Todos os esquemas de quimioterapia para leucemias agudas são constituídos de fases ou etapas que definem os momentos em que o tratamento se encontra. Nem todos os casos de leucemia aguda percorrem todas as fases de tratamento, uma vez que LMA e LLA possuem protocolos diferentes com estratégias diferentes.

O transplante de medula óssea alogênico é um procedimento que é utilizado nos casos de mau prognóstico com intuito de se evitar recaída de doença. É o único procedimento capaz de levar a cura do paciente, no entanto, nem todos os pacientes são direcionados ao procedimento e possui uma taxa alta de morbidade e mortalidade (GOLDSTONE et al., 2008; LAMEGO et al., 2010). O procedimento consiste, basicamente, em provocar uma aplasia medular permanente no receptor através de altas doses de quimioterapia, levando a um quadro de aplasia severa. A partir desse momento, o paciente está apto a receber a “nova medula óssea” que iniciará o repovoamento do interior do tecido ósseo e novamente a hematopoese se restabelecerá. Essa “nova medula óssea” será responsável por bloquear o clone maligno de leucemia residual, impedindo sua proliferação e reativação (COPELAN, 2006).

2.2.6. Epidemiologia das leucemias agudas

2.2.6.1. Incidência e mortalidade

Nos Estados Unidos da América (EUA), a incidência de LMA no período de 2000 a 2011 variou de 3,44 a 4,01 novos casos para cada 100.000 habitantes, com aumento progressivo acompanhando a idade (Figura 1). A LMA é a leucemia aguda mais comum do adulto, e com incidência mais alta em crianças no período perinatal (DESCHLER; LÜBBERT, 2006). A LLA é mais comum na criança no período de 2 a 10 anos (com pico de incidência em torno dos 5 anos), voltando a aumentar a partir da 4ª década de vida.

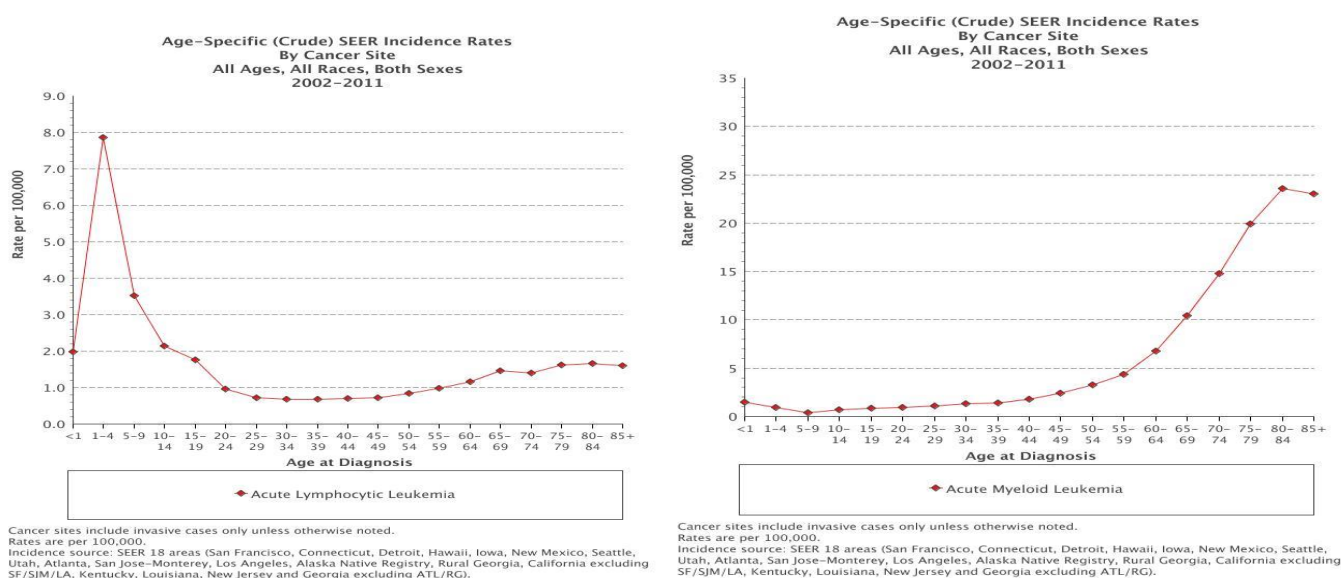


Figura 1. Incidência de LLA (esquerda) e LMA (direita) nos EUA em função da idade, 2002-2011 (Fonte: <http://seer.cancer.gov/faststats/selections.php?#Output>)

Østgård et al. (2013) publicaram um estudo relatando taxas de incidência de leucemia aguda na Dinamarca de 6,2/100.000 pessoas-ano para homens e 4,2/100.000 pessoas-ano para mulheres, e na Suécia de 6,5/100.000 habitantes.

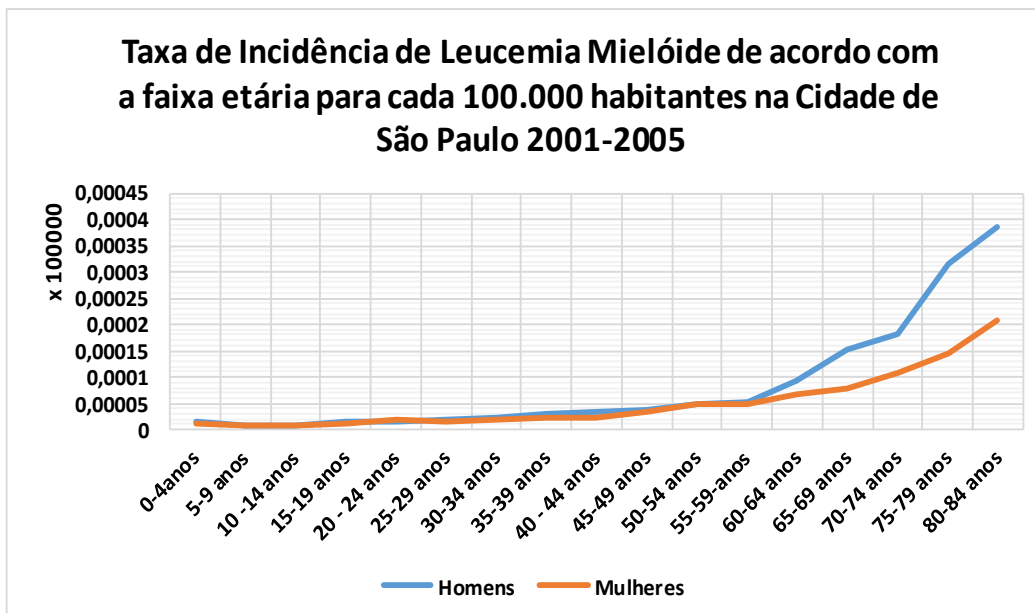
No Brasil, as estimativas de incidência para leucemia aguda não são específicas de LMA e LLA, uma vez que os levantamentos estatísticos fornecem dados englobando todos os tipos de leucemias, ou fazendo referência aos subtipos mielóide e linfóide, não havendo diferença entre crônicas e agudas. Dados do Instituto Nacional do Câncer (INCA) estimaram que em 2014 haveria cerca de 9.000 novos casos de leucemias (sem classificação de grupo) e que esse grupo de neoplasias seria responsável por 1,7% das neoplasias em homens e 1,8% em mulheres. Estimou-se ainda, uma taxa de incidência de 5,2 e 4,24 novos casos para cada 100.000 homens e mulheres, respectivamente. O quadro abaixo mostra as taxas de incidência por região geográfica do Brasil. Os registros de câncer de base populacional também são uma importante fonte de dados sobre o perfil de incidência de neoplasias no Brasil. Neles há divisão de dois grupos de leucemias: leucemias linfóides e leucemias mielóides. Não há menção sobre subtipos agudos e crônicos, mas constata-se a mesma tendência de incidência em faixas etárias mais elevadas com uma incidência mais marcante em pacientes masculinos do que femininos.

Quadro 5. Taxas de incidência ajustadas para leucemias mielóide (LM) e linfóide (LL), segundo sexo, para cada 100.000 habitantes, em algumas capitais brasileiras.

Capitais	Homens		Mulheres	
	LM	LL	LM	LL
Manaus (2002-2006)	2,21	2,70	2,36	2,64
Fortaleza (2002-2006)	2,86	2,36	1,09	1,35
Cuiabá (2003-2007)	2,01	3,34	1,43	3,08
Belo Horizonte (2004-2008)	3,42	2,61	3,23	2,25

Fonte: <http://www2.inca.gov.br/>

Os registros de câncer de base populacional também são uma importante fonte de dados sobre o perfil de incidência de acordo com a faixa etária. Os gráficos da Figura 2 mostram as taxas de incidência de leucemias linfóides e mielóides, segundo o sexo e estratificadas por idade na cidade de São Paulo.



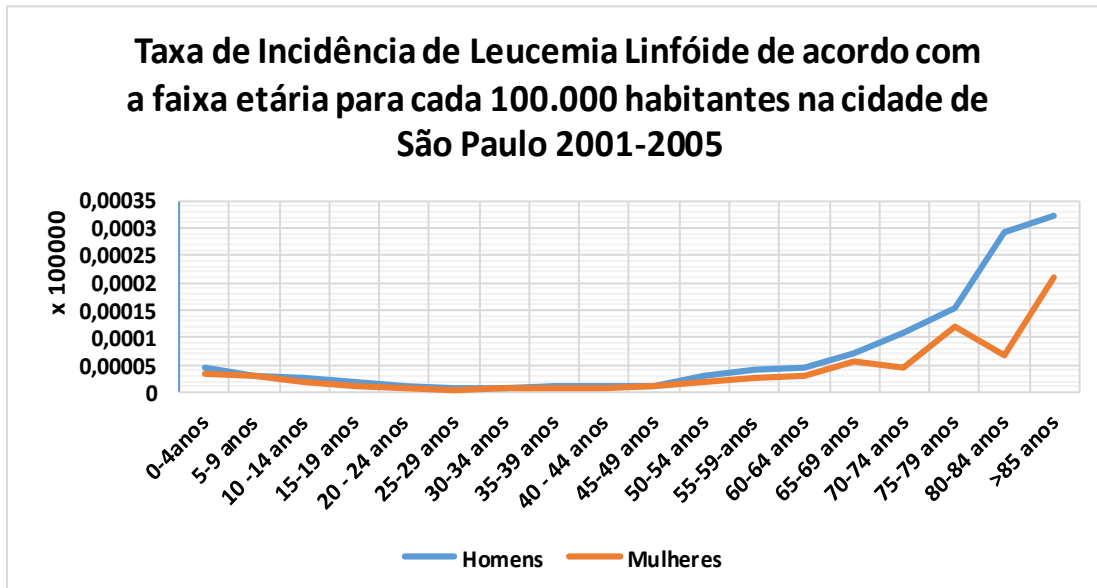
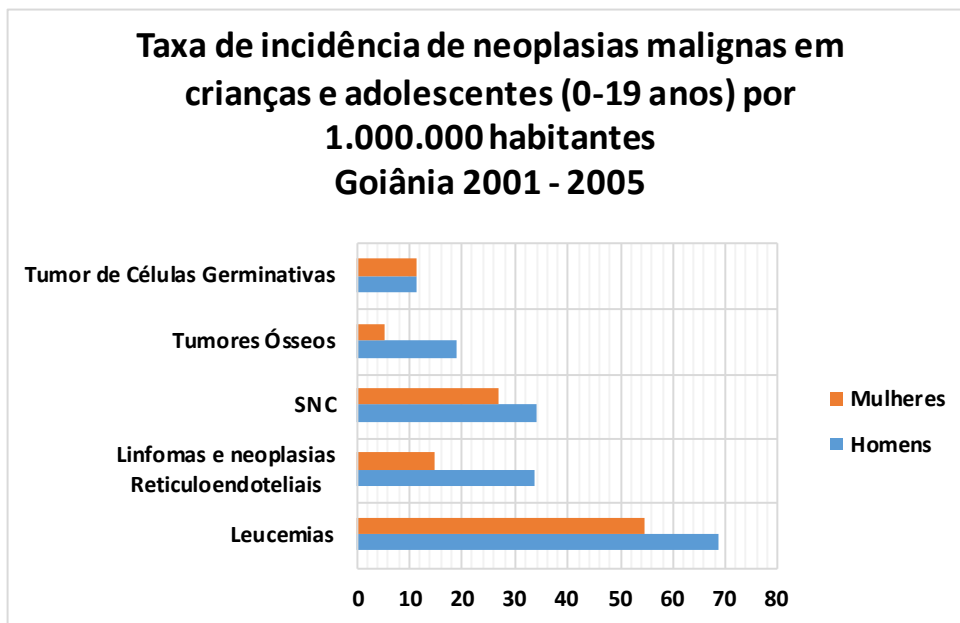


Figura 2. Taxas de incidência de leucemia em São Paulo, 2001-2005 (Fonte: <http://www.inca.gov.br/cancernobrasil/2010>).

Os gráficos mostram que com o aumento da idade, há aumento da incidência de casos de leucemias, tanto linfóides quanto mielóides. A exceção fica por conta dos casos de LLA, cuja incidência ocorre em indivíduos mais jovens, principalmente crianças. Os registros de base populacional de São Paulo e Goiânia, que se referem apenas a incidência de câncer em populações com faixa etária abaixo dos 20 anos, mostram essa maior incidência em população jovem (Figura 3).



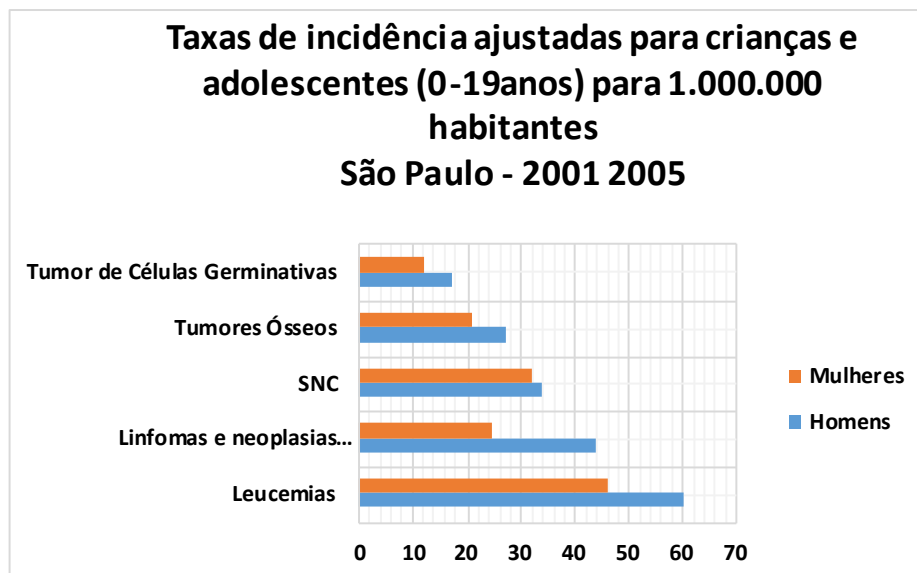


Figura 3. Taxas de incidência de neoplasias em crianças e adolescentes em São Paulo e Goiânia, 2001-2005 (Fonte: <http://www.inca.gov.br/cancernobrasil/2010/docs.>).

A incidência de LLA tende a diminuir com o avançar da idade, mas ainda se mantém como a mais comum. Dados sobre a LMA na cidade de São Paulo e Goiânia indicam que sua taxa de incidência tende a aumentar, ainda que discretamente, com a idade acima dos 10 anos (Figura 4).

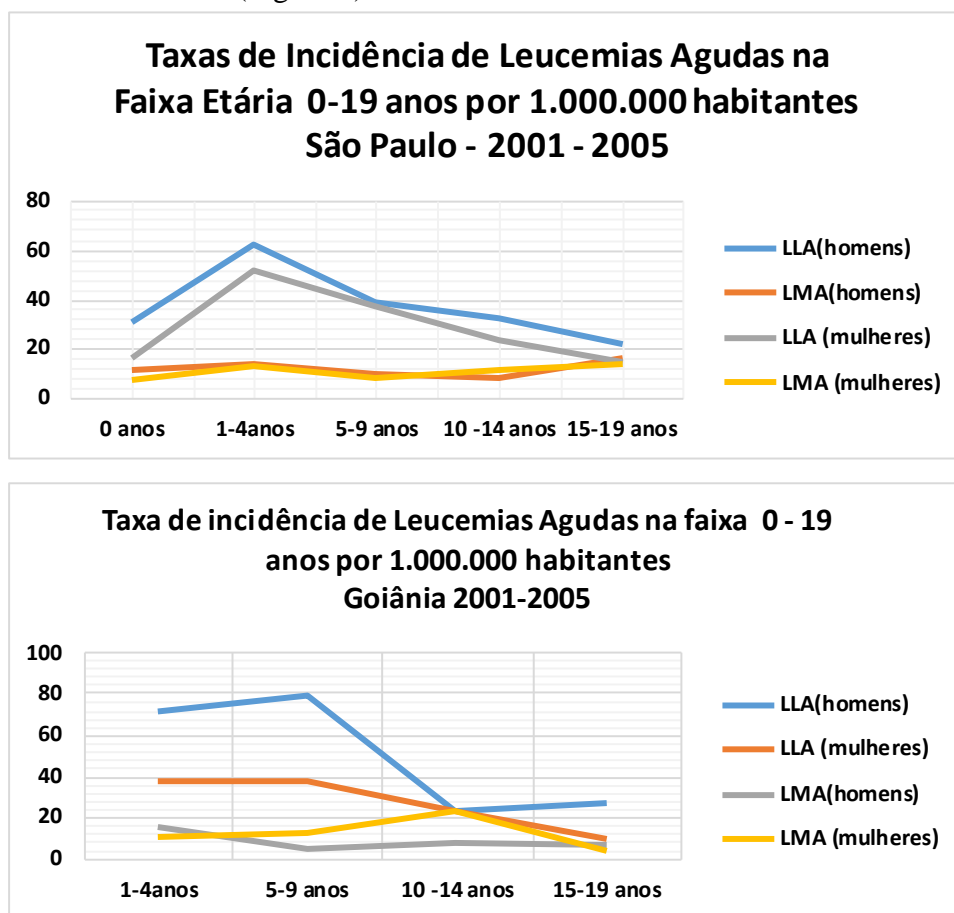


Figura 4. Taxas de incidência de leucemia aguda na faixa etária de 0-19 anos em São Paulo e Goiânia, 2001-2005 (Fonte: <http://www.inca.gov.br/cancernobrasil/2010/docs.>)

Ainda no Brasil, uma estimativa feita pelo Ministério da Saúde sobre a taxa de mortalidade por leucemias em cada estado da Federação no período de 2005 a 2011, não revela os subgrupos de leucemias, contudo mostra taxas de mortalidade mais elevadas nas populações com idade mais avançada (<http://www.inca.gov.br/estimativa>).

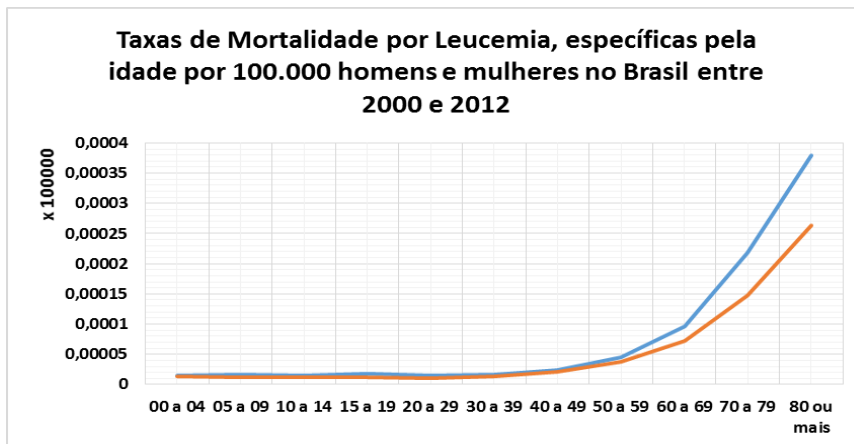


Figura 5. Taxas de mortalidade por leucemia no Brasil, 2000-2012 (Fonte: <http://www.inca.gov.br/cancernobrasil/2012>)

Esse comportamento é observado também em outros países, em que as taxas de mortalidade de leucemias, independente do subtipo da classificação, são mais elevadas em faixas etárias mais avançadas (HOFFMAN et al., 2013; ZAGO; FALCÃO; PASQUINI, 2013). O gráfico da Figura 6 mostra as taxas de mortalidade de leucemias nos EUA e observa-se a mesma tendência.

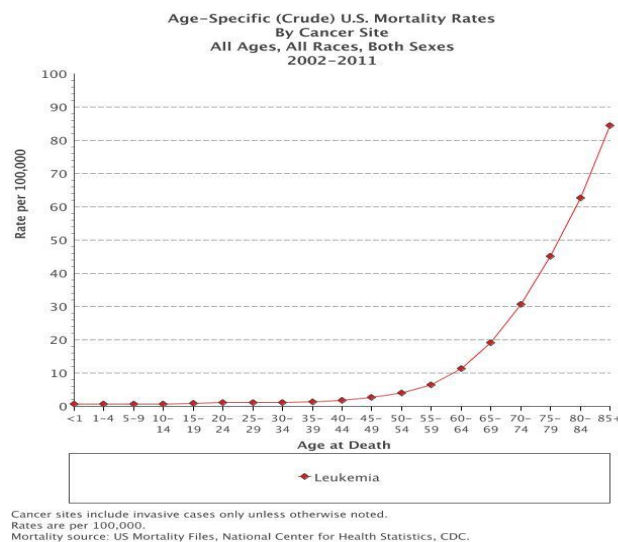


Figura 6. Taxas de mortalidade por leucemia nos EUA em função da idade, 2002-2011 (Fonte: <http://seer.cancer.gov/faststats/selections.php>).

2.2.6.2. Sobrevida

A sobrevida das leucemias agudas relaciona-se intimamente com o subtipo, as alterações genéticas presentes, e outros fatores como idade, leucometria, condições predisponentes, e comorbidades.

O estudo CONCORD (*Global Surveillance of Cancer Survival 1995-2009*) relata a sobrevida populacional de leucemia aguda em 5 anos em várias regiões do mundo: a menor sobrevida global foi observada em países da Ásia oriental, variando entre 18 e 23% e, no Brasil a sobrevida em adultos variou entre 20,3% e 34,3% (ALLEMANI et al., 2015). A sobrevida relativa de crianças brasileiras com LLA foi maior, variando entre 65,8% e 71,9% (ALLEMANI et al., 2015) (Quadro 7). O estudo europeu de sobrevida populacional EURO CARE (*Study on Survival and Care of Cancer Patients*), no período 1997-2008, mostrou sobrevida relativa de 5 anos em pacientes com LMA com idade acima de 14 anos de 12,6% para aqueles diagnosticados em 1997-1999 e 14,8% para os diagnosticados em 2006-2008 (SANT et al., 2014). Redaniel et al. (2010), em um estudo de sobrevida populacional de leucemia aguda em crianças, compararam a sobrevida de indivíduos filipinos residentes nas Filipinas com a de indivíduos asiático-americanos e caucasianos dos EUA, demonstrando diferença considerável na sobrevida entre esses grupos, com resultados menos favoráveis entre os filipinos, sugerindo um pior acesso aos serviços de saúde na região. Esses estudos mostram sobrevidas curtas em praticamente todas as análises, apesar dos aumentos de sobrevida ao longo dos anos.

Para LMA, os protocolos utilizados hoje, basicamente utilizando citarabina e drogas da classe das antraciclinas, conseguem promover a remissão completa em cerca de 80% dos casos, contudo a sobrevida em adultos em 5 anos fica em torno de 40%, podendo ser menor dependendo do grupo, sendo que faixas etárias mais avançadas apresentam sobrevidas menores (FERRARA; PALMIERI; LEONI, 2008; DÖHNER et al., 2010; ZAGO; FALCÃO; PASQUINI, 2013). No Brasil, alguns estudos mostraram resultados de sobrevida diferentes do apresentado acima (Quadro 8). Em estudo de sobrevida hospitalar de pacientes adultos com LMA no Vale do Paraíba, São Paulo, diagnosticados entre 2000 e 2010, a sobrevida em 5 anos foi apenas 11,7% (CALLERA et al., 2012). No entanto, um estudo no Rio Grande do Sul mostrou sobrevida hospitalar em 56 meses (4,7 anos) de 37% para pacientes não pediátricos com LMA (BITTENCOURT et al., 2008). Outros estudos brasileiros relataram sobrevida hospitalar para LMA de 26% e 40% (REGO et al., 2003; SOUTO FILHO et al., 2011), e de 31% e 34% em pacientes jovens (VIANA et al., 2003; ZANICHELLI et al., 2006), sendo a idade, a leucometria ao diagnóstico e o subtipo morfológico fatores importantes na sobrevida (REGO et al., 2003; SOUTO-FILHO et al., 2011). Mais recentemente, estudo realizado no Paraná com pacientes de LMA diagnosticados entre 2006 e 2009 não mostrou impacto significativo da idade na sobrevida, no entanto, leucometria ao diagnóstico maior que 30.000 células/mm³ e presença de alterações citogenéticas de prognóstico intermediário-ruim mostraram impacto negativo na sobrevida (PADILHA et al., 2015) (Quadro 8).

As LMA que expressam fator central de ligação (CBF), que incluem as que possuem translocações entre os cromossomos 8 e 21 (t(8,21)) e anormalidades do cromossomo 16 (inv(16)), são consideradas leucemias de bom prognóstico por serem muito sensíveis a tratamento quimioterápico proposto. A sobrevida desses casos pode chegar a 60% em 5 anos, apesar de diferenças observadas na sobrevida global, com melhor evolução para os casos de LMA com inv(16) (MARCUCCI et al., 2005). Um estudo Norte Americano de sobrevida populacional também sugere que pacientes com LMA que possuem a t(8,21) apresentam sobrevida menor que os pacientes com inv(16) (BRUNNER et al., 2014) (Quadro 7).

A LPA, que apresenta a translocação entre os cromossomos 15 e 17 (t(15,17)), atualmente é um subtipo de LMA de boa evolução, potencialmente curável, com taxas de remissão elevadas (90%) e sobrevida longa (85% em 5 anos) (ADES et al., 2010). Estudo de sobrevida populacional com dados do Programa SEER (*Surveillance, Epidemiology, and End Results*) dos EUA, no período de 1975 a 2008, mostrou aumento da sobrevida relativa em 5 anos para casos de LPA ao longo do tempo sendo que no período de 2000 a 2008 foi de 64% (CHEN et al., 2012) (Quadro 7). Resultados similares foram vistos em pacientes >14 anos com LPA na Europa, cuja sobrevida em 2006-2008 foi de 61,9%, valor bem acima do estimado para o conjunto de LMA (SANT et al., 2014). Da mesma forma, estudo realizado na Holanda mostra melhor evolução entre os pacientes portadores de LPA em relação a outros tipos de LMA (DINMOHAMED et al., 2016). A LPA apresenta incidência alta na população sul-americana, porém os resultados anteriores não são observados em países em desenvolvimento. Alguns fatores como a demora no diagnóstico e características mais agressivas da doença são apontados como possíveis causas dessa diferença. Jácomo et al., em 2007, mostra isso no seu estudo conduzido com 134 pacientes com LPA tratados em 12 instituições brasileiras, no que descreve uma média de sobrevida de 2 anos (JÁCOMO et al., 2007) (Quadro 8).

Os casos de LMA que ocorrem em faixas etárias mais avançadas são de difícil manejo e apresentam evolução mais reservada. Em 2014, Shah e Ghimire relataram aumento na sobrevida populacional em 1 ano para casos de LMA nos EUA com idade entre 75 e 84 anos, porém com sobrevidas abaixo de 20% (Quadro 7). Outro estudo com dados do SEER dos EUA demonstrou aumento na sobrevida populacional em 5 anos para casos de LMA com idade entre 65 e 74 anos, que variou de 20% a 30% (THEIN et al., 2013). Oran e Weisdorf (2012) também encontraram sobrevida populacional curta em indivíduos idosos com LMA nos EUA. A sobrevida de pacientes que receberam algum tipo de tratamento foi de 6 meses, enquanto aqueles que não receberam tratamento foi de apenas de 2 meses (ORAN; WEISDORF, 2012). Esses resultados ruins têm como possíveis explicações a maior incidência de anormalidades citogenéticas de prognóstico ruim em pacientes idosos, além de comorbidades associadas (LUGER, 2010).

Os casos de LMA na população infantil são acontecimentos mais raros e com resultados piores que os casos de LLA. Estudos demonstram que a sobrevida global nesse grupo está abaixo de 75% em 3 anos, e com prognóstico diferente para pacientes

de diferentes etnias (APLENC, 2006; RUBNITZ et al., 2010; KAROL et al., 2015). No Brasil, poucos estudos foram realizados, mostrando uma sobrevida global em coortes hospitalares em torno de 30%, apesar das taxas de remissão estarem em torno de 80% (VIANA et al., 2003; ZANICHELLI et al., 2006).

A sobrevida de LLA em crianças mostra melhores resultados. No entanto, os casos de LLA possuem evoluções distintas, principalmente no que se refere ao grupo pediátrico. Especificamente, nas crianças entre 2 e 9 anos, as taxas de remissão são superiores a 90%, com taxas de cura em torno de 80% (STOCK, 2010; ZAGO; FALCÃO; PASQUINI, 2013). Em estudo de sobrevida populacional realizado em 2008 em pacientes menores que 14 anos nos EUA, comparando a sobrevida em 1990-1994 e 2000-2004, a sobrevida relativa em 5 anos foi de 80,2% no primeiro período e 87,5% no segundo (PULTE; GONDOS; BRENNET, 2008). A sobrevida em 10 anos foi, respectivamente, de 73,4% e 83,8% (Quadro 7). A maior sobrevida para LLA observada em pacientes mais jovens é explicada pela maior incidência de alterações citogenéticas de bom prognóstico, sensíveis aos esquemas de tratamento quimioterápico (LEITE et al., 2007; MOORMAN et al., 2007). Estudos de sobrevida relativa, como o EURO CARE, sugerem essa evolução (HUNGER et al., 2012; GATTA et al., 2013). Em população adolescente (15-19 anos) da Europa com LLA, a sobrevida relativa em 5 anos tem aumentado de 41,0% em 1980-1984 a 61,1% em 2000-2004, enquanto a sobrevida relativa em 10 anos variou de 33,0% (1980-1984) a 60,4% (2000-2004) (PULTE; GONDOS; BRENNER, 2009). Apesar do aumento, a sobrevida entre pacientes adolescentes apresenta valores menores que a de crianças.

Resultados inversos são observados em adultos, que, apesar das elevadas taxas de remissão, similares às dos grupos pediátricos, apresentam maior incidência de recaída e sobrevida global em torno de 30% (MOORMAN et al., 2007; MARKS, 2010; STOCK, 2010; ZAGO; FALCÃO; PASQUINI, 2013). Em estudo de sobrevida populacional realizado com casos de leucemia aguda nos EUA diagnosticados em 1997-2002 e 2003-2008, a sobrevida para LLA foi de 31,6% no primeiro período e 39,0% no segundo, e com menor sobrevida para afro-americanos e hispânicos brancos (PULTE et al., 2012). A ocorrência de alterações citogenéticas de prognóstico ruim, principalmente a expressão da t(9,22) ou o cromossomo Filadélfia (Ph), que está presente em torno de 25% dos casos de LLA em adultos e que tende a aumentar com a idade, assim como outras alterações citogenéticas que conferem prognóstico ruim, são a principal razão de resultados insatisfatórios no curso dessa doença (MOORMAN et al., 2007; SCHAFFEL; SIMÕES, 2008; MARKS, 2010). Vários ensaios clínicos já foram desenvolvidos para LLA em adultos e com resultados de sobrevida muito similares (Quadro 6).

Quadro 6. Esquemas de tratamento quimioterápico para pacientes adultos com LLA.

Trial	Número de pacientes	Média de idade (anos)	Taxa de remissão completa (%)	Sobrevida livre de doença	Sobrevida global
CALGB 8811	197	32 (16-80)	85	39% em 3 anos	36 meses (mediana)
CALGB 9111	198	35 (16-83)	85	40% em 3 anos	23 meses (mediana)
MDACC hyper-CVAD	288	40 (15-92)	92	38% em 5 anos	32 meses (mediana)
GMALL 05/93	1.163	35 (15-65)	83	-	35% em 5 anos
GMALL 07/2003	713	34 (15-55)	89	-	54% em 5 anos
LALA 94	922	33 (18-79)	84	30% em 5 anos	23 meses (mediana)
JALSG ALL-93	263	31 (15-59)	78	30% em 6 anos	33% em 6 anos
JALSG ALL-97	404	38 (15-64)	74	33% em 5 anos	32% em 5 anos
GIMEMA 0288	778	28 (12-60)	82	33% em 9 anos	29% em 9 anos
MRC UKALLXII/ECOG E2993	1.646	(15-64)	90	-	43% em 5 anos

Fonte: HOFFMAN et al. (2013)

Quadro 7. Resumos dos estudos internacionais de sobrevida para leucemias agudas.

Estudo	Local	Tipo de leucemia	Período	Tipo de estudo	Faixa etária (idade ao diagnóstico)	N	Principais resultados
Allemani et al., 2015	CONCORD 67 países (279 RCBP)	Leucemias agudas	1995-2009	Sobrevida populacional	0-14 e 15-99 anos	25.676.887 (25,6 x 10 ⁶ adultos e 75.000 crianças)	SBV global em 5 anos: Ásia oriental: 18-23% No Brasil: Adultos: 34,3-20,3% LLA em crianças: 71,9-65,8%
Sant et al., 2014	Europa EUROCARE (30 RCBP)	LMA	1997-2008	Sobrevida populacional	>14 anos	1.548 LPA e 48.086 LMA	Sobrevida relativa em 5 anos: LPA: 50,1% (1997-99) e 61,9% (2006-08) LMA: 12,6% (1997-99) e 14,8% (2006-08)
Gatta et al., 2013	Europa EUROCARE (35 RCBP)	LLA	1982-2002	Sobrevida populacional	0-24 anos	22.886 (21.538 de 0-14 anos e 1.348 de 15-24 anos)	<u>0-14 anos</u> SBV em 9 anos: 66% (1982-84) e 81% (1994-96) SBV em 15 anos: 64% (1982-84) e 73% (1988-90) <u><1 ano</u> SBV em 1 ano: 56% (1982-84) e 82% (2000-02) <u>1-9 anos</u> SBV em 1 ano: 91% (1982-84) e 97% (2000-02) <u>10-14 anos</u> SBV em 1 ano: 83% (1982-84) e 92% (2000-02)
Hunger et al., 2012	EUA, Canadá, Austrália e Nova Zelândia*	LLA	1990-2005	Sobrevida populacional	0-22 anos	21.626	SBV global em 5 anos: 1990-94: 83,7% 1995-99: 87,7% 2000-05: 90,4% Nos 3 períodos, menor SBV em pacientes <1 ano, do sexo masculino, negros e subtipo B.

Moorman et al., 2007	EUA, Canadá, Austrália e Nova Zelândia**	LLA	1993-?	Sobrevida hospitalar	15-55/65 anos	1.522	SBV global em 5 anos: Hiperdiploidia: 68% Ph (+): 22% Ph (-): 41%
Brunner et al., 2014	EUA (SEER)	CBF-LMA	2000-2010	Sobrevida populacional	15-84 anos	774	SBV global em 3 anos: inv (16): 57,3% t(8,21): 35,5% Mediana SBV: Total: 22 meses t(8,21): 16 meses Etnia negra: 14 meses Idade ao diagnóstico 75-84 anos: 2 meses. Ano diagnóstico 2000-2002: 16 meses.
Shah e Ghimire, 2014	EUA (SEER)	LMA	1992-2009	Sobrevida populacional	≥60 anos	10.588	SBV relativa em 1 ano (1992-2000 e 2001-09): ≥60 anos: 20,8 e 26,2% 60-74 anos: 29,3 e 38,3% 75-84 anos: 13,1 e 17,4% 85 ou mais anos: 5,3 e 8,0% SBV relativa em 3 anos (1992-2000 e 2001-07): ≥60 anos: 7,6 e 10,1% 60-74 anos: 11,7 e 17,0% 75-84 anos: 3,6 e 4,6% 85 ou mais anos: 0,7 e 1,1% SBV relativa em 5 anos (1992-2000 e 2001-05): ≥60 anos: 5,0 e 7,3% 60-74 anos: 7,8 e 12,7% 75-84 anos: 2,0 e 2,7% 85 ou mais anos: 0,6 e 0,0%
Ma et al., 2014	EUA (SEER)	LLA	1981-2010	Sobrevida populacional	0-14 anos	12.096	SBV em 5 anos: 74,8% (1981-90), 84,5% (1991-2000) e 88,6% (2001-10) SBV em 10 anos: 69,3% (1981-90), 80,9% (1991-

							2000) e 85,5% (2001-10) SBV em 10 anos (2001-10): 10-14 anos: 75,3% <1 ano: 54,7% Meninas: 87,8% Meninos: 83,6%
Oran e Weisdorf, 2012	EUA (SEER)	LMA	2000-2007	Sobrevida populacional	65-93 anos	5.480 (2.113 tratados 3 meses após diagnóstico e 3.367 não tratados)	Mediana SBV global: 3 meses Tratados: 6 meses Não tratados: 2 meses
Chen et al., 2012	EUA (SEER)	LPA	1975-2008	Sobrevida populacional	0-98 anos	1.397	SBV relativa em 5 anos: 1975-90: 18% 1991-99: 52% 2000-08: Total: 64% ≥60 anos: 38% 20-39 anos: 75% <20 anos: 73%
Pulte et al., 2012	EUA (SEER)	LLA e LMA	1997-2002 e 2003-2008	Sobrevida populacional	>14 anos	3.148	SBV relativa em 5 anos: LLA: 31,6% (1997-2002) e 39,0% (2003-08) LMA: 15,5% (1991-1996) e 22,5% (2003-08) SBV de LLA menor em afro-americanos e hispânicos brancos.
Pulte et al., 2009	EUA (SEER)	LLA	1980-1984 e 2000-2004	Sobrevida populacional	>15 anos	3.451	<u>15-19 anos:</u> SBV relativa 5 anos: 41,0% (1980-84) e 61,1% (2000-04) SBV relativa 10 anos: 33,0% (1980-84) e 60,4% (2000-04) <u>20-59 anos:</u> melhora na SBV também significativa.

