



UNIVERSIDADE DA REGIÃO DE JOINVILLE – UNIVILLE
MESTRADO EM SAÚDE E MEIO AMBIENTE

**IMPACTO DA BIÓPSIA DE MEDULA ÓSSEA
NO ESTADIAMENTO DE LINFOMAS:
Utilização da Classificação de Lugano
e Influência de Realidades Locais de Saúde**

ANAJARA TATIANA FORTES

JOINVILLE, 2021

ANAJARA TATIANA FORTES

**IMPACTO DA BIÓPSIA DE MEDULA ÓSSEA
NO ESTADIAMENTO DE LINFOMAS:
Utilização da Classificação de Lugano
e Influência de Realidades Locais de Saúde**

Trabalho apresentado como requisito parcial para Defesa para obtenção do título de Mestre no Programa de Pós-Graduação em Saúde e Meio Ambiente, na Universidade da Região de Joinville – UNIVILLE.

Orientador: Prof. Dr. Marcelo Pitombeira de Lacerda

JOINVILLE, 2021

Catálogo na publicação pela Biblioteca Universitária da Univille

F738i Fortes, Anajara Tatiana
Impacto da biópsia de medula óssea no estadiamento de linfomas: utilização de classificação de Lugano e influência de realidades locais de saúde / Anajara Tatiana Fortes; orientador Dr. Marcelo Pitombeira de Lacerda. – Joinville: UNIVILLE, 2021.
71 f.: il. ; 30 cm
Dissertação (Mestrado em Saúde e Meio Ambiente – Universidade da Região de Joinville)
1. Linfoma. 2. Estadiamento de neoplasias. 3. Medula óssea – Biópsia. I. Lacerda, Marcelo Pitombeira de (orient.). II. Título.
CDD 616.994

Elaborada por Rafaela Ghacham Desiderato – CRB-14/1437

Termo de Aprovação

"Impacto da Biópsia de Medula Óssea no Estadiamento de Linfomas: Utilização da Classificação de Lugano e Influência de Realidades Locais de Saúde"

por

Anajara Tatiana Fortes

Dissertação julgada para a obtenção do título de Mestre em Saúde e Meio Ambiente, área de concentração Saúde e Meio Ambiente e aprovada em sua forma final pelo Programa de Pós-Graduação em Saúde e Meio Ambiente.

Prof. Dr. Marcelo Pitombeira de Lacerda
Orientador (UNIVILLE)

Prof. Dr. Paulo Henrique Condeixa de França
Coorientador (UNIVILLE)

Prof. Dra. Marta Jussara Cremer
Coordenadora do Programa de Pós-Graduação em Saúde e Meio Ambiente

Banca Examinadora:

Prof. Dr. Marcelo Pitombeira de Lacerda
Orientador (UNIVILLE)

Prof. Dr. Paulo Henrique Condeixa de França
Coorientador (UNIVILLE)

Prof. Dr. Matheus Vasconcelos
(UNIFESP)

Prof. Dr. Helbert do Nascimento Lima
(UNIVILLE)

Joinville, 27 de abril de 2021

DEDICATÓRIA

Dedico este trabalho aos pacientes com linfoma e suas famílias. Que o diagnóstico, estadiamento, tratamento e seguimento possam ser continuamente aprimorados e gerem grandes vitórias neste cenário desafiador.

AGRADECIMENTOS

Agradeço a Deus, por ter me dado saúde e força para superar as dificuldades e resiliência para manter o foco mesmo diante dos obstáculos.

À minha família pelo amor, incentivo, e apoio incondicional. Especialmente à minha mãe Lourdes, e meu sobrinho Henrique, além da minha irmã, avós, tios e primos pela presença inestimável em cada passo do meu caminho, sem a qual eu tenho certeza que não haveria este destino. Obrigada pelo apoio, compreensão, e carinho inesgotáveis, entre tantas saudades e momentos que não pude dividir com vocês. Vocês são parte daquilo que hoje sou, e sei que nada poderia ser sem todo o cuidado, e o caráter de cada um de vocês.

Ao meu marido Danilo, através do qual tive a sorte e o privilégio de receber seu carinho, sabedoria, e paciência. Por ter acreditado em mim e em meus objetivos, mesmo em momentos difíceis. Por ter tornado a ausência em tantos momentos algo suportável, e por ser a presença de todos os dias que me faz caminhar mais à frente. Enxergar em você alguém tão especial me faz querer ser uma pessoa melhor, muito obrigada por estar comigo e me aceitar em todos os momentos. Agradeço ainda à família que recebi através de você, Kauan, Yuri, Guaraciaba, Ismael, Thaianne, Murilo e Daiane, que muito me alegraram e muito me ensinaram sobre a vida e sobre as pessoas.

Aos meus amigos de tantas horas e diferentes caminhadas, Aracélli e Joana, entre tantos outros que, perto ou longe, sempre me ajudaram a perseverar em meus propósitos. Aos colegas de classe, pela valiosa troca de experiências e pelo companheirismo ao longo desses anos, Alessandra, Sandra e Karin Stricker, que além de colegas de mestrado, se tornaram amigas. Aos amigos que ganhei através do meu marido, Fabi, André e Karin Watter. Obrigada pelo apoio, compreensão, alegrias e memórias que excedem em muito este parágrafo.

Ao CEDAP, onde fiz a residência em patologia e especialmente ao Dr. Hercílio Fronza, que se dividia incansavelmente entre ensinamentos, intermediação de problemas pessoais e estruturais, e a capacidade de instigar em todos a vontade de aprender e fazer mais pelo paciente. Com caráter, esforço e liderança, é exemplo da inquietude do pesquisador, da paciência do professor, e do humanismo de um grande médico. À toda a equipe do CEDAP, como Giuliano,

Márcio, César, Kátia, Marisa e todos os colaboradores que compõem essa equipe de qualidade.

Ao Prof. Dr. Norberto Luiz Cabral, em memória, que convivi por pouco tempo, e que foi difícil superar sua perda repentina e inesperada. Através do qual eu acredito ter me tornado uma médica, uma pesquisadora e um ser humano melhor. É alguém que fez a diferença através de sua honestidade e dedicação. Não foi fácil superar sua perda como ser humano e como orientador. Tive que me adaptar e repensar uma nova ideia e tema de dissertação.