							>59 anos: mudança na SBV não significativa.
Pulte et al., 2008	EUA (SEER)	LLA	1990-2004	Sobrevida populacional	0-14 anos	6.957	SBV relativa em 5 anos: 80,2% (1990-94) e 87,5% (2000-04) SBV relativa em 10 anos: 73,4% (1990-94) e 83,8% (2000-04) SBV projetada 10 anos (diagnóstico 2005-09): 88%
Redaniel et al., 2010	EUA (SEER) e Filipinas (2 RCBP)	Leucemias agudas	1996-2005	Sobrevida populacional	0-14 anos (SEER: asiático-americanos e caucasianos)	EUA: 5.840 Filipinas: 1.081	Sobrevida relativa em 5 anos: Filipinas: 32,9% Asiático-americanos: 80,1% Caucasianos: 81,9%
Thein et al., 2013	EUA (SEER)	Leucemias agudas	1977-2006	Sobrevida populacional	>64 anos	19.000	SBV em 12 meses para pacientes 65-74 anos 20% (1977-86), 25% (1987-96) e 30% (1997-2006) SBV em 12 meses para pacientes ≥ 85 anos: 10,6 (1977-86), 6,8 (1987-96) e 7,8 (1997-2006)
Abrahão et al., 2016	EUA (Califórnia)	LMA	Sobrevida hospitalar	1988-2011	0-39 anos	3.935 casos de LMA “de novo”	SBV global em 5 anos: 50% em 2004-11 Menor sobrevida: maior idade ao diagnóstico e etnia negra.
Marcucci et al., 2005	EUA (estudo CALGB)	CBF-LMA	N.I.	Sobrevida hospitalar	≥17 anos	312	SBV global em 5 anos: 50% Mediana: 6,4 anos t(8,21): 46%; mediana: 4,4 anos inv(16): 54%; mediana: 7,1 anos
Karol et al., 2015	EUA	LMA	2002-2008	Sobrevida hospitalar	0-19 anos	208	SBV global em 3 anos após 2º ciclo de indução: Pacientes MRD (-): 81% Pacientes MRD (+): 40%

Dinmohamed et al., 2016	Holanda	LMA	1989-2012	Sobrevida populacional	Faixas etárias: 18-40, 41-60, 61-70, e >70 years.	12.032 casos de LMA e 585 casos de LPA	SBV relativa em 1 ano: <u>2007-12:</u> LMA: 72%, 60%, 42% e 15% nas respectivas faixas etárias. LPA: 92%, 83%, 69% e 47%. SBV relativa em 5 anos: <u>2007-12:</u> LMA: 54%, 38%, 14% e 2% nas respectivas faixas etárias. LPA: 84%, 75%, 54% e 37%.
Kurosawa et al., 2014	Japão (multicêntrico: 70 centros)	LMA	Sobrevida hospitalar	1999-2006	16-70 anos	1.015	SBV global em 3 anos após a 1ª recaída: 30%. Mediana: 8,8 meses.

CBF-LMA: *Core-binding factor* LMA; COG: “Children’s Oncology Group”; CONCORD: “Global surveillance of cancer survival Programme”; EURO CARE: “European Cancer Registry-based project on survival and care of cancer patients”; LLA: Leucemia linfóide aguda; LMA: Leucemia mielóide aguda; LPA: Leucemia promielocítica aguda; MRD: Doença residual mínima; N.I.: Não informado; Ph: Cromossomo Filadélfia; RCBP: Registro de câncer de base populacional; SEER: “Surveillance, Epidemiology, and End Results program”; SBV: Sobrevida.

**Children’s Oncology Group (COG) ALL clinical trials”

**Ensaio clínico MRC UKALLXII/ECOG 2993 (“Medical Research Council/National Cancer Research Institute Adult Leukemia Working Party of the United Kingdom and the Eastern Cooperative Oncology Group”).

Quadro 8. Resumo dos estudos brasileiros de sobrevida para leucemias agudas.

Estudo	Local	Tipo de leucemia	Período	Tipo de estudo	Faixa etária (idade ao diagnóstico)	N	Principais resultados
Padilha et al., 2015	Brasil-PR	LMA	2003-2009	Sobrevida hospitalar	>15 anos	98	Menor SBV: Idade >60 anos: 8,2 meses (≤60 anos: 12,4 meses) Leucometria >30.000/mm ³ : 4,7 meses (<30.000/mm ³ : 23,6 meses) Alterações citogenéticas de prognóstico intermediário-ruim: 9,2 meses (bom prognóstico: 97,7 meses)
Callera et al., 2011	Brasil-SP (GOHV)	LMA	2000-2010	Sobrevida hospitalar	>19 anos	97	SBV global em 5 anos: 11,7%
Bitencourt et al., 2008	Brasil-RS	LMA	2001-2006	Sobrevida hospitalar	15-65 anos	39 casos de LMA “de novo”	SBV global em 56 meses (4,7 anos): 37%
Jácomo et al., 2007	Brasil (12 centros)	LPA	2003-2006	Sobrevida hospitalar	5-79 anos	134	Média de SBV: 706,7 dias (Pacientes tratados com antraciclina, ácido all-trans-retinóico para indução da remissão, ATRA e antraciclina e baixas doses de quimioterapia em longo prazo)
Leite et al., 2007	Brasil-PE	LLA	1993-2001	Sobrevida hospitalar	≤18 anos	108	SBV global em 8 anos: 62,5% Masculino: 64%; Feminino: 60% 1-19 anos: 73%; ≥10 anos: 49% Leucometria ao diagnóstico: <50.000 células/mm ³ : 75%; ≥50.000 células/mm ³ : 43% Imunofenótipo:

							LLA Precursor B: 65%; LLA-T: 51%
Rego et al., 2002	Brasil-PI	LMA e LLA	1989-2000	Sobrevida hospitalar	0-80 anos	115 pacientes de LMA e 230 de LLA	SBV global em 10 anos: LMA: 40% LLA: < 18 anos: 70% ≥ 18 anos: 52%
Viana et al., 2003	Brasil-MG	LMA	1986-2000	Sobrevida hospitalar	<16 anos	83	SBV global em 5 anos: 31% Mediana: 5 anos.
Souto Filho et al., 2011	Brasil-RJ	LMA	1979-2008	Sobrevida hospitalar	12-90 anos	227	SBV em 5 anos em pacientes tratados (169): 1979-89: 10% 1990-99: 17% 2000-08: 26%
Zanichelli et al., 2006	Brasil-SP	LMA	1986-1996	Sobrevida hospitalar	6 meses-14,5 anos	43	SBV total em 3 anos: 347% SBV livre de eventos: 247%

GOHV: Grupo de Onco-Hematologia do Vale do Paraíba; LLA: Leucemia linfóide aguda; LMA: Leucemia mielóide aguda; LPA: Leucemia promielocítica aguda; SBV: Sobrevida.

2.3. Linfomas

Linfomas são neoplasias hematológicas de origem linfóide, incluindo vários subtipos com apresentações e comportamentos distintos. Mudanças no controle da proliferação e diferenciação do sistema linfopoético estão relacionadas à evolução da doença, e também decorre de processos múltiplos de alterações citogenéticas, conforme já descrito na fisiopatologia das leucemias agudas (BRUNE et al., 2008; NOGAI; DÖRKEN; LENZ, 2011).

O século XIX foi a linha de partida das descrições das neoplasias hematológicas, e no caso dos linfomas, o primeiro grande estudo de descrição dos linfomas foi publicado em 1832 por Thomas Hodgkin, que faz a primeira descrição macroscópica do linfoma de Hodgkin (HODGKIN, 1832). Esses estudos iniciais foram tão importantes, que a primeira classificação dos linfomas, feita no século seguinte, dividiu os linfomas em dois grupos: linfomas ou doença de Hodgkin (DH) e linfomas não-Hodgkin (LNH). Com a modernização da medicina, ao longo dos anos várias alterações descritivas foram feitas sobre os linfomas, contudo essa classificação permanece, e hoje em dia compreende várias entidades patológicas. Desde a descrição de Hodgkin e a classificação de Rappaport, que se baseava em aspectos morfológicos, o entendimento de que o linfócito apresenta vários estágios maturativos e que fisiologicamente pode mudar de comportamento, trouxe aos estudos sobre as neoplasias linfoproliferativas novos substratos para o entendimento da grande variabilidade de classes de doenças que esse grupo representa e, logicamente, com evolução e prognóstico dos mais diversos possíveis (MILITO et al., 2002).

A distribuição dos linfomas é mundial, sendo que fatores ambientais, genéticos, exposição a substâncias químicas, e infecção por vírus estão relacionados com sua etiologia e prevalência. Sendo assim, é possível identificar e entender o porquê de alguns tipos de linfomas apresentarem uma frequência maior de casos em determinadas regiões, e também evoluções diferentes (BOSETTI et al., 2008). O entendimento dessas características, que se mostram gerais à maior parte dos linfomas, mas com particularidades marcantes, é fundamental para a melhor compreensão da doença e desenvolvimento de estratégias de tratamento (NOGAI; DÖRKEN; LENZ, 2011).

2.3.1. Etiologia

A etiologia dos linfomas, tanto DH e LNH, é incerta, porém, vários mecanismos já foram descritos. Alterações citogenéticas estão presentes em ambos os subtipos de linfoma (NOGAI; DÖRKEN; LENZ, 2011). Outro fenômeno importante na transformação maligna que ocorre no linfócito são as infecções associadas (virais ou não) e estado de imunossupressão, congênito ou adquirido, o que evidencia a importância do sistema imunológico no desenvolvimento dessas doenças (BRUNE et al., 2008).

Vários estudos demonstraram o risco de desenvolvimento de linfomas em pacientes com infecção por bactérias e vírus específicos. Dentre eles podemos citar:

- *Helicobacter pylori* e risco de LNH tipo MALT (SACKMANN et al., 1997).

- Vírus HIV e risco aumentado para DH e LNH de grandes células B (CARBONE et al., 2009).
- Vírus da hepatite C e risco de LNH da zona marginal (ANDERSON; ENGELS, 2008; OMLAND et al., 2012).
- Vírus Epstein-Barr (responsável pela mononucleose infecciosa) e aparecimento de DH e LNH tipo Burkitt (GLASER et al., 1997; DAVE et al., 2006).

Todos esses estudos mostram que essas infecções induzem alterações citogenéticas no decorrer da atuação do linfócito no processo inflamatório-infeccioso, gerando defeitos de controle proliferativos e deficiência na resposta a estímulos de diferenciação (KÜPPERS; ENGERT; HANSMANN, 2012). Essas alterações citogenéticas obedecem ao mesmo caminho das leucemias agudas, sugerindo que o evento final decorre do acúmulo de lesões cromossômicas e que lesões únicas são insuficientes para que as células malignas se mantenham. Observa-se que células com alterações citogenéticas específicas de determinados linfomas, como por exemplo, a t(11,14), está presente no LNH da zona do manto (FISHER; FISHER, 2004).

Outros fatores também foram relacionados ao risco de desenvolvimento de neoplasias malignas linfóides, tais como radiação, tratamento prévio com quimioterapia antineoplásica, condições clínicas congênitas que promovem a instabilidade genômica (por exemplo: anemia de Fanconi, neurofibromatose) e exposição a agentes indutores de quebras cromossômicas (GLASER et al., 1997; FISHER; FISHER, 2004).

Nos últimos anos, a descrição de características citogenéticas e moleculares dos linfomas sofreram um grande avanço. Várias alterações foram relacionadas aos eventos transformadores de células linfóides em células malignas sem, no entanto, definir uma única causa geral. O que se observa é linfomas decorrentes de células em estágio de desenvolvimento diferente e que apresentam alterações genéticas específicas para aquele subtipo de linfoma (CAMPO et al., 2011). A identificação dessas alterações, além de elucidar a fisiopatologia da doença, também propicia o desenvolvimento de terapias específicas para o tratamento definitivo.

2.3.2. Classificação

Após a descrição feita por Hodgkin em 1832, Virchow em 1858 propôs o termo “linfoma” para designar o aumento de gânglios. Wilks em 1865, após descrever casos similares aos de Hodgkin, propõe o termo Doença de Hodgkin. A definição vem posteriormente, quando em 1899 Sternberg e em 1902 Dorothy Reed, descrevem células típicas nos casos de DH e, essa célula passa a ser denominada célula de Reed-Sternberg. Nesse momento, surge, ainda que informalmente, a primeira classificação para os linfomas. Passa-se a se dividir nos dois grandes grupos DH e LNH. Essa classificação, apesar de surgir no início do século XX, permanece até os dias de hoje (ZAGO; FALCÃO; PASQUINI, 2013)

Esses dois grupos, contudo, não eram suficientes para classificação definitiva sobre linfomas. Observações feitas mostravam comportamentos distintos dentro dos próprios grupos e, portanto, uma melhor caracterização de subtipos se fazia necessário. Lukes, em 1963 propõe a classificação dos DH e, também em 1963 Henry Rappaport

propõe a classificação dos LNH. Todas essas classificações concentravam-se basicamente, na morfologia do gânglio acometido.

Com relação ao DH, a classificação de Lukes reconhecia 6 subtipos: linfocítica/histiocítica nodular, linfocítica/histiocítica difusa, esclerose nodular, mista, fibrose difusa e reticular. Posteriormente, essa classificação foi modificada, deixando de existir as formas linfocítico/histiocítico e as formas fibrose e reticular, que passam a ser chamadas de predomínio linfocitário e depleção linfocitária respectivamente. Desafio maior seria a classificação dos LNH, que sabidamente eram mais frequentes e mais complexos (CAMPO et al., 2011; ZERBINI et al., 2011).

O pensamento predominante até esse momento era que o linfócito seria uma célula de estágio terminal. Com a aquisição de novas técnicas diagnósticas e avanços no entendimento da hematopoese e desenvolvimento celular, com identificação de subpopulações celulares, incluindo-se também os linfócitos, a ideia de que o linfócito fosse uma célula, não terminal, mas sim, em estado de espera, ou melhor, com potencial de transformação, muda a visão dos linfomas e, portanto, classificações mais específicas e completas se fizeram necessárias. Na década de 90 formou-se um grupo de especialistas que apresentam a classificação REAL (*Revised-European-American-Classification of Lymphoid Neoplasms*) que lista uma série de entidades já descritas. Em 2001 a OMS, após revisão da classificação REAL, lança a sua classificação, que é mudada em 2008 abordando vários subtipos de LNH (Quadro 9).

A classificação da OMS consegue trazer todos os conhecimentos adquiridos sobre linfomas, tanto morfológicos, quanto em relação a aspectos clínicos, fenotípicos e citogenéticos. Muitos subtipos começaram a ser descritos após o advento das conquistas nos campos de identificação imunofenotípica e de biologia molecular (ZERBINI et al., 2011).

Quadro 9. Classificação da OMS de tumores hematopoiéticos e tecido linfóide.

1. Neoplasias maduras de células B
<ul style="list-style-type: none">• Leucemia linfocítica crônica/linfoma de linfócitos pequenos• Leucemia pró-linfocítica B• Linfoma da zona marginal esplênica• Tricoleucemia ou “leucemia de células cabeludas”• Linfoma/leucemia esplênico não classificado<ul style="list-style-type: none">○ Linfoma esplênico da polpa vermelha de células B pequenas○ Tricoleucemia variante• Linfoma linfoplasmocitóide<ul style="list-style-type: none">○ Macroglobulinemia de Waldenstrom• Doença das cadeias pesadas<ul style="list-style-type: none">○ Doença da cadeia pesada α○ Doença da cadeia pesada β○ Doença da cadeia pesada μ• Mieloma células plasmáticas• Plasmocitoma ósseo isolado• Plasmocitoma extraósseo• Linfoma da zona marginal extranodal tipo MALT (Linfoma tipo MALT)• Linfoma nodal da zona marginal<ul style="list-style-type: none">○ Linfoma da zona marginal nodal pediátrico• Linfoma folicular<ul style="list-style-type: none">○ Linfoma folicular pediátrico

<ul style="list-style-type: none"> • Linfoma centrofolicular primário da pele • Linfoma de células do manto • Linfoma difuso de grandes células B <ul style="list-style-type: none"> ○ Linfoma de células B rico em células T e histiócitos ○ Linfoma difuso de grandes células B primário do sistema nervoso central • Linfoma difuso de grandes células B associado à inflamação crônica • Granulomatose linfomatóide • Linfoma de grandes células B do mediastino (tímico) • Linfoma de grandes células B intravascular • Linfoma de grandes células B ALK-positivo • Linfoma plasmoblástico • Linfoma de grandes células B com origem na D de Castleman multicêntrica associada ao HHV-8 • Linfoma primário de efusões • Linfoma de Burkitt • Linfoma de células B inclassificável
<p>2. Neoplasias maduras de células T e NK</p> <ul style="list-style-type: none"> • Leucemia prolinfocítica de células T • Leucemia linfocítica de células T granulares grandes <ul style="list-style-type: none"> ○ Doença linfoproliferativa crônica de células NK • Leucemia agressiva de células NK • Doença linfoproliferativa sistêmica de células T EBV+ da pediátrica • Linfoma Hydroa vacciniforme símile • Leucemia/linfoma de células T do adulto • Linfoma de células NK/T, tipo nasal • Linfoma de células T associado a enteropatia • Linfoma de células T hepatoesplênico • Linfoma de células T subcutâneo paniculite-símile • Micose fungóide • Síndrome de Sézary • Doenças linfoproliferativas de células T CD30 positivas primárias da pele <ul style="list-style-type: none"> ○ Papulose linfomatóide ○ Linfoma de grandes células anaplásicas primário da pele • Linfoma de células T gama-delta primário da pele • Linfoma agressivo de células T citotóxicas CD8 positivas, epidermotrópico primário da pele • Linfoma de células T pequenas/médias CD4 positivas, primário da pele • Linfoma de células T periféricas • Linfoma de células T angioimunoblástico • Linfoma de grandes células anaplásicas, ALK positivo • Linfoma de grandes células anaplásicas, ALK negativo
<p>3. Linfoma de Hodgkin</p> <ul style="list-style-type: none"> • Linfoma de Hodgkin com predominância linfocítica nodular • Linfoma de Hodgkin classic <ul style="list-style-type: none"> ○ Linfoma de Hodgkin clássico esclerose nodular ○ Linfoma de Hodgkin clássico rico em linfócitos ○ Linfoma de Hodgkin clássico celularidade mista ○ Linfoma de Hodgkin clássico depleção linfocitária

2.3.3. Diagnóstico

O diagnóstico dos LNH e DH passa sempre pela análise morfológica do órgão ou região acometida, que demonstra a infiltração por células linfomatosas. Na grande maioria das vezes o acometimento se dá nos órgãos de tecido linfóide (gânglios linfáticos, baço), e a análise desses tecidos é essencial para o diagnóstico. Outros órgãos podem ser acometidos, porém, a análise do tecido que está acometido mantém-se imperativa. A infiltração ganglionar pelos linfócitos malignos ocorre, na grande maioria

das vezes, de forma difusa, com desarranjo arquitetural das áreas do gânglio. Não obstante, esse fato também pode ocorrer em outros momentos como as adenomegalias infecciosas que passam pelo mesmo transtorno. A análise morfológica, dificilmente, não conseguirá definir infiltração linfomatosa ganglionar e muitas vezes, demonstra o padrão de crescimento podendo também sugerir o tipo do LNH. Os padrões de crescimento podem ser do tipo folicular, da zona do manto, padrão da zona marginal, padrão sinusal, padrão pseudofolicular e padrão sinusal (ZAGO; FALCÃO; PASQUINI, 2013).

Devido ao grande número de entidades descritas para LNH, o uso de técnicas de imunohistoquímica é imprescindível para melhor identificação do quadro. Outras técnicas como estudo sequencial de genoma e biologia molecular também são utilizados para facilitar e definir com maior precisão os diagnósticos de doenças linfoproliferativas (HOFFMAN et al., 2013; SHI et al., 2014).

2.3.4. Tratamento e fatores prognósticos

Os tratamentos dos casos de linfoma são baseados na avaliação de fatores prognósticos ao diagnóstico, que orientam os protocolos de quimioterapia, podendo ou não estar associados a tratamento com radioterapia. Os LNH e DH, apesar de usarem protocolos de quimioterapia e radioterapia, são tratados com estratégias distintas.

Doença de Hodgkin

Uma vez diagnosticado DH, por meio de exames de imagem e análises laboratoriais, é avaliada a extensão de doença, fatores prognóstico e estratégias de tratamento.

O sistema de estadiamento mais utilizado hoje para DH é o sistema de Costwolds (Quadro 10). Os exames de imagem permitem realizar o estadiamento da doença, sendo a tomografia computadorizada (TC) o exame padrão. Por tanto, pacientes com diagnóstico recente de DH deverão ser submetidos a TC de tórax, abdome e pelve e, podendo se incluir também TC de pescoço. Alguns estudos demonstram que a utilização da tomografia por emissão de pósitrons (PET) melhora a avaliação do estadiamento do DH, tendo aumento do estágio em 25% das ocasiões (ZAGO; FALCÃO; PASQUINI, 2013).

Quadro 10. Sistema de estadiamento de Costwolds.

Estágio	Descrição
I	Envolvimento de uma única região ou estrutura linfóide, ou área não linfóide.
II	Envolvimento de duas ou mais regiões do mesmo lado do diafragma, com ou sem envolvimento localizado de uma área ou órgão não linfóide. O número de áreas deve ser indicado em subscrito.
III	Envolvimento de duas ou mais regiões em ambos os lados do diafragma, com ou sem envolvimento localizado de uma área ou órgão não linfóide.
III ₁	Com envolvimento de gânglios esplênicos, celíacos e portais.
III ₂	Com envolvimento de gânglios para-aórticos, ilíacos e mesentéricos.
IV	Envolvimento difuso ou disseminado de um ou mais órgãos ou tecidos não linfóides, com ou sem comprometimento ganglionar associado.

Fonte: HOFFMAN et al. (2013)

Exames complementares devem ser pedidos, pois os seus resultados deverão ser analisados para investigação de fatores prognósticos (ZAGO; FALCÃO; PASQUINI, 2013):

- Hemograma e herpes simplex vírus (VHS).
- Sorologias para infecção pelo HIV.
- Sorologia para hepatites.
- Sorologia para Epstein-Barr.
- Teste de avaliação de função renal.
- Testes de avaliação de função hepática.
- Dosagem de ácido úrico.
- Dosagem de desidrogenase láctica.
- Biópsia de medula óssea.

Vários estudos foram realizados para se determinar prognóstico em DH. Estágios iniciais de doença compreendem pacientes em estágio I e II de Costwolds com a presença ou não de sintomas B (febre, suores noturnos e perda ponderal). Estágios mais tardios são os pacientes em estágio III e IV.

A Organização Européia para Pesquisa e Tratamento do Câncer (EORTC), o grupo Alemão para estudo sobre Linfomas de Hodgkin (GHSG), o *National Cancer Institute of Canada* (NCIC) e o *National Comprehensive Center Network* (NCCN) desenvolveram escores baseados em achados de estadiamento e que foram colocados como parâmetros para estabelecimento prognóstico para pacientes em estágio inicial de DH. O Quadro abaixo resume esses grupos e suas indicações de prognóstico.

Quadro 11. Escores de estabelecimento prognóstico para DH em estágios iniciais.

Fatores de risco	EORTC	GHSG	NCIC/ECOG	NCCN 2010
Massa mediastinal	Maior que 1/3 do mediastino	Grande massa mediastinal	Histologia diferente de esclerose nodular ou predomínio linfocitário	Maior que 1/3 do mediastino ou maior que 10 cm
Idade	≥ 50 anos	Não é relevante	≥ 40anos	Não é relevante
VHS	Maior que 50 mm sem sintomas B ou maior que 30 com sintomas B	Maior que 50 mm sem sintomas B ou maior que 30 com sintomas B	Maior ou igual a 50 mm	Maior ou igual a 50 mm
Áreas nodais envolvidas	≥ 4 áreas	≥ 3 áreas	≥ 4 áreas	Não é relevante
Sítios extranodais	Não é relevante	Sim	Não é relevante	Sim

Fonte: ZAGO; FALCÃO; PASQUINI, 2013.

Para os casos de DH em estágios mais avançados (III ou IV), outros fatores além desse entram como fatores prognósticos na avaliação estratégica da doença. São eles:

- Estágio IV.
- Sexo masculino.
- Dosagem de albumina sérica menor que 4,0 g/dL.
- Hemoglobina menor que 10,5 g/dL.
- Idade maior que 45 anos.
- Contagem de leucócitos superior a 15.000/ μ L.
- Contagem de linfócitos menor que 600/ μ L ou 8% menor que a contagem total de leucócitos.

A importância dessa estratificação refere-se à melhor estratégia de tratamento, podendo expor o paciente a quantidade menor de quimioterapia (ENGERT et al., 2010).

O tratamento do DH é baseado em protocolos de quimioterapia. Esses protocolos sofreram alterações a partir da segunda metade do século XX, com uso de múltiplas drogas em estágios diferentes (FERMÉ et al., 2007; ENGERT et al., 2010). O esquema de drogas mais utilizado hoje é o protocolo que combina 4 drogas: doxorrubicina, bleomicina, vimblastina e dacarbazina. Também chamado de ABVD, esse protocolo apresenta taxas de resposta muito boas com remissão de doença sendo conseguida em 80 a 90% dos casos de DH, mesmo em casos avançados. Mielotoxicidade que ocorre devido aos protocolos de quimioterapia em geral e, que se mostra com leucopenia/neutropenia, anemia e trombocitopenia são eventos raros com o uso desse protocolo (VIVIANI et al., 2011).

Atualmente, pacientes recebem além de quimioterapia o tratamento com radioterapia associada. A radioterapia é uma opção de tratamento e complementação do tratamento quimioterápico eficaz e que mudou a evolução do tratamento de DH, uma vez que a doença é muito sensível a essa terapêutica (EICH et al., 2010).

Pacientes com doença em estágios iniciais e com prognóstico favorável e desfavorável devem ser tratados com quimioterapia e acompanhados de radioterapia. Vários estudos mostram taxas de resposta muito similares, com sobrevida livre de doença ao final de 5 anos acima de 90% (FERMÉ et al., 2007; EICH et al., 2010; ENGERT et al., 2010). Nesses estudos o número de ciclos de ABVD variou de 2 a 4 ciclos podendo ser seguido de radioterapia no local acometido pela doença.

Nos casos de doença avançada (estágios III e IV, com ou sem sintomas B) o esquema ABVD também se mostrou seguro e amplamente utilizado. Alternativas ao uso do ABVD foram tentadas, principalmente com esquema que associa bleomicina, etoposídeo, doxorrubicina, ciclofosfamida, vincristina, procarbazona e prednisona (BEACOPP). Alguns estudos mostraram sobrevida livre de doença maior nos pacientes que utilizaram esse protocolo, mas a sobrevida global foi igual aos pacientes que utilizaram o esquema ABVD (CANELLOS et al., 1992; VIVIANI et al., 2011). O BEACOPP está associado com efeitos colaterais mais acentuados, como leucopenia e neutropenia, além de esterilidade permanente em homens e possibilidade de segunda neoplasia maligna posterior ao tratamento. O uso de ABVD ainda é o mais seguro esquema nesses casos e estudos demonstram uma sobrevida global em 5 anos acima de 80% (VIVIANI et al., 2011).

Apesar de todas as perspectivas favoráveis, uma parcela dos pacientes, principalmente os pacientes com doença avançada, experimentam recaída de doença. Nesses casos, preconiza-se o início de protocolos de quimioterapia intensiva seguida de transplante de medula óssea autólogo, aonde se utiliza as células tronco-hematológicas precursoras da própria medula óssea do paciente. Contudo, o transplante de medula óssea alogênico, em que se usa a medula de outro doador compatível, não é utilizado comumente e apresenta resultados conflitantes (COPELAN, 2006).

Outros tipos de tratamento estão em investigação e aguardando melhores avaliações, como anticorpos monoclonais anti-CD30 que possuem droga citotóxica ligada ao anticorpo, e inibidores de deacetilase-histona. Todos ainda, sem resultados consistentes até o momento.

Linfoma não-Hodgkin

Definido o quadro clínico como LNH, segue-se o estagiamento para se avaliar o grau de extensão da doença, do mesmo modo descrito para DH. Assim, exames de imagem como TC de tórax, abdome, e pelve é padrão para o estagiamento da doença, e exames laboratoriais são mandatórios para a melhor estratégia de tratamento.

Os LNH constituem um grupo de doenças extremamente diversificado e com apresentações e cursos clínicos diferentes (CAMPO et al., 2011). Podem ser LNH-B ou LNH-T, sendo predominante o subtipo B. Os LNH também podem ser classificados pelo seu curso evolutivo baseado na sua velocidade de crescimento e agressividade para com o paciente. Dessa forma, podemos classificar os LNH em linfomas indolentes e linfomas agressivos (HOFFMAN et al., 2013).

Linfomas indolentes caracterizam-se por curso de doença lento, geralmente acompanhado por poucos sintomas, e são responsáveis por cerca de 40% dos casos de LNH (FISHER; FISHER, 2004; SALLES, 2007). Seus maiores representantes são: linfoma folicular, linfoma da zona marginal (inclui-se três subtipos: extranodal ou MALT, nodal, e linfoma esplênico da zona marginal), e o linfoma linfoplasmacítico. O linfoma da zona do manto, erroneamente foi considerado um linfoma indolente, pois seu comportamento decorre de alterações citogenéticas complexas. Possui curso heterogêneo, algumas vezes como linfoma agressivo e outras de curso mais brando, mas muitas vezes com comprometimento do paciente e de prognóstico reservado (PÉREZ-GALÁN; DREYLING; WIESTNER, 2011).

O LNH tipo folicular é o mais comum dos linfomas indolentes, e seu tratamento pode variar de conduta expectante até uso de poliquimioterapia e radioterapia. Pacientes em estágios iniciais de doença e que não se acompanham de fatores de mau prognóstico apresentam uma sobrevida longa, mesmo naqueles em que se opta apenas por observação. Pacientes em estágios mais avançados de doença tem prognóstico pior e serão submetidos a tratamento com quimioterapia e/ou radioterapia (LUMINARI et al., 2011).

Os LNH da zona marginal, que incluem o extranodal ou MALT, o nodal e o esplênico da zona marginal, são linfomas que alguns estudos sugerem que sua origem ocorre devido a estimulação persistente do sistema imunológico decorrente de algum

agravo com infecção crônica e doenças autoimunes (ANDERSON; ENGELS, 2008; ANDERSON et al., 2009).

O linfoma MALT está associado a diversos fatores desencadeantes: doenças autoimunes como síndrome de Sjorgen e tireoidite de Hashimoto; infecções como *Helicobacter Pylori* (MALT gástrico), *Borrelia burgdorferi* (MALT cutâneo) e *Campylobacter jejuni* (MALT intestinal). O vírus da hepatite C, como descrito anteriormente, está relacionado com os três subtipos de LNH da zona marginal, mas, com relação mais intensa com o linfoma esplênico da zona marginal. O tratamento dessas infecções muitas vezes está relacionado à remissão do quadro do linfoma.

O linfoma linfoplasmacítico é um linfoma indolente que apresenta altos níveis de imunoglobulina do tipo IgM, podendo levar a um quadro de hiperviscosidade. Cursam com hepatomegalia e esplenomegalia, e adenomegalias são na maioria das vezes discretas. O tratamento, quando indicado, deve levar em conta o grau de comprometimento do paciente pela doença, assim como piora dos achados iniciais como anemia, esplenomegalia e aparecimento de síndrome de hiperviscosidade (DIMOPOULOS et al., 2014).

Linfomas agressivos diferem dos linfomas indolentes pela evolução mais rápida e pelo comprometimento clínico mais acentuado dos pacientes. Alguns subtipos de LNH agressivo começaram a ter atenção especial após a classificação da OMS em 2008, que incorporou novas técnicas de diagnóstico como a imunofenotipagem, histoquímica, estudos de biologia molecular e cariótipo, proporcionando uma série de subclassificações dos LNH. No que se refere aos LNH agressivos, o LNH difuso de grandes células B e o linfoma de Burkitt se destacam (CAMPO et al., 2011).

O LNH de grandes células B é o LNH mais comum entre todos os linfomas. Sua etiologia é incerta, mas, relação com infecção pelo Epstein-Barr e HIV já foram descritas. Evolução decorrente de outros LNH indolentes também foi confirmada. Outros fatores etiológicos que poderiam estar relacionados os LNH em geral também se aplicam ao caso do LNH de grandes células B (DE LIMA ARAÚJO et al., 2008; CARBONE et al., 2009). Seu estagiamento segue os critérios de Costwolds e seu tratamento baseia-se em poliquimioterapia, sendo que com o advento do anticorpo monoclonal anti-CD 20 (rituximabe), houve um ganho considerável em sobrevida e taxas de remissão de doença (DE LIMA ARAÚJO et al., 2008; TILLY et al., 2012).

O linfoma de Burkitt é um tipo de LNH agressivo, relacionado com o vírus Epstein-Barr e também com o HIV. É comum seu aparecimento na infância e possui alterações citogenéticas bem definidas e que estão relacionadas com expressão do gen *c-myc*. Seu tratamento é baseado em esquemas de poliquimioterapia com altas taxas de resposta e sobrevida longa (PICCALUGA et al., 2011; TODESCHINI et al., 2012).

Os linfomas T compreendem uma série de entidades com comportamento diverso, incluindo-se: o linfoma linfoblástico T, o linfoma anaplásico de grandes células T, linfoma angioimunoblástico, linfoma de células T periféricas e a leucemia/linfoma de células T do adulto. São linfomas de um comportamento heterogêneo, mas que no geral apresentam-se mais agressivos que os LNH-B. Seu tratamento baseia-se em protocolos de quimioterapia, e que apresentaram poucas alterações no seu tratamento.

Características fenotípicas, como expressão do gen ALK, conferem melhor prognóstico aos linfomas T (HOFFMAN et al., 2013; ZAGO; FALCÃO; PASQUINI, 2013).

2.3.5. Epidemiologia dos linfomas

2.3.5.1. Incidência e mortalidade

Doença de Hodgkin

A incidência de DH varia de acordo com a idade e o local a ser estudado. Nos países desenvolvidos ela apresenta dois picos: o primeiro pico de incidência em adolescentes e adultos jovens (20-25 anos), seguido pelo decréscimo ao longo da 4ª e 5ª década, e o segundo pico a partir da 6ª década. Em países desenvolvidos a incidência de LH na infância e em idades abaixo de 15 anos é rara (Figura 7).

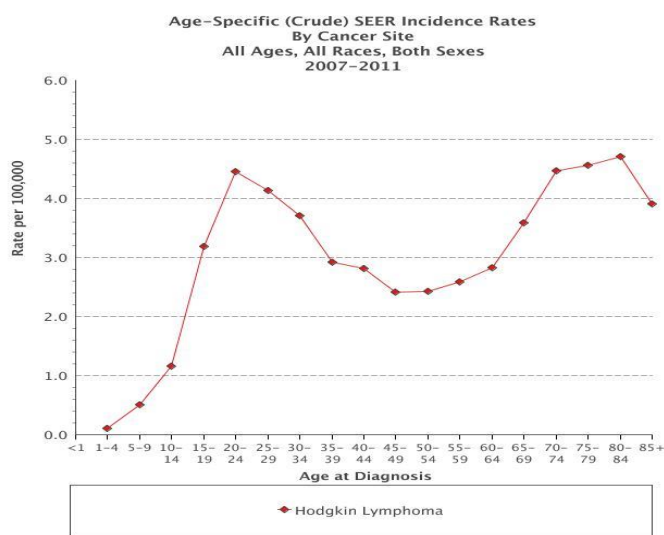


Figura 7. Taxas de incidência de DH nos EUA por idade, 2007-2011 (Fonte: <http://seer.cancer.gov/faststats/selections.php?#Output>)

Nos países mais pobres não se observa o mesmo padrão, mas uma maior incidência em indivíduos mais jovens e uma diminuição progressiva acima dos 40 anos (GLASER et al., 1997). Quanto ao subtipo de DH, nos países mais pobres predomina o subtipo esclerose nodular, já nos países desenvolvidos o predomínio é de celularidade mista (FERREIRA, 2010). Essas diferenças na incidência do DH mostram que características ambientais e socioeconômicas estão relacionadas com o aparecimento da doença.

No Brasil, a estimativa do INCA para 2014 foi de 2.100 novos casos de DH no país, com maior incidência em população do sexo masculino (cerca de 1.300 casos). Nesse mesmo ano, no Estado do Acre houve 2,01 novos casos de DH a cada 100.000 habitantes em homens e 2,24 novos casos de LH em mulheres/100.000 habitantes (<http://www.inca.gov.br/estimativa/2014>). Não há dados disponíveis no Brasil sobre a

distribuição dos casos incidentes de acordo com a faixa etária nem os subtipos de DH mais comuns.

Os dados disponibilizados pelo INCA mostram o aumento progressivo na incidência de DH com a idade, começando com casos na infância (www.inca.gov.br/cancernobrasil/2010/docs/). Na cidade de São Paulo, no período de 2001 a 2005, a maior incidência foi observada em grupos etários menores de 30 anos (60% dos casos registrados) (www.inca.gov.br/cancernobrasil/2010/docs/SaoPaulo). Dados dos registros de câncer de base populacional de outros centros, como Curitiba, Manaus e Goiânia, mostram o mesmo comportamento observado em São Paulo e descrito para países em desenvolvimento (CORREA; O'CONNOR, 1971; HARTGE, 1994).

A infecção pelo Epstein-Barr não só se relaciona com o aparecimento de DH, como apresenta relação com o tipo histológico do Linfoma. E essa relação pode sofrer mudanças dependendo dos fatores locais (socioeconômicos). Estudos realizados mostrando uma maior frequência de infecção pelo vírus em um determinado tipo histológico, podem não se repetir em outro estudo com características locais diferentes (GLASER et al., 1997).

Linfoma não-Hodgkin

Apesar de a incidência ser maior em pacientes mais velhos, praticamente todas as faixas etárias são acometidas por LNH, variando de acordo com o subtipo (FISHER; FISHER, 2004).

Nos EUA, a taxa de incidência de LNH foi de 19,7 para cada 100.000 habitantes no período de 2007 a 2011 (BOSETTI et al., 2008). Em 2014, estima-se que houve 70.000 novos casos de LNH, sendo esse número responsável por 4,3% de todas as neoplasias no período (www.seer.cancer.gov/faststats).

Na Europa, as taxas de incidência em 2014 variaram entre 2,13 (Rússia) e 5,2 (Finlândia) para cada 100.000 homens e de 0,91 (Bulgária) a 3,46 (Finlândia) para cada 100.000 mulheres. As taxas para a União Européia foram 4,05/100.000 homens e 2,74/100.000 mulheres (BOSETTI et al., 2008).

As estimativas da incidência de LNH no Brasil são realizadas a partir dos dados dos registros de câncer de base populacional. De acordo com dados do INCA, em 2014 houve 10.000 novos casos de LNH em todo o país. Esses dados mostram, tanto para homens quanto para mulheres, que se trata da 9ª causa de câncer mais comum (1,8% de todas as neoplasias), com taxa estimada de 5,04 casos para cada 100.000 homens e 4,77 casos para cada 100.000 mulheres (<http://www.inca.gov.br/estimativa/2014>).

Analisando as taxas de incidências para cada região brasileira em 2014 pode se verificar pequenas diferenças: para a região Norte, a taxa de incidência de LNH foi estimada em 2,23 casos/100.000 homens e de 1,52 casos/100.000 mulheres. Ainda em 2014, dados apontam que na região Sudeste as taxas de incidência seriam de 6,21 casos/100.000 homens e de 6,47 casos/100.000 mulheres (Quadro 12).

Quadro 12. Taxas brutas de incidência de LNH nas regiões brasileiras para cada 100.000 habitantes, 2014.

Regiões do Brasil	Homens	Mulheres
Norte	2,23	1,52
Nordeste	3,43	2,84
Centro-Oeste	4,08	4,14
Sudeste	6,21	6,47
Sul	6,90	5,61

Com exceção da região Sudeste, a incidência é maior em homens, o que está de acordo com a literatura disponível ((FISHER; FISHER, 2004; BOSETTI et al., 2008). As taxas de incidência também apresentam diferenças entre estados, como se observa no Quadro 13.

Quadro 13. Taxas de incidência brutas e ajustadas pela população mundial, segundo sexo, de LNH em capitais brasileiras para cada 100.000 habitantes, 2012.

Estado	Homens		Mulheres	
	Bruta	Ajustada	Bruta	Ajustada
Aracajú (2003-2006)	6,6	9,1	4,6	5,2
Belo Horizonte (2003-2006)	7,1	8,4	6,2	5,9
Cuiabá (2003-2006)	4,8	6,4	4,0	5,2
Fortaleza (2003-2006)	4,3	5,7	3,7	4,3
Goiânia (2003-2007)	8,9	11,4	7,7	8,9

Fonte: <http://www.iarc.fr/en/publications/pdfs-online/epi/sp164/CI5volX-07.pdf>

A incidência de LNH também varia de acordo com a idade. Geralmente, com aumento da idade há aumento da incidência de LNH, particularmente em faixas etárias mais avançadas, o que pode ser observado no gráfico da Figura, referente a 18 cidades dos EUA no período 2002-2011.

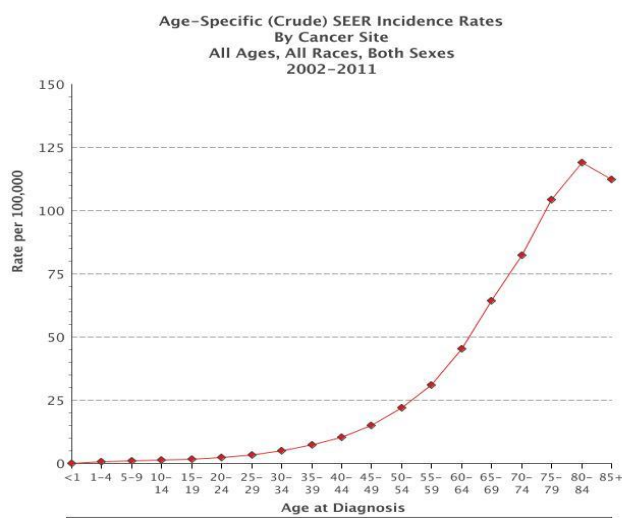


Figura 8. Taxas de incidência de LNH nos EUA por idade, 2002-2011 (Fonte: www.seer.cancer.gov/faststats).

LNH abaixo dos 20 anos de idade é uma condição rara e, após os 25 anos há um aumento progressivo. Esse comportamento é similar ao observado no Brasil (FISHER; FISHER, 2004; BOSETTI et al., 2008).

Diferentemente da distribuição dos casos de DH, cuja condição de desenvolvimento está relacionada com alterações moleculares adquiridas, nos casos de LNH as alterações cromossômicas desempenham papel fundamental na gênese dessa doença. Apesar dessa constatação, o Epstein-Barr também está relacionado com certos tipos de LNH. Por exemplo, na África, em que o linfoma de Burkitt se mostra endêmico, Epstein-Barr se relaciona com a doença na grande maioria dos casos (PICCALUGA et al., 2011). Fora das áreas em que o linfoma de Burkitt tem característica endêmica, os LNH mostram-se com outros tipos de apresentação. Nas Américas, costumam se apresentar com massas abdominais e sem demonstração periférica (HOFFMAN et al., 2013).

A mortalidade dos linfomas, tanto DH quanto LNH, está relacionada com fatores de mau prognóstico ao diagnóstico, como subtipos mais agressivos e com a idade (FERMÉ et al., 2007; DE LIMA ARAÚJO et al., 2008; EICH et al., 2010).

Um estudo europeu, em 2008, mostrou que a tendência de mortalidade para os casos de LNH apresentavam queda em praticamente todos os países da Europa, e quando comparado com a mortalidade nos EUA, foi constatado queda na mortalidade também (BOSETTI et al., 2008). Outro estudo também europeu, após análise temporal no período 1980-2007, mostrou uma queda na mortalidade dos casos de DH em 38% e de 5% para os casos de LNH (BOSETTI et al., 2007). No Brasil, estudo observou aumento nas taxas de mortalidade para os casos de LNH entre 1980 e 1995, em todas as regiões do Brasil, e para os casos de DH somente na região Norte (WÜNSCH; MONCAU, 2002). Outro estudo brasileiro observou aumento progressivo da mortalidade por LNH nas regiões Norte, Nordeste e Centro-Oeste, em contraste com a região Sudeste e a totalidade do país (BOCCOLINI; BOCCOLINI; MEYER, 2015). Em população jovem, um estudo com pacientes de linfoma com idade abaixo de 20 anos mostrou diferenças entre as capitais, mas, com tendência de queda nos pacientes abaixo de 10 anos e acima de 14 anos no período 1996-2008 (SILVA et al., 2013).

Pacientes com idades mais avançadas apresentam taxas de mortalidade mais elevadas. No Brasil, as taxas de mortalidade para linfomas, tanto DH quanto LNH, apresentam aumento a partir de 6ª década de vida com aumento progressivo até faixas etárias maiores. Luz et al. (2011), analisando o período de 1980-2007, mostraram aumento na taxa de mortalidade para pacientes com LNH acima de 60 anos nas cidades de Belo Horizonte e São Paulo (LUZ; AZEVEDO; MATTOS, 2014).

2.3.5.2. Sobrevida

Doença de Hodgkin

O linfoma de Hodgkin apresenta uma evolução muito boa com o emprego dos protocolos atuais e avaliação das características pertinentes a cada caso, no que tange os fatores prognósticos, enumerados anteriormente. As taxas de resposta atualmente são superiores a 90% e mesmo pacientes com avançado grau de doença experimentam taxas

de remissão bem elevadas e sobrevidas extensas, como pode ser observado no Quadro 14.

Assim, o estudo europeu de sobrevida populacional EUROCORE, na avaliação de neoplasias malignas linfóides, estimou a sobrevida relativa em 5 anos para DH em 84,5% no período 1995-2002, 75,1% em 1997-1999 e 79,3% em 2006-2008 (MARCOS-GRAGERA et al., 2011; SANT et al., 2014). Outro estudo de sobrevida populacional comparou a sobrevida de DH em 5 anos na Alemanha e nos EUA, encontrando probabilidade de sobrevida de 84,3% para os alemães contra 80,6% para os norte-americanos (PULTE et al., 2014). No Reino Unido, a sobrevida relativa em 5 anos para casos com DH diagnosticados na década de 2004 a 2014 foi de 78,9% (SMITH et al., 2015).

Pacientes jovens com DH também foram alvo de estudos de sobrevida. Estudo realizado com casos de DH em menores de 15 anos nos EUA relatou sobrevida populacional em 5 anos de 96,1% no período 1990-1994 e 95,4% em 2000-2004 (PULTE; GONDOS; BRENNER, 2008). No período de 1973-2003, a sobrevida em 5 anos estimada nos EUA para casos de DH abaixo dos 45 anos de idade foi de 88,1% (HAN et al., 2008). Na Suécia, Englund et al. (2015) investigaram a sobrevida relativa em 5, 10 e 20 anos de crianças e adolescentes com DH diagnosticados entre 1985 e 2009, e tiveram como resultado sobrevidas de 96%, 95% e 90%, respectivamente.

No Brasil, em estudo de sobrevida hospitalar para DH no Vale do Paraíba-SP, a sobrevida em 5 anos no período de 2000-2010 foi de 74,4% (CALLERA et al., 2012) (Quadro 15). Na Colômbia, a sobrevida hospitalar de pacientes com DH e linfoma folicular em 2000-2013 foi de 77% em 3 anos (COMBARIZA et al., 2015).

A recaída de casos de DH acontece principalmente nos pacientes que se encontram em estágios mais avançados (em torno de 30% em 5 anos). Esses pacientes também apresentam boa resposta com protocolos de resgate e boa evolução. Fatores de risco para os casos de recaída são determinantes para a escolha do tratamento da doença. O uso de radioterapia em condições de doença localizada ou em locais não irradiados previamente podem ser utilizados. Na grande maioria dos casos, inicia-se novo protocolo de quimioterapia seguido de transplante de medula óssea. Essa estratégia, revelou-se como uma excelente medida, com grau de remissão elevada e sobrevida longa (HOFFMAN et al., 2013; ZAGO; FALCÃO; PASQUINI, 2013).

Linfoma não-Hodgkin

Como já foi descrito anteriormente, os LNH compreendem vários subtipos de entidades, com comportamentos diferentes tanto de evolução como expressão genotípica e fenotípica. Suas evoluções podem ser indolentes ou muito agressivas, com baixas taxas de remissão e sobrevida curta.

No estudo EUROCORE-4, a sobrevida relativa em 5 anos para todos os casos de LNH no período de 1995-2002 foi de 56,9%, para LNH-B foi de 53,9% e para LNH-T de 60,1% (MARCOS-GRAGERA et al., 2011). No EUROCORE-5, a sobrevida relativa em 5 anos para LNH-B aumentou de 42,0% em 1997-1999 para 55,4% em 2006-2008 (SANT et al., 2014). Estudo de sobrevida populacional realizado nos EUA relatou

sobrevida relativa em 5 anos para LNH-B de 62,3%, além de mostrar menor sobrevida para pacientes mais velhos ao diagnóstico, do sexo masculino, e pacientes brancos não hispânicos (HAN et al., 2008). Em estudo no Reino Unido, a sobrevida relativa em 5 anos para LNH em todas as faixas etárias, no período 2004-2014, foi estimada em 53,7% (SMITH et al., 2015) (Quadro 14).

Em crianças e adolescentes, Pulte et al. (2008) analisaram a sobrevida de indivíduos jovens (<15 anos) com LNH nos EUA mostrando sobrevida relativa em 5 anos de 76,6% em 1990-1994 e de 87,7% em 2000-2004. No estudo de Redaniel et al. (2010) foi observada menor sobrevida populacional em 5 anos para LNH entre filipinos menores de 15 anos comparado com asiáticos americanos e caucasianos residentes nos EUA. Em um estudo de coorte hospitalar nos EUA com 180 pacientes com idade inferior a 22 anos e portadores de linfomas de grandes células (subtipos B e T), a sobrevida global em 4 anos foi de 80,1% (LAVER et al., 2004). No Brasil, Pedrosa et al. (2007) relataram sobrevida em 5 anos de 70% em uma coorte hospitalar de crianças com LNH, com sobrevida livre de doença em 5 anos de 68% (Quadro 15).

Entre os casos de LNH tipo indolente, o linfoma folicular, na grande maioria dos casos, dá-se de forma arrastada, sem acometer o paciente de forma grave. Em casos de doença inicial (estágios I e II) pode-se utilizar apenas radioterapia. Tal esquema apresenta altas taxas de remissão e sobrevida relativa longa, chegando a 90% em 5 anos em pacientes que foram tratados dessa forma (PUGH et al., 2010). Em estudo com pacientes em estágios mais avançados da doença, o tratamento com esquema de poliquimioterapia utilizando o anticorpo monoclonal anti-CD20 mostrou aumento nas taxas de remissão e sobrevida e, quando utilizado também como terapia de manutenção, as taxas de sobrevida livre de doença em 3 anos foram de 82% (LUMINARI et al., 2011). No Brasil, o estudo de sobrevida hospitalar no Vale do Paraíba-SP estimou a sobrevida em 5 anos de pacientes com linfoma folicular e idade acima de 19 anos em 71,4% (CALLERA et al., 2012) (Quadro 15), valor parecido à sobrevida hospitalar descrita no estudo colombiano com pacientes com linfoma folicular em todas as faixas etárias (77%) (COMBARIZA et al., 2015) e à sobrevida populacional em 5 anos estimada no EURO CARE-5 para os casos de linfoma folicular diagnosticados em 2006-2008 (74,3%) (SANT et al., 2014).

Outros representantes do grupo dos LNH indolentes são os LNH da zona marginal, e a sobrevida desses subtipos de linfomas passa necessariamente sobre a possibilidade de se tratar as condições de base. O sucesso desse tratamento relaciona-se com o controle da doença e altas taxas de sobrevida (ANDERSON; ENGELS, 2008). No caso da impossibilidade de se realizar o tratamento, para os casos de linfoma do tipo MALT, o emprego de radioterapia atinge taxas de remissão acima de 90% e sobrevida em 5 anos acima de 80% (TSANG et al., 2001). Para os outros tipos de linfoma nesse grupo (linfoma da zona marginal esplênico e linfoma nodal da zona marginal), a primeira opção para o linfoma esplênico é a esplenectomia podendo ser utilizado esquemas de poliquimioterapia com o rituximabe, e para o LNH nodal utilizar esquemas de quimioterapia que incluam o rituximabe, com sobrevida em torno de 60% em 5 anos (ZAGO; FALCÃO; PASQUINI, 2013).

Os LNH agressivos compreendem um grupo de doenças de evolução mais rápida com comprometimento importante do paciente e que necessita de que se inicie o tratamento o mais rápido possível. O LNH difuso de grandes células B, hoje, apresenta taxas de remissão superiores a 80% com sobrevida em torno de 60 a 70% nos casos de bom prognóstico (DE LIMA ARAÚJO et al., 2008; FLOWERS; SINHA; VOSE, 2010). Um estudo espanhol analisou a sobrevida de 224 pacientes com LNH de grandes células B mostrando diferenças na sobrevida entre os subtipos, com melhor sobrevida global em 5 anos para o subtipo primário de mediastino (64%) (BEA et al., 2005).

O linfoma de Burkitt trata-se de linfoma agressivo, com alta taxa de proliferação celular e que muitas vezes acomete crianças e adolescentes. Os tratamentos, baseados em poliquimioterapia, apresentam resultados satisfatórios com alguns estudos mostrando taxas de cura chegando a 90% (TODESCHINI et al., 2012).

Entre os linfomas T, o linfoma anaplásico de grandes células T tem como fator prognóstico a expressão de uma proteína chamada ALK (quinase do linfoma anaplásico), decorrente de uma alteração citogenética que ocorre nas células malignas que é a t(2,5). São entidades raras, com sobrevida aos tratamentos geralmente ruim (ZAGO; FALCÃO; PASQUINI, 2013). Han et al. (2008) mostraram sobrevida relativa em 5 anos de 63,9% para casos de LNH-T diagnosticados entre 1973 e 2003 nos EUA. Savage et al. (2008) encontraram que os subtipos de LNH-T que apresentam expressão do gene ALK possuem sobrevida em 5 anos maior (70%) que os pacientes sem expressão do ALK (49%). No estudo EURO CARE-4, a sobrevida relativa em 5 anos para todos os casos de LNH-T foi de 60,1%, e em 2004, Laver et al. estimaram em 67,4% a sobrevida livre de eventos em 4 anos em coorte hospitalar de pacientes com LNH-T.

O linfoma linfoblástico T trata-se de doença agressiva, com sobrevida livre nos adultos em torno de 40%. Melhores respostas foram tentadas ao se instituir o transplante de medula óssea autólogo, contudo, os resultados foram muito similares àqueles em que não se fazia o transplante e se mantinha o paciente em protocolo de quimioterapia de manutenção (SONG et al., 2006).

A leucemia/linfoma de células T do adulto é uma doença relacionada ao HTLV-1 e com comportamento heterogêneo (MATSUOKA; JEANG, 2007, 2011). Possui 4 formas descritas: smoldering, crônica, linfomatosa e leucêmica. As duas primeiras são mais raras e possuem comportamento mais brando. As duas últimas são bem mais agressivas, com sobrevida muito curta apesar do tratamento disponível (HOFFMAN et al., 2013).

O linfoma angioimunoblástico T e o linfoma de células T periféricas se mostram agressivos e respondem a tratamentos de quimioterapia disponíveis, porém com taxas de recaída precoce. As sobrevidas dessas doenças ficam em torno de 30% ao final de 7 anos para o linfoma angioimunoblástico e de 40% para os pacientes portadores de linfoma de células T periféricas (ZAGO; FALCÃO; PASQUINI, 2013).

Quadro 14. Resumo dos estudos internacionais de sobrevida para linfomas.

Estudo	Local	Tipo de linfoma	Tipo de estudo	Período (data diagnóstico)	Idade ao diagnóstico	N	Principais resultados
Sant et al., 2014	Europa EUROCARE-5 (30 RCBP)	Neoplasias linfóides	Sobrevida populacional	1997-2008	>14 anos	252.871	Sobrevida relativa em 5 anos: DH: 75,1% (1997-99) e 79,3% (2006-08) LNH-B: 42,0% (1997-99) e 55,4% (2006-08) LF: 58,9% (1997-99) e 74,3% (2006-08)
Marcos-Gragera et al., 2011	Europa EUROCARE-4 (48 RCBP)	Neoplasias linfóides	Sobrevida populacional	1995-2002	Todas as faixas etárias	138.581	Sobrevida global em 5 anos: Total: 56,9% DH: 84,5% LNH: 54,4% (LNH-B: 53,9%; LNH-T: 60,1%) Sobrevida relativa em 5 anos para todas as neoplasias (2000-02): 57% (menor Sobrevida relativa em pacientes >50 anos)
Marcos-Gragera et al., 2008	Europa EUROCARE-3 (27 RCBP) e EUA (SEER)	LNH	Sobrevida populacional	1990-1994	Todas as faixas etárias	Europa: 16.955 EUA: 22.713	Sobrevida relativa em 5 anos: Europa - oeste: 56,1% Europa - leste: 47,1% EUA: 56,3%
Pulte et al., 2014	Alemanha e EUA (SEER)	DH	Sobrevida populacional	1997-2006	>14 anos	Alemanha: 5.835 EUA: 10.192	Sobrevida relativa em 5 anos (2002-06): Alemanha: 84,3% EUA: 80,6% Alemanha: 15-29 anos: 97,9% ≥60 anos: 57,5% Homens: 84,7% (EUA: 78,2%) Mulheres: 84,1% (EUA: 83,6%)

Pulte et al., 2008	EUA (SEER)	DH e LNH	Sobrevida populacional	1990-2004	<15 anos	6.957	Sobrevida relativa em 5 anos: DH: 96,1% (1990-94) e 95,4% (2000-04) LNH: 76,6% (1990-94) e 87,7% (2000-04) Sobrevida relativa em 10 anos: DH: 94,4% (1990-94) e 95,4% (2000-04) LNH: 73,9% (1990-94) e 86,9% (2000-04) Sobrevida projetada para 10 anos (2005-2009): DH: 94,3% LNH: 90,6%
Han et al., 2008	EUA (SEER)	Neoplasias linfóides	Sobrevida populacional	1973-2003	Todas as faixas etárias	254.702	Sobrevida relativa em 5 anos: Total: 57,3% LNH-B: 62,3% LNH-T: 63,9% DH (<45 anos): 88,1% DH (≥45 anos): 60,2% Menor Sobrevida: homens, brancos não hispânicos, e indivíduos com maior idade ao diagnóstico.
Laver et al., 2004	EUA	LNH de grandes células (B e T)	Sobrevida hospitalar	1994-2000	< 22 anos	180	Sobrevida em 4 anos: 80,1% Sobrevida livre de eventos em 4 anos: 67,4%
Redaniel et al., 2010	EUA (SEER) e Filipinas (2 RCBP)	Todos os tipos de linfomas	Sobrevida populacional	1996-2005	0-14 anos (SEER: asiático-americanos e caucasianos)	EUA: 1.619 Filipinas: 183	Sobrevida relativa em 5 anos: Filipinas: 47,7% (LNH: 49,7%) Asiático-americanos: 90,5% (LNH: 84,8%) Caucasianos: 87,0 % (LNH: 81,0%)

Savage et al., 2005	Norte América, Europa e Ásia (22 instituições)*	LNH-T	Sobrevida hospitalar	1990-2002	>18 anos	1.314	Sobrevida global em 5 anos: Anaplásico de grandes células: ALK (+): 70% ALK (-): 49%
Smith et al., 2015	Reino Unido (HMRN)	Todos os tipos de linfoma	Sobrevida populacional	2004-2014	0-80 anos	5.796	Sobrevida global em 5 anos: LNH: 53,7% (sexo masculino: 53,4%) DH: 78,9% (sexo masculino: 77,0%)
Englund et al., 2015	Suécia (1 RCBP)	DH	Sobrevida populacional	1985-2009	0-17 anos	334	Sobrevida global: 5 anos: 96% (81% após recaída) 10 anos: 95% (75% após recaída) 20 anos: 90%
Eich et al., 2010	Alemanha	DH em estágios iniciais e prognóstico desfavorável	Sobrevida hospitalar	1998-2003	16-75 anos	1395	Sobrevida em 5 anos: 94,5%
Fermé et al., 2007	França	DH em estágios iniciais	Sobrevida hospitalar	1993-1999	15-70 anos	1538	Sobrevida em 10 anos: Pacientes tratados com MOPP/ABV (4 ciclos) + RT em campo envolvido: 98% Pacientes tratados com MOPP/ABV (6 ciclos) + RT em campo envolvido: 86%
Bea et al., 2005	Espanha	LNH-B	Sobrevida hospitalar	N.I.	Mediana: 60 anos	224	Sobrevida global em 5 anos: Subtipo GCB (centro germinal): 59% Subtipo ABC (célula B ativada): 30% Subtipo PM (primário do mediastino): 64%

Combariza et al., 2015	Colômbia	Todos os tipos de linfoma	Sobrevida hospitalar	2000-2013	Todas as faixas etárias	819 (99 DH e 720 LNH)	Sobrevida global em 3 anos: DH e LF: 77% LNH-B: 54% LNH-T: 45%
------------------------	----------	---------------------------	----------------------	-----------	-------------------------	-----------------------	---

ALK: Gene da quinase do linfoma anaplásico; EUROCARE: “European Cancer Registry-based project on survival and care of cancer patients”; HMRN: “Haematological Malignancy Research Network”; LF: Linfoma folicular; DH: Doença de Hodgkin; LNH: Linfoma não-Hodgkin; LNH-B: Linfoma difuso de grandes células B; LNH-T: Linfoma de células T; N.I.: Não informado; RCBP: Registro de Câncer de Base Populacional; Sobrevida relativa: Estimativa da percentagem de pacientes que sobreviveriam aos efeitos do câncer em questão; SEER: “Surveillance, Epidemiology, and End Result Program”.

*International Peripheral T-Cell Lymphoma Project.

Quadro 15. Resumo de estudos nacionais de sobrevida para linfomas.

Luz et al., 2014	Brasil-RJ	LNH	Sobrevida hospitalar	1997-2009	≥17 anos	100	Sobrevida global em 5 anos após transplante de medula óssea: 50,8% Mediana sobrevida: 22,5 meses
Callera et al., 2012	Brasil-SP (GOHV)	DH e LNH	Sobrevida hospitalar	2000-2010	>19 anos	456	Sobrevida global em 5 anos: LF: 71,4% DH: 74,4% LNH-B: 52,9%
Pedrosa et al., 2007	Brasil-RJ	LNH	Sobrevida hospitalar	1994-2003	Crianças (0-15 anos)	110	Sobrevida global em 5 anos: 70% Sobrevida livre de doença 5 anos: 68%

GOHV: Grupo de Onco-Hematologia do Vale do Paraíba; LF: Linfoma folicular; DH: Doença de Hodgkin; LNH: Linfoma não-Hodgkin; LNH-B: Linfoma difuso de grandes células B.

2.4. Unidade de Assistência de Alta Complexidade em Oncologia do Acre

O Estado do Acre tinha em 2006 uma população estimada de 686.652 habitantes, existia apenas 1 médico hematologista e até 2007 não dispunha de nenhum tratamento oncológico local. No mês de junho desse mesmo ano foi inaugurada na capital, Rio Branco, a Unidade de Assistência de Alta Complexidade em Oncologia (UNACON). Atualmente, o UNACON/Acre é referência no atendimento e tratamento dos pacientes com doenças oncológicas e onco-hematológicas em todo o território do Estado, não podendo esquecer que se trata de uma região de tríplice fronteira, além de municípios de outros estados vizinhos que, por conta de facilidade logística, são encaminhados para Rio Branco para serem atendidos. Com a chegada de especialista na área de onco-hematologia em 2010, o volume de pacientes com doença onco-hematológica aumentou, sendo reconhecido como local de excelência no tratamento de neoplasias hematológicas. O UNACON/Acre possui hoje cerca de 4.000 pacientes oncológicos e onco-hematológicos cadastrados, em tratamento regular e acompanhamento, com perspectivas de se aumentar as suas instalações visando acompanhar o crescimento populacional e poder oferecer melhores condições de trabalho aos seus funcionários e seus pacientes.

A chegada de especialistas na área de onco-hematologia em 2010 proporcionou à população acreana o tratamento dessas neoplasias sem a necessidade de que o paciente seja transferido para outros centros. O tratamento, então, passa a ser feito localmente, o que traz a possibilidade de se observar o comportamento dessas doenças na população do Estado. Após 5 anos da chegada de especialistas na área de onco-hematologia, o volume de pacientes com esse tipo de doença aumentou, o que possibilitou sua análise.

3- JUSTIFICATIVA

A presente pesquisa é justificada pela ausência da análise, de forma precisa, o perfil clínico-epidemiológico e a sobrevida de pacientes com leucemias agudas (LMA e LLA) e linfomas (Linfoma não-Hodgkin e Doença de Hodgkin) na coorte hospitalar do Acre. Hoje, esse estudo é possível devido à existência no Estado de uma unidade de referência, o UNACON, propiciando uma atenção aos dados desses pacientes e permitindo a caracterização do perfil ao diagnóstico e suas peculiaridades, assim como a análise da sua evolução.

O conhecimento de características específicas dos casos de leucemias agudas e linfomas da população local é essencial para o desenvolvimento de estratégias de tratamento, tais como novos protocolos de quimioterapia, protocolos de antibioticoterapia e hemoterapia, que são fundamentais para melhor evolução dos pacientes acometidos por essas doenças.

As leucemias agudas e os linfomas são neoplasias do tecido hematopoético, compreendendo uma diversidade de doenças, de comportamento heterogêneo e evoluções distintas. Tratando-se de neoplasias malignas, o impacto social e, mais frequentemente nos casos de leucemias agudas, a agressividade do tratamento, são etapas marcantes para os pacientes acometidos dessas enfermidades. Desse modo, o conhecimento desse perfil auxiliará na elaboração de estratégias específicas de acordo com as peculiaridades de cada doença, facilitando o seu diagnóstico e tratamento.

A análise de sobrevida tem um papel importante na avaliação da eficiência dos protocolos utilizados e as estratégias de tratamento. Tal avaliação nos permitirá aperfeiçoar esses protocolos a partir da análise de possíveis fatores prognósticos, e propiciando assim uma análise crítica dos efeitos dos tratamentos para essas doenças.

4- OBJETIVOS

4.1. Geral

Determinar o perfil clínico-epidemiológico e a sobrevida hospitalar dos casos incidentes de leucemia aguda e linfoma do UNACON/Acre entre 2007 e 2014.

4.2. Específicos

- 1) Caracterizar o perfil clínico-epidemiológico dos casos de leucemia aguda e linfoma no UNACON/Acre, diagnosticados entre 2007 e 2014.
- 2) Determinar a sobrevida hospitalar (global) em 1 ano e 2 anos da coorte de casos de leucemia aguda e linfoma, tanto em crianças quanto em adultos, tratados no centro, diagnosticados entre 2007 a 2014.
- 3) Avaliar o impacto de características sócio-demográficas e clínicas na sobrevida em 1 ano e 2 anos dos referidos casos de leucemia aguda e linfoma.

5- METODOLOGIA

5.1. Delineamento

Trata-se de um estudo observacional analítico, longitudinal, retrospectivo que avaliou a sobrevida global da coorte hospitalar dos pacientes de leucemia aguda e linfoma no UNACON/Acre.

5.2. População de estudo

A população de estudo está composta de casos incidentes de leucemia aguda (LLA e LMA) e linfoma (DH e LNH), em todas as faixas etárias, incidentes no UNACON/Acre, diagnosticados entre junho de 2007 e dezembro 2014.

Definição de caso: pacientes adultos e pediátricos com diagnóstico confirmado de leucemia aguda e linfoma no período de 15/06/2007 a 31/12/2014 segundo a classificação da CID-10 (códigos: C82-C85, C91.0, C92.0, C92.4, C92.5, C93.0, C94.0, C94.2).

Crítérios de inclusão: foram incluídos todos os casos tratados no UNACON no referido período.

Crítérios de exclusão: foram excluídos os pacientes com tratamento prévio em outros centros.

Para caracterização do perfil clínico-epidemiológico, foi considerado o universo dos casos incidentes de leucemia aguda e linfoma no período de 15/06/2007 a 31/12/2014, tratados no UNACON, independentemente de ter recebido tratamento prévio em outros centros.

5.3. Variáveis de estudo

Foram revisados os prontuários médicos dos pacientes tratados no UNACON durante esse intervalo com o intuito de se coletar as variáveis de estudo. Essas variáveis dividem-se em dois grupos:

1. Epidemiológicas:

- Sexo: Masculino e feminino.
- Idade (anos):

A idade foi estratificada de acordo com a incidência descrita na literatura:

- ✓ Para leucemia aguda, foram consideradas as seguintes faixas etárias: 0-9, 10-19 e 20 anos ou mais. Para a análise da sobrevida, a idade foi categorizada em dois grupos: <20 e 20 anos ou mais, e nas crianças e adolescentes em três grupos: <2, 2-9 e 10-19 anos.
- ✓ Para os casos de linfoma, foram consideradas as seguintes faixas etárias: <20, 20-49 e 50 anos ou mais, tanto para LHN quanto para DH. Para análise da sobrevida, a idade foi categorizada em dois grupos: <20 e 20 anos ou mais.
- Cor da pele (não auto-referida): Branca e outras (parda, indígena ou negra).
- Naturalidade: Rio Branco e outros municípios do estado.

2. Clínicas:

- Subtipo:
 - ✓ Leucemias agudas: LLA – subtipos B e T; LMA – subtipo M3 (leucemia promielocítica aguda) e outros.
 - ✓ Linfomas: LNH – subtipos B, T e não especificado; DH.
- Estagiamento:
 - ✓ Linfomas: Estágios I, II, III e IV. Para análise de sobrevida, foi categorizado em: estágios iniciais (I e II) e avançados (III e IV).
- Parâmetros laboratoriais ao diagnóstico:
 - ✓ Leucometria (células/mm³): Para análise da sobrevida dos pacientes com leucemia aguda, a leucometria ao diagnóstico foi categorizada de acordo com o valor da mediana, que foi igual a 20.000 células/mm³.
 - ✓ Plaquetometria (células/mm³).
 - ✓ Hemoglobina (g/dL).
 - ✓ Desidrogenase láctica (LDH) (U/dL): Para análise da sobrevida, a LDH foi categorizada de acordo com o valor da mediana, que foi igual a 600 U/dL nos casos de LMA e LLA, e igual a 350 U/dL para linfomas.
 - ✓ Transaminase glutâmico-oxalacética (TGO) (U/dL).
 - ✓ Transaminase glutâmico-pirúvica (TGP) (U/dL).
- Imunofenotipagem dos casos de leucemia aguda: Expressão normal de marcadores celulares (fenótipo normal) e expressão anormal (fenótipo aberrante).

3. Eventos para análise da sobrevida.

- Data do diagnóstico.
- Data do óbito.
- Estado vital ao final do período de seguimento.
- Data do último contato (perda).

5.4. Análise estatística

Todas as análises foram realizadas de forma separada para leucemias agudas e linfomas. Por sua vez, as análises descritivas e de sobrevida foram realizadas separadamente, em função do subtipo: para leucemias agudas, LMA, LLA, e para linfomas, LNH e DH.

Primeiramente, foi realizada a estatística descritiva das características sócio-demográficas e clínicas dos pacientes por meio do cálculo de frequências absolutas e relativas para as variáveis categóricas, tais como sexo, faixa etária, cor da pele, estagiamento, subtipo, e medidas de tendência central (média, mediana) e dispersão (desvio padrão e quartis) para as variáveis contínuas (parâmetros laboratoriais), a fim de identificar as distribuições das variáveis e a caracterização da população de estudo. Foi utilizado o teste de chi quadrado e testes não paramétricos (Mann-Whitney e Kruskal

Wallis) para avaliação das diferenças na distribuição de frequências das variáveis de estudo, respectivamente, em função do subtipo, do sexo e da faixa etária.

Em seguida, a probabilidade acumulada de sobrevida global foi estimada pelo método de Kaplan Meier. Mediante o teste de log-rank foram comparadas as curvas de sobrevida em função das variáveis epidemiológicas e clínicas. Foram considerados fatores com potencial impacto na sobrevida descritos na literatura como idade, subtipo, estadiamento, leucometria e LDH ao diagnóstico.

Para o início do seguimento foi considerada a data do diagnóstico, assumindo como falha os óbitos decorrentes de leucemia aguda e linfoma ou qualquer outra causa para o cálculo da sobrevida global. Foi considerado como censura a data do último contato (perda de seguimento) e a data final do seguimento para os pacientes vivos ao final do período de estudo.

Foi estimada a sobrevida acumulada após 1 ano e 2 anos do diagnóstico. Para tal, foram analisadas as seguintes coortes:

- Sobrevida de 1 ano: coorte dos casos diagnosticados entre 15/06/2007 e 31/12/2014.
- Sobrevida de 2 anos: coorte dos casos diagnosticados entre 15/06/2007 e 31/12/2013.

A sobrevida de 1 ano também foi avaliada na coorte de casos com diagnóstico entre 2007 e 2013.

Nível de significância igual a 0,05 foi adotado em todas as comparações. A construção do banco de dados e a análise estatística foram realizadas pelo programa SPSS *Statistic Data 20 (Statistical Package for Social Sciences- Chicago, IL, 2008)*.

5.5. Aspectos éticos

Somente o pesquisador responsável pelo projeto teve acesso direto às informações dos pacientes. Todos os procedimentos da pesquisa foram realizados protegendo a privacidade dos indivíduos, sendo assegurado o sigilo absoluto de seus dados.

Por se tratar de um estudo com dados secundários, a presente pesquisa não precisou de termo de consentimento livre esclarecido (TCLE). O projeto foi submetido ao Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) da Universidade Federal do Acre (UFAC) em 21/07/2015 com dispensa do TCLE sob o número 487782.