A todos os professores por me proporcionaram conhecimento, contribuindo assim para a minha formação profissional. A todos os mestrandos e doutorandos, aos residentes e aos acadêmicos de medicina.

Em especial, meu agradecimento ao Professor Dr. Marcelo Pitombeira de Lacerda, pela sua orientação, seu apoio, incentivo para a elaboração deste trabalho e os laços de amizade que se criaram no decorrer desse período de elaboração da dissertação. Agradeço por ter acreditado em fazer esse trabalho no contexto que eu estava, tendo perdido meu orientador, com o mestrado em andamento e sem saber como fazer. Ele aceitou esse desafio, com muita paciência e sabedoria. Compartilhou seus conhecimentos técnicos e científicos, e mais que isso, teve muita generosidade e humildade em fazer parte desse meu objetivo. Tenho certeza que me tornei uma médica melhor, assim como pesquisadora e ser humano.

Ao Programa de Pós-Graduação em Saúde e Meio Ambiente, a toda a equipe, especialmente ao Prof. Dr. Paulo França e a Patrícia.

À Capes, que apoiou de forma essencial a minha participação neste projeto.

Por fim, agradeço a todos que fizeram parte desse caminho comigo, direta ou indiretamente. Porque um sonho sonhado sozinho é apenas um sonho, mas um sonho sonhado junto é realidade.

RESUMO

Qualquer proposta de tratamento em linfoma, com intento curativo ou de controle, depende do acesso a métodos adequados de diagnóstico e estadiamento. Desde 2014, com a classificação de Lugano, considera-se omitir a Biópsia de medula óssea (BMO) em subtipos de linfoma pela capacidade de detecção com Tomografia de emissão de pósitrons (PET). Entretanto, a BMO possui indicação na indisponibilidade de PET, e o envolvimento da Medula óssea (MO) é importante na caracterização do estágio IV, com relevância prognóstica e para o tratamento. Com objetivo de determinar a sobrevida livre de progressão (SLP) de pacientes com linfoma e infiltração da MO, diagnosticados em Joinville entre janeiro de 2015 e dezembro de 2019, bem como a frequência de infiltração de MO, o uso de PET como estadiamento de linfoma e se alterações no hemograma ao diagnóstico, presença de Desidrogenase láctica (DHL) elevado, sintomas B ou massa bulky ao diagnóstico foram preditores da infiltração de MO em linfoma, realizou-se revisão dos laudos diagnósticos são arquivados na base eletrônica do Centro de Diagnóstico Anátomo-Patológicos (CEDAP), complementada por revisão de prontuário médico pela equipe assistente do serviço de Hematologia da instituição de origem de cada caso. Foram observados 57 casos com confirmação de infiltração da medula óssea por linfoma via BMO, o que representa 29% do total de diagnósticos de linfoma no período. Observou-se mediana de idade de 55 anos, 65% dos pacientes do sexo masculino e 70% atendidos no âmbito do Sistema Único de Saúde (SUS), com Linfoma Folicular (LF) sendo o subtipo mais frequente de linfoma (32%). A infiltração em MO por linfoma diagnosticada através da BMO se associou a Sobrevida global (SG) inferior ao previsto em 29% dos pacientes ($p < 0,001$) e SLP inferior ao previsto em 45% dos pacientes ($p < 0,001$), com 39% dos pacientes apresentando doença recidivada ou refratária. Observou-se ainda baixa capacidade de previsão de infiltração MO por exames laboratoriais ou sintomas ao diagnóstico, e baixo acesso (9%) ao PET no estadiamento. Em conjunto, a BMO na realidade local para estadiamento de linfoma segue como exame com relevante impacto no tratamento e na sobrevida destes pacientes.

Palavras-chave: Medula óssea. Tomografia de emissão de pósitrons. Biópsia de medula óssea. Linfoma Folicular. Classificação de Lugano.

ABSTRACT

Any proposal for treatment in lymphoma, with curative or control purposes, depends on access to adequate methods of diagnosis and staging. Since 2014, with the Lugano classification, it is considered to omit the Bone Marrow Biopsy (BMB) in lymphoma subtypes due to the detection capacity with Positron Emission Tomography (PET). However, BMB is indicated in the unavailability of PET, and bone marrow (BM) involvement is important in the characterization of stage IV, with prognostic and treatment relevance. In order to determine the progression-free survival (PFS) of patients with lymphoma and BM infiltration, diagnosed in Joinville between January 2015 and December 2019, as well as the frequency of BM infiltration, the use of PET as lymphoma staging and if changes in the blood count at diagnosis, presence of elevated lactic dehydrogenase (LDH), B symptoms or bulky mass at diagnosis were predictors of BM infiltration in lymphoma, the diagnostic reports were reviewed and filed in the electronic database of the Anatomopathological Diagnostic Center, complemented by a review of medical records by the assistant team of the Hematology service of the institution of origin of each case. A total of 57 cases were observed with confirmation of bone marrow infiltration by lymphoma via BMB, which represents 29% of the total number of lymphoma diagnoses in the period. There was a median age of 55 years, 65% of the patients were male and 70% treated under the Unified Health System, with Follicular Lymphoma (FL) being the most frequent subtype of lymphoma (32%). Infiltration in BM by lymphoma diagnosed through BMB was associated with Overall survival (OS) lower than predicted in 29% of patients ($p < 0.001$) and lower-than-predicted PFS in 45% of patients ($p < 0.001$), with 39% of patients having the disease relapsed or refractory. There was also a low ability to predict BM infiltration by laboratory tests or symptoms at diagnosis, and low access (9%) to PET during staging. Together, BMB in the local reality for lymphoma staging continues to be an exam with a relevant impact on the treatment and survival of these patients.