6- RESULTADOS

6.1. Leucemias agudas

6.1.1. Casuística

Durante o período de 15/06/2007 a 31/12/2014, foram tratados no UNACON 100 casos de leucemia aguda, sendo 65 casos com diagnóstico de LLA, 34 casos de LMA e um caso de leucemia bifenotípica (Figura 9). O ano de 2014 foi o período que recebeu mais pacientes com leucemia aguda, num total de 23 casos (23%), seguido pelo ano de 2012 com 16 (16%). Os anos de 2013, 2011 e 2009 receberam 12 casos (12%) cada um. Nos anos de 2010, 2008 e 2007 foram registrados 11 (11%), 10 (10%) e 4 (4%) pacientes, nessa sequência.

Do total de casos de leucemia aguda diagnosticados no período, 11 pacientes receberam tratamento prévio em outros centros, restando 91 casos, 32 de LMA e 59 de LLA, para análise da sobrevida (Figura 9).

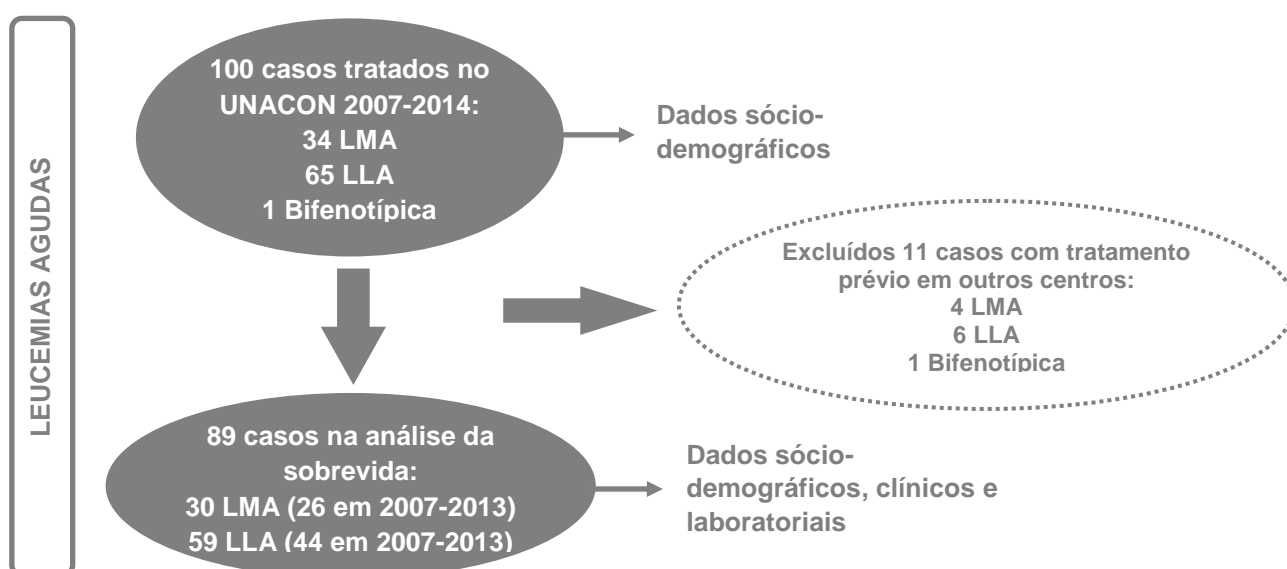


Figura 9. Casuística de leucemias agudas.

6.1.2. Características epidemiológicas e clínicas

Na Tabela 1 são descritas as características sócio-demográficas dos 99 casos de LMA e LLA tratados no Hospital durante o período de estudo. A distribuição por sexo do conjunto de casos mostrou-se equilibrada, sendo 51% dos casos do sexo masculino e 49% do sexo feminino. Quanto à distribuição de acordo com o tipo de leucemia aguda, observa-se que 56% dos casos de LMA são do sexo feminino e 44% do sexo masculino. No entanto, para LLA a proporção de pacientes de sexo masculino é maior que para o sexo feminino.

A média da idade de todos os casos de leucemia aguda foi de 22,2 anos (desvio padrão: 21,2 anos) e a mediana de 16 anos. Entre os casos de LMA, a grande maioria tinha 20 anos ou mais, enquanto a maior parte dos pacientes com LLA tinha menos de

20 anos e quase a metade menos de 10 anos (chi-quadrado p-valor <0,001). Com relação à cor da pele, entre os pacientes com LMA os de cor branca foram maioria, enquanto para LLA a cor branca não foi maioria. Houve 2 pacientes de LMA e 2 de LLA com a cor preta. Não entanto, 20 casos de LLA não tinham informação disponível sobre a cor da pele.

Dentre os casos de leucemia aguda com informação sobre a naturalidade (86%), a maior parte (57%) era natural de municípios diferentes da capital, sendo Tarauacá e Cruzeiro do Sul as cidades que mais contribuíram, com 11% e 7% dos pacientes, respectivamente. A distribuição de casos de acordo com a naturalidade foi semelhante nos subtipos LLA e LMA (Tabela 1).

Tabela 1. Características sócio-demográficas dos casos de LMA e LLA tratados no UNACON/Acre, 2007-2014 (N=99).

Variáveis	LMA (N=34)		LLA (N=65)		χ^2 p-valor*
	N (%)	p-valor	N (%)	p-valor	
Sexo					
Masculino	15 (44)	0,50	36 (55)	0,38	0,29
Feminino	19 (56)		29 (45)		
Idade					
0-9 anos	3 (9)	<0,001	30 (46)	0,07	<0,001
10-19 anos	4 (12)		20 (31)		
≥ 20 anos	25 (73)		15 (23)		
Missings	2 (6)		0 (0)		
Cora da pele					
Branca	16 (47)	0,71	15 (23)	0,02	0,09
Outras	14 (41)		30 (46)		
Missings	4 (12)		20 (31)		
Naturalidade					
Rio Branco	9 (26)	0,04	20 (31)	0,02	0,70
Outros municípios	20 (59)		37 (57)		
Missings	5 (15)		8 (12)		

*Chi-quadrado para comparação das distribuições entre LMA e LLA.

De acordo com os dados da Tabela 2, 32% dos pacientes com LMA eram casos de leucemia promielocítica aguda (LMA-M3). Dentre os casos de LLA com classificação do subtipo, o subtipo B foi o mais comum. Vale ressaltar que apenas 28 casos de LLA foram classificados em subtipo B e T. Esse fato deveu-se à disponibilidade do exame de imunofenotipagem para a classificação das leucemias que só ocorreu a partir de meados de 2011, e também pela dificuldade em se realizar a coleta do exame em algumas ocasiões.

Tabela 2. Distribuição de frequências dos subtipos de LMA e LLA (N=99).

Subtipo	N (%)	χ^2
LMA		
M3 (ou LPA)	11 (32)	0,04
Outros	23 (67)	
<i>Missings</i>	0 (0)	
LLA		
B	22 (34)	<0,001
T	6 (9)	
<i>Missings</i>	37 (57)	

Foram realizadas 46 imunofenotipagens (52% dos casos de leucemia aguda), 18 casos de LMA e 28 casos de LLA. Expressão anormal de marcadores celulares (fenótipos aberrantes) aconteceram em 4 casos de LMA e em 9 de LLA (Tabela 3).

Tabela 3. Distribuição de frequências dos casos de LMA e LLA de acordo com a expressão de fenótipo aberrante (N=46).

	N (%)
LMA (N=18)	
Sem expressão aberrante	14 (78)
Fenótipo aberrante	4 (22)
LLA (N=28)	
Sem expressão aberrante	19 (68)
Fenótipo aberrante	9 (32)

Como pacientes que receberam tratamento prévio em outros centros não apresentavam exames ao diagnóstico, a descrição dos parâmetros laboratoriais, apresentada na Tabela 4, foi realizada apenas para os 89 pacientes tratados integralmente no UNACON (30 de LMA e 59 de LLA). Leucometrias elevadas aconteceram, invariavelmente, em todos os casos de leucemia aguda, contudo, 50% dos casos tiveram valores abaixo de 20.000 células/mm³. Uma grande maioria dos casos apresentava também baixos níveis de hemoglobina e plaquetas, particularmente os casos de LMA. A dosagem da LDH também esteve alterada na grande maioria dos pacientes e com valores elevados e muitos próximos nos dois subtipos, mas com valores da média e a mediana maiores para LLA.

As dosagens de TGO e de TGP oscilaram pouco, apesar de apresentarem médias acima dos valores normais, especialmente no grupo da LLA.

Tabela 4. Parâmetros laboratoriais dos casos de leucemia aguda tratados no UNACON (N=89).

Parâmetros	N	Média	Mediana	Percentil 25	Percentil 75
Leucometria (células/mm³) (V.R.: 4.000-10.000/mm ³)					
LMA	28	42.714	18.600	3.848	49.725
LLA	52	62.904	15.150	4.825	48.300
Hemoglobina (g/dL) (V.R.: 12 -14 g/dL)					
LMA	30	6,39	6,50	5,00	7,90
LLA	59	6,50	6,70	4,60	8,80
Plaquetometria (células/mm³) (V.R.: 150.000-400.000/mm ³)					
LMA	27	34.633	24.000	12.100	51.600
LLA	47	75.253	34.100	22.900	75.400
LDH (U/dL) (V.R.: <190 U/dL)					
LMA	18	918	523	352	1.011
LLA	39	31.874	789	311	1.931
TGO (U/dL) (V.R.: <40 U/dL)					
LMA	19	65	35	22	61
LLA	25	204	33	21	82
TGP (U/dL) (V.R.: <35 U/dL)					
LMA	18	53	23	23	56
LLA	24	220	25	12	57

V.R.: Valor de referência

Quando os parâmetros laboratoriais foram estratificados em função da idade (Tabela 5), observou-se que os pacientes de LMA mais jovens apresentavam valores de leucometria, hemoglobina e plaquetometria mais baixos que os pacientes mais velhos, porém a diferença não foi estatisticamente significativa. Os níveis de LDH foram mais elevados entre os pacientes de LMA mais jovens, porém sem significância estatística novamente. Da mesma forma, os níveis de TGO e TGP foram mais altos nos casos mais velhos de LMA sem, no entanto, apresentarem significância estatística.

Entre os casos de LLA, os pacientes com idade menor que 20 anos tiveram leucometrias menores que os pacientes mais velhos, porém, maiores valores para hemoglobina e plaquetometria. Os níveis de LDH eram bem mais elevados em pacientes com idade menor que 20 anos, enquanto que os valores de TGO e TGP eram maiores nos pacientes com idade igual ou superior a 20 anos. No entanto, nenhuma das diferenças observadas apresentou significância estatística.

Tabela 5. Parâmetros laboratoriais dos casos de leucemia aguda de acordo com subtipo e faixa etária.

Parâmetros	LMA (N=30)					LLA (N=59)				
	< 20 anos		≥ 20 anos		p-valor*	< 20 anos		≥ 20 anos		p-valor*
	N	Mediana	N	Mediana		N	Mediana	N	Mediana	
Leucometria (células/mm³)	6	13.145	21	15.800	0,48	43	14.900	9	24.600	0,95
Hemoglobina (g/dL)	7	6,30	21	7,00	0,48	12	6,67	47	5,75	0,42
Plaquetometria (células/mm³)	5	22.000	21	28.000	0,35	39	77.156	8	65.975	0,90
LDH (U/dL)	4	762	13	454	0,41	34	36.478	5	569	0,15
TGO (U/dL)	3	22	16	42	0,14	21	33	4	37	0,97
TGP (U/dL)	3	13	15	37	0,08	20	25	4	48	0,63

*Teste não paramétrico de Mann-Whitney.

Os casos de LMA e LLA também tiveram seus parâmetros laboratoriais analisados de acordo com o gênero (Tabela 6). Os pacientes de LMA do sexo feminino mostraram leucometria e plaquetometria mais elevada e níveis menores de hemoglobina. Os valores de LDH, TGO, TGP foram menores para os pacientes do sexo feminino. Contudo, TGO foi o único parâmetro que apresentou diferença estatisticamente significativa entre sexos.

Para LLA, leucometrias mais altas também foram observadas em pacientes femininos. Os níveis de hemoglobina e de plaquetas tiveram valores muito próximos, com mediana de hemoglobina mais elevada para o sexo masculino e plaquetometria mais elevada para o sexo feminino. Níveis de LDH, TGO e TGP também foram mais altos em pacientes femininos, porém, nenhum dos parâmetros apresentou significância estatística.

Tabela 6. Parâmetros laboratoriais dos casos de leucemia aguda de acordo com subtipo e sexo.

Parâmetros	LMA (N=30)					LLA (N=59)				
	Masculino		Feminino		p-valor*	Masculino		Feminino		p-valor*
	N	Mediana	N	Mediana		N	Mediana	N	Mediana	
Leucometria (células/mm ³)	13	10.600	15	28.000	0,36	32	13.500	20	19.650	0,92
Hemoglobina (g/dL)	14	7,05	16	6,25	0,64	33	6,90	26	6,65	0,31
Plaquetometria (células/mm ³)	13	24.000	14	25.000	0,55	31	34.100	16	34.200	0,51
LDH (U/dL)	7	562	11	486	0,54	24	792	15	1.263	0,47
TGO (U/dL)	9	60	10	23	0,03	16	29	8	76	0,29
TGP (U/dL)	9	37	9	26	0,16	16	24	8	47	0,65

*Teste não paramétrico de Mann-Whitney.

6.1.3. Análise de sobrevida

Sobrevida de 1 ano

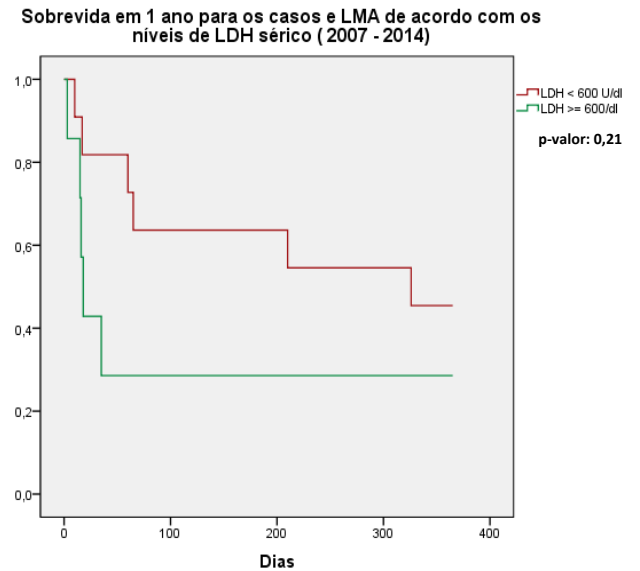
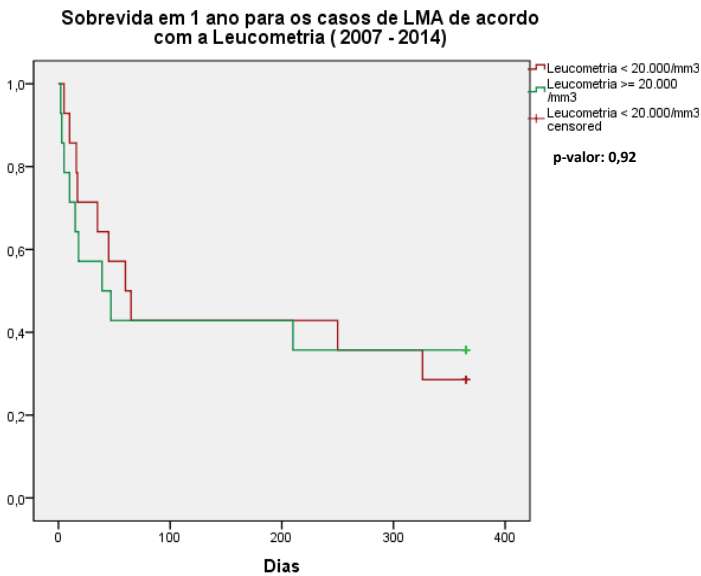
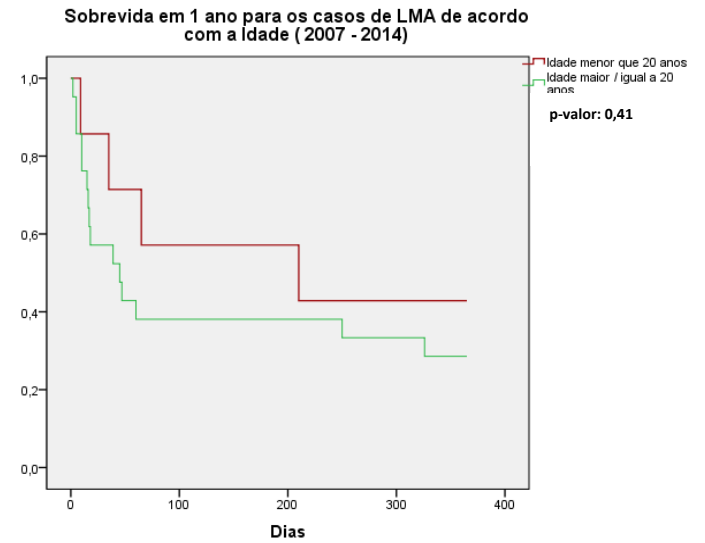
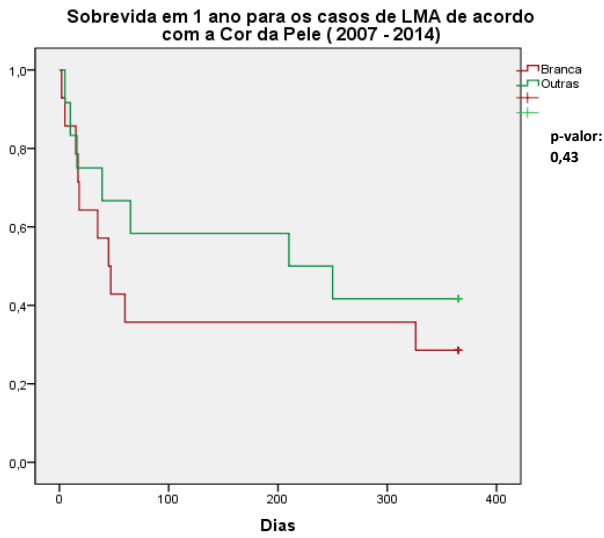
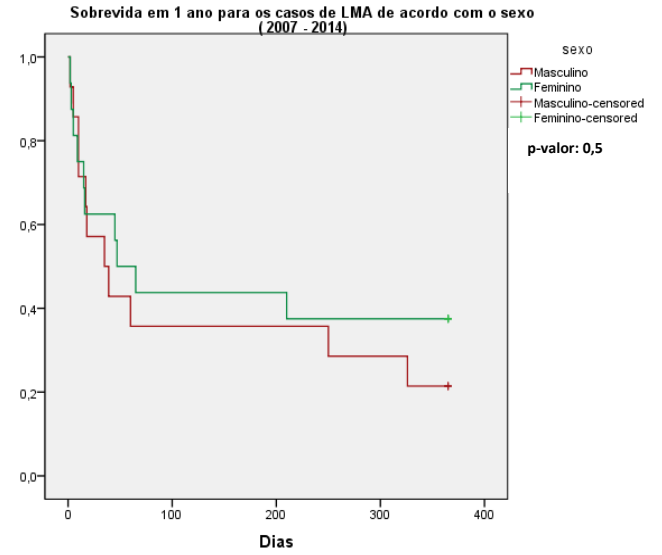
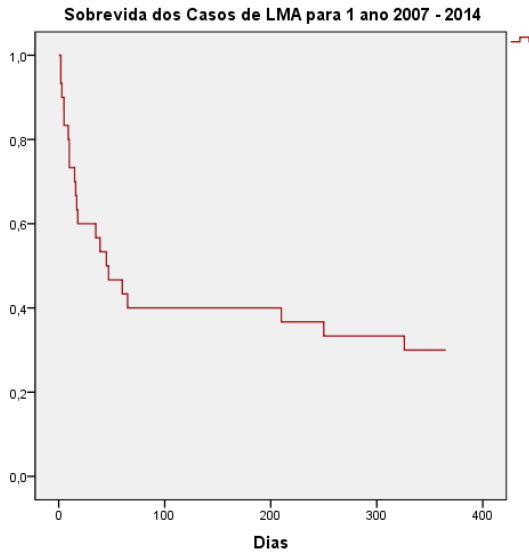
Tal como foi descrito acima (Figura 9), a coorte de casos diagnosticados entre 2007 e 2014 e tratados integralmente no UNACON/Acre estava composta por 89 pacientes, 30 de LMA e 59 de LMA.

Entre os pacientes de LMA, houve 21 óbitos durante o primeiro ano após o diagnóstico, sendo a probabilidade de sobrevida acumulada de 30%, com uma mediana de 45 dias (Tabela 7).

Pacientes de LMA do sexo masculino, com cor da pele branca, idade igual ou superior a 20 anos, leucometria abaixo de 20.000 células/mm³ e valor de LDH igual ou superior a 600 U/dL apresentaram menor sobrevida em 1 ano, porém o teste de log-rank não revelou diferenças estatisticamente significativas. A análise de sobrevida de acordo com os subtipos mostrou uma melhor evolução dos casos de LMA-M3 em comparação com os outros subtipos de LMA, apesar de mediana de sobrevida ser menor (Tabela 7, Figura 10).

Tabela 7. Probabilidade de sobrevida acumulada após 1 ano do diagnóstico para os casos de LMA diagnosticados no período 2007-2014, de acordo com as características sócio-demográficas e clínicas (N=30).

	N (%)	Óbitos N (%)	Mediana da sobrevida (dias)	Sobrevida 1 ano (%)	Log-rank p-valor
Sobrevida global	30	21 (70)	45	30	-
Sexo					
Masculino	14 (47)	11 (79)	35	21	0,50
Feminino	16 (53)	10 (63)	47	38	
Cor da pele					
Branca	14 (54)	10 (71)	45	29	0,43
Outras	12 (46)	7 (58)	210	42	
Idade					
< 20 anos	7 (25)	4 (57)	210	43	0,41
≥ 20 anos	21 (75)	17 (81)	45	29	
Leucometria (células/mm³)					
< 20.000	14 (50)	11 (79)	60	29	0,92
≥ 20.000	14 (50)	10 (71)	39	36	
LDH (U/dL)					
< 600	11 (61)	6 (54)	326	45	0,21
≥ 600	7 (39)	5 (71)	18	29	
Subtipo					
M3	11 (37)	8 (73)	35	36	0,97
Outros	19 (63)	15 (79)	47	26	



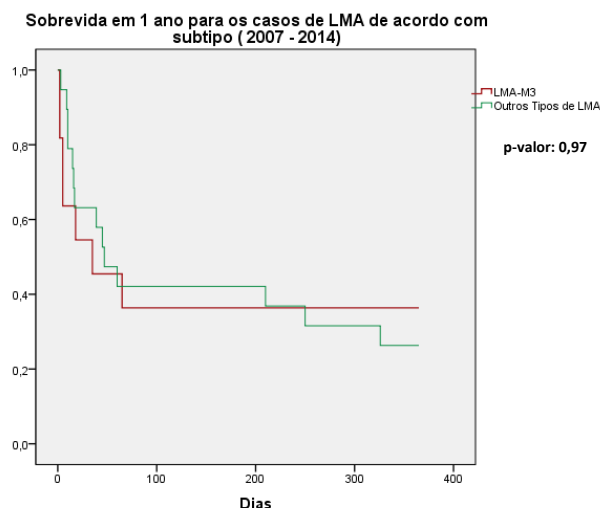
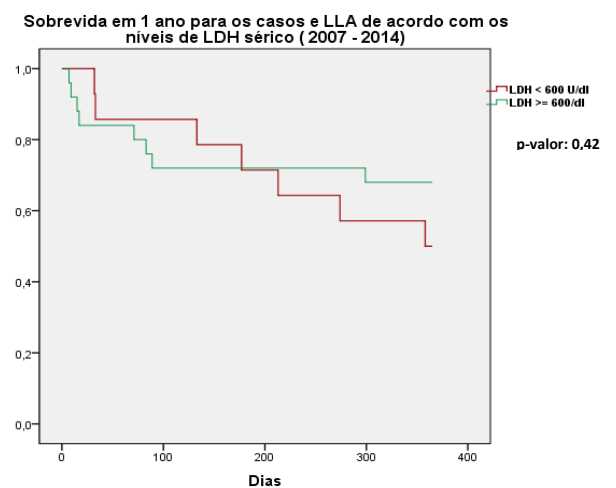
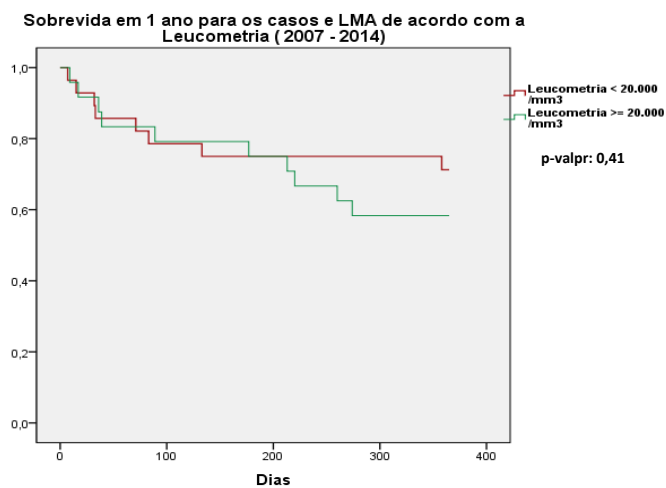
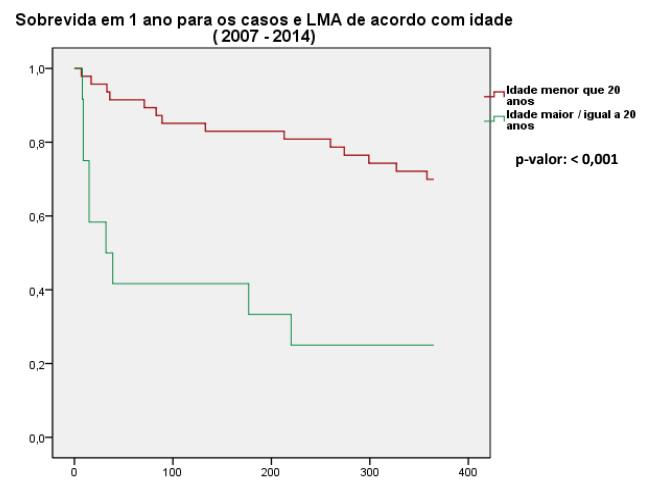
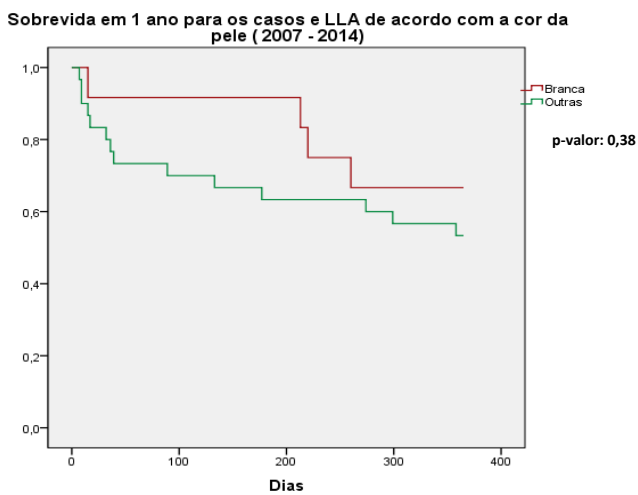
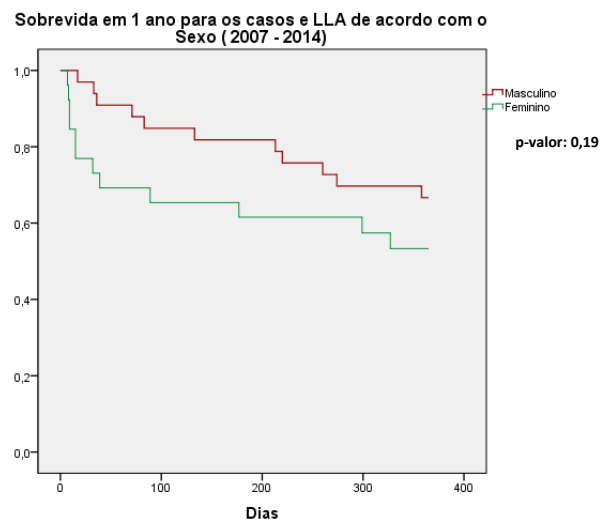


Figura 10. Função de sobrevivência de 1 ano para LMA de acordo com características sócio-demográficas e clínicas.

Para LLA, a probabilidade de sobrevivência acumulada em 1 ano foi 61%, com mediana acima 365 dias (Tabela 8). Pacientes de LLA do sexo feminino, não brancos, com leucometria igual ou superior a 20.000 células/mm³ e valor de LDH abaixo de 600 U/dL tiveram pior sobrevivência, mas não houve significância estatística. Já a idade teve impacto significativo na sobrevivência para LLA, sendo os pacientes com idade abaixo de 20 anos os que apresentaram melhor evolução, com sobrevivência de 70% (p-valor <0,001). A análise de sobrevivência de acordo com o subtipo não mostrou significância estatística e a sobrevivência de 1 ano para ambos os subgrupos de LLA foi similar. (Tabela 8, Figura 11)

Tabela 8. Probabilidade de sobrevivência acumulada após 1 ano do diagnóstico para os casos de LLA diagnosticados no período 2007-2014, de acordo com as características sócio-demográficas e clínicas (N=59).

	N(%)	Óbitos N (%)	Mediana da sobrevivência (dias)	Sobrevivência 1 ano (%)	Log-rank p-valor
Sobrevivência global	59	23 (39)	>365	61	-
Sexo					
Masculino	33 (56)	11 (33)	>365	67	0,19
Feminino	26 (44)	12 (46)	>365	53	
Cor da pele					
Branca	12 (29)	4 (33)	>365	67	0,38
Outras	30 (71)	14 (46)	>365	53	
Idade					
< 20 anos	47 (80)	14 (30)	>365	70	<0,001
≥ 20 anos	12 (20)	9 (75)	32	25	
Leucometria (células/mm³)					
< 20.000	28 (54)	8 (29)	>365	71	0,41
≥ 20.000	24 (46)	10 (42)	>365	58	
LDH (U/dL)					
< 600	14 (36)	7 (50)	358	50	0,42
≥ 600	25 (64)	8 (32)	>365	68	
Subtipo					
B	18 (79)	7 (39)	>365	61	0,84
T	5 (21)	2 (40)	>365	60	



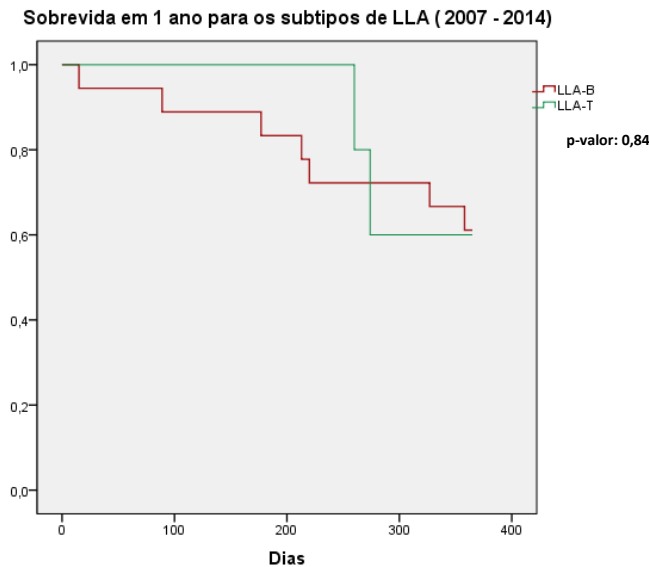


Figura 11. Função de sobrevivência de 1 ano para LLA de acordo com características sócio-demográficas e clínicas.

A sobrevivência em 1 ano foi também avaliada para crianças e adolescentes com LLA (Tabela 9). Tal análise mostrou que os casos que se encontram dentro da faixa etária de 2 a 9 anos apresentam melhor sobrevivência quando comparados com crianças de 10-19 anos de idade, com significância estatística no teste de log-rank (p -valor=0,02). Quando se comparam os três grupos etários observa-se que os pacientes abaixo de 2 anos mostram a probabilidade de sobrevivência mais baixa, com significância estatística (p -valor=0,01) (Tabela 9, Figura 12).

Tabela 9. Probabilidade de sobrevivência acumulada após 1 ano do diagnóstico para crianças e adolescentes com LLA diagnosticados no período 2007-2014 (N=47).

Faixa etária	N (%)	Óbitos N (%)	Mediana da sobrevivência (dias)	Sobrevivência 1 ano (%)	Log-rank p-valor
<10 anos	29 (62)	6 (21)	>365	79	0,12
10-19 anos	18 (38)	8 (44)	>365	53	
2-9 anos	24 (57)	3 (13)	>365	88	0,02
10-19 anos	18 (43)	8 (44)	>365	53	
< 2 anos	5 (11)	3 (60)	71	40	0,01
2-9 anos	24 (51)	3 (12)	>365	88	
10-19 anos	18 (38)	8 (44)	>365	53	

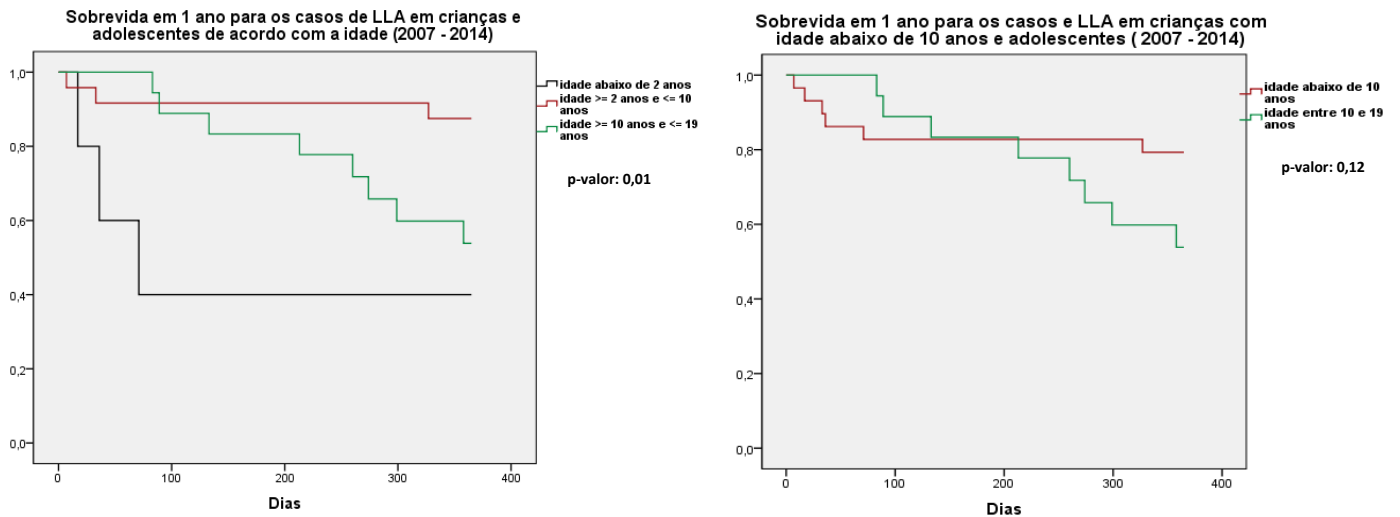


Figura 12. Função de sobrevida de 1 ano para crianças e adolescentes com LLA de acordo com a faixa etária.

A análise de sobrevida em função do perfil imunofenotípico revelou menor sobrevida de 1 ano entre casos de LMA com fenótipo aberrante e nos casos de LLA com fenótipos normais, porém sem significância estatística (Tabela 10, Figura 13).

Tabela 10. Probabilidade de sobrevida acumulada após 1 anodo diagnóstico para LMA e LLA de acordo com o perfil imunofenotípico (N=46).

Subtipo	N (%)	Óbitos N (%)	Mediana da sobrevida	Sobrevida 1 ano (%)	Log-rank p-valor
LMA					
Fenótipo aberrante	4 (22)	3 (75)	9	25	0,22
Sem expressão aberrante	14 (78)	9 (63)	47	36	
LLA					
Fenótipo aberrante	9 (32)	3 (33)	>365	67	0,63
Sem expressão aberrante	19 (68)	8 (42)	>365	58	

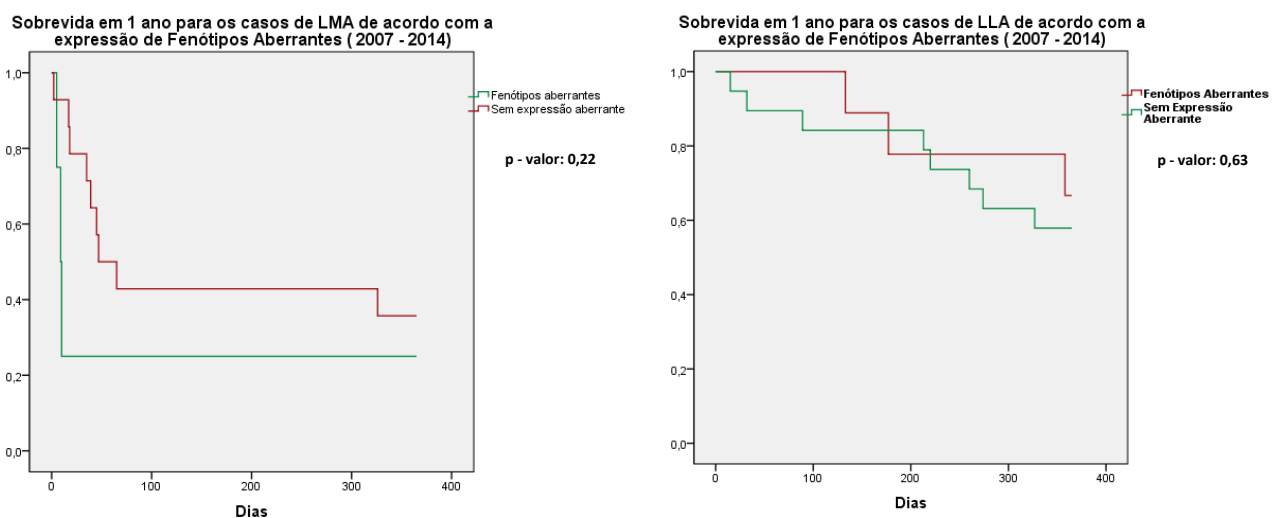


Figura 13. Função de sobrevida de 1 ano para LMA e LLA de acordo com o perfil imunofenotípico.

Sobrevida de 2 anos

A análise de sobrevida de 2 anos compreendeu 69 pacientes, 26 de LMA e 44 de LLA (Figura 9).

As características sócio-demográficas desses casos são descritos na Tabela 11. A distribuição por sexo mostra maioria do sexo masculino para LLA (61%) e maioria do sexo feminino para LMA (60%). Em relação à idade, houve predomínio de pacientes mais jovens no grupo de LLA, especialmente abaixo dos 10 anos, e de pacientes mais velhos no grupo de LMA (chi-quadrado p-valor <0,001). No grupo de LMA, a proporção de pacientes com cor da pele branca e não branca foi similar, enquanto para LLA a frequência de pacientes não brancos foi maior. Entre os casos de LMA, 32% eram naturais de Rio Branco, e entre os casos de LLA, 41% eram da capital.

Tabela 11. Características sócio-demográficas dos casos de leucemia aguda diagnosticados no período 2007-2013 (N=69).

Variáveis	LMA (N=25)		LLA (N=44)		χ^2 p-valor*
	N (%)	p-valor	N (%)	p-valor	
Sexo					
Masculino	10 (40)	0,31	27 (61)	0,13	0,09
Feminino	15 (60)		17 (39)		
Missings	0 (0)		0 (0)		
Idade					
0-9 anos	2 (8)	<0,001	22 (50)	0,06	<0,001
10-19 anos	4 (16)		12 (27)		
≥ 20 anos	17 (68)		10 (23)		
Missings	2 (8)		0 (0)		
Cor da pele					
Branca	11 (44)	1	10 (23)	0,09	0,27
Outras	11 (44)		19 (43)		
Missings	3 (12)		15 (34)		
Naturalidade					
Rio Branco	8 (32)	0,20	16 (36)	0,26	0,72
Outros municípios	14 (56)		23 (52)		
Missings	3 (12)		5 (11)		

*Chi-quadrado para comparação das distribuições entre LMA e LLA.

O número de óbitos entre pacientes de LMA nos primeiros 2 anos após o diagnóstico foi 17. A análise de sobrevida de 2 anos para estes casos revelou uma probabilidade de sobrevida acumulada de 32%, com uma mediana de 47 dias. Pacientes do sexo masculino, brancos e com idade igual ou superior a 20 anos mostraram menor probabilidade de sobrevida, contudo, sem significância estatística (Tabela 12).

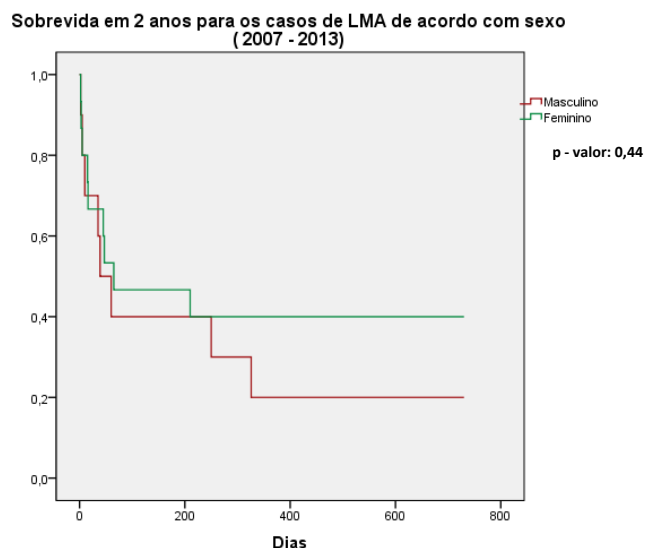
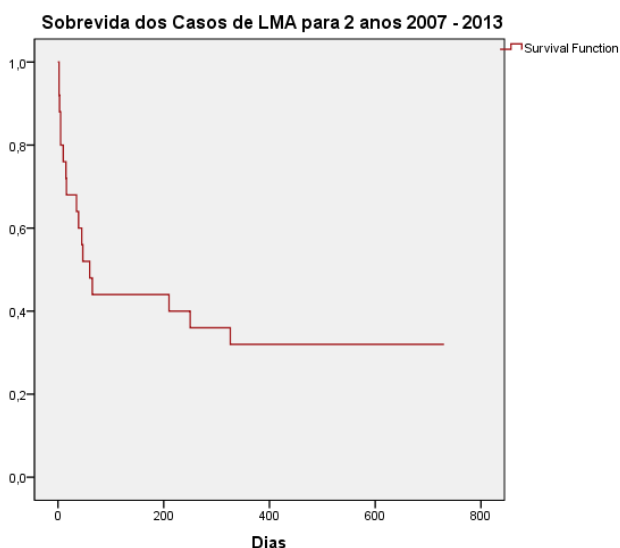
A leucometria ao diagnóstico mostrou resultados similares a análise de sobrevida para 1 ano. O grupo com valores de leucócitos abaixo de 20.000 células/mm³ apresentou uma sobrevida menor do que o grupo com leucometrias acima de 20.000 células/mm³, mas estatisticamente não foi significativo. Da mesma forma, pacientes com LMA que tinham níveis mais elevados de LDH tiveram uma menor sobrevida, com

resultado no teste de log-rank próximo da significância estatística (p-valor=0,07). Observou-se também uma maior sobrevida dos casos de LMA-M3 (40%) em relação com outros subtipos (27%), sem significado estatístico (Tabela 12, Figura 14).

A sobrevida de 1 ano dos pacientes de LMA dessa coorte foi semelhante à probabilidade de sobrevida de 2 anos da coorte de casos diagnosticados em 2007-2014 (dados não descritos na tabela).

Tabela 12. Probabilidade de sobrevida acumulada após 2 anos do diagnóstico para os casos de LMA diagnosticados no período 2007-2013, de acordo com as características sócio-demográficas e clínicas (N=25).

	N(%)	Óbitos N (%)	Mediana da sobrevida (dias)	Sobrevida 2 anos (%)	Log-rank p-valor
Sobrevida global	25	17 (70)	47	32	-
Sexo					
Masculino	10 (40)	8 (80)	39	20	0,44
Feminino	15 (60)	9 (60)	47	40	
Cor da pele					
Branca	11 (50)	8 (73)	47	27	0,30
Outras	11 (50)	6 (55)	250	46	
Idade					
< 20 anos	6 (26)	3 (50)	210	50	0,29
≥ 20 anos	17 (74)	12 (70)	47	29	
Leucometria (células/mm³)					
<20.000	13 (54)	9 (70)	65	31	0,87
≥ 20.000	11 (46)	7 (64)	47	36	
LDH (U/dL)					
< 600	10 (67)	5 (50)	326	50	0,07
≥ 600	5 (33)	4 (80)	16	20	
Subtipo					
M3	10 (40)	6 (60)	35	40	0,92
Outros	15 (60)	11 (75)	60	27	



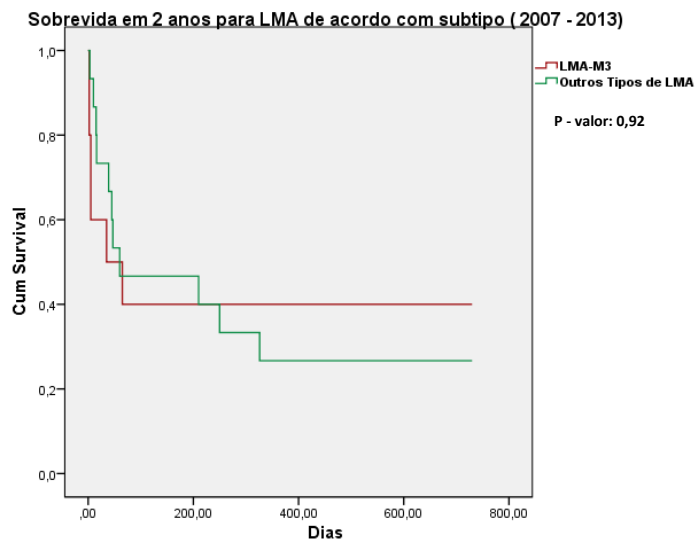
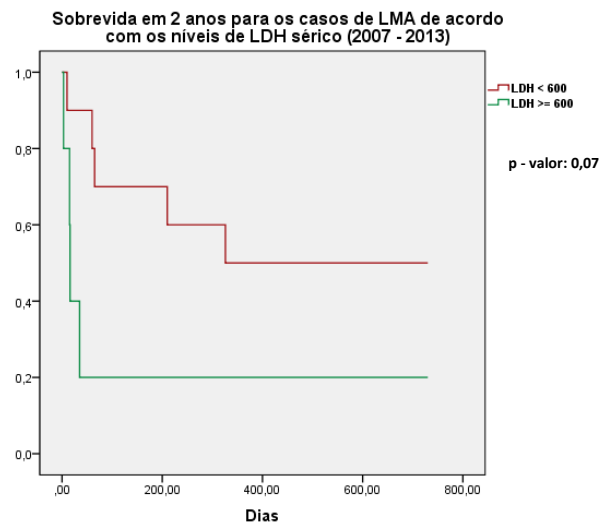
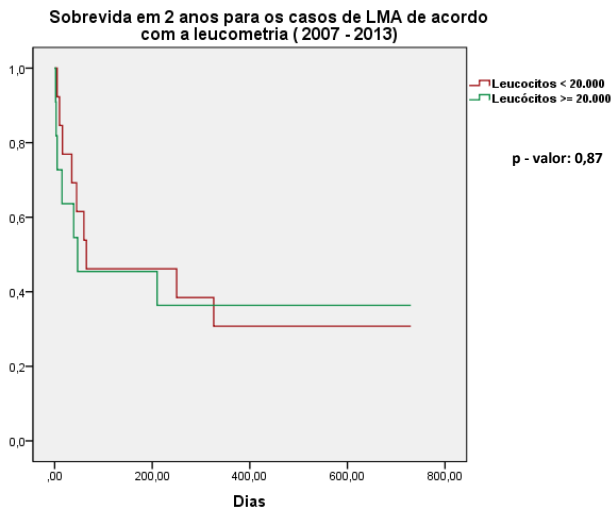
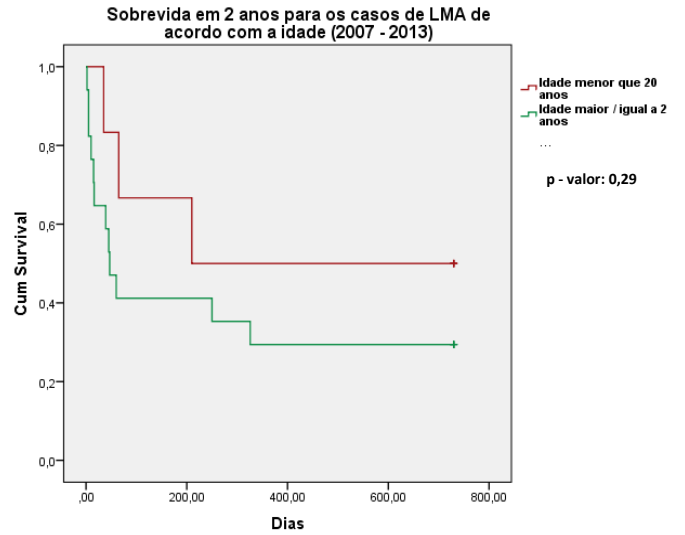
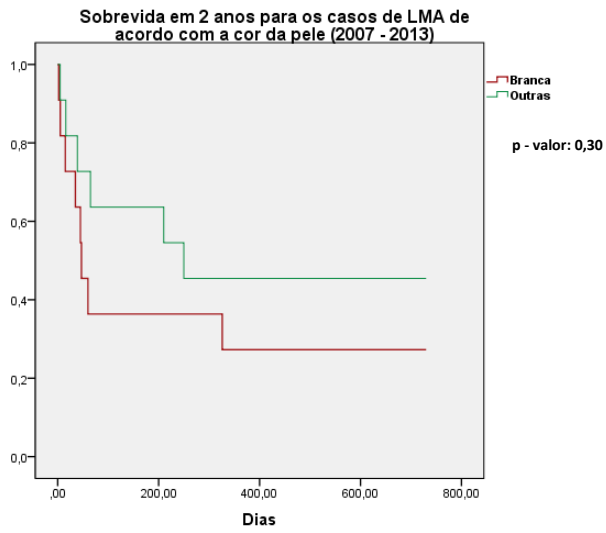


Figura 14. Função de sobrevida de 2 anos para LMA de acordo com características sócio-demográficas e clínicas.

Entre os casos de LLA, o número de óbitos em 2 anos foi igual a 24, com uma probabilidade de sobrevida acumulada de 45% e mediana de 528 dias (Tabela 13).

Ao contrário do observado para LMA, pacientes de LLA do sexo feminino apresentaram menor sobrevida de 2 anos comparado com o sexo masculino (28% *versus* 55%, p-valor=0,09). Novamente, a idade mostrou impacto significativo na sobrevida para os casos de LLA, com pacientes ≥ 20 anos apresentando menor sobrevida do que pacientes jovens (15% vs. 53%, p-valor=0,002). Quanto à cor da pele, a mediana da sobrevida foi menor em pacientes brancos, com menor probabilidade de sobrevida em relação aos não brancos, porém, sem significado estatístico (Tabela 13, Figura 15).

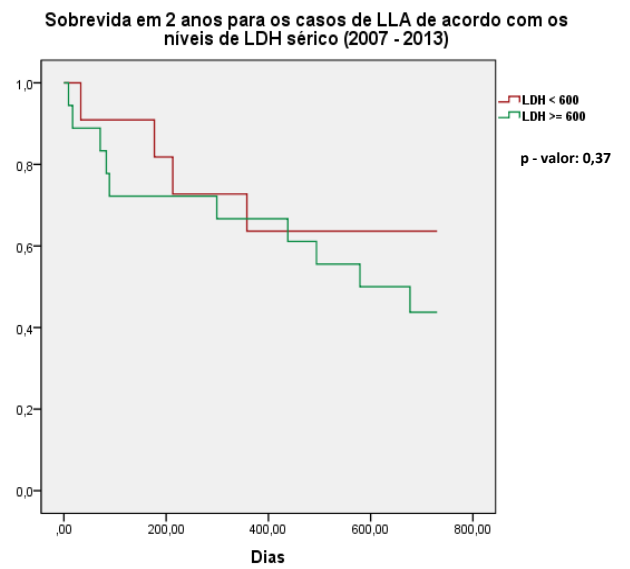
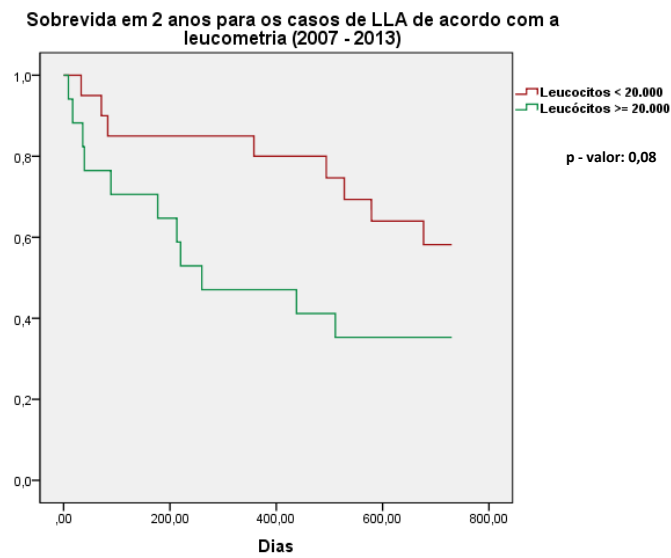
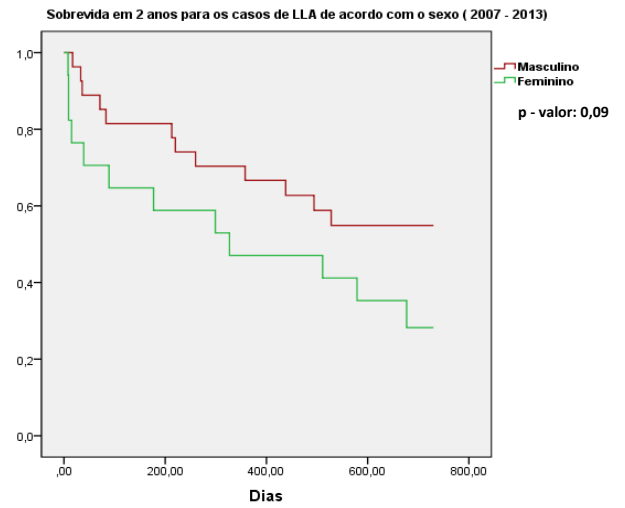
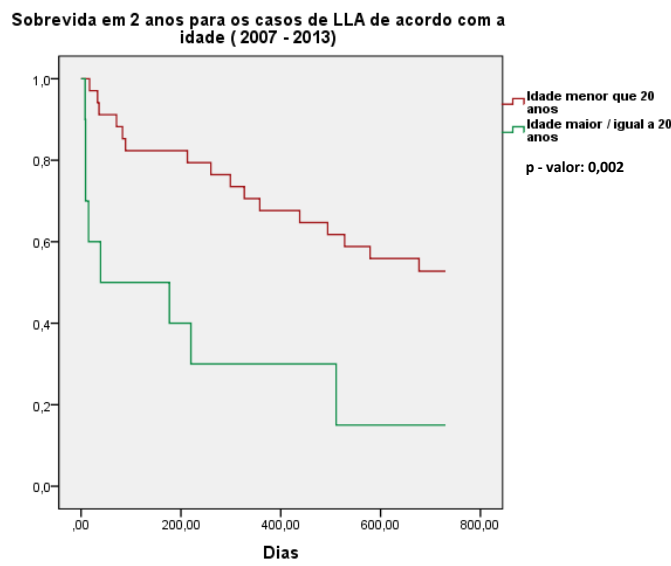
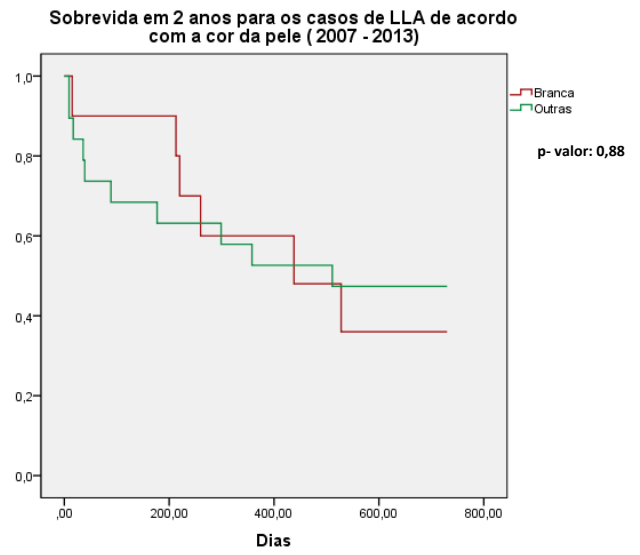
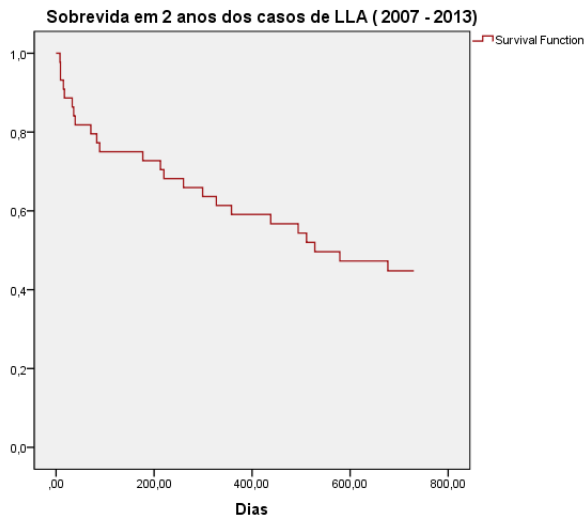
Pacientes com leucometria acima de 20.000 células/mm³ e níveis de LDH iguais ou superiores a 600 U/dL apresentaram pior sobrevida, sem significância estatística. Quanto ao subtipo, não houve resultados com significância estatística, sendo a sobrevida de 2 anos muito próximas em ambos os subtipos de LLA.

A sobrevida de 1 ano dessa coorte foi de 59%, maior que a sobrevida de 2 anos, com mediana igual a 47 dias. Pacientes com idade ≥ 20 anos também apresentaram menor probabilidade de sobrevida em 1 ano (p-valor=0,004), assim como casos com leucometria elevada mostraram pior sobrevida em 1 ano (p-valor=0,04) (Tabela 13).

Tabela 13. Probabilidade de sobrevida acumulada após 1 ano e 2 anos do diagnóstico para os casos de LLA diagnosticados no período 2007-2013, de acordo com as características sócio-demográficas e clínicas (N=44).

	N (%)	1 ano			Log-rank p-valor	2 anos			Log-rank p-valor
		Óbitos N (%)	Mediana (dias)	SBV (%)		Óbitos N (%)	Mediana (dias)	SBV (%)	
Sobrevida global	44	18 (41)	>365	59	-	24 (55)	528	45	-
Sexo									
Masculino	27 (61)	9 (33)	>365	67	0,15	12 (44)	>730	55	0,09
Feminino	17 (39)	9 (53)	327	47		12 (71)	677	28	
Cor da pele									
Branca	10 (34)	4 (40)	>365	60	0,63	6 (60)	438	36	0,88
Outras	19 (66)	9 (47)	>365	53		10 (53)	511	47	
Idade									
< 20 anos	34 (77)	11 (32)	>365	68	0,004	16 (65)	>730	53	0,002
≥ 20 anos	10 (33)	7 (70)	39	30		8 (90)	39	15	
Leucometria (células/mm³)									
<20.000	20 (78)	4 (20)	>365	80	0,04	8 (72)	730	58	0,08
≥ 20.000	17 (22)	9 (53)	260	47		11 (63)	260	35	
LDH (U/dL)									
< 600	11 (38)	4 (36)	>365	64	0,99	4 (36)	>730	64	0,37
≥ 600	18 (62)	6 (33)	>365	67		10 (56)	579	44	
Subtipo									
B	12 (80)	7 (58)	327	42	0,44	8 (67)	327	31	0,73
T	3 (20)	1 (33)	260	68		2 (67)	260	33	

SBV: sobrevida



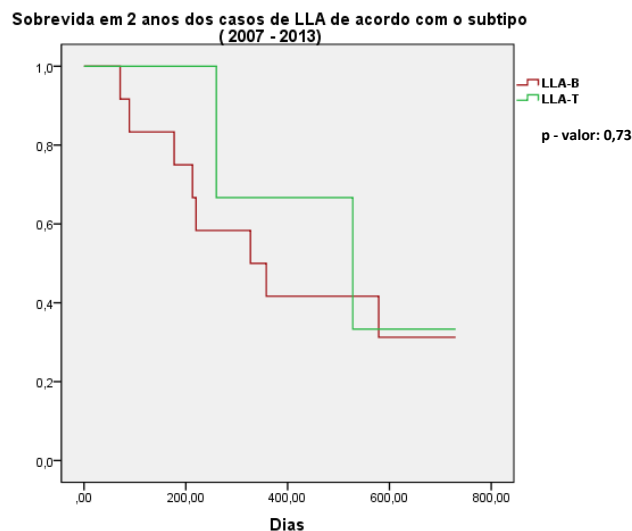


Figura 15. Função de sobrevivência de 2 anos para LLA de acordo com características sócio-demográficas e clínicas.

Em crianças e adolescentes com LLA, novamente, pacientes na faixa etária de 2 a 9 anos apresentam melhor sobrevivência de 2 anos (74%) quando comparados com os grupos de 10 a 19 anos e abaixo de 2 anos, com significância estatística (p -valor < 0,001). Resultados semelhantes foram encontrados na análise de sobrevivência de 1 ano nessa coorte (Tabela 14).

Tabela 14. Probabilidade de sobrevivência acumulada após 1 ano e 2 anos do diagnóstico para crianças e adolescentes com LLA diagnosticados no período 2007-2013.

Faixa etária	N (%)	1 ano				2 anos			
		Óbitos N (%)	Mediana (dias)	SBV (%)	Log-rank p-valor	Óbitos N (%)	Mediana (dias)	SBV (%)	Log-rank p-valor
< 10 anos	22 (65)	5 (23)	>365	77		8 (36)	>730	63	
10-19 anos	12 (25)	6 (50)	358	50	0,17	8 (67)	358	33	0,13
2-9 anos	19 (61)	2 (11)	>365	90		5 (26)	>730	74	
10-19 anos	12 (39)	6 (50)	50	50	0,02	8 (75)	358	33	0,02
< 2 anos	3 (8)	3 (100)	36	0		3 (100)	36	0	
2-9 anos	19 (59)	2 (11)	>365	90	<0,001	5 (26)	>730	74	<0,001
10-19 anos	12 (32)	6 (50)	50	50		8 (75)	358	33	

SBV: Sobrevida

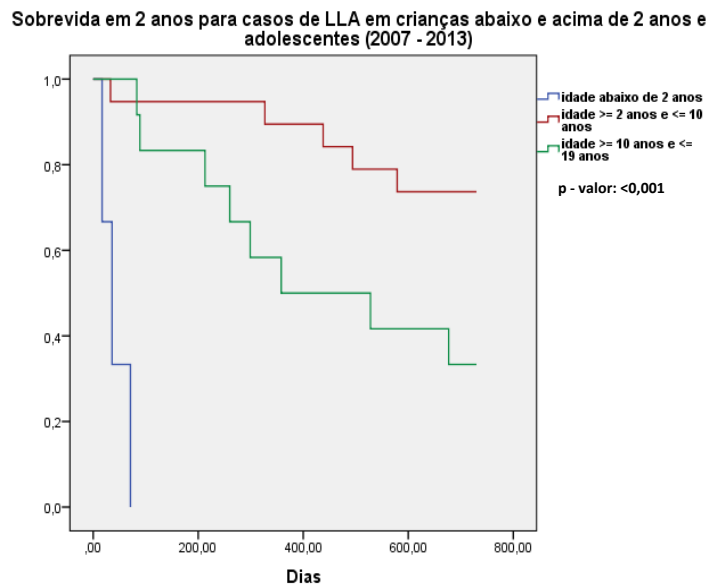
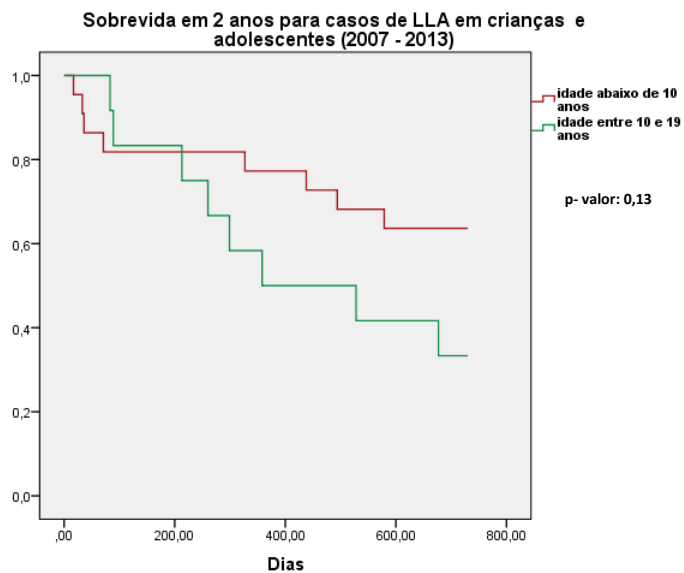


Figura 16. Função de sobrevida de 2 anos das crianças e adolescentes com LLA diagnosticados em 2007-2013, de acordo com a faixa etária.

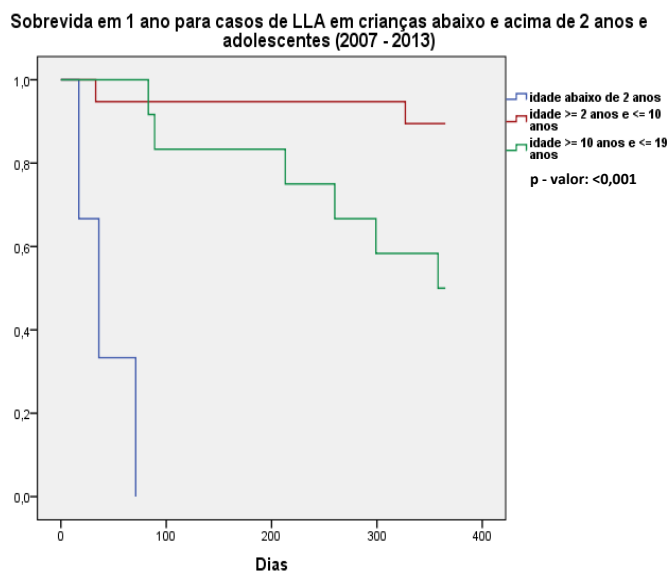
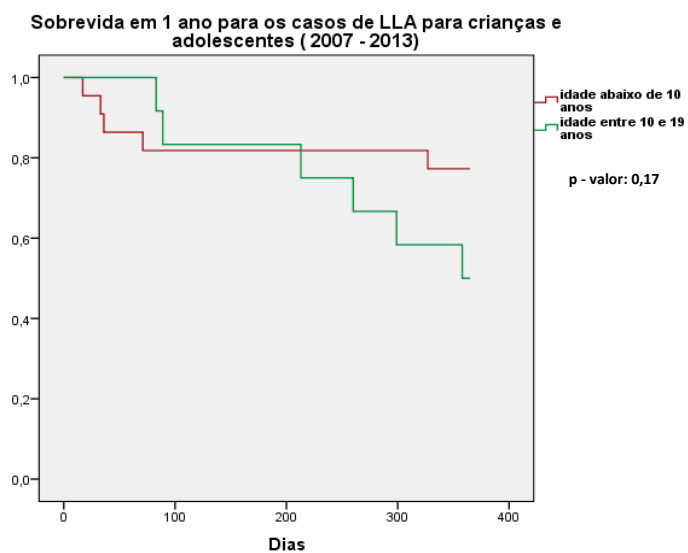


Figura 17. Função de sobrevida de 1 ano das crianças e adolescentes com LLA diagnosticados em 2007-2013, de acordo com a faixa etária.

6.2. Linfomas

6.2.1. Casuística

O número total de casos de linfoma tratados no UNACON/Acre durante o período 2007-2014 foi de 90, sendo que a maior parte eram pacientes com LNH, correspondendo a 72% dos casos, e 28% eram pacientes com DH. Nove dos pacientes tinham sido tratados previamente em outros centros, restando 81 casos, 60 de LNH e 21 de DH, para análise da sobrevida (Figura 18).

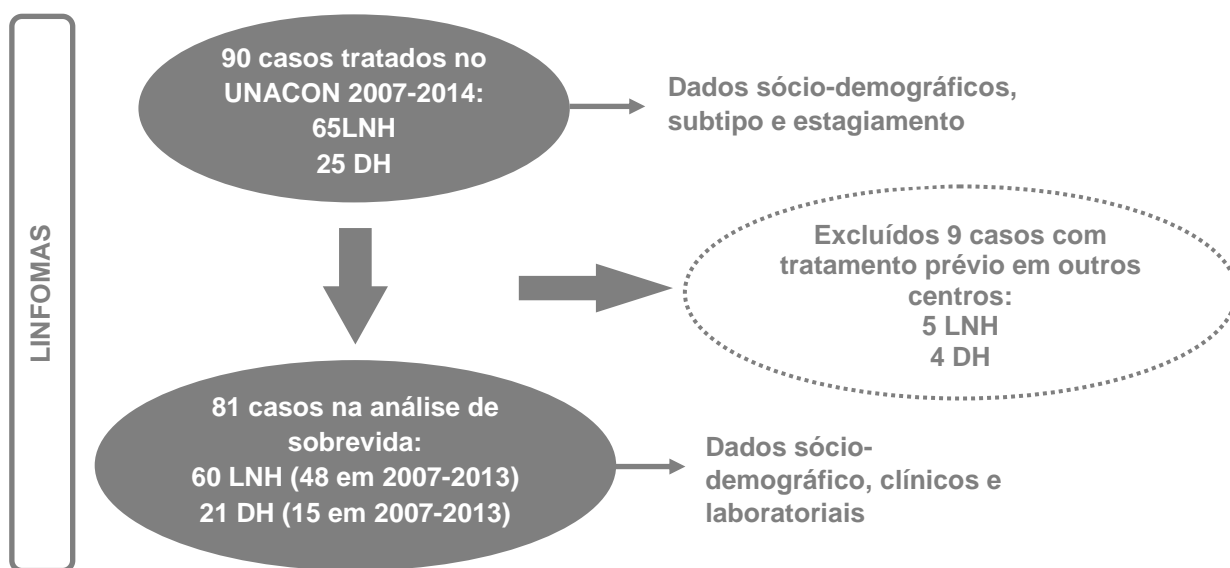


Figura 18. Casuística de linfomas.

6.2.2. Características epidemiológicas e clínicas

Na Tabela 15 são descritas as características sócio-demográficas e o estadiamento dos 90 pacientes de linfoma diagnosticados no período de estudo.

A maioria dos casos de linfoma era do sexo masculino, 64% dos pacientes entre os casos com LNH e 60% dos pacientes com DH. A distribuição dos pacientes segundo faixas etárias evidencia a maior frequência de LNH na faixa etária de ≥ 50 anos, e distribuição inversa para DH, com maior frequência nos grupos de idade inferior a 50 anos (chi-quadrado p-valor $< 0,001$). Com relação à cor da pele, considerando os casos com informação disponível para essa variável, observa-se maior frequência de pacientes não brancos, tanto para LNH quanto para DH. Quanto à naturalidade, houve predomínio de pacientes de outros municípios, especialmente entre os casos de LNH. Para DH, a distribuição foi mais equilibrada entre o a capital e outras localidades.

Mais da metade dos pacientes de LNH encontrava-se em estágios mais avançados da doença, particularmente no estágio IV, enquanto que entre os pacientes com DH, quase a metade estava no estágio II, e apenas 2 casos no estágio IV (p-valor=0,009).

Tabela 15. Características sócio-demográficas e estagiamento dos casos de linfoma tratados no UNACON/Acre, 2007-2014 (N=90).

Variáveis	LNH (N=65)		DH (N=25)		χ^2 p-valor*
	N (%)	p-valor	N (%)	p-valor	
Sexo					
Masculino	42 (64)	0,02	15 (60)	0,32	0,68
Feminino	23 (35)		10 (40)		
<i>Missings</i>	0 (0)		0 (0)		
Idade					
< 20 anos	12 (18)	0,27	11 (44)	0,11	<0,001
20-49 anos	19 (30)		12 (48)		
≥ 50 anos	34 (52)		2 (8)		
<i>Missings</i>	0 (0)		0 (0)		
Cora da pele					
Branca	22 (34)	0,003	6 (24)	0,03	0,41
Outras	30 (46)		13 (52)		
<i>Missings</i>	13 (20)		6 (24)		
Naturalidade					
Rio Branco	16 (25)	<0,001	11 (44)	0,55	0,07
Outros municípios	49 (75)		14 (56)		
<i>Missings</i>	0 (0)		0 (0)		
Estagiamento					
I	4 (6)	<0,001	3 (12)	0,01	0,009
II	14 (21)		12 (48)		
III	11 (17)		6 (24)		
IV	27 (42)		2 (8)		
<i>Missings</i>	9 (14)		2 (8)		

*Chi-quadrado para comparação das distribuições entre LNH e DH.

A distribuição de frequências dos subtipos de LNH e DH é descrita na Tabela 16. Os subtipos de LNH predominantes foram os de origem B, compreendendo 82% dos casos. Dentre os subtipos B, o mais comum foi o LNH difuso de grandes células, seguido pelo linfoma de Burkitt e o linfoma da zona do manto. Entre os casos de LNH tipo T, o mais comum foi o anaplásico de grandes células, seguido pelo angioimunoblástico e micose fungóide. Entre os casos de DH, esclerose nodular foi o subtipo mais comum, seguido pelos subtipos de celularidade mista e predomínio linfocitário.

Tabela 16. Distribuição de frequências dos subtipos de linfoma (N=90).

Subtipos	N	%
Linfoma não Hodgkin	65	72
Tipo B	53	82
Difuso de grandes células B	21	32
Linfoma de Burkitt	11	17
Linfoma da zona do manto	7	11
Folicular	2	3
Linfoma da zona marginal	2	3
Linfoma MALT	2	3
Tricoleucemia	2	3
Linfoma de pequenos linfócitos	1	2
Não classificados	5	8
Tipo T	12	18
Anaplásico de grandes células T	5	42
Angioimunoblástico	2	17
Micose fungóide	1	8
Não especificados (SOE)	4	33
Doença de Hodgkin (DH)	25	28
Esclerose nodular	12	48
Celularidade mista	3	12
Predomínio linfocitário	1	4
Sem especificação	9	36

Casos de LNH-B encontravam-se em estágios mais avançados comparado com os casos de LNH-B, os quais apresentam distribuição mais uniforme entre os estágios (Tabela 17).