Keywords: Bone marrow. Positron emission tomography. Bone marrow biopsy. Follicular lymphoma. Lugano classification.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1: Linfonodo normal, linfoma folicular de baixo grau e linfoma difuso de grandes células B.....	16
Figura 2: Estadiamento de linfoma pela classificação Ann Arbor.....	28
Figura 3: Infiltração óssea em paciente com LDGCB, confirmada por BMO.....	30
Figura 4: Aspectos sobre a técnica de BMO.....	32
Figura 5: Processo de Revisão, Exclusão e Confirmação de Casos de Linfomas com Diagnóstico de Infiltração em MO via BMO.....	46
Figura 6: Histograma de Distribuição Etária ao Diagnóstico de Linfomas em pacientes com infiltração MO observada através de BMO.....	46
Figura 7: Sobrevida Livre de Progressão (A) e Sobrevida Global (B) de Pacientes com linfomas e Infiltração em MO Diagnosticada por BMO.....	53
Figura 8: Sobrevida Livre de Progressão (A) e Sobrevida Global (B) de por subtipo de linfomas com Infiltração em MO Diagnosticada por BMO.....	54
Figura 9: Sobrevida Global de Acordo com Resposta ao Tratamento de Primeira Linha (A) e ao ECOG ao Diagnóstico (B) em Pacientes com linfomas e Infiltração em MO Diagnosticada por BMO.....	55

LISTA DE TABELAS

Tabela 1: Principais Diagnósticos Diferenciais de Linfonomegalia por Região Anatômica e por Grupos de Doenças.	22
Tabela 2: Escore IPI e ECOG <i>performance status</i>	34
Tabela 3: Características demográficas, apresentação clínica, e acesso a meios diagnósticos e tratamento de pacientes com linfomas e infiltração MO ao estadiamento, observada através de BMO.	47
Tabela 4: Principais exames laboratoriais ao diagnóstico.	50
Tabela 5: Subtipos de linfomas e ocorrência de recidiva ou refratariedade.	50
Tabela 6: Principais aspectos do tratamento e da resposta clínica.	51
Tabela 7: Sobrevida de acordo com subtipo de linfomas e escores prognósticos	52
Tabela 8: Principais causas de mortalidade e correlação com linfomas, seu tratamento e resposta ao tratamento.	56
Tabela 9: Classificação dos linfomas conforme a OMS-TTHL.	67

LISTA DE ABREVIATURAS

ABVD	Doxorrubicina, bleomicina, vimblastina e dacarbazina
AIDS	Acquired Immune Deficiency Syndrome
ANS	Agência Nacional de Saúde Suplementar
BMO	Biópsia de medula óssea
CAAE	Certificado de Apresentação para Apreciação
CEDAP	Centro de Diagnóstico Anátomo-Patológicos
CHO	Centro de Hematologia e Oncologia
CMV	Infecção por Citomegalovírus
CONITEC	Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias
DHL	Desidrogenase láctica
EBV	Vírus Epstein-Barr
ECOG	<i>Eastern Cooperative Oncology Group</i>
FDG	Fluorodeoxiglicose
FISH	Fluorescente in situ
FLIPI	Índice Prognóstico Internacional de Linfoma Folicular
HCV	Vírus da hepatite C
HIUV	Human Immunodeficiency Virus
HMSJ	Hospital Municipal São José
IBGE	Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística
IDH-M	Índice de Desenvolvimento Humano Municipal
IGH	Imunoglobulina
INCA	Instituto Nacional de Câncer
IPI	<i>International Prognostic Score</i>
IPS	Escore Prognóstico Internacional
LB	Linfoma de Burkitt
LCM	Linfoma de Células do Manto
LDGCB	Linfoma Difuso de Grandes Células B
LDLCB	Linfoma difuso de grandes células B

LES	Lúpus Eritematoso Sistêmico
LF	Linfoma Folicular
LGPD	Lei Geral de Proteção de Dados Pessoais
LH	Linfoma de Hodgkin
LLC	Leucemia Linfocítica Crônica
LNH	Linfomas Não-Hodgkin
LZM	Linfoma de Zona Marginal
MALT	Tecido linfoide associado à mucosa
MIPI	Índice Prognóstico Internacional de LCM
MO	Medula óssea
NH	Neoplasia hematológica
OMS-TTHL	Classificação da Organização Mundial da Saúde de Tumores de Tecidos Hematopoiéticos e Linfoides
PAAF	Punção aspirativa por agulha fina
PCR	Reação em cadeia da polimerase
PET	Tomografia de emissão de pósitrons
PNUD	Programa das Nações Unidas para o Desenvolvimento
R-CHOP	Rituximabe, ciclofosfamida, doxorubicina, vincristina e prednisona
R-DHAP	Rituximabe, dexametasona, citarabina em dose alta e cisplatina
R-IPI	Índice Prognóstico Internacional revisado
SEER	<i>Surveillance, Epidemiology, and End Results Program</i>
SG	Sobrevida global
SLP	Sobrevida livre de progressão
SUS	Sistema Único de Saúde
TC	Tomografia computadorizada
TCTH	Tronco hematopoiéticas
UNIVILLE	Universidade da Região de Joinville

SUMÁRIO

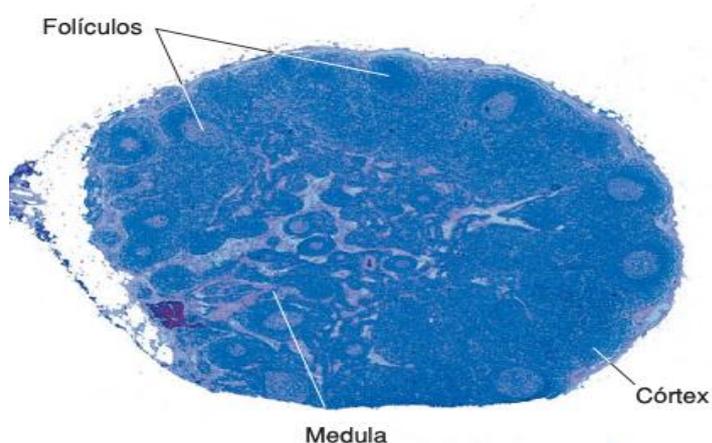
1. INTRODUÇÃO	15
1.1 CLASSIFICAÇÃO DOS LINFOMAS	17
1.2 EPIDEMIOLOGIA DOS LINFOMAS.....	18
2. REVISÃO DA LITERATURA	21
2.1 APRESENTAÇÃO CLÍNICA E ROTINA DIAGNÓSTICA EM LINFOMAS ..	21
2.2 PRINCIPAIS SUBTIPOS DE LINFOMAS	24
2.3 ESTADIAMENTO DE LINFOMA.....	27
2.4 BIÓPSIA DE MEDULA ÓSSEA (BMO) NO ESTADIAMENTO DE LINFOMAS.....	31
2.5 PROGNÓSTICO DOS LINFOMAS E IMPACTO DA INFILTRAÇÃO DA MO	33
3. OBJETIVOS	38
3.1 OBJETIVO GERAL	38
3.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS.....	38
4. CASUÍSTICA E MÉTODOS	39
4.1 POPULAÇÃO ESTUDADA E ORGANIZAÇÃO DOS SERVIÇOS LOCAIS	39
4.2 REVISÃO DE ARQUIVO DE BMO DE BIÓPSIAS QUE GERARAM DIAGNÓSTICO DE LINFOMAS NO CEDAP	40
4.3 REVISÃO DE PRONTUÁRIO MÉDICO	41
4.4 DESENHO DO ESTUDO	42
4.5 CRITÉRIOS DE INCLUSÃO E EXCLUSÃO	43
4.6 DEFINIÇÃO DE DESFECHOS	43
4.7 MÉTODOS ESTATÍSTICOS	44
4.8 APROVAÇÃO EM COMITÊ DE ÉTICA.....	44
5. RESULTADOS	45
6. DISCUSSÃO	57
7. CONCLUSÕES	62
REFERÊNCIAS	63
ANEXO 1 - CLASSIFICAÇÃO DOS LINFOMAS CONFORME A OMS-TTHL ..	67
ANEXO 2 - PORTARIA Nº 1.340, DE 1º DE DEZEMBRO DE 2014.....	70

1. INTRODUÇÃO

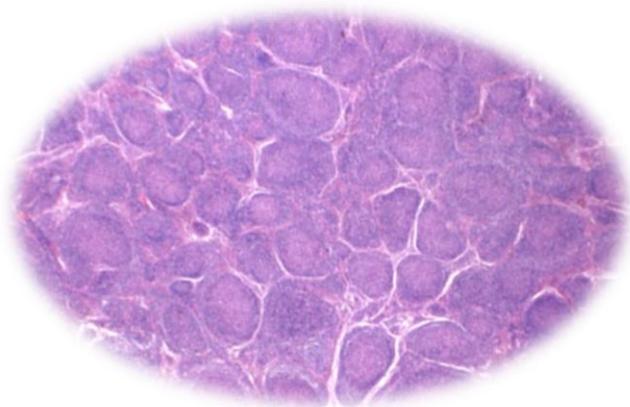
Os linfomas formam um grupo heterogêneo de neoplasias hematológicas caracterizadas pela proliferação clonal de células linfoides (SWERDLOW et al., 2017). Estas células podem infiltrar linfonodos, baço, sangue, medula óssea (MO) ou órgãos alheios ao sistema imune (FALCÃO, 2013). O correto diagnóstico do linfoma é essencial para seu manejo, que pode tanto necessitar de tratamento médico de urgência, como num linfoma causando síndrome de veia cava superior, como receber conduta expectante em regime ambulatorial, como num linfoma indolente sem repercussão clínica (ARMITAGE et al., 2017; MUGNAINI et al., 2016). Após o diagnóstico, pode-se empregar terapia antineoplásica com intuito curativo ou de controle do linfoma, o que geralmente envolve quimioterapia, associada ou não à terapia-alvo, radioterapia ou transplante de células-tronco hematopoiéticas (TCTH). Qualquer proposta de tratamento em linfoma depende do acesso a métodos diagnósticos e de estadiamento adequados (JACOBSON et al., 2014; KUBUSCHOK et al., 2015).

A hematopoese é um processo estritamente regulado que possibilita a renovação de todas as células sanguíneas, o que inclui os diferentes tipos de linfócitos. Na série linfocitária, este processo envolve desde o precursor linfoide comum, na MO, até complexos processos de diferenciação nos linfonodos, timo e demais órgãos linfáticos (SWERDLOW et al., 2017). Um linfonodo saudável e um linfoma são observados na figura 1. Alterações genéticas que impossibilitam a diferenciação terminal linfocitária podem gerar o acúmulo de células clonais (SWERDLOW et al., 2017; JAFFE, 2019).

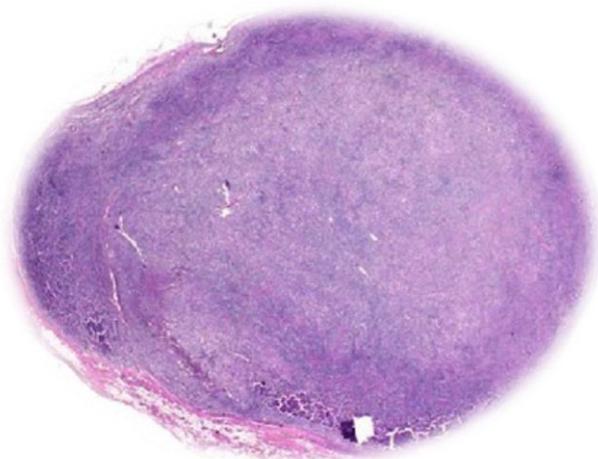
Figura 1: Linfonodo normal, linfoma folicular de baixo grau e linfoma difuso de grandes células B



Linfonodo normal



Linfoma Folicular de Baixo Grau



Linfoma Difuso de Grandes Células B

Fonte: Robins & Cotran apud ASH Image Bank (2021).