Tabela 17. Distribuição de frequências de estagiamento de acordo com o subtipo de LNH (N=65).

Estagiamento	LNH - B		LNH - T	
	N (%)	p-valor	N (%)	p-valor
I	2 (4)		1 (10)	
II	11 (22)		3 (30)	
III	9 (18)	<0,001	2 (20)	0,71
IV	24 (48)		3 (30)	
<i>Missings</i>	4 (8)		3 (10)	

A avaliação dos parâmetros laboratoriais foi feita para os 81 pacientes com linfoma tratados integralmente no Hospital (Tabela 18).

A leucometria apresentou média mais alta para LNH em comparação com DH, porém mais de 50% dos casos de LNH tiveram valores abaixo de 10.000 células/mm³. Mais da metade dos casos de LNH e DH tinham níveis de hemoglobina acima de 11,0 g/dL, porém 25% dos casos de LNH apresentavam valores abaixo de 10 g/dL.

A dosagem da LDH mostrou valores alterados na grande maioria dos casos, com níveis elevados e muitos próximos entre os subtipos, mas com maior concentração média entre os casos de LNH. Os níveis de TGO e TGP oscilaram pouco e, em geral, com valores considerados normais na maioria dos pacientes com LNH e DH.

Tabela 18. Parâmetros laboratoriais dos casos de linfoma tratados no UNACON, 2007-2014 (N=81).

Parâmetros	N	Média	Mediana	Percentil 25	Percentil 75
Leucometria (células/mm³) (V.R.: 4.000-10.000/mm ³)					
LNH	53	14.614	9.280	5.695	13.100
DH	16	11.614	10.200	8.243	14.975
Hemoglobina (g/dL) (V.R.: 11 -14 g/dL)					
LNH	50	11,53	11,60	9,60	13,47
DH	15	12,32	12,00	11,00	12,80
Plaquetometria (células/mm³)					
LNH	52	267.546	251.000	149.500	363.250
DH	16	362.438	330.000	247.750	444.250
LDH (U/dL) (V.R.: <190 U/dL)					
LNH	40	418	325	256	554
DH	12	257	227	198	298
TGO (U/dL) (V.R.: <40 U/dL)					
LNH	40	31	26	19	39
DH	11	24	24	19	30
TGP (U/dL) (V.R.: <35 U/dL)					
LNH	41	26	18	13	38
DH	11	29	17	13	28

V.R.: Valor de referência

As Tabelas 19 e 20 apresentam as medianas dos parâmetros laboratoriais de acordo com a idade e o sexo, respectivamente. Casos de LNH com 50 anos ou mais apresentaram menor plaquetometria ao diagnóstico comparado com os pacientes mais jovens, com significância estatística (p-valor=0,002). Entre os pacientes com DH, aqueles com idade igual ou superior a 20 anos tinham menor concentração de LDH, comparado com os casos mais jovens (p-valor=0,06). Os demais parâmetros não mostraram diferenças estatisticamente significativas entre os grupos etários, nem houve diferenças significativas nos parâmetros laboratoriais entre pacientes do sexo masculino e feminino.

Tabela 19. Parâmetros laboratoriais dos casos de linfoma de acordo com subtipo e faixa etária.

Parâmetros	LNH (N=60)							DH (N=21)					
	< 20 anos		20-49 anos		≥ 50 anos			p-valor*	< 20 anos		≥ 20 anos		p-valor*
	N	Mediana	N	Mediana	N	Mediana	N		Mediana	N	Mediana		
Leucometria (células/mm³)	9	9.700	15	7.000	29	9.530	0,60	6	13.500	10	8.400	0,12	
Hemoglobina (g/dL)	8	10,95	14	11,76	28	11,70	0,85	5	11,80	10	12,05	0,58	
Plaquetometria (/mm³)	8	372.000	15	291.000	29	195.000	0,002	6	416.500	10	294.000	0,17	
LDH (U/dL)	6	232	10	394	24	338	0,32	5	278	7	198	0,06	
TGO (U/dL)	6	26	8	27	26	27	0,97	4	24	7	20	0,83	
TGP (U/dL)	6	40	8	22	27	17	0,24	4	20	7	17	0,70	

*Teste não paramétrico.

Tabela 20. Parâmetros laboratoriais dos casos de linfoma de acordo com subtipo e sexo.

Parâmetros	LNH (N=60)					DH (N=21)				
	Masculino		Feminino		p-valor*	Masculino		Feminino		p-valor*
	N	Mediana	N	Mediana		N	Mediana	N	Mediana	
Leucometria (células/mm³)	36	8.170	17	9.980	0,20	8	11.300	8	9.200	0,57
Hemoglobina (g/dL)	34	11,75	16	11,75	0,32	7	12,80	8	11,95	0,23
Plaquetometria (/mm³)	35	245.000	17	321.000	0,51	8	312.000	8	374.375	0,64
LDH (U/dL)	26	331	14	322	0,53	8	223	4	231	0,81
TGO (U/dL)	26	29	14	23	0,12	7	25	4	20	0,16
TGP (U/dL)	26	25	15	15	0,23	7	23	4	15	0,31

*Teste não paramétrico de Mann-Whitney.

6.2.3. Análise de sobrevida

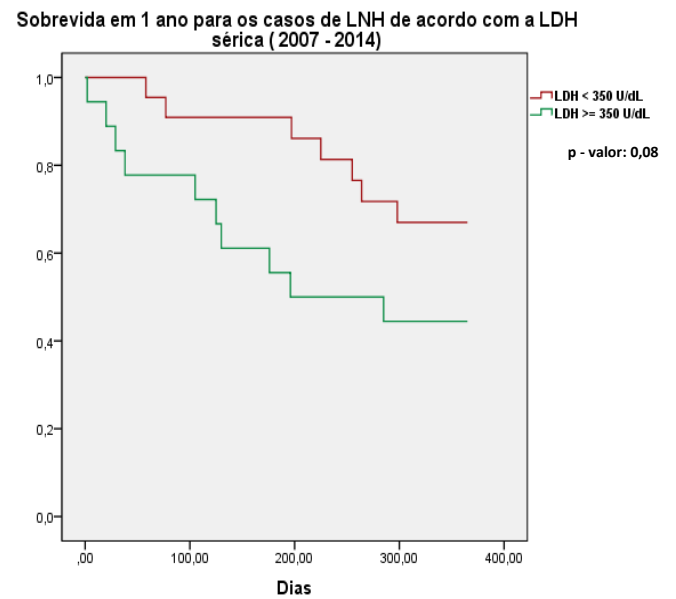
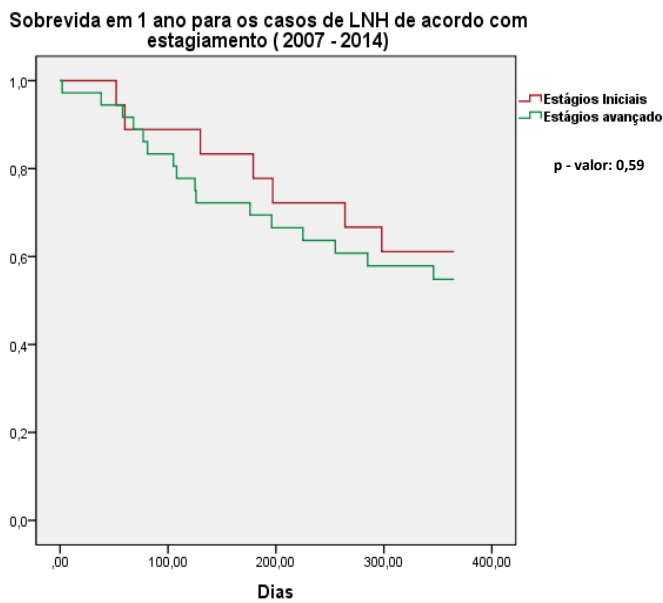
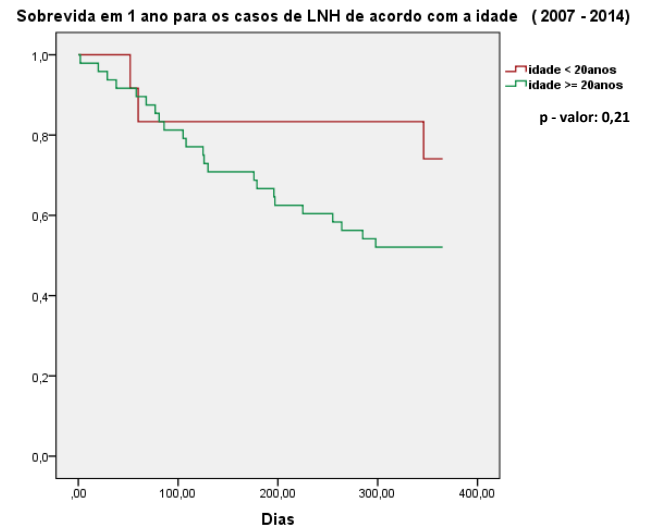
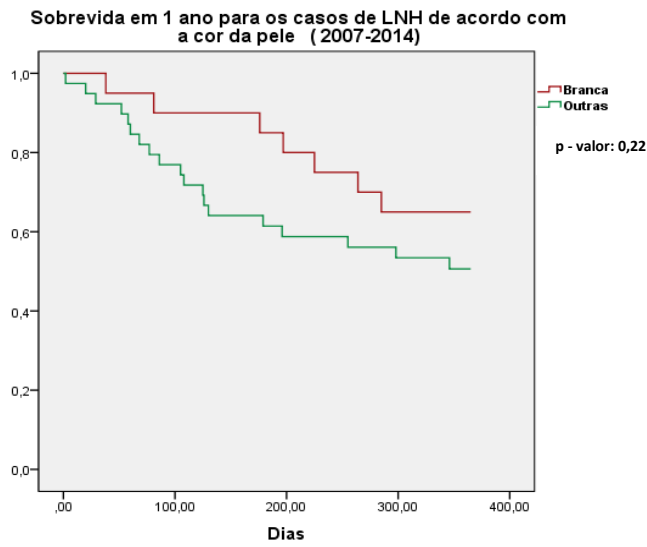
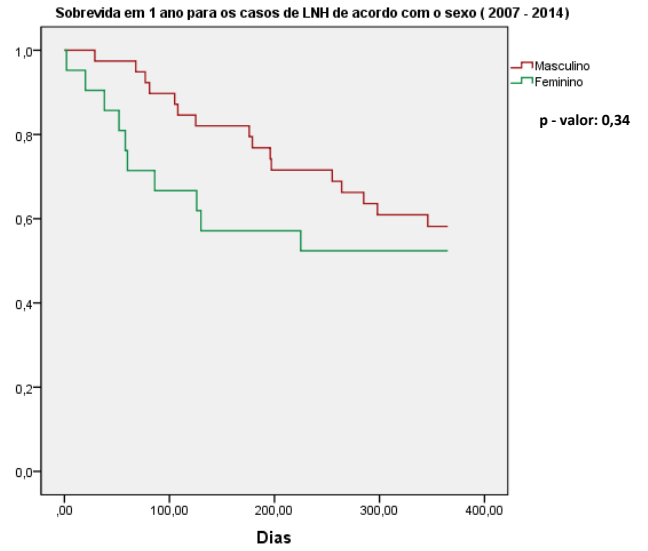
Sobrevida de 1 ano

A análise de sobrevida em 1 ano foi conduzida com um total de 81 pacientes, 60 com LNH (74%) e 21 com DH (26%) (Figura 18). Nessa coorte, 26 pacientes com LNH morreram no primeiro ano após o diagnóstico, sendo a probabilidade de sobrevida acumulada de 56%, com mediana acima de 365 dias (Tabela 21).

Casos de LNH do sexo feminino, não brancos, e com idade igual ou superior a 20 anos apresentaram maior sobrevida de 1 ano, mas sem significância estatística no teste de log-rank. Em relação às variáveis clínicas, casos com valores mais elevados de LDH tiveram sobrevida menor, com p-valor próximo da significância estatística. Pacientes em estágios mais avançados da doença e com subtipo T apresentaram pior evolução, porém sem significância estatística (Tabela 21, Figura 19).

Tabela 21. Probabilidade de sobrevida acumulada após 1 ano do diagnóstico para os casos de LNH diagnosticados no período 2007-2014, de acordo com as características sócio-demográficas e clínicas.

	N (%)	Óbitos N (%)	Mediana da sobrevida (dias)	Sobrevida 1 ano (%)	Log-rank p-valor
Sobrevida global	60	26 (43)	>365	56	-
Sexo					
Masculino	39 (65)	16 (41)	346	42	0,34
Feminino	21 (35)	10 (48)	225	30	
Cor da pele					
Branca	20 (34)	12 (60)	>365	58	0,22
Outras	39 (66)	24 (61)	346	52	
Idade					
< 20 anos	12 (20)	3 (25)	>365	74	0,21
≥ 20 anos	48 (80)	33 (68)	>365	52	
Estadiamento					
Iniciais (I-II)	18 (33)	9 (50)	>365	61	0,59
Avançados (III-IV)	36 (67)	23(64)	>365	55	
LDH (U/dL)					
< 350	22 (55)	7 (32)	>365	67	0,08
≥ 350	18 (45)	10 (55)	196	44	
Subtipo					
B	50 (83)	20(40)	>365	59	0,26
T	10 (17)	6 (60)	225	40	



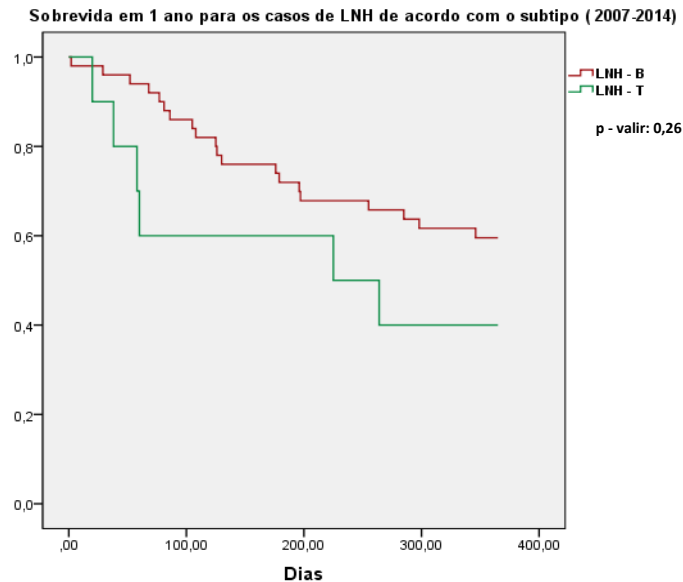


Figura 19. Função de sobrevivência de 1 ano para os casos de LNH de acordo com características sócio-demográficas e clínicas.

Entre os pacientes com DH, não houve nenhum óbito em 1 ano, sendo a sobrevivência desses pacientes de 100%.

Sobrevivência de 2 anos

A análise de sobrevivência de 2 anos para linfoma compreendeu um total de 63 casos, sendo que a maior parte foi de pacientes com LNH, correspondendo a 48 casos (76%), e 15 casos (24%) de DH (Figura 18).

As características sócio-demográficas e o estadiamento dessa coorte estão descritas na Tabela 22. Dentre os casos de LNH, houve predomínio de pacientes do sexo masculino, enquanto para DH foi mais frequente o feminino. Em relação à idade, a frequência de pacientes jovens foi maior para DH (chi-quadrado p-valor=0,01). A distribuição de frequência dos casos de linfoma em função da cor da pele foi similar para LNH a DH, com predomínio de pacientes não brancos. Em ambos os grupos, houve maioria de pacientes de outras localidades, no entanto, a frequência de pacientes de Rio Branco foi maior no grupo de DH.

Da mesma forma que foi observado na coorte de 2007-2014, estágios mais avançados de doença foram predominantes nos pacientes com LNH, e para DH estágios iniciais foram mais frequentes.

Tabela 22. Características sócio-demográficas e estagiamento dos casos de linfoma diagnosticados no período 2007-2013 (N=63).

Variáveis	LNH (N=48)		DH (N=15)		χ^2 p-valor*
	N (%)	p-valor	N (%)	p-valor	
Sexo					
Masculino	31 (65)	0,04	7 (47)	0,80	0,22
Feminino	17 (35)		8 (53)		
Missings	0 (0)		0 (0)		
Idade					
< 20 anos	11 (23)	0,02	7 (47)	0,20	0,01
≥ 20 anos	37 (77)		8 (53)		
Missings	0 (0)		0 (0)		
Cor da pele					
Branca	16 (33)	<0,001	5 (33)	0,80	1,00
Outras	32 (67)		10 (67)		
Missings	0 (0)		0 (0)		
Naturalidade					
Rio Branco	11 (23)	<0,001	6 (40)	0,44	0,19
Outros municípios	37 (77)		9 (60)		
Missings	0 (0)		0 (0)		
Estagiamento					
I	2 (4)	0,004	1 (7)	0,04	0,09
II	14 (29)		7 (46)		
III	9 (19)		6 (40)		
IV	18 (37)		1 (7)		
Missings	5 (10)		0 (0)		

*Chi-quadrado para comparação das distribuições entre LNH e DH.

Entre os pacientes com LNH, ocorreram 52 óbitos em 2 anos, com probabilidade de sobrevida acumulada de 47% e mediana de 501 dias (Tabela 23).

Pacientes com LNH do sexo feminino, não brancos e com idade ≥ 20 anos tiveram sobrevida menor, mas sem significância estatística. Pacientes com LDH elevado, em estágios avançados e com subtipo T, novamente, apresentaram menor sobrevida. A sobrevida nos casos com subtipo T e B foram, respectivamente, 14 e 53%, sendo a diferença estatisticamente significativa (p-valor=0,02) (Tabela 23, Figura 20).

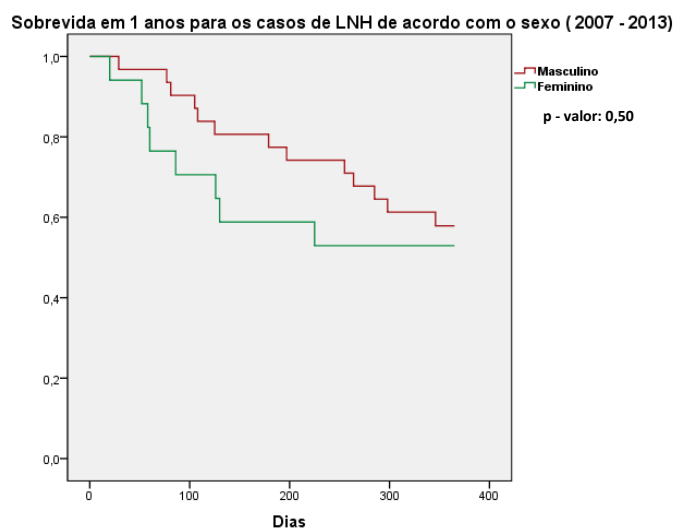
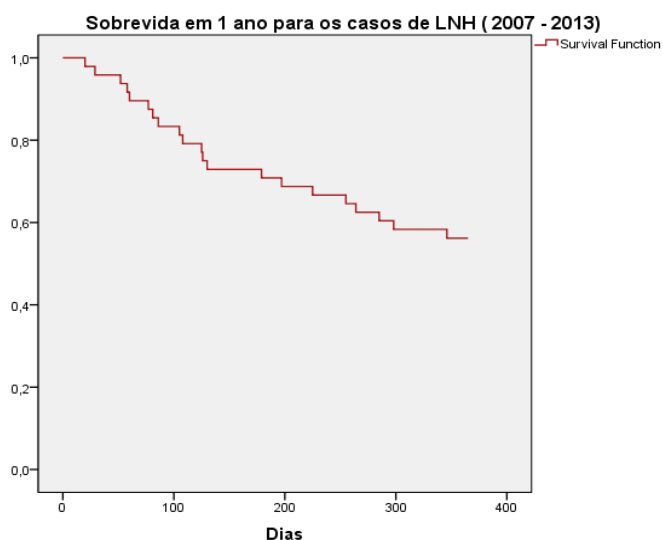
A probabilidade de sobrevida em 1 ano dessa coorte foi de 56%, maior que a sobrevida de 2 anos, com mediana acima de 365 dias. Semelhantes resultados foram encontrados na análise de sobrevida de 1 ano em função das características sócio-demográficas e clínicas, com menor sobrevida entre pacientes com subtipo T (p-valor=0,05) (Tabela 23).

A sobrevida de 2 anos para DH foi de 100%, sem óbitos nesse período.

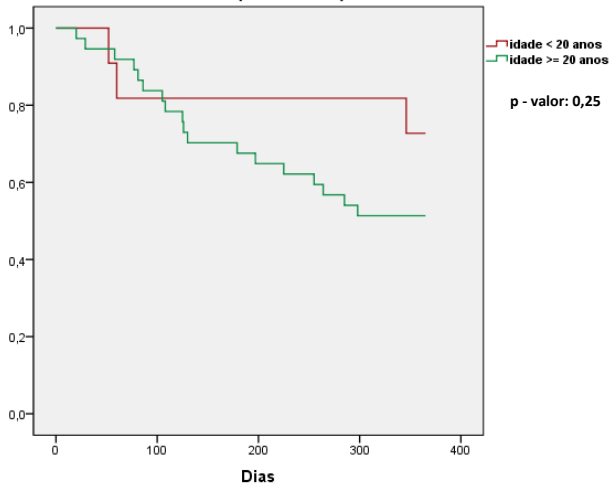
Tabela 23. Probabilidade de sobrevida acumulada após 1 ano e 2 anos do diagnóstico para os casos de LNH diagnosticados no período 2007-2013, de acordo com as características sócio-demográficas e clínicas.

	N (%)	1 ano			Log-rank p-valor	2 anos			Log-rank p-valor
		Óbitos N (%)	Mediana (dias)	SBV (%)		Óbitos N (%)	Mediana (dias)	SBV (%)	
Sobrevida global	48	21 (44)	>365	56	-	25 (52)	501	47	-
Sexo									
Masculino	31 (65)	13 (42)	>365	57	0,50	14 (45)	>730	55	0,17
Feminino	17 (35)	8 (47)	>365	53		11 (65)	381	34	
Cor da pele									
Branca	16 (33)	5 (31)	>365	69	0,16	6 (38)	>730	63	0,11
Outras	32 (67)	16 (50)	365	50		19 (60)	346	39	
Idade									
<20 anos	11(23)	3 (27)	>365	73	0,25	3 (27)	>730	73	0,11
≥20 anos	37 (77)	18 (49)	>365	51		22 (59)	381	40	
LDH (U/dL)									
<350	18 (60)	7 (39)	>365	61	0,29	9 (50)	501	50	0,36
≥350	11 (40)	6 (55)	285	46		7 (63)	285	36	
Estadiamento									
Iniciais (I-II)	16 (37)	7 (44)	>365	56	0,89	8 (63)	385	50	0,95
Avançados (III-IV)	27 (63)	11 (41)	>365	59		14 (63)	688	47	
Subtipo									
B	41 (85)	16 (39)	>365	61	0,05	19 (46)	>730	53	0,02
T	7 (15)	5 (71)	225	27		6 (85)	225	14	

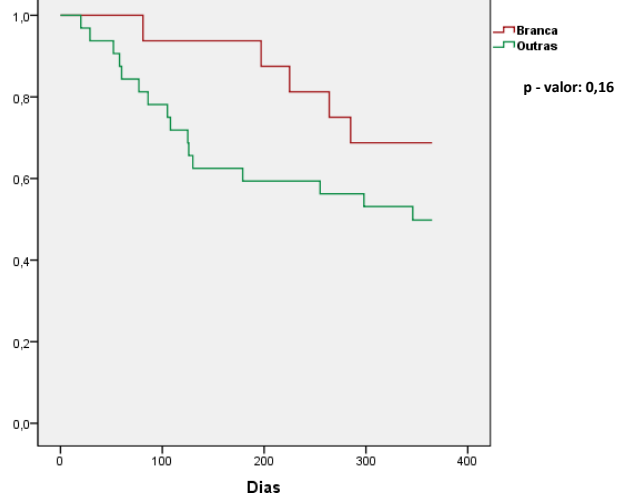
SBV: sobrevida



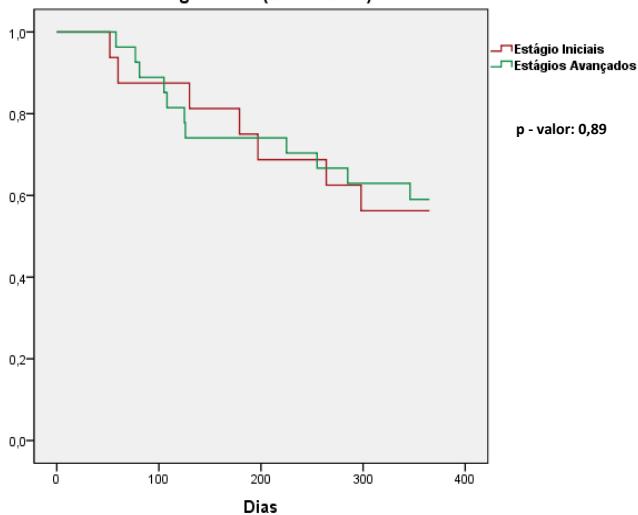
Sobrevida em 1 ano para os casos de LNH de acordo com a faixa etária (2007 - 2013)



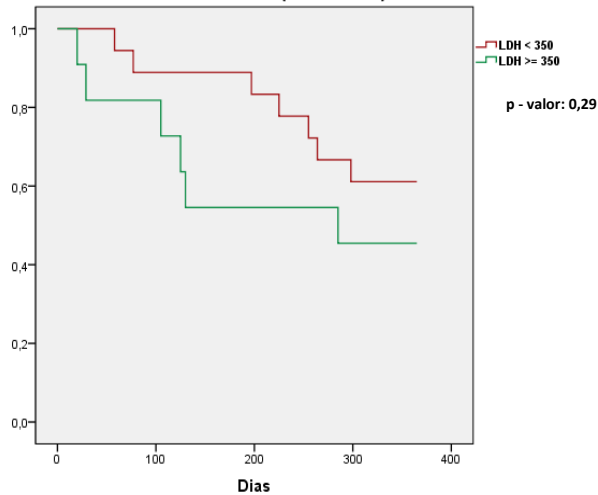
Sobrevida em 1 ano para casos de LNH de acordo com a cor da pele (2007 - 2013)



Sobrevida em 1 ano para os casos de LNH de acordo com estadiamento (2007 - 2013)



Sobrevida em 1 ano para os casos de LNH de acordo com os níveis de LDH sérico (2007 - 2013)



Sobrevida em 1 ano para os casos de LNH de acordo com o subtipo (2007 - 2013)

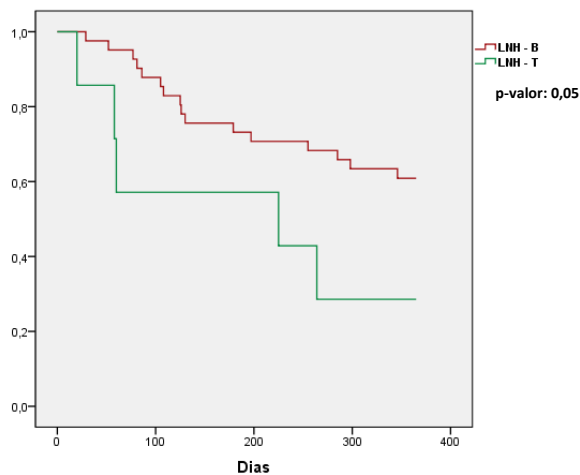
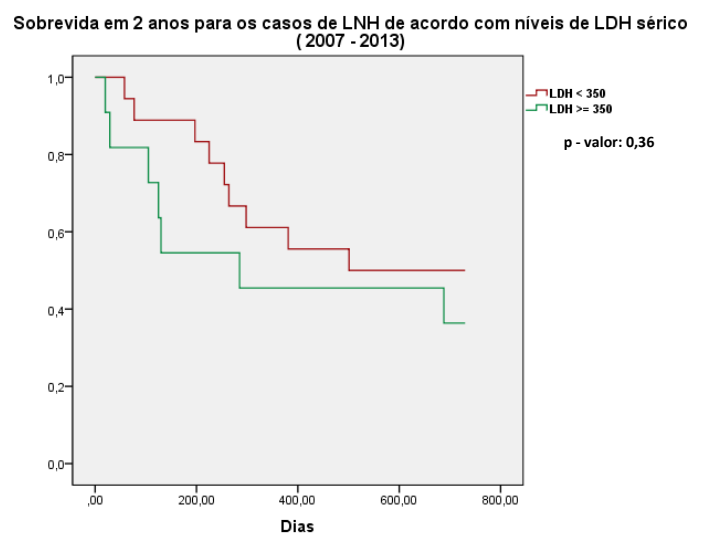
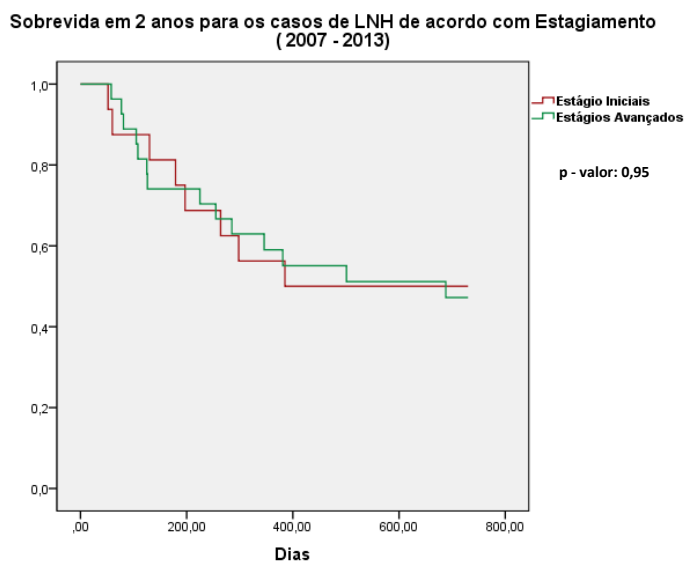
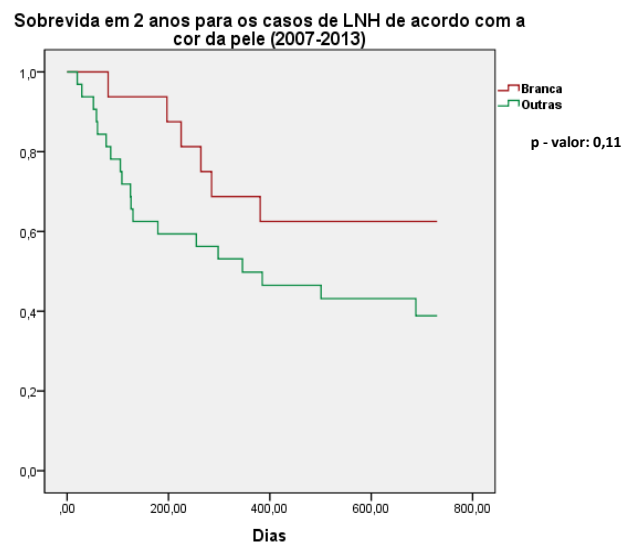
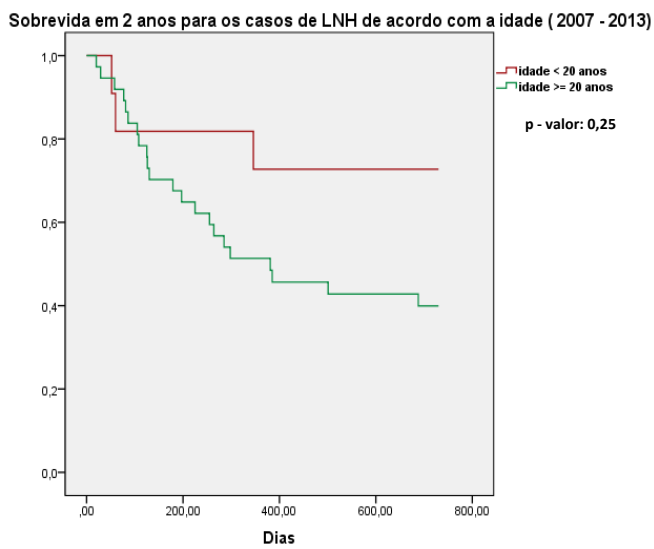
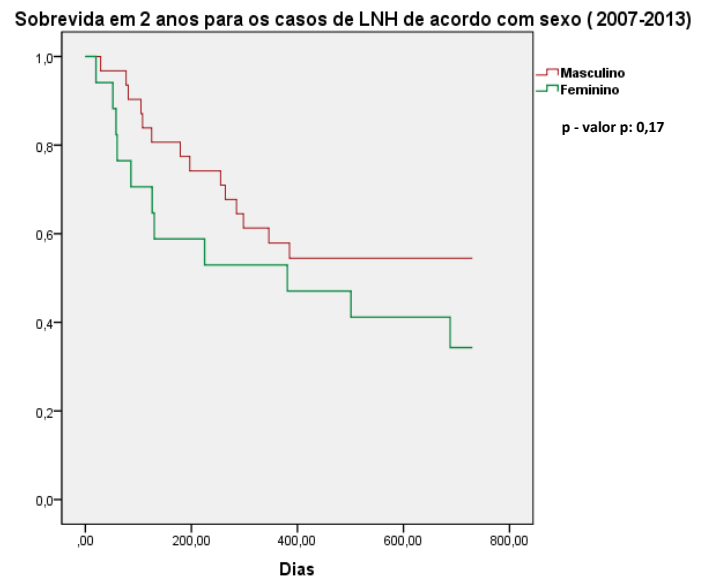
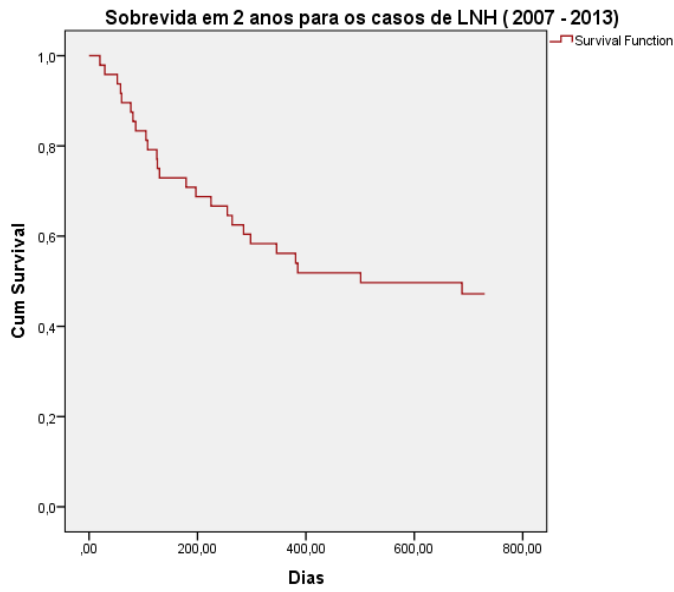


Figura 20. Função de sobrevida de 1 ano na coorte de casos de LNH diagnosticados em 2007-2013, de acordo com características sócio-demográficas e clínicas.



Sobrevida em 2 anos para os casos de LNH de acordo com o subtipo (2007 - 2013)

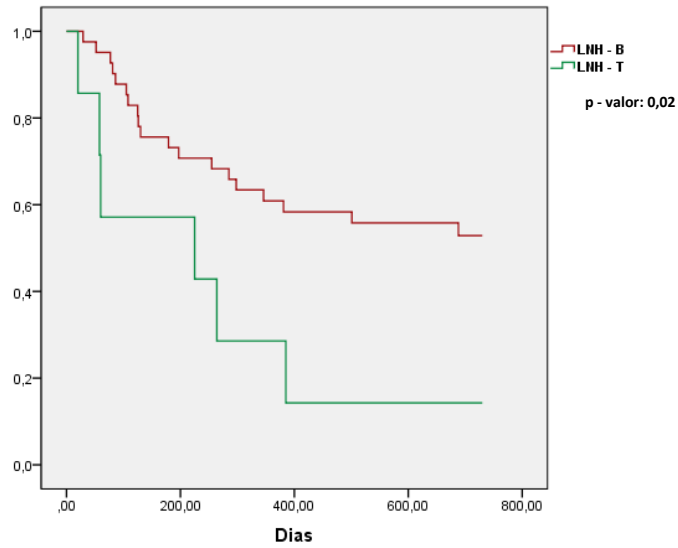


Figura 21. Função de sobrevida de 2 anos na coorte de casos de LNH diagnosticados em 2007-2013, de acordo com características sócio-demográficas e clínicas.

7- DISCUSSÃO

7.1. Leucemias agudas

As leucemias agudas compreendem uma variedade de subtipos e comportamentos que podem estar relacionados com características locais, como acesso a tratamentos adequados, exposição a agentes cancerígenos, tais como o benzeno e radiação, e infecção por determinados tipos de vírus. Nesse estudo, a maioria dos pacientes veio de municípios diferentes da capital, o que é importante para demonstrar que o UNACON recebe pacientes de todo o Acre, o que valida a caracterização do perfil clínico-epidemiológico dos casos de neoplasias hematológicas do Estado.

Os casos de LLA corresponderam a 65% dos pacientes com leucemia aguda tratados no UNACON em 2007-2014 e, como era esperado, predominou nos grupos etários das crianças e adolescentes, já que LLA é o câncer mais comum na infância (SILVA; ZANDONADE; ZOUAIN-FIGUEIREDO, 2014). O inverso aconteceu com a LMA, que foi mais frequente em pacientes mais velhos, o que também é visto nos dados da literatura (REGO et al., 2003; VIANA et al., 2003; LEITE et al., 2007; SCHAFFEL; SIMÕES, 2008).

Pacientes com cor da pele não branca foram maioria entre os casos de LLA, e os de cor branca no grupo de LMA. Não há dados relativos à cor da pele e incidência de leucemias agudas, porém, algumas análises de sobrevida relativa sugerem que indivíduos com cor da pele negra, afro-americanos e de origem hispânica apresentam pior sobrevida para leucemia aguda (APLENC et al., 2006; HUNGER et al., 2012; PULTE et al., 2012; BRUNNER et al., 2014; ABRAHÃO et al., 2016). No estudo de Redaniel et al. (2010) foi observada menor sobrevida populacional em filipinos quando comparado com asiático-americanos e caucasianos residentes nos EUA. No estudo de Aplenc et al. (2006) foram analisadas 796 crianças submetidas a quimioterapia e observou-se que as crianças hispânicas e negras apresentavam sobrevida menor ao final do tratamento. Ao contrário dos resultados do estudo Redaniel et al., que sugerem uma maior dificuldade ao acesso a tratamento adequado em pacientes filipinos, Aplenc et al. colocam como improvável a dificuldade de acesso a tratamento como causa de uma pior evolução para pacientes não brancos. No nosso estudo, apenas 4 casos foram descritos de cor da pele negra, e não houve significância estatística na sobrevida de acordo com a cor da pele. Vale ressaltar que a identificação no prontuário médico da cor da pele é feita pelo atendente ou recepcionista, no momento do preenchimento da folha de identificação. O número de pacientes com cor parda foi elevado e erros foram identificados durante a análise do prontuário. Contudo, a revalidação de todos os prontuários não foi possível devido a uma série de obstáculos, como dificuldade de se encontrar pacientes em acompanhamento e pacientes que foram a óbito.

Os parâmetros laboratoriais, como leucometria, hemoglobina, plaquetas, TGO e TGP, mostram variações com valores de média maiores para os pacientes com LLA. As enzimas TGO e TGP, praticamente, refletem dano hepático. Apesar de médias elevadas para esses parâmetros, os valores da mediana estavam dentro do intervalo normal, sugerindo que o comprometimento hepático pelas leucemias agudas não aconteceu em boa parte dos casos. No entanto, a mediana para TGO para pacientes com LMA acima de 20 anos esteve ligeiramente elevada, assim como para o grupo de LLA acima de 20 anos. O comprometimento hepático é mais comum nos casos de LLA do que LMA, o que justificaria valores mais elevados dessas enzimas nesses pacientes em relação aos

pacientes com LMA. De uma forma geral, as alterações descritas para TGO e TGP encontram respaldo na literatura (HOFFMAN et al., 2013).

Quanto à hemoglobina, os pacientes com LMA e idade ≥ 20 anos tiveram níveis maiores. Anemia e trombocitopenia são muito comuns nas leucemias agudas. Leucocitose também está presente nas leucemias agudas, porém, leucometrias acima de 100.000 células/mm³, chamadas de leucemias hiperleucocitárias, são condições raras (PAGNANO et al., 2000; HOFFMAN et al., 2013; SOUZA, 2013; ZAGO; FALCÃO; PASQUINI, 2013). Em se tratando de estratificação por sexo ou idade, não há relato desses fatores estarem relacionados com valores de leucometria mais elevados em pacientes com leucemia aguda (DÖHNER et al., 2010; ZAGO; FALCÃO; PASQUINI, 2013).

Apesar da LDH também ser enzima hepática, trata-se na verdade de enzima intracelular, presente também no tecido hematopoético. Níveis elevados de LDH indicam aumento na atividade hematopoética refletindo morte celular (HOFFMAN et al., 2013). Portanto, os níveis altos de LDH encontrados nos casos de leucemia aguda eram esperados. Na amostra estudada, os níveis de LDH foram mais elevados nos pacientes com LLA, inclusive após estratificação por sexo e idade. Esse aumento da LDH, quase que uma constante nos casos de LLA, reflete justamente a proliferação e a destruição das células leucêmicas. Valores elevados de LDH em pacientes com LMA, apesar de raros, devem ser observados sob certas condições, como a presença de outras comorbidades, e não como fator único de mau prognóstico nesses casos (DÖHNER et al., 2010).

Os casos de LMA, historicamente, apresentam sobrevida menor que os casos de LLA (PULTE et al., 2012; REGO et al., 2002), como observado no presente estudo, em que a sobrevida de 1 ano para LMA (30%) foi metade da sobrevida para LLA (61%). A sobrevida de 2 anos também foi menor para LMA, embora a diferença tenha sido menos marcante (32 e 45%). Esses resultados são coerentes com os dados de sobrevida populacional para leucemias agudas em adultos brasileiros descritos no estudo internacional CONCORD para o período de 1995-2009, que oscilaram entre 20 e 34% (ALLEMANI et al., 2015). Em relação a LMA, nossos achados também são condizentes com estudos brasileiros de sobrevida hospitalar que relataram valores de sobrevida em 5 anos para LMA de 30% ou inferior, tanto para adultos quanto para pacientes jovens (VIANA et al., 2003; ZANICHELLI et al., 2006; BITTENCOURT et al., 2008; SOUTO FILHO et al., 2011; CALLERA et al., 2012). Estudos de sobrevida populacional na Europa e nos EUA mostraram sobrevida em 5 anos para LMA em adultos de 15 e 22% (PULTE et al., 2012; SANT et al., 2014). De uma forma geral, as probabilidades de sobrevida em 1 e 2 anos observadas na coorte de casos de LMA tratados no UNACON/Acre estão em concordância com o que foi descrito na literatura.

Nenhum dos fatores analisados teve impacto significativo na sobrevida dos casos de LMA. Apesar disso, algumas considerações devem ser feitas. Pacientes com níveis de LDH mais baixos e idade menor que 20 anos, apresentaram melhor sobrevida ao final de 1 ano. Subtipo M3, que atualmente é considerada uma leucemia de bom prognóstico, também apresentou melhor sobrevida ao final de 1 ano comparada com outros subtipos; porém, o tempo de sobrevida foi bem inferior ao encontrado em estudo brasileiro de sobrevida hospitalar realizado com casos de LMA-M3 de 12 instituições brasileiras (JÁCOMO et al., 2007). Estudos internacionais de sobrevida populacional também relatam valores de sobrevida para LMA-M3 maiores dos que foram encontrados no Acre (CHEN et al., 2012; SANT et al., 2014; DINMOHAMED et al.,

2016). Em 2013, Rego et al. analisaram 183 pacientes com LMA-M3 provenientes de diversas instituições, incluindo Brasil, Chile, México e EUA, que foram tratados mediante protocolos e específicos. A sobrevida encontrada mostrou-se 30% maior que os resultados descritos anteriormente em um estudo brasileiro (REGO et al., 2013). O estudo brasileiro de Jácomo et al. (2007) mostra que a sobrevida desse subtipo de LMA é menor (60% em 3 anos) do que a observada em países desenvolvidos. Os autores discutem que o estudo foi feito com todos os pacientes possíveis, não excluindo nenhum caso devido à idade ou status performance, o que muitas vezes acontece nos estudos internacionais, e que a dificuldade de acesso a tratamentos específicos e diagnóstico tardio poderiam ser a causa da pior sobrevida dos casos de LMA-M3. No Acre, muitos pacientes vieram de municípios vizinhos com condições de infraestrutura e acesso a serviços de saúde mais difíceis do que aqueles que vivem em Rio Branco. Portanto, atrasos no início do tratamento podem sim, ter ocorrido. Soma-se a essa condição a pouca experiência de profissionais da área de saúde no diagnóstico de neoplasias hematológicas em municípios do interior. O diagnóstico muitas vezes é feito com pacientes já bem comprometidos com a doença, com prejuízo na evolução do tratamento.

No presente estudo, casos de LMA com leucometria elevada, que a princípio estão relacionadas com doença mais agressiva, mostraram-se com melhor probabilidade de sobrevida, tanto em 1 ano quanto em 2 anos. Em contrapartida, Padilha et al. (2015), em coorte hospitalar de pacientes com LMA com idade acima de 15 anos, encontraram melhor sobrevida entre aqueles com leucometria inferior a 30.000 células/mm³. No entanto, Souto Filho et al. (2011) não observaram leucometria como fator prognóstico importante na sobrevida de pacientes com LMA. Casos de LMA com LDH elevado apresentaram menor sobrevida em 1 e 2 anos. Valores elevados de leucometria e LDH devem ser analisados com cautela nos pacientes com LMA, pois o impacto na sobrevida nem sempre se mostra negativo nos estudos realizados (NGUYEN et al., 2002; VIANA et al., 2003; MARCUCCI, 2005), e algumas vezes, apresentam-se com valores importantes sob determinadas condições, como por exemplo, hiperleucocitose (>100.000 células/mm³), além de depender do tratamento empregado ao paciente (DÖHNER et al., 2010; MALKAN et al., 2015). Nesse estudo, apenas 2 casos de LMA tiveram leucometria acima de 100.000 células/mm³, o que impossibilitou uma análise mais exaustiva desse parâmetro na sobrevida.

Para LLA, a maioria dos estudos publicados avaliou a sobrevida de crianças e adolescentes. No Brasil, apenas um estudo de sobrevida hospitalar, no Piauí, com casos de LLA em todas as faixas etárias foi identificado (REGO et al., 2002). Os autores relatam uma sobrevida em 10 anos de 70% em pacientes <18 e de 52% em casos ≥18 anos. No Acre, a sobrevida em 1 ano dos pacientes menores de 20 anos foi semelhante ao estudo de Rego et al. (2012), porém em pacientes com idade igual ou superior a 20 anos, a sobrevida foi bem inferior, de 25%. Estudos internacionais de sobrevida populacional para casos de LLA não pediátricos mostram valores de sobrevida em 5 anos em torno de 30 a 40% (PULTE et al., 2009, 2012), o que está de acordo com nossos resultados. Em pacientes jovens, a sobrevida geralmente varia de acordo com a faixa etária, como discutido mais detalhadamente a seguir.

Dentre todos os fatores, a idade mostrou ser o fator com maior impacto na sobrevida em 1 ano para os casos de LLA, com melhor evolução nos pacientes jovens, particularmente na faixa etária de 2-9 anos (sobrevida de 88%), o que está de acordo com a literatura. Assim, estudos de sobrevida populacional e hospitalar são recorrentes

em descrever melhor sobrevida em crianças acima de 1 ano e adolescentes (LEITE et al., 2007; GATTA et al., 2013; MA et al., 2014). O estudo europeu EURO CARE publicado em 2013, com casos de LLA em menores de 25 anos e diagnosticados entre 2000 e 2002, mostrou a melhor sobrevida em 1 ano para crianças na faixa etária de 1-9 anos (GATTA et al., 2013). Nos EUA, a sobrevida populacional em 2001-2010 para casos pediátricos de LLA também foi maior na faixa etária de 10-14 anos, comparado com crianças <1 ano (MA et al., 2014). O estudo brasileiro de Leite et al. (2007), no Estado de Pernambuco, mostrou sobrevida hospitalar maior para pacientes entre 1 e 9 anos (73%), comparado com pacientes com 10-18 anos (49%). Em geral, o comportamento da LLA em jovens, excluindo os menores de 2 anos, é mais satisfatório com o uso dos protocolos terapêuticos hoje empregados, pois são leucemias que apresentam alterações citogenéticas de bom prognóstico.

Leucemias em crianças abaixo de 2 anos, apesar de doenças raras, são leucemias de comportamento mais agressivo, com piores resultados ao tratamento, principalmente em crianças abaixo de 1 ano. Ibagy et al. (2013) estimaram em 29% a sobrevida hospitalar de 41 pacientes com LLA abaixo de 2 anos no período de 1990-2010, com idade e subtipo T como fatores de prognóstico ruim, e estudo de sobrevida em coorte hospitalar de crianças com LLA em Mato Grosso, no período de 2000-2012, mostrou sobrevida em 5 anos de 33% (SOUZA, 2013). No presente estudo, os casos abaixo de 2 anos representaram 11% dos pacientes com LLA menores de 20 anos. A probabilidade de sobrevida em 1 ano para esse grupo foi de 40%, resultado parecido com os descritos na literatura, mostrando que se trata de evento raro e que leucemias nessa faixa etária possuem evolução adversa.

Embora sem significância estatística, pacientes com LLA do sexo feminino, com cor da pele não branca, e subtipo T apresentaram pior sobrevida ao final de 1 ano. Pacientes com níveis maiores de leucometria e de LDH também tiveram pior evolução. De acordo como esses achados, alguns estudos de sobrevida, relativa e hospitalar, mostraram pior sobrevida para pacientes não brancos e com subtipo T (PULTE et al., 2013; PULTE; GONDOS; BRENNER, 2008; THOMAS, 2004b). Em estudo brasileiro de coorte hospitalar com casos de LLA menores que 18 anos, pacientes com leucometria ≥ 50.000 células/mm³, do sexo feminino e subtipo T apresentaram pior sobrevida (LEITE et al., 2007). Thomas et al. (2004), após análise de 771 pacientes com LLA, observou que a leucometria elevada era fator de prognóstico reservado. As LLA com leucometrias elevadas, com valores >30.000 células/mm³ para o subtipo B e >100.000 células/mm³ para o subtipo T, são consideradas de alto risco por estarem relacionadas com o tamanho da massa tumoral, mesmo assim, os protocolos atuais muitas vezes conseguem se sobrepor a este fator com sobrevida favorável (HOFFMAN et al., 2013; ZAGO; FALCÃO; PASQUINI, 2013). Para LLA-T, Marks et al. (2009) e Schrape et al. (2012) observaram relação entre leucometria >100.000 células/mm³ e sobrevida menor. Na análise de sobrevida em 1 ano para a coorte de 2007-2014 apenas 9 casos de LLA apresentaram valores >100.000 células/mm³, conferindo uma amostra muito pequena para qualquer análise mais profunda.

Na análise de sobrevida em 1 ano dos pacientes com LLA da coorte de 2007-2013, os resultados foram semelhantes à análise de 1 ano na coorte 2007-2014, sendo que a idade se mostrou mais uma vez com fator prognóstico importante na sobrevida. Os resultados encontrados referentes à idade decorrem da melhor evolução dos pacientes infanto-juvenis. Isso acontece, principalmente, pela alta incidência de alterações citogenéticas de prognóstico ruim que acomete a população adulta e de faixas

etárias mais avançadas. Como mencionado anteriormente, os valores de sobrevida para pacientes com LLA acima de 20 anos estiveram abaixo do que é descrito na literatura, apesar de que apenas 12 casos foram analisados.

A sobrevida em 2 anos para LLA também foi melhor em pacientes com leucometria menor que 20.000 células/mm³. Na análise de sobrevida de 1 ano na coorte 2007-2013, a leucometria ganhou significância estatística, com sobrevida ao final de 1 ano para essa coorte de 80% para os pacientes com valores menores que 20.000 células/mm³. Conforme descrito anteriormente, os achados do presente estudo corroboram com os dados disponíveis sobre a importância prognóstica dos valores de leucometrias ao diagnóstico (LEITE et al., 2007; THOMAS, 2004b).

Leucemias agudas com fenótipos aberrantes são aquelas que expressam marcadores celulares de outros tipos de leucemia que não aquela da sua classificação. Tal caracterização só foi possível com o advento da imunofenotipagem (SILVEIRA; ARRAES, 2012). No Brasil, esses fenótipos foram observados em um estudo que analisou 720 casos de leucemia aguda, observando que 8,3% tinham fenótipo aberrante (EMERENCIANO et al., 2004). Nesse mesmo estudo, observou-se que os casos de LMA tiveram maior registro de fenótipo aberrante do que LLA (EMERENCIANO et al., 2004). Na presente análise, 46 casos de leucemias agudas foram avaliados através da imunofenotipagem, e 22% dos casos apresentavam algum marcador aberrante. Fenótipo aberrante não mostrou impacto significativo na sobrevida de 1 ano, porém casos com LLA e fenótipo aberrante tiveram sobrevida maior que os pacientes sem fenótipos aberrantes. A expressão desses fenótipos não está clara com relação ao prognóstico da doença, apesar de que em alguns casos o perfil imunofenotípico pode prever evoluções com prognóstico ruim (WEBBER et al., 2008; HOFFMAN et al., 2013).

7.2. Linfomas

Durante o período de estudo foram tratados no UNACON 90 pacientes com diagnóstico de linfoma, sendo 90% dos casos tratados integralmente na unidade. A grande maioria dos casos foi de LNH (72%). O predomínio do sexo masculino foi marcante, principalmente para os pacientes de LNH, com uma relação masculino/feminino de 1,8/1 e uma relação de 1,5/1 para DH, o que é condizente com a literatura (FISHER; FISHER, 2004; HAN et al., 2008; GUALCO et al., 2010; SMITH et al., 2015).

A distribuição dos pacientes de acordo com a faixa etária acompanha as taxas de incidência descritas, com o LNH mais frequente em indivíduos mais velhos e o DH em indivíduos mais jovens (CARTWRIGHT; WATKINS, 2004; FISHER; FISHER, 2004; GUALCO et al., 2010; COMBARIZA et al., 2015). A cor da pele branca não foi predominante entre os casos de linfoma analisados, apesar de estudos epidemiológicos colocarem a cor da pele branca como mais frequente em casos de neoplasias linfóides (FISHER; FISHER, 2004; MORTON, 2006; HAN et al., 2008). Apenas 3 pacientes tinham cor preta, todos casos de LNH, e o restante era de cor parda, refletindo a característica da população do Estado do Acre, em que a cor parda se faz presente. A contribuição de municípios do interior com casos de linfoma para o estudo foi maior que a capital, Rio Branco. Por se tratar do único hospital de referência no Acre, várias

regiões estão representadas, o que permite analisar o perfil sócio-demográfico dos casos incidentes no Estado.

Pacientes com LNH, incluindo a grande diversidade de subtipos, costumam ao diagnóstico se apresentar com doença mais avançada e maior acometimento extranodal (LUMINARI et al., 2011; PÉREZ-GALÁN; DREYLING; WIESTNER, 2011; HOFFMAN et al., 2013; ZAGO; FALCÃO; PASQUINI, 2013). Essa característica foi observada nesse estudo, em que 42% dos casos de LNH estavam em estágio IV de Costwolds, e 59% dos casos estavam em estágio III ou IV. Quando à DH, a grande maioria dos casos estava em estágios iniciais, particularmente o estágio II o que é demonstrado em diversos estudos (CARTWRIGHT; WATKINS, 2004; ENGERT, 2005; ENGLUND et al., 2015). Para LNH, o linfoma tipo B é o mais comum (85-90% dos LNH) e também o foi nesse estudo. Dentre todos os subtipos de LNH, o linfoma difuso de grandes células foi o mais frequente. Linfomas indolentes ou de baixo grau de malignidade têm como seu maior representante o linfoma folicular, sendo responsável por 10-20% dos casos de LNH (PUGH et al., 2010; LUMINARI et al., 2011; SALLES, 2007) porém, neste estudo somente 3% dos casos de LNH eram de linfoma folicular. Linfomas de baixo grau, aqui representados pelo linfoma folicular, linfoma MALT, linfoma de zona marginal e linfoma de pequenos linfócitos, foram responsáveis por 11% dos casos, abaixo do que é descrito na literatura (ZAGO; FALCÃO; PASQUINI, 2013).

Linfomas T são entidades mais raras e têm como seu principal representante o linfoma periférico sem outra especificação (SOE), porém, no presente estudo, o linfoma anaplásico de grandes células T foi responsável pela maioria dos casos de LNH-T. O angioimunoblástico foi responsável por 17% dos casos de LNH-T, sendo o 3º tipo mais comum nesse estudo. Esse linfoma é responsável por 15 a 20% dos casos de linfoma T periféricos e aparece como 2º linfoma T nodal mais comum (INTERNATIONAL T-CELL LYMPHOMA PROJECT, 2008). Pacientes com linfoma T costumam se apresentar em estágios mais avançados da doença e também são linfomas mais agressivos. É também característica comum nos linfomas subtipo T a de se apresentarem em estágios mais avançados e de serem mais agressivos em seu comportamento (INTERNATIONAL T-CELL LYMPHOMA PROJECT, 2008; SAVAGE et al., 2008).

A maioria dos pacientes com DH apresentou o subtipo esclerose nodular (48%), seguido pelo subtipo celularidade mista. Da mesma forma, Giesta et al. (2012), em um estudo com pacientes com DH no estado de Ceará, mostrou que 71% apresentava subtipo esclerose nodular. Um estudo de sobrevida hospitalar na Alemanha sobre uso de radioterapia mostrou também o predomínio do subtipo de esclerose nodular na sua amostra de pacientes com DH (EICH et al., 2010). Estudos de sobrevida populacional também demonstram que o subtipo esclerose nodular é o mais comum, representando em torno de 65% dos casos (ENGERT, 2005; MORTON, 2006; SMITH et al., 2015). No entanto, em outro estudo alemão de sobrevida hospitalar, o subtipo celularidade mista foi o mais frequente (ENGERT et al., 2010), embora esse subtipo, o celularidade mista, seja mais frequente em países em desenvolvimento, aonde a exposição ao vírus Epstein-Barr é mais precoce e intensa (GLASER et al., 1997; HOFFMAN et al., 2013).

A leucometria foi mais alta nos pacientes com LNH, provavelmente reflexo do comprometimento da medula óssea mais comum em linfomas indolentes e intermediários (FERNANDEZ et al., 2010; ZELENETZ et al., 2010; LUMINARI et al., 2011). Valores acima de 15.000 células/mm³ são considerados de prognóstico ruim nos pacientes com DH (HASENCLEVER et al., 1998), contudo, nesse estudo 75% dos casos de DH tiveram leucometria abaixo de 15.000 células/mm³. Com relação à contagem de plaquetas, valores abaixo do normal aconteceram em 25% dos casos de LNH, provavelmente, também por envolvimento da medula óssea ou por hiperesplenismo. Plaquetometrias foram menores em pacientes com LNH mais velhos, com maior incidência de linfomas indolentes, que são doenças que se apresentam em estágios mais avançados aonde infiltração medular é comum, e o aparecimento de esplenomegalia também (ZELENETZ et al., 2010). Valores mais baixos de plaquetas podem decorrer dessas duas condições, justificando 50% dos casos de LNH com valores abaixo de 195.000 células/mm³. Para DH, os valores de leucometria e plaquetometria foram maiores em pacientes menores que 20 anos. Comprometimento medular por DH é um fenômeno raro, e leucocitose e trombocitose podem decorrer de quadros infecciosos ao diagnóstico ou até de estados reacionais a doença neoplásica (INOKUCHI et al., 2015).

Anemia, definida pela OMS como hemoglobina abaixo de 12 g/dL, ocorreu invariavelmente em todos os casos de LNH e em 25% dos casos de DH. Anemia em pacientes com neoplasias hematológicas pode ter múltiplas causas, dentre elas carencial, comprometimento medular, hiperesplenismo devido ao comprometimento esplênico, e anemia devido a doença crônica (HOFFMAN et al., 2013; ZAGO; FALCÃO; PASQUINI, 2013). Para LNH especificamente, a infiltração medular e o comprometimento esplênico são fatos comuns, principalmente em aqueles com linfomas indolentes (ZELENETZ et al., 2010; LUMINARI et al., 2011; SALLES et al., 2007). No Acre, os casos de LNH apresentaram-se, em sua maioria, em estágios avançados de doença, e essa condição explicaria os valores baixos de hemoglobina observados. A anemia esteve presente em todas as faixas etárias, de forma mais pronunciada nos indivíduos mais jovens. Anemias carenciais são mais comuns em crianças e adolescentes, além do mais nessa faixa etária subtipos de linfomas de alto grau de malignidade, com comportamento mais agressivo, são mais comuns, com impacto maior no aparecimento de anemia por doença crônica (KNIGHT; WADE; BALDUCCI, 2004).

Níveis altos de LDH sérica ocorreram na grande maioria dos pacientes com LNH, o que era esperado, pois elevação do LDH ocorre mais comumente em pacientes com LNH (ZAGO; FALCÃO; PASQUINI, 2013). LDH é utilizado como fator prognóstico tanto para pacientes com LNH quanto para DH, muitas vezes em escores prognóstico associados a outros fatores, como idade, estagiamento e presença de massas tumorais volumosas (NETO et al., 2005; DE LIMA ARAÚJO et al., 2008; LUMINARI et al., 2011; ZHOU et al., 2014). Entre os casos de DH, a dosagem de LDH foi mais elevada em pacientes menores que 20 anos, embora a diferença não alcançasse a significância estatística. Essa variação sugere que pacientes mais jovens apresentam degeneração celular e atividade mais elevada, uma vez que a incidência de alguns tipos de linfomas de alto grau, como o linfoma de Burkitt, é maior em pacientes mais jovens. Neste estudo, casos de linfoma de Burkitt foram, praticamente, exclusivos de pacientes

abaixo de 20 anos e trata-se de subtipo de linfoma que apresenta níveis elevados de LDH (TODESCHINI et al., 2012). Os níveis de TGO e TGP para ambos os tipos de linfoma estiveram dentro da faixa de normalidade, sugerindo baixo comprometimento hepático.

Pacientes com LNH apresentaram probabilidade de sobrevida ao final de 1 ano de 56%, e de 47% ao final de 2 anos. Esses dados estão em concordância com estudos brasileiros e o estudo colombiano de sobrevida hospitalar, onde é relatada sobrevida em 3-5 anos variando entre 45 e 54% (CALLERA et al., 2012; LUZ et al., 2014; COMBARIZA et al., 2015). Pedrosa et al. (2007), em coorte hospitalar de crianças com LNH no Rio de Janeiro, mostram sobrevida em 5 anos de 70%, valor semelhante ao encontrado no Acre para pacientes menores que 20 anos (74% em 1 ano), assim como Laver et al. (2004), nos EUA, encontraram sobrevida hospitalar em 4 anos para pacientes jovens (<22 anos) com LNH igual a 80%. Em estudos europeus de sobrevida populacional, os valores estimados de sobrevida em 5 anos para LNH também oscilam entre 40 e 55% (MARCOS-GRAGERA et al., 2008, 2011; SANT et al., 2014; SMITH et al., 2015). No entanto, as estimativas de sobrevida populacional para LNH em Norte América são superiores, alcançando valores de até 90% (HAN et al., 2008; PULTE et al., 2008; REDANIEL et al., 2010).

A sobrevida de LNH, tanto em 1 ano quanto em 2 anos, foi pior em pacientes do sexo feminino, não brancos, com idade ≥ 20 anos, estadiamento avançado, LDH ≥ 350 U/dL e subtipo T. Particularmente, LDH elevado e subtipo T tiveram impacto significativo na sobrevida em 1 e 2 anos, respectivamente. Em relação ao subtipo, o estudo colombiano também encontrou menor sobrevida em pacientes com LNH-T (COMBARIZA et al., 2015), porém, os dados disponíveis na literatura se mostram discordantes, com alguns estudos relatando maior sobrevida em casos de LNH-T (HAN et al., 2008; MARCOS-GRAGERA et al., 2011; CALLERA et al., 2012). O estudo de Han et al. (2008) incluiu no grupo de linfomas casos de linfoma linfoblástico T, que no nosso estudo foram incluídos no grupo de leucemias agudas, pois são a mesma doença e seguem o mesmo protocolo. No estudo de Marcos-Gragera et al. (2011), apesar de a sobrevida relativa ser maior no grupo LNH-T, quando se observam os subgrupos de linfomas T, a sobrevida é muito semelhante à do nosso estudo. Ainda em relação a estudos sobre neoplasias linfóides de subtipo T, há o consenso de que são entidades de curso mais agressivo, mas que em algumas ocasiões apresentam sobrevidas maiores (LEITE et al., 2007; INTERNATIONAL T-CELL LYMPHOMA PROJECT, 2008; SAVAGE et al., 2008; MARKS et al., 2009).

Pior sobrevida relacionada com elevação do LDH em casos de LNH também era esperada, pois níveis altos de LDH estão intimamente ligados com atividade de doença e tamanho de massa tumoral, o que de certa forma traduz o quão agressiva é a doença. Doenças com maior atividade ou maior “quantidade” tumoral relacionam-se com resistência maior ao tratamento, o que é demonstrado em escores de prognóstico em algumas situações, dentre elas linfomas (ZHOU et al., 2014).

De acordo com nossos achados, o estudo de Han et al. (2008), com dados do SEER dos EUA, encontrou menor sobrevida em pacientes com LNH mais velhos e com estágios de doença mais avançados. Pulte et al. (2014) e Marcos-Gragera et al. (2011)

também relataram pior sobrevida populacional em casos de LNH mais velhos. Idade mais avançada relaciona-se com sobrevida menor por conta de alguns aspectos, dentre eles um perfil mais agressivo de doença, intolerância ao tratamento e comorbidades (ENGERT, 2005; HOFFMAN et al., 2013). Isso leva a diminuição do número de ciclos e de menor dose de exposição a drogas, além de toxicidade maior por conta do tratamento. Estagiamento avançado está relacionado diretamente com a extensão da doença, o que determina maior dificuldade em atingir remissão do quadro com os protocolos de tratamento, levando a recaídas de doença e mesmo refratariedade do tratamento (ENGERT, 2005; NETO et al., 2005; ZHOU et al., 2014).

Em relação ao sexo, a diferença encontrada na sobrevida entre homens e mulheres com LNH em 1 ano (42 e 30%) e 2 anos (55 e 34%), embora sem significância estatística, merece atenção. De acordo com outros estudos populacionais há essa tendência de melhor evolução dos homens, sem, no entanto, haver uma causa específica (FISHER; FISHER, 2004; MÜLLER et al., 2005). Em contrapartida, alguns estudos de sobrevida populacional têm mostrado pior evolução para LNH em pacientes do sexo masculino (HAN et al., 2008; SMITH et al., 2015) ou sobrevidas semelhantes entre sexos (PULTE et al., 2014).

A sobrevida dos pacientes com DH em 1 e 2 anos foi de 100%, o que é compatível com dados disponíveis de sobrevida atuais, que mostram sobrevida em 5 anos superior a 80% (HAN et al., 2008; PULTE et al., 2008, 2014; EICH ET AL., 2010; REDANIEL et al., 2010; MARCOS-GRAGERA et al., 2011; SANT et al., 2014; ENGLUND et al., 2015).

Os resultados encontrados no presente estudo mostram algumas características dos pacientes portadores de leucemias agudas e linfomas no Acre. Até o momento, não havia nenhum estudo que discorresse sobre as neoplasias hematológicas no Estado, a não ser por análises de tendência de mortalidade para neoplasias malignas sólidas e incidência de câncer em Rio Branco (NAKASHIMA; KOIFMAN; KOIFMAN, 2011, 2012). Com o funcionamento do UNACON, muitos casos, que antes eram tratados fora do Acre, começaram a ser tratados nessa instituição de referência, possibilitando maior conhecimento das características dos pacientes com neoplasias hematológicas e o estudo da sua evolução.

Contudo, algumas limitações são encontradas. Em primeiro lugar, não foi possível incluir a totalidade de casos incidentes de linfoma e leucemias agudas do Estado. Nos primeiros anos de funcionamento do UNACON, muitos dos pacientes foram encaminhados para tratamento fora do Acre, principalmente pacientes adultos, pois pacientes pediátricos contam, desde 2007, com profissionais nessa área. Só a partir do final do ano de 2009, que os casos de linfomas e leucemias agudas começaram a ser tratadas na unidade. Assim, alguns casos não tinham sequer o registro do diagnóstico no UNACON antes de sua transferência. Esses casos são pacientes que foram tratados exclusivamente pelo SUS (Sistema Único de Saúde), e pacientes com maior nível sócio-econômico que podem ter utilizado serviços privados locais ou em outros estados, não tendo acesso a os dados desses pacientes. O Acre é um estado com baixa renda *per capita* em que a grande maioria da população utiliza o SUS para diagnóstico e tratamento. O UNACON, que é uma unidade pública de atendimento oncológico, é a

referência para doenças oncológicas e onco-hematológicas no estado. Por tanto, apesar de algumas condições impedirem o acesso a 100% dos casos incidentes, acredita-se que a maioria dos casos foi atendida nesta unidade.

Outra limitação importante é a baixa qualidade dos registros, além de que alguns pacientes não apresentavam prontuários registrados no UNACON. Esse fato gerou uma procura pelos registros dos pacientes em outras clínicas e unidades para que fosse feita a coleta adequada dos dados e a regularização do registro no UNACON. Algumas justificativas para isso podem ser relatadas, como o fato de pacientes possuírem prontuários em outras unidades, de forma que informações acabavam não sendo disponibilizadas, a não solicitação dos exames ou o preenchimento inadequado do prontuário. A presença de *missings* em algumas das variáveis analisadas pode ter influenciado alguns dos resultados, mas, o fato de os achados terem se mostrado consistentes com a literatura sugere que vieses não ocorreram.

Em contrapartida, o trabalho analisa as características e a evolução dos casos incidentes de neoplasias hematológicas em uma região escassa de estudos de doenças oncológicas. A falta desse tipo de estudos muito se devia à inexistência de acompanhamento médico-específico local. Essa possibilidade, que se concretizou no ano de 2007 com a inauguração do UNACON/Acre, explicitou o universo dessas doenças que formam um grupo distinto e de desafios enormes na prática clínica. Desafios esses, que provavelmente, são maiores nessa região que, historicamente, apresenta restrições na área da saúde pública. Os estudos de sobrevida hospitalar são o reflexo das estratégias empregadas contra as doenças. E esses resultados servem para balizar a eficácia dessas estratégias. Daí surge a importância maior desse estudo. Um estudo pioneiro que num primeiro momento mostra o perfil clínico-epidemiológico dos pacientes com leucemias agudas e linfomas registrados no UNACON desde o início do funcionamento da unidade, e posteriormente avalia o impacto dos tratamentos empregados no combate das doenças em questão.

8- CONSIDERAÇÕES FINAIS

Leucemias agudas e linfomas são neoplasias hematológicas que compreendem um grande número de entidades, com os mais diversos comportamentos. O tratamento de tais patologias ainda é um desafio grande na prática médica e com resultados controversos. No Acre, até 2007 os pacientes onco-hematológicos eram encaminhados para outras unidades da federação. Com a inauguração do UNACON em meados de 2007, essa condição mudou e os pacientes puderam ser tratados no Estado.

Este é o primeiro estudo epidemiológico de sobrevida realizado no Acre para neoplasias hematológicas. A presença de uma unidade de referência no Estado possibilitou um melhor atendimento a esses pacientes, e os resultados mostram avanços nesse sentido mesmo com sobrevidas ainda baixas para alguns grupos. Desse modo, acreditamos que a melhora da prática clínica é possível, mostrando que outras condições seriam necessárias para um melhor atendimento na área da onco-hematologia.

Finalmente, há a necessidade de que outros estudos se sigam, com intuito do aprofundamento do conhecimento acerca dessas doenças, e possivelmente com maior número de casos, dados completos, e seguimento mais prolongado, trazendo à tona outras variáveis que possam ser utilizadas para a melhor análise possível dos pacientes com doenças hematológicas malignas, com um único objetivo que é o de oferecer o melhor atendimento médico especializado para esses casos.

9- BIBLIOGRAFIA

- ADES, L. et al. Very long-term outcome of acute promyelocytic leukemia after treatment with all-trans retinoic acid and chemotherapy: the European APL Group experience. **Blood**, v. 115, n. 9, p. 1690–1696, 4 mar. 2010.
- ANDERSON, L. A. et al. Population-based study of autoimmune conditions and the risk of specific lymphoid malignancies. **International Journal of Cancer**, v. 125, n. 2, p. 398–405, 15 jul. 2009.
- ANDERSON, L. A.; ENGELS, E. A. Hepatitis C virus infection and non-Hodgkin lymphoma: Interesting association or causal relationship? **International Journal of Cancer**, v. 122, n. 8, p. x–xii, 12 fev. 2008.
- APLENC, R. Ethnicity and survival in childhood acute myeloid leukemia: a report from the Children's Oncology Group. **Blood**, v. 108, n. 1, p. 74–80, 1 jul. 2006.
- ARMSTRONG, S. A.; LOOK, A. T. Molecular Genetics of Acute Lymphoblastic Leukemia. **Journal of Clinical Oncology**, v. 23, n. 26, p. 6306–6315, 10 set. 2005.
- ARREGI, M. M. U. CÂNCER EM ADULTOS JOVENS (20-39 ANOS) EM FORTALEZA: TENDÊNCIAS EM INCIDÊNCIA, MORTALIDADE E SOBREVIDA. 2012.
- BAHARVAND, H. **Stem Cell Nanoengineering**. [s.l.] John Wiley & Sons, 2014.
- BARTLEY, K. et al. Diagnostic X-rays and risk of childhood leukaemia. **International Journal of Epidemiology**, v. 39, n. 6, p. 1628–1637, 1 dez. 2010.
- BEA, S. Diffuse large B-cell lymphoma subgroups have distinct genetic profiles that influence tumor biology and improve gene-expression-based survival prediction. **Blood**, v. 106, n. 9, p. 3183–3190, 1 nov. 2005.
- BENNETT, J. M. et al. Proposals for the Classification of the Acute Leukaemias French-American-British (FAB) Co-operative Group. **British Journal of Haematology**, v. 33, n. 4, p. 451–458, 1976.
- BENNETT, J. M. et al. Proposed Revised Criteria for the Classification of Acute Myeloid Leukemia A Report of the French-American-British Cooperative Group. **Annals of Internal Medicine**, v. 103, n. 4, p. 620–625, 1 out. 1985.
- BITTENCOURT, R. I. et al. Leucemia mielóide aguda: o olhar dos anos 2000 no Serviço de Hematologia do Hospital de Clínicas de Porto Alegre-RS. **Rev. bras. hematol. hemoter**, v. 30, n. 3, p. 202–207, 2008.
- BOCCOLINI, P. DE M. M.; BOCCOLINI, C. S.; MEYER, A. Tendência de mortalidade por linfomas não Hodgkin no Brasil, 1980 a 2012. **Cadernos Saúde Coletiva**, v. 23, n. 2, p. 188–197, jun. 2015.
- BOSETTI, C. et al. Cancer mortality in the European Union, 1970-2003, with a joinpoint analysis. **Annals of Oncology**, v. 19, n. 4, p. 631–640, 5 out. 2007.