Diversos processos podem contribuir para a ocorrência de alterações genéticas que predisõem o surgimento do linfoma, como radiação ionizante,

infecções virais ou o envelhecimento do sistema imune (ARMITAGE et al., 2017; MUGNAINI et al., 2016). Um exemplo de alteração genética que predispõe à ocorrência de linfoma é a translocação entre os cromossomos 8 e 14 no linfoma de Burkitt, com fusão entre o proto-oncogene *MYC* e o gene da cadeia pesada de imunoglobulina (IGH) (JACOBSON et al., 2014).

1.1 CLASSIFICAÇÃO DOS LINFOMAS

Os linfomas são usualmente divididos em dois grupos principais: o linfoma de Hodgkin (LH), e os Linfomas Não-Hodgkin (LNH). LH representa aproximadamente 10% dos linfomas e carrega importância histórica, como primeiro linfoma a ser descrito, no século XIX por Thomas Hodgkin (MUGNAINI et al., 2016). LH clássico possui quatro subclassificações, com apresentação clínica e prognóstico e relativamente uniformes. Por sua vez, o termo LNH reúne mais de sessenta entidades com epidemiologia, comportamento clínico e resposta ao tratamento variáveis, e que são mais adequadamente compreendidos em seus subtipos individuais (ARMITAGE et al., 2017).

Com a primeira edição em 1998, a classificação da Organização Mundial da Saúde de Tumores de Tecidos Hematopoiéticos e Linfoides (OMS-TTHL) redefiniu o diagnóstico de linfoma conforme alterações genético-moleculares. Deste modo, destacou-se a complementação do exame anatomopatológico por imuno-histoquímica e pela pesquisa de alterações genéticas por hibridização fluorescente in situ (FISH) ou técnicas moleculares, como a reação em cadeia da polimerase (PCR) (SWERDLOW et al., 2017; JAFFE, 2019).

O enfoque da classificação OMS-TTHL em marcadores celulares e aberrações genéticas reclassificou subtipos de linfoma e gerou entidades

provisórias, que são revistas a cada nova classificação, como ocorreu no ano de 2017 (SWERDLOW et al., 2017). Esta melhor caracterização de subtipos de linfoma possibilita aprimoramento diagnóstico, de estratificação prognóstica e de escolhas de tratamento (ARMITAGE et al., 2017). No Anexo 1 consta a classificação dos linfomas conforme OMS-TTHL, sem a inclusão de neoplasias de precursores linfoides e discrasias plasmocitárias.

1.2 EPIDEMIOLOGIA DOS LINFOMAS

Em relação à epidemiologia, os linfomas formam um grupo heterogêneo de neoplasias malignas com diferentes predominâncias etárias, em sua maioria sem fator causal determinável, porém com associações etiológicas em determinados subtipos a agentes infecciosos, como o vírus Epstein-Barr (EBV), doenças autoimunes, síndromes genéticas ou exposições ocupacionais e ambientais (MUGNAINI et al., 2016; ARMITAGE et al., 2017; SWERDLOW et al., 2017).

Trata-se de um grupo de doenças de ocorrência relativamente infrequente. Conforme dados do *Surveillance, Epidemiology, and End Results Program* (SEER), a incidência de linfomas nos Estados Unidos de 2009 a 2013 foi de aproximadamente 22 em 100.000 pessoas, representando 5% novos dos casos de câncer (NATIONAL CANCER INSTITUTE, 2020). A média de idade ao diagnóstico é de 63 anos. Entre as décadas de 1970 e 1990, a incidência de linfomas dobrou (EVENS et al., 2010), mas tem se mantido estável desde então. A probabilidade de sobrevida global (SG) para linfomas é estimada em 72% em 5 anos, o que pode indicar avanços em diagnóstico, tratamento e suporte clínico.

Esta probabilidade, entretanto, é mais adequadamente compreendida dentro de cada subclassificação (MUGNAINI et al., 2016). O LH possui incidência, conforme dados do SEER, de 2,6 novos casos por 100.000 pessoas por ano, com mortalidade anual de 0,3 por 100.000 pessoas, as taxas de mortalidade ajustadas por idade caíram em média 4,4% a cada ano no período de 2009–2018 (NATIONAL CANCER INSTITUTE, 2020).

Segundo dados do INCA, a estimativa para 2020 da taxa ajustada de incidência de LH foi de 1,33 por 100 mil homens e 0,88 por 100 mil mulheres. Para LNH, respectivamente, 5,57 em homens e 3,37 em mulheres (INCA, 2020). Infelizmente, o INCA não publica de dados por subtipo de LNH, bem como dados de mortalidade associada a linfomas. LNH representam 2,9% dos novos casos de câncer em homens e 2,4% em mulheres (INCA, 2020). A maior predominância no sexo masculino em linfomas também foi descrita em dados do SEER, com proporção de 1,46:1 em novos casos de LNH e para 1,26:1 em LH (NATIONAL CANCER INSTITUTE, 2020).

Os linfomas são doenças de relativa raridade, e a sua capacidade de envolver, além do sistema linfático, qualquer órgão do corpo, com extensa gama de diagnósticos diferenciais e de doenças associadas, torna o reconhecimento desta entidade, de suma importância, para todos os profissionais da saúde. Esta necessidade se reforça com o envelhecimento da população brasileira e mundial, o que age como fator de risco para diversos tipos de linfomas (MUGNAINI et al., 2016; ARMITAGE et al., 2017).

Esse estudo justifica-se pela importância do tema e sua interdisciplinaridade, quais sejam: impacto social, psicológico e econômico;

atenção à saúde do doente com câncer; qualidade de vida; gestão de saúde pública e suplementar.

2. REVISÃO DA LITERATURA

2.1 APRESENTAÇÃO CLÍNICA E ROTINA DIAGNÓSTICA EM LINFOMAS

A apresentação clínica dos linfomas é bastante variável, e o diagnóstico pode ocorrer tanto em pacientes assintomáticos quanto em pacientes com grave acometimento pela doença (MUGNAINI et al., 2016). Enquanto a linfonodomegalia é o achado mais frequente ao diagnóstico, qualquer órgão pode ser envolvido inicialmente ou conforme ocorre progressão da doença, o que pode gerar diferentes sintomas e desafios diagnósticos (ARMITAGE et al., 2017). Um linfonodo acima de 1 centímetro em seu maior eixo pode ser considerado uma linfonodomegalia (HABERMANN et al., 2000), com aumento na probabilidade de estar associado a linfomas ou outra neoplasia sobretudo se dimensões acima de 2 centímetros. Há necessidade de afastar causas infecciosas e inflamatórias em seu diagnóstico diferencial (GADDEY et al., 2016). O tempo de evolução da linfonodomegalia, sua localização, a presença de quadro generalizado, bem como idade do paciente e comorbidades são fundamentais na elaboração de hipóteses diagnósticas e para a correta indicação de biópsia incisional ou excisional e da avaliação anatomopatológica (FALCÃO, 2013; JAFFE, 2019). Na tabela 1, os principais diagnósticos diferenciais de linfonodomegalia.

Tabela 1: Principais Diagnósticos Diferenciais de Linfonodomegalia por Região Anatômica e por Grupos de Doenças.

Principais Causas de Linfonodomegalia por Região Anatômica	
Região	Etiologia
Generalizada (em mais de duas cadeias separadas)	Neoplasias (linfomas, LLC, leucemias agudas), infecções (CMV, mononucleose, sífilis secundária), sarcoidose, LES, hipertireoidismo, reação a drogas
Mediastinal	Linfomas (Hodgkin e não Hodgkin), sarcoidose, tuberculose, carcinoma de pulmão, histoplasmose
Hilo pulmonar	Carcinoma de pulmão (unilateral), sarcoidose, tuberculose, paracoccidiodomicose, histoplasmose
Intra-abdominal ou retroperitoneal	Linfomas, carcinomas metastásicos, tuberculose, paracoccidiodomicose
Occipital	Infecções do couro cabeludo, rubéola, picadas de insetos, LLC ou metástases
Auricular - Posterior - Anterior	Rubéola, síndromas oculograndulares Infecções de pálpebras e conjuntivas
Cervicais	Toxoplasmose, infecções de faringe e cavidade oral, adenovirose, linfomas, tuberculose, paracoccidiodomicose, linfomas, HIV
Supraclavicular	Linfomas, metástase de carcinomas pulmonares, gastrointestinais e retroperitoneais
Axilares	Linfomas; infecções, mordidas e traumas de braços e mãos; carcinoma de mama; brucelose; esporotricose
Epitrocleares	Unilateral: infecções das mãos, linfomas, tularemia Bilateral: sífilis secundária, sarcoidose, viroses em crianças
Inguinais	Doenças sexualmente transmissíveis, linfomas, metástases carcinomatosas de pélvis e neoplasias ginecológicas, infecções de pernas e pés
Principais Causas de Linfonodomegalia por Grupos de Doenças	
Quadros Reacionais	
Infecciosas (hiperplasia linfoide ou de macrófagos)	
<p>1. Bacterianas: estreptococos, estafilococos, <i>Brucella</i>, tularemia, <i>Listeria</i>, <i>Pasteurella pestis</i>, <i>Haemophilus ducreyi</i>, sífilis, leptospirose</p> <p>a) Aumento dos gânglios em áreas de drenagem: furúnculos, infecção de cavidade oral, cancro sífilítico</p> <p>b) Aumento generalizado: septicemia, endocardite bacteriana</p> <p>2. Virais: CMV, Epstein-Barr (mononucleose infecciosa), varicela zoster, rubéola, HIV, hepatite A, vaccínia, sarampo</p> <p>3. Fungos: histoplasmose, paracoccidiodomicose</p> <p>4. Micobactérias: tuberculose, lepra</p> <p>5. Clamídia: linfogranuloma venéreo</p> <p>6. Parasitas: toxoplasmose, calazar, filaríase</p>	
Não infecciosas e inflamatórias	
<p>Doenças autoimunes (lúpus eritematoso sistêmico, artrite reumatoide, síndrome de Sjögren, dermatomiosite, tireoidite de Hashimoto)</p> <p>Reação a drogas (hidantoinato), sarcoidose</p>	

Neoplasias
1. Metástases carcinomatosas: mama, pulmão, rins, próstata, melanoma, cabeça e pescoço, trato gastrointestinal, tumores de células germinativas
2. Doenças hematológicas:
- Linfomas
- Doença de Hodgkin
- Linfomas não Hodgkin
- Leucemias
- Agudas: linfoides e mieloides
- Crônicas:
- linfoides: leucemia linfocítica crônica, tricocitoleucemia, leucemia prolinfocítica T
- mieloide: leucemia mieloide crônica em transformação
Quadros Infiltrativos não-neoplásicos:
Doença de Gaucher
Niemann-Pick
Amiloidose
Doenças idiopáticas com linfadenopatia proeminente
Histiocitoses
Linfadenite dermatopática
Doença de Kikuchi
Síndrome de Kawasaki

LES: lúpus eritematoso sistêmico CMV: citomegalovírus LLC: leucemia linfocítica crônica
 Fonte: Adaptado de Falcão (2013).

A presença, sem causa aparente, de febre, sudorese noturna, perda acima de 10% do peso corporal total e calafrios podem reforçar a hipótese de linfomas (ARMITAGE et al., 2017). Outros sintomas geralmente se associam a acometimento de outros órgãos, como dor óssea, prurido, lesões cutâneas, astenia, sangramento ou alterações neurológicas. Deve-se atentar, conforme previamente descrito, que a apresentação clínica deve ser compreendida dentro dos subtipos de linfomas, com grandes diferenças entre os subtipos em seu espectro de apresentações clínicas (GADDEY et al., 2016; MUGNAINI et al., 216).