- BOSETTI, C. et al. Incidence and mortality from non-Hodgkin lymphoma in Europe: The end of an epidemic? **International Journal of Cancer**, v. 123, n. 8, p. 1917–1923, 15 out. 2008.
- BRONDUM, J. et al. Parental cigarette smoking and the risk of acute leukemia in children. **Cancer**, v. 85, n. 6, p. 1380–1388, 1999.
- BRUNE, V. et al. Origin and pathogenesis of nodular lymphocyte-predominant Hodgkin lymphoma as revealed by global gene expression analysis. **Journal of Experimental Medicine**, v. 205, n. 10, p. 2251–2268, 29 set. 2008.
- BRUNNER, A. M. et al. Population-based disparities in survival among patients with core-binding factor acute myeloid leukemia: A SEER database analysis. **Leukemia Research**, v. 38, n. 7, p. 773–780, jul. 2014.
- BURNETT, A.; WETZLER, M.; LÖWENBERG, B. Therapeutic Advances in Acute Myeloid Leukemia. **Journal of Clinical Oncology**, v. 29, n. 5, p. 487–494, 10 fev. 2011.
- CALLERA, F. et al. Survival of patients diagnosed with subsets of lymphoid neoplasms and acute myeloid leukemia from 2000 to 2010 in the Vale do Paraíba, State of São Paulo: are we going the right way? **Revista Brasileira de Hematologia e Hemoterapia**, v. 34, n. 2, p. 168–170, 2012.
- CAMPO, E. et al. The 2008 WHO classification of lymphoid neoplasms and beyond: evolving concepts and practical applications. **Blood**, v. 117, n. 19, p. 5019–5032, 2011.
- CARBONE, A. et al. HIV-associated lymphomas and gamma-herpesviruses. **Blood**, v. 113, n. 6, p. 1213–1224, 2009.
- CARTWRIGHT, R. A.; WATKINS, G. Epidemiology Of Hodgkin’s disease: a review. **Hematological Oncology**, v. 22, n. 1, p. 11–26, 1 mar. 2004.
- CAZÉ, M. O.; BUENO, D.; SANTOS, M. E. F. DOS. Estudo referencial de um protocolo quimioterápico para leucemia linfocítica aguda infantil. **Revista HCPA. Porto Alegre. Vol. 30, n. 1 (2010), p. 5-12**, 2010.
- CHAGANTI, R. S. . et al. Recurring chromosomal abnormalities in non-hodgkin’s lymphoma: Biologic and clinical significance. **Seminars in Hematology**, v. 37, n. 4, p. 396–411, [s.d.].
- CHANG, J. S. Parental Smoking and the Risk of Childhood Leukemia. **American Journal of Epidemiology**, v. 163, n. 12, p. 1091–1100, 22 mar. 2006.
- CHEN, Y. et al. Acute promyelocytic leukemia: A population-based study on incidence and survival in the United States, 1975-2008. **Cancer**, v. 118, n. 23, p. 5811–5818, 1 dez. 2012.
- COMBARIZA, J. F. et al. General features and epidemiology of lymphoma in Colombia. A multicentric study. **Annals of Hematology**, v. 94, n. 6, p. 975–980, jun. 2015.

COPELAN, E. A. Hematopoietic Stem-Cell Transplantation. **New England Journal of Medicine**, v. 354, n. 17, p. 1813–1826, 27 abr. 2006.

CORREA, P.; O'CONNOR, G. T. Epidemiologic patterns of Hodgkin's disease. **International journal of cancer**, v. 8, n. 2, p. 192–201, 1971.

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

DAVER, N. et al. Effect of NPM1 and FLT3 Mutations on the Outcomes of Elderly Patients With Acute Myeloid Leukemia Receiving Standard Chemotherapy. **Clinical Lymphoma Myeloma and Leukemia**, v. 13, n. 4, p. 435–440, ago. 2013.

DAVE, S. S. et al. Molecular diagnosis of Burkitt's lymphoma. **New England Journal of Medicine**, v. 354, n. 23, p. 2431–2442, 2006.

DE BOER, C. J. et al. Cyclin D1 protein analysis in the diagnosis of mantle cell lymphoma. **BLOOD-NEW YORK-**, v. 86, p. 2715–2715, 1995.

DE LIMA ARAÚJO, L. H. et al. Linfoma Não-Hodgkin de Alto Grau-Revisão da Literatura. **Revista Brasileira de Cancerologia**, v. 54, n. 2, p. 175–183, 2008.

DESCHLER, B.; LÜBBERT, M. Acute myeloid leukemia: Epidemiology and etiology. **Cancer**, v. 107, n. 9, p. 2099–2107, 1 nov. 2006.

DIMOPOULOS, M. A. et al. Treatment recommendations for patients with Waldenstrom macroglobulinemia (WM) and related disorders: IWWM-7 consensus. **Blood**, v. 124, n. 9, p. 1404–1411, 28 ago. 2014.

DING, L. et al. Clonal evolution in relapsed acute myeloid leukaemia revealed by whole-genome sequencing. **Nature**, v. 481, n. 7382, p. 506–510, 11 jan. 2012.

DINMOHAMED, A. G. et al. Treatment, trial participation and survival in adult acute myeloid leukemia: a population-based study in the Netherlands, 1989–2012. **Leukemia**, v. 30, n. 1, p. 24–31, jan. 2016.

DÖHNER, H. et al. Diagnosis and management of acute myeloid leukemia in adults: recommendations from an international expert panel, on behalf of the European LeukemiaNet. **Blood**, v. 115, n. 3, p. 453–474, 2010.

DONG, C.; HEMMINKI, K. Second primary neoplasms among 53 159 haematolymphoproliferative malignancy patients in Sweden, 1958–1996: a search for common mechanisms. **British journal of cancer**, v. 85, n. 7, p. 997, 2001.

EICH, H. T. et al. Intensified Chemotherapy and Dose-Reduced Involved-Field Radiotherapy in Patients With Early Unfavorable Hodgkin's Lymphoma: Final Analysis of the German Hodgkin Study Group HD11 Trial. **Journal of Clinical Oncology**, v. 28, n. 27, p. 4199–4206, 20 set. 2010.

EMERENCIANO, M. et al. Frequência de imunofenótipos aberrantes em leucemias agudas. **Revista Brasileira de Cancerologia**, v. 50, n. 3, p. 183–189, 2004.

ENGERT, A. Hodgkin's Lymphoma in Elderly Patients: A Comprehensive Retrospective Analysis From the German Hodgkin's Study Group. **Journal of Clinical Oncology**, v. 23, n. 22, p. 5052–5060, 6 jun. 2005.

ENGERT, A. et al. Reduced treatment intensity in patients with early-stage Hodgkin's lymphoma. **New England Journal of Medicine**, v. 363, n. 7, p. 640–652, 2010.

ENGLUND, A. et al. Hodgkin lymphoma – a survey of children and adolescents treated in Sweden 1985–2009. **Acta Oncologica**, v. 54, n. 1, p. 41–48, 2 jan. 2015.

FENAUX, P.; DEGOS, L. All-Trans-Retinoic Acid in the Treatment of Acute Promyelocytic Leukemia. In: KALAYCIO, M. (Ed.). **Biologic Therapy of Leukemia**. Contemporary Hematology. [s.l.] Humana Press, 2003. p. 205–222.

FERMÉ, C. et al. Chemotherapy plus involved-field radiation in early-stage Hodgkin's disease. **New England Journal of Medicine**, v. 357, n. 19, p. 1916–1927, 2007.

FERNANDEZ, V. et al. Genomic and Gene Expression Profiling Defines Indolent Forms of Mantle Cell Lymphoma. **Cancer Research**, v. 70, n. 4, p. 1408–1418, 15 fev. 2010.

FERRARA, F.; PALMIERI, S.; LEONI, F. Clinically useful prognostic factors in acute myeloid leukemia. **Critical Reviews in Oncology/Hematology**, v. 66, n. 3, p. 181–193, jun. 2008.

FERREIRA, J. D. et al. In Utero Pesticide Exposure and Leukemia in Brazilian Children < 2 Years of Age. **Environmental Health Perspectives**, 22 out. 2012.

FERREIRA, J. M. DE O. Incidência, mortalidade e sobrevida de leucemia e linfoma no Município de Fortaleza, Ceará. 2010.

FISHER, S. G.; FISHER, R. I. The epidemiology of non-Hodgkin's lymphoma. **Oncogene**, v. 23, n. 38, p. 6524–6534, 23 ago. 2004.

FLOWERS, C. R.; SINHA, R.; VOSE, J. M. Improving Outcomes for Patients With Diffuse Large B-Cell Lymphoma. **CA: A Cancer Journal for Clinicians**, 28 out. 2010.

GALLAMINI, A. et al. Early Interim 2-[18F]Fluoro-2-Deoxy-D-Glucose Positron Emission Tomography Is Prognostically Superior to International Prognostic Score in Advanced-Stage Hodgkin's Lymphoma: A Report From a Joint Italian-Danish Study. **Journal of Clinical Oncology**, v. 25, n. 24, p. 3746–3752, 7 maio 2007.

GARCIA-MANERO, G. Myelodysplastic syndromes: 2012 update on diagnosis, risk-stratification, and management. **American journal of hematology**, v. 87, n. 7, p. 692–701, 2012.

GATTA, G. et al. Survival and cure trends for European children, adolescents and young adults diagnosed with acute lymphoblastic leukemia from 1982 to 2002. **Haematologica**, v. 98, n. 5, p. 744–752, 1 maio 2013.

- GLASER, S. L. et al. Epstein-Barr virus-associated Hodgkin's disease: epidemiologic characteristics in international data. **International journal of cancer**, v. 70, n. 4, p. 375–382, 1997.
- GOLDSTONE, A. H. et al. In adults with standard-risk acute lymphoblastic leukemia, the greatest benefit is achieved from a matched sibling allogeneic transplantation in first complete remission, and an autologous transplantation is less effective than conventional consolidation/maintenance chemotherapy in all patients: final results of the International ALL Trial (MRC UKALL XII/ECOG E2993). **Blood**, v. 111, n. 4, p. 1827–1833, 2008.
- GREENLAND, S. et al. A pooled analysis of magnetic fields, wire codes, and childhood leukemia. **Epidemiology**, v. 11, n. 6, p. 624–634, 2000.
- GRIMWADE, D. et al. Refinement of cytogenetic classification in acute myeloid leukemia: determination of prognostic significance of rare recurring chromosomal abnormalities among 5876 younger adult patients treated in the United Kingdom Medical Research Council trials. **Blood**, v. 116, n. 3, p. 354–365, 22 jul. 2010.
- GUALCO, G. et al. Pediatric lymphomas in Brazil. **Clinics**, v. 65, n. 12, p. 1267–1277, 2010.
- HAN, X. et al. Lymphoma survival patterns by WHO subtype in the United States, 1973–2003. **Cancer Causes & Control**, v. 19, n. 8, p. 841–858, out. 2008.
- HASENCLEVER, D. et al. A Prognostic Score for Advanced Hodgkin's Disease. **New England Journal of Medicine**, v. 339, n. 21, p. 1506–1514, 19 nov. 1998.
- HIRSCHHORN, J. N. et al. A comprehensive review of genetic association studies. **Genetics in Medicine**, v. 4, n. 2, p. 45–61, 2002.
- HJALGRIM, H. et al. Recent increase in the incidence of non-Hodgkin's lymphoma among young men and women in Denmark. **British journal of cancer**, v. 73, n. 7, p. 951, 1996.
- HODGKIN, T. On some morbid appearances of the absorbent glands and spleen. 1832.
- HOFFMAN, R. et al. **Hematology - Basic Principles and Practice**. 6. ed. [s.l: s.n.].
- HUNGER, S. P. et al. Improved Survival for Children and Adolescents With Acute Lymphoblastic Leukemia Between 1990 and 2005: A Report From the Children's Oncology Group. **Journal of Clinical Oncology**, v. 30, n. 14, p. 1663–1669, 10 maio 2012.
- INFANTE-RIVARD, C. et al. Risk of Childhood Leukemia Associated with Exposure to Pesticides and with Gene Polymorphisms. **Epidemiology**, v. 10, n. 5, 1999.
- INOKUCHI, R. et al. Granulocyte colony-stimulating factor-producing lung cancer and acute respiratory distress syndrome. **The Clinical Respiratory Journal**, v. 9, n. 2, p. 250–252, 1 abr. 2015.

INTERNATIONAL T-CELL LYMPHOMA PROJECT. International Peripheral T-Cell and Natural Killer/T-Cell Lymphoma Study: Pathology Findings and Clinical Outcomes. **Journal of Clinical Oncology**, v. 26, n. 25, p. 4124–4130, 1 set. 2008.

JACOMO, R. H. et al. Clinical features and outcomes of 134 Brazilians with acute promyelocytic leukemia who received ATRA and anthracyclines. **Haematologica**, v. 92, n. 10, p. 1431–1432, 1 out. 2007.

JÁCOMO, R. H.; FIGUEIREDO-PONTES, L. DE; REGO, E. M. Do paradigma molecular ao impacto no prognóstico: uma visão da leucemia promielocítica aguda. **Rev Assoc Med Bras**, v. 54, n. 1, p. 82–9, 2008.

KANG, H. et al. Gene expression profiles predictive of outcome and age in infant acute lymphoblastic leukemia: a Children's Oncology Group study. **Blood**, v. 119, n. 8, p. 1872–1881, 2012.

KAROL, S. E. et al. Prognostic factors in children with acute myeloid leukaemia and excellent response to remission induction therapy. **British Journal of Haematology**, v. 168, n. 1, p. 94–101, jan. 2015.

KELLY, L. M.; GILLILAND, D. G. GENETICS OF MYELOID LEUKEMIAS. **Annual Review of Genomics and Human Genetics**, v. 3, n. 1, p. 179–198, 1 set. 2002.

KNIGHT, K.; WADE, S.; BALDUCCI, L. Prevalence and outcomes of anemia in cancer: a systematic review of the literature. **The American Journal of Medicine**, v. 116, n. 7, Supplement 1, p. 11–26, 5 abr. 2004.

KORF, B. R. Malignancy in neurofibromatosis type 1. **The oncologist**, v. 5, n. 6, p. 477–485, 2000.

KOTTARIDIS, P. D. et al. The presence of a FLT3 internal tandem duplication in patients with acute myeloid leukemia (AML) adds important prognostic information to cytogenetic risk group and response to the first cycle of chemotherapy: analysis of 854 patients from the United Kingdom Medical Research Council AML 10 and 12 trials. **Blood**, v. 98, n. 6, p. 1752–1759, 2001.

KÜPPERS, R.; ENGERT, A.; HANSMANN, M.-L. Hodgkin lymphoma. **Journal of Clinical Investigation**, v. 122, n. 10, p. 3439–3447, 1 out. 2012.

KYLE, R. A. et al. Prognostic markers and criteria to initiate therapy in Waldenstrom's macroglobulinemia: Consensus Panel Recommendations from the Second International Workshop on Waldenstrom's Macroglobulinemia. **Seminars in Oncology**, v. 30, n. 2, p. 116–120, [s.d.].

LAKS, D. et al. Avaliação da sobrevida de crianças com leucemia linfocítica aguda tratadas com o protocolo Berlim-Frankfurt-Munique. **Jornal de Pediatria**, v. 79, n. 2, p. 149–158, 2003.

LAMEGO, R. M. et al. Transplante alogênico de células-tronco hematopoéticas em leucemias agudas: a experiência de dez anos do Hospital das Clínicas da UFMG. **Revista Brasileira de Hematologia e Hemoterapia**, v. 32, n. 2, p. 108–115, 2010.

LAVER, J. H. Advanced-Stage Large-Cell Lymphoma in Children and Adolescents: Results of a Randomized Trial Incorporating Intermediate-Dose Methotrexate and High-Dose Cytarabine in the Maintenance Phase of the APO Regimen: A Pediatric Oncology Group Phase III Trial. **Journal of Clinical Oncology**, v. 23, n. 3, p. 541–547, 8 nov. 2004.

LEITE, E. P. et al. Prognostic factors in children and adolescents with Acute Lymphoblastic Leukemia. **Revista Brasileira de Saúde Materno Infantil**, v. 7, n. 4, p. 413–421, 2007.

LÖWENBERG, B. et al. High-dose daunorubicin in older patients with acute myeloid leukemia. **New England Journal of Medicine**, v. 361, n. 13, p. 1235–1248, 2009.

LUGER, S. M. Treating the elderly patient with acute myelogenous leukemia. **ASH Education Program Book**, v. 2010, n. 1, p. 62–69, 2010.

LUMINARI, S. et al. Follicular lymphoma: treatment and prognostic factors. **Revista Brasileira de Hematologia e Hemoterapia**, v. 34, n. 1, p. 54–59, 2011.

LUZ, L. L.; AZEVEDO, A. M. DE; MATTOS, I. E. Non-Hodgkin's Lymphoma: Five-year Survival in a Historical Cohort of Patients who Underwent Stem Cell Transplantation in Brazil. **Rev. bras. cancerol**, v. 60, n. 1, p. 35–42, 2014.

MULLER, A. M. S. et al. Epidemiology of non-Hodgkin's lymphoma (NHL): trends, geographic distribution, and etiology. **Annals of Hematology**, v. 84, n. 1, p. 1–12, jan. 2005.

MAIA, R. DA R. P.; WUNSCH FILHO, V. Infection and childhood leukemia: review of evidence. **Revista de Saúde Pública**, v. 47, n. 6, p. 1172–1185, dez. 2013.

MAJUMDAR, S. et al. Association of cytochrome P450, glutathione S-transferase and N-acetyl transferase 2 gene polymorphisms with incidence of acute myeloid leukemia. **European Journal of Cancer Prevention**, v. 17, n. 2, 2008.

MALKAN, U. Y. et al. The factors affecting early death after the initial therapy of acute myeloid leukemia. **International journal of clinical and experimental medicine**, v. 8, n. 12, p. 22564, 2015.

MARCOS-GRAGERA, R. et al. Survival of European patients diagnosed with lymphoid neoplasms in 2000-2002: results of the HAEMACARE project. **Haematologica**, v. 96, n. 5, p. 720–728, 1 maio 2011.

MARCUCCI, G. Prognostic Factors and Outcome of Core Binding Factor Acute Myeloid Leukemia Patients With t(8;21) Differ From Those of Patients With inv(16): A Cancer and Leukemia Group B Study. **Journal of Clinical Oncology**, v. 23, n. 24, p. 5705–5717, 11 jul. 2005.

MARKS, D. I. et al. T-cell acute lymphoblastic leukemia in adults: clinical features, immunophenotype, cytogenetics, and outcome from the large randomized prospective trial (UKALL XII/ECOG 2993). **Blood**, v. 114, n. 25, p. 5136–5145, 10 dez. 2009.

- MARKS, D. I. Treating the “older” adult with acute lymphoblastic leukemia. **ASH Education Program Book**, v. 2010, n. 1, p. 13–20, 2010.
- MARTINS, S. L. R.; FALCÃO, R. P. A importância da imunofenotipagem na leucemia mielóide aguda. **Revista da Associação Médica Brasileira**, v. 46, n. 1, p. 57–62, 2000.
- MATSUOKA, M.; JEANG, K.-T. Human T-cell leukaemia virus type 1 (HTLV-1) infectivity and cellular transformation. **Nat Rev Cancer**, v. 7, n. 4, p. 270–280, abr. 2007.
- MATSUOKA, M.; JEANG, K.-T. Human T-cell leukemia virus type 1 (HTLV-1) and leukemic transformation: viral infectivity, Tax, HBZ and therapy. **Oncogene**, v. 30, n. 12, p. 1379–1389, 24 mar. 2011.
- MA, X. et al. Critical windows of exposure to household pesticides and risk of childhood leukemia. **Environmental health perspectives**, v. 110, n. 9, p. 955, 2002.
- MENEGAUX, F. Household exposure to pesticides and risk of childhood acute leukaemia. **Occupational and Environmental Medicine**, v. 63, n. 2, p. 131–134, 1 fev. 2006.
- MENEGAUX, F. et al. Maternal alcohol and coffee drinking, parental smoking and childhood leukaemia: a French population-based case–control study. **Paediatric and Perinatal Epidemiology**, v. 21, n. 4, p. 293–299, 1 jul. 2007.
- MILITO, C. B. et al. Classification of non-Hodgkin’s lymphoma: morphological and immunological study of 145 cases. **Jornal Brasileiro de Patologia e Medicina Laboratorial**, v. 38, n. 4, p. 315–324, 2002.
- MOGHADAMYEGHANEH, Z. et al. Preoperative Leukocytosis in Colorectal Cancer Patients. **Journal of the American College of Surgeons**, v. 221, n. 1, p. 207–214, [s.d.].
- MOORMAN, A. V. et al. Karyotype is an independent prognostic factor in adult acute lymphoblastic leukemia (ALL): analysis of cytogenetic data from patients treated on the Medical Research Council (MRC) UKALLXII/Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) 2993 trial. **Blood**, v. 109, n. 8, p. 3189–3197, 2007.
- MORIKAWA, H. P.; IKEDA, Y. Mechanisms of retinoid resistance in leukemic cells: possible role of. **Blood**, v. 87, n. 2, p. 725–733, 1996.
- MORTON, L. M. Lymphoma incidence patterns by WHO subtype in the United States, 1992-2001. **Blood**, v. 107, n. 1, p. 265–276, 1 jan. 2006.
- MRÓZEK, K.; HEEREMA, N. A.; BLOOMFIELD, C. D. Cytogenetics in acute leukemia. **Blood Reviews**, v. 18, n. 2, p. 115–136, [s.d.].
- NAKAMURA, S. et al. Helicobacter pylori and primary gastric lymphoma. **Cancer**, v. 79, n. 1, p. 3–11, 1997.

- NAKANISHI, M. et al. Chromosomal instability in acute myelocytic leukemia and myelodysplastic syndrome patients among atomic bomb survivors. **Journal of radiation research**, v. 40, n. 2, p. 159–167, 1999.
- NAKASHIMA, J. DE P.; KOIFMAN, S.; KOIFMAN, R. J. Cancer mortality trends in Rio Branco, Acre State, Brazil, 1980-2006. **Cadernos de Saúde Pública**, v. 27, n. 6, p. 1165–1174, 2011.
- NETO, A. E. H. et al. Aplicação do índice prognóstico internacional em pacientes com linfoma difuso de grandes células B em uma instituição brasileira. **Rev. bras. hematol. hemoter**, v. 27, n. 1, p. 27–30, 2005.
- NOGAI, H.; DÖRKEN, B.; LENZ, G. Pathogenesis of Non-Hodgkin's Lymphoma. **Journal of Clinical Oncology**, v. 29, n. 14, p. 1803–1811, 10 maio 2011.
- OMLAND, L. H. et al. Liver cancer and non-Hodgkin lymphoma in hepatitis C virus-infected patients: Results from the DANVIR cohort study. **International Journal of Cancer**, v. 130, n. 10, p. 2310–2317, 15 maio 2012.
- PADILHA, S. L. et al. Acute myeloid leukemia: survival analysis of patients at a university hospital of Paraná. **Revista Brasileira de Hematologia e Hemoterapia**, v. 37, n. 1, p. 21–27, jan. 2015.
- PAGNANO, K. B. B. et al. Conventional chemotherapy for acute myeloid leukemia: a Brazilian experience. **São Paulo Medical Journal**, v. 118, n. 6, p. 173–178, 2000.
- PELLOSO, L. A. F. et al. Cariótipo em leucemia mielóide aguda: importância e tipo de alteração em 30 pacientes ao diagnóstico. **Rev Assoc Med Bras**, v. 49, n. 2, p. 150–5, 2003.
- PÉREZ-GALÁN, P.; DREYLING, M.; WIESTNER, A. Mantle cell lymphoma: biology, pathogenesis, and the molecular basis of treatment in the genomic era. **Blood**, v. 117, n. 1, p. 26–38, 2011.
- PICCALUGA, P. P. et al. Gene expression analysis uncovers similarity and differences among Burkitt lymphoma subtypes. **Blood**, v. 117, n. 13, p. 3596–3608, 2011.
- PRESTON, D. L. et al. Cancer incidence in atomic bomb survivors. Part III: Leukemia, lymphoma and multiple myeloma, 1950-1987. **Radiation research**, v. 137, n. 2s, p. S68–S97, 1994.
- PUGH, T. J. et al. Improved survival in patients with early stage low-grade follicular lymphoma treated with radiation: A Surveillance, Epidemiology, and End Results database analysis. **Cancer**, v. 116, n. 16, p. 3843–3851, 17 maio 2010.
- PUI, C.-H.; EVANS, W. E. Treatment of Acute Lymphoblastic Leukemia. **New England Journal of Medicine**, v. 354, n. 2, p. 166–178, 12 jan. 2006.
- PULTE, D. et al. Recent trends in survival of adult patients with acute leukemia: overall improvements, but persistent and partly increasing disparity in survival of patients from minority groups. **Haematologica**, v. 98, n. 2, p. 222–229, 1 fev. 2013.

PULTE, D. et al. Improved population level survival in younger Hodgkin lymphoma patients in Germany in the early 21st century. **British Journal of Haematology**, v. 164, n. 6, p. 851–857, mar. 2014.

PULTE, D.; GONDOS, A.; BRENNER, H. Trends in 5- and 10-year Survival After Diagnosis with Childhood Hematologic Malignancies in the United States, 1990-2004. **JNCI Journal of the National Cancer Institute**, v. 100, n. 18, p. 1301–1309, 17 set. 2008.

PULTE, D.; GONDOS, A.; BRENNER, H. Improvement in survival in younger patients with acute lymphoblastic leukemia from the 1980s to the early 21st century. **Blood**, v. 113, n. 7, p. 1408–1411, 2009.

REDANIEL, M. T. et al. Geographic and ethnic differences in childhood leukaemia and lymphoma survival: comparisons of Philippine residents, Asian Americans and Caucasians in the United States. **British Journal of Cancer**, v. 103, n. 1, p. 149–154, 29 jun. 2010.

REGO, E. M. et al. Improving acute promyelocytic leukemia (APL) outcome in developing countries through networking, results of the International Consortium on APL. **Blood**, v. 121, n. 11, p. 1935–1943, 2013.

REGO, M. F. N. et al. Acute leukemias in Piauí: comparison with features observed in other regions of Brazil. **Brazilian journal of medical and biological research**, v. 36, n. 3, p. 331–337, 2003.

RINSKY, R. A. et al. Benzene exposure and hematopoietic mortality: A long-term epidemiologic risk assessment. **American Journal of Industrial Medicine**, v. 42, n. 6, p. 474–480, 1 dez. 2002.

ROSENBERG, P. S. Cancer incidence in persons with Fanconi anemia. **Blood**, v. 101, n. 3, p. 822–826, 1 fev. 2003.

RUBNITZ, J. E. et al. Minimal residual disease-directed therapy for childhood acute myeloid leukaemia: results of the AML02 multicentre trial. **The Lancet Oncology**, v. 11, n. 6, p. 543–552, jun. 2010.

RUSKONE-FOURMESTRAUX, A. et al. Predictive factors for regression of gastric MALT lymphoma after anti-Helicobacter pyloritreatment. **Gut**, v. 48, n. 3, p. 297–303, 2001.

SACKMANN, M. et al. Regression of gastric MALT lymphoma after eradication of Helicobacter pylori is predicted by endosonographic staging. MALT Lymphoma Study Group. **Gastroenterology**, v. 113, n. 4, p. 1087–1090, 1997.

SALLES, G. et al. Rituximab maintenance for 2 years in patients with high tumour burden follicular lymphoma responding to rituximab plus chemotherapy (PRIMA): a phase 3, randomised controlled trial. **The Lancet**, v. 377, n. 9759, p. 42–51, 1.

SALLES, G. A. Clinical features, prognosis and treatment of follicular lymphoma. **ASH Education Program Book**, v. 2007, n. 1, p. 216–225, 2007.

SANT, M. et al. Survival for haematological malignancies in Europe between 1997 and 2008 by region and age: results of EURO CARE-5, a population-based study. **The Lancet Oncology**, v. 15, n. 9, p. 931–942, 2014.

SAVAGE, K. J. et al. ALK- anaplastic large-cell lymphoma is clinically and immunophenotypically different from both ALK+ ALCL and peripheral T-cell lymphoma, not otherwise specified: report from the International Peripheral T-Cell Lymphoma Project. **Blood**, v. 111, n. 12, p. 5496–5504, 15 jun. 2008.

SAVITZ, D. A. et al. CASE-CONTROL STUDY OF CHILDHOOD CANCER AND EXPOSURE TO 60-HZ MAGNETIC FIELDS. **American Journal of Epidemiology**, v. 128, n. 1, p. 21–38, 1 jul. 1988.

SCHAFFEL, R.; SIMÕES, B. P. Leucemia Linfoblástica Aguda Filadélfia positiva. **Revista Brasileira de Hematologia e Hemoterapia**, v. 30, abr. 2008.

SÉBAHOUN, G. Leucémie aiguë myéloïde. **Hématologie clinique et biologique. Arnette, Group SA**, p. 157–66, 2006.

SEVERSON, R. K. et al. Cigarette smoking and alcohol consumption by parents of children with acute myeloid leukemia: an analysis within morphological subgroups--a report from the Childrens Cancer Group. **Cancer Epidemiology Biomarkers & Prevention**, v. 2, n. 5, p. 433–439, 1 set. 1993.

SHI, M. et al. Five Important Advances in Hematopathology. **Archives of Pathology & Laboratory Medicine**, v. 138, n. 3, p. 410–419, 27 fev. 2014.

SHU, X. O. et al. Diagnostic X-rays and ultrasound exposure and risk of childhood acute lymphoblastic leukemia by immunophenotype. **Cancer Epidemiology Biomarkers & Prevention**, v. 11, n. 2, p. 177–185, 2002.

SILVA, F. F.; ZANDONADE, E.; ZOUAIN-FIGUEIREDO, G. P. Analysis of childhood leukemia mortality trends in Brazil, from 1980 to 2010. **Jornal de Pediatria**, v. 90, n. 6, p. 587–592, nov. 2014.

SILVEIRA, N. A.; ARRAES, S. M. A. A. A imunofenotipagem no diagnóstico diferencial das leucemias agudas: uma revisão. **Arquivos do Museu Dinâmico Interdisciplinar**, v. 12, n. 1, p. 5–14, 2012.

SINNETT, D.; KRAJINOVIC, M.; LABUDA, D. Genetic Susceptibility to Childhood Acute Lymphoblastic Leukemia. **Leukemia & Lymphoma**, v. 38, n. 5-6, p. 447–462, 1 jan. 2000.

SLOVAK, M. L. et al. Karyotypic analysis predicts outcome of preremission and postremission therapy in adult acute myeloid leukemia: a Southwest Oncology Group/Eastern Cooperative Oncology Group Study. **Blood**, v. 96, n. 13, p. 4075–4083, 2000.

SMITH, A. et al. Lymphoma incidence, survival and prevalence 2004–2014: sub-type analyses from the UK's Haematological Malignancy Research Network. **British Journal of Cancer**, v. 112, n. 9, p. 1575–1584, 28 abr. 2015.

SMITH, P. G.; DOLL, R. Mortality from cancer and all causes among British radiologists. **The British Journal of Radiology**, v. 54, n. 639, p. 187–194, 1 mar. 1981.

SMITH, S. M. Clinical-cytogenetic associations in 306 patients with therapy-related myelodysplasia and myeloid leukemia: the University of Chicago series. **Blood**, v. 102, n. 1, p. 43–52, 20 mar. 2003.

SONG, K. et al. Primary therapy for adults with T-cell lymphoblastic lymphoma with hematopoietic stem-cell transplantation results in favorable outcomes. **Annals of Oncology**, v. 18, n. 3, p. 535–540, 2 nov. 2006.

SOUTO FILHO, J. T. et al. Characterization and analysis of the outcome of adults with acute myeloid leukemia treated in a Brazilian University hospital over three decades. **Brazilian Journal of Medical and Biological Research**, v. 44, n. 7, p. 660–665, jul. 2011.

SOUZA, M. D. S. Estudo epidemiológico dos casos de leucemia linfóide aguda nas crianças e adolescentes tratados no centro de tratamento onco-hematológico infantil-CETOHI, do hospital regional de Mato Grosso do Sul. 2013.

STILLER, C. A.; CHESSELLS, J. M.; FITCHETT, M. Neurofibromatosis and childhood leukaemia/lymphoma: a population-based UKCCSG study. **British journal of cancer**, v. 70, n. 5, p. 969, 1994.

STOCK, W. Adolescents and young adults with acute lymphoblastic leukemia. **ASH Education Program Book**, v. 2010, n. 1, p. 21–29, 2010.

THEIN, M. S. et al. Outcome of older patients with acute myeloid leukemia: An Analysis of SEER Data Over 3 Decades. **Cancer**, v. 119, n. 15, p. 2720–2727, 1 ago. 2013.

THOMAS, D. A. Outcome with the hyper-CVAD regimens in lymphoblastic lymphoma. **Blood**, v. 104, n. 6, p. 1624–1630, 15 set. 2004a.

THOMAS, X. Outcome of Treatment in Adults With Acute Lymphoblastic Leukemia: Analysis of the LALA-94 Trial. **Journal of Clinical Oncology**, v. 22, n. 20, p. 4075–4086, 7 set. 2004b.

TILLY, H. et al. Diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL): ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. **Annals of Oncology**, v. 23, n. suppl 7, p. vii78–vii82, 1 out. 2012.

TODESCHINI, G. et al. Intensive short-term chemotherapy regimen induces high remission rate (over 90%) and event-free survival both in children and adult patients with advanced sporadic Burkitt lymphoma/leukemia. **American Journal of Hematology**, v. 87, n. 1, p. 22–25, jan. 2012.

TRAVIS, L. B. et al. Treatment-associated leukemia following testicular cancer. **Journal of the National Cancer Institute**, v. 92, n. 14, p. 1165–1171, 2000.

- TSANG, R. W. et al. Stage I and II malt lymphoma: results of treatment with radiotherapy. **International Journal of Radiation Oncology*Biography*Physics**, v. 50, n. 5, p. 1258–1264, 1 ago. 2001.
- VIANA, M. B. et al. Acute myeloid leukemia in childhood: fifteen-year experience in a single institution. **Jornal de pediatria**, v. 79, n. 6, p. 489–496, 2003.
- VIVIANI, S. et al. ABVD versus BEACOPP for Hodgkin's lymphoma when high-dose salvage is planned. **New England Journal of Medicine**, v. 365, n. 3, p. 203–212, 2011.
- WALTER, M. J. et al. Clonal Architecture of Secondary Acute Myeloid Leukemia. **New England Journal of Medicine**, v. 366, n. 12, p. 1090–1098, 22 mar. 2012.
- WARTENBERG, D. Residential magnetic fields and childhood leukemia: a meta-analysis. **American journal of public health**, v. 88, n. 12, p. 1787–1794, 1998.
- WEBBER, B. A. et al. Prognostic significance of flow cytometric immunophenotyping in acute myeloid leukemia. **Int J Clin Exp Pathol**, v. 1, n. 2, p. 124–133, 2008.
- WELCH, J. S. et al. The Origin and Evolution of Mutations in Acute Myeloid Leukemia. **Cell**, v. 150, n. 2, p. 264–278, jul. 2012.
- WÜNSCH, F. V.; MONCAU, J. E. C. Mortalidade por câncer no Brasil 1980-1995: padrões regionais e tendências temporais. **Rev Assoc Med Bras**, v. 48, n. 3, p. 250–7, 2002.
- ZAGO, M. A.; FALCÃO, R. P.; PASQUINI, R. **Tratado de Hematologia**. 1. ed. [s.l.] Atheneu, 2013.
- ZANICHELLI, M. A. et al. Perspectivas para a leucemia mielóide aguda na infância após a observação de um grupo de pacientes tratados convencionalmente. **Rev Bras. Hematol. Hemoter**, v. 28, n. 4, p. 246–52, 2006.
- ZELENETZ, A. D. et al. Non-Hodgkin's lymphomas. **Journal of the National Comprehensive Cancer Network**, v. 8, n. 3, p. 288–334, 2010.
- ZERBINI, M. C. N. et al. World Health Organization classification of tumors of hematopoietic and lymphoid tissues, 2008: major changes from the 3rd edition, 2001. **Revista da Associação Médica Brasileira**, v. 57, n. 1, p. 6–73, 2011.
- ZHANG, L.; EASTMOND, D. A.; SMITH, M. T. The Nature of Chromosomal Aberrations Detected in Humans Exposed to Benzene. **Critical Reviews in Toxicology**, v. 32, n. 1, p. 1–42, 1 jan. 2002.
- ZHOU, L. et al. Risk Effects of GST Gene Polymorphisms in Patients with Acute Myeloid Leukemia: A Prospective Study. **Asian Pacific Journal of Cancer Prevention**, v. 14, n. 6, p. 3861–3864, 30 jun. 2013.
- ZHOU, Z. et al. An enhanced International Prognostic Index (NCCN-IPI) for patients with diffuse large B-cell lymphoma treated in the rituximab era. **Blood**, v. 123, n. 6, p. 837–842, 2014.