O diagnóstico de linfomas é essencialmente histopatológico, com a necessidade de complementação da morfologia por técnicas imuno-histoquímica, de citometria de fluxo ou de hibridização *in situ*. A obtenção de amostra para diagnóstico pode ocorrer por biópsia excisional ou, alternativamente, incisional (KROFT, 2020). A obtenção de material representativo de linfonodo ou de outro tecido com infiltração pela doença é fundamental para o diagnóstico de linfomas e

a adequada caracterização de subtipo, possibilitando a realização de imunohistoquímica e demais técnicas complementares (SWERDLOW et al., 2017; JAFFE, 2019; ARMITAGE et al., 2017). Com o devido consentimento, amostras de tecido fixadas em parafina ou suspensões de células podem ser armazenadas para pesquisas futuras (CHESON et al., 2014; JAFFE, 2019). Enquanto a punção aspirativa por agulha fina (PAAF) possui menor custo e risco associado ao procedimento, seu emprego é mais adequado à exclusão de causa infecciosa, como tuberculose ganglionar. Por se tratar de exame citológico, que não comporta a arquitetura do linfonodo, não é adequada para o diagnóstico de linfomas. O seu uso, quando a hipótese principal é de linfomas, pode incorrer em atraso para definição do diagnóstico (KROFT, 2020; JAFFE, 2019).

2.2 PRINCIPAIS SUBTIPOS DE LINFOMAS

O LH é dividido em LH clássico, com 4 subdivisões principais, e o LH com predomínio de linfócitos nodulares. Esta é uma variante rara, com comportamento clínico em geral mais indolente e doença localizada com boa resposta a radioterapia, e necessidade de quimioterapia para doença disseminada (WANG et al., 2019; SWERLOW, 2017). O LH clássico possui probabilidade de cura acima de 70% com quimioterapia convencional, e o regime ABVD (doxorrubicina, bleomicina, vimblastina e dacarbazina) é frequentemente utilizado. Em caso de recidiva ou refratariedade, quimioterapia de resgate, TCTH e terapias-alvo, como brentuximabe-vedotina ou nivolumabe, podem ser empregadas (MUGNAINI et al., 2016; ANSELL, 2015).

Dentre os LNH, o Linfoma Difuso de Grandes Células B (LDGCB) é o subtipo mais comum de linfomas, representando até 40% dos LNH. Trata-se de linfoma agressivo, curável como quimioimunoterapia em 50-80% dos casos,

conforme fatores prognósticos como idade, estadiamento, presença de doença extranodal ou nível elevado de desidrogenase láctica (DHL) (ARMITAGE et al., 2017; SWERDLOW et al., 2017). O principal tipo de quimioimunoterapia utilizada para LDGCB é a combinação R-CHOP (rituximabe, ciclofosfamida, doxorubicina, vincristina e prednisona). São subtipos relevantes de LDGCB o Linfoma Primário de Mediastino, o Linfoma Plasmablastico e o Linfoma Primário de Sistema Nervoso Central (SUKSWAI et al., 2020). Na última classificação OMS-TTHL, destaca-se a classificação como entidade diversa do LDLCB do Linfoma B de Alto grau com rearranjo *MYC*, *BCL2* e/ou *BCL6*, chamado usualmente de *double-hit* (*MYC-BCL2*) ou *triple-hit* (os 3 genes), com comportamento agressivo e necessidade de tratamento mais intensivo que os subtipos de LDGCB (SWERDLOW et al., 2017; SUKSWAI et al., 2020).

Subtipo mais frequente de linfoma indolente, o Linfoma Folicular (LF) é dividido em 3 graus, conforme o número de centroblastos no tumor, em proporção ao número de centrócitos (SWERDLOW et al., 2017). A maior frequência indica maior agressividade e progressão para LDGCB, com impacto em prognóstico e tratamento (ARMITAGE et al., 2017). O tratamento de LF busca o controle da doença, com risco de recidiva elevado, precoce ou tardiamente. Doença localizada pode ser tratada com excisão cirúrgica ou radioterapia. As formas disseminadas requerem quimioimunoterapia, que pode ser seguida de manutenção com anticorpo monoclonal anti-CD20 (rituximabe, por exemplo), com intuito de retardar a retorno da atividade da doença (FREEDMAN et al., 2020).

O Linfoma de Burkitt (LB) é um linfoma de células B altamente agressivo, de ocorrência endêmica ou esporádica. Trata-se do tipo de neoplasia com mais rápida duplicação celular, o que indica progressão da doença com instabilidade

clínica em poucas semanas. O LB endêmico, comum na faixa pediátrica na África Equatorial, provavelmente em decorrência da alta prevalência de infecção por *Plasmodium falciparum*, comumente se apresenta com tumor nos ossos da mandíbula ou facial, com tendência a acometimento extranodal (SWERDLOW et al., 2017; JACOBSON et al., 2014). O vírus EBV possui forte associação à ocorrência de LB, e estados de imunodeficiência, como HIV-AIDS, aumentam o risco de LB. O tratamento envolve quimioimunoterapia infusional, com probabilidade de cura acima de 80%, com alto risco de síndrome de lise tumoral, em especial no início do tratamento (DUNLEAVY, 2016; MUGNAINI et al., 2016).

O Linfoma de Células do Manto (LCM) foi reconhecido como entidade própria apenas na década de 1990, com história natural da doença de agressividade variável, possibilidade de controle com quimioimunoterapia, porém com recidivas subsequentes e usualmente com piora do perfil clínico do paciente ao longo do tempo (ARMITAGE et al., 2017). Quimioimunoterapia, como por exemplo R-DHAP (rituximabe, dexametasona, citarabina em dose alta e cisplatina) seguida de TCTH autólogo é uma opção para pacientes jovens com LCM. O diagnóstico de LCM variante blastoide, subtipo de rápida progressão e prognóstico desfavorável, deve ser considerado em pacientes com evolução clínica mais agressiva (MADDOCKS, 2018).

Linfoma indolente com apresentações clínicas diversas, o LZM pode estar associado à esplenomegalia isolada, linfonomegalias ou a agregados linfocíticos dispersos de uma forma não contínua, conhecido como tecido linfoide associado a mucosa (MALT) (SINDEL et al., 2019). Esses agregados podem proliferar durante uma resposta imune para formar folículos reativos. A sobrevida

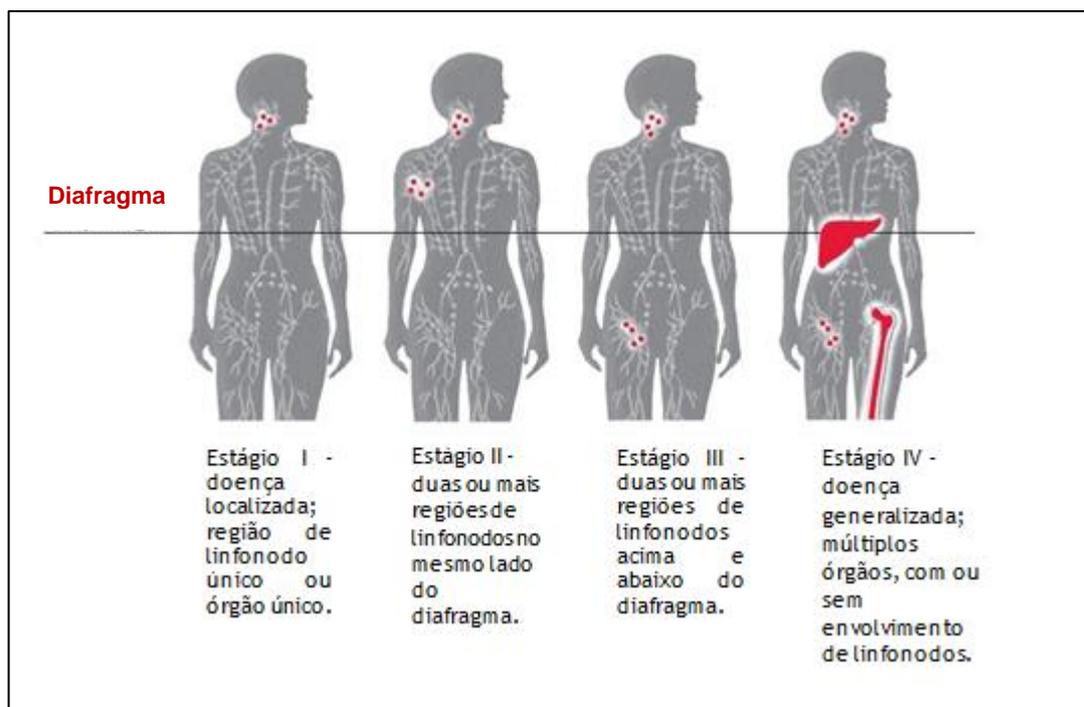
associada ao LZM costuma exceder 90% em 5 anos, com risco de recidivas precoces e tardias. A resolução do fator causal é importante para a redução desse risco, como o vírus da hepatite C (HCV), ou a bactéria *Helicobacter pylori* no linfoma MALT gástrico (ARMITAGE et al., 2017; SINDEL et al., 2019). Assim como LF, LZM possuem risco de transformação em linfoma agressivo de células B.

2.3 ESTADIAMENTO DE LINFOMA

O estadiamento de linfomas foi proposto na histórica classificação de Ann Arbor na década de 1970 (SMITHERS, 1971; MAKITA et al., 2019). O sistema de classificação de Ann Arbor foi originalmente estabelecido para o estadiamento de pacientes com LH em 1971 e continua sendo amplamente utilizado até hoje, após ter passado por pequenas revisões. O estadiamento de acordo com a classificação de Ann Arbor é determinado com base no exame físico, exames laboratoriais padrão, tomografia computadorizada (TC) e biópsia de medula óssea (BMO) (MAKITA et al., 2019).

Pela classificação de Ann Arbor, são quatro estadios: I, para doença envolvendo uma cadeia linfonodal; II para mais de uma cadeia do mesmo lado do diafragma; III para mais de uma cadeia de lados diferentes do diafragma; IV para doença disseminada. Denomina-se doença localizada para os estadios I e II e avançada para os estadios III e IV. Adiciona-se a cada estadio a letra B caso haja presença de sintomas B, a letra A na ausência destes sintomas, a letra E para acometimento localizado extranodal e a letra X caso haja grande massa linfonodal (*bulky*), que é caracterizada de acordo com o subtipo de linfoma, em geral com processo expansivo acima de 10 cm em seu maior diâmetro. Na figura 2, a representação esquemática do estadiamento pela classificação de Ann Arbor.

Figura 2: Estadiamento de linfoma pela classificação Ann Arbor.



Fonte: Leukemia & Lymphoma Society (2021).

A revisão mais recente do estadiamento dos linfomas teve início na 11ª Conferência Internacional sobre Linfoma na cidade de Lugano, na Suíça, em junho de 2011. Contou com principais hematologistas, oncologistas, especialistas em radioterapia, patologistas, radiologistas e especialistas em medicina nuclear, dos principais grupos de pesquisa clínica em linfomas da América do Norte, Europa, Japão e Austrália. O objetivo era desenvolver critérios de estadiamento e resposta aprimorados para linfomas relevantes para pesquisa, registros e prática clínica. Subcomitês focados em aspectos clínicos e de imagem foram estabelecidos, e um *workshop* na 12ª Conferência Internacional sobre Linfoma em 2013 levou à publicação da revisão do estadiamento (CHESON et al., 2014).

A classificação de Lugano para estadiamento dos linfomas incorporou formalmente a tomografia de emissão de pósitrons (PET) com fluorodeoxiglicose (FDG) ao estadiamento padrão de linfomas ávidos por FDG.

Adicionalmente, determinou-se que a BMO poderia ser omitida dos procedimentos de estadiamento de rotina de LH e LDGCB quando o PET é realizado (ADAMS et al., 2014; CHESON et al., 2014). No LDGCB, após controvérsia nos primeiros estudos, é consenso que a BMO só é necessária se o PET for negativo, ou se a identificação de uma histologia discordante na MO possa impactar no manejo do paciente (CHESON et al., 2014; MAKITA et al., 2019).

Conforme recomendado na classificação de Lugano, a ausência de atividade metabólica anormal ao PET em um local suspeito em uma tomografia computadorizada ou a presença de atividades metabólicas anormais em um local que não era anormal na tomografia computadorizada pode reduzir ou aumentar o estadiamento da doença do paciente (CHESON et al., 2014). Além disso, a PET é tão ou mais sensível quanto a BMO para identificação do envolvimento da MO em diferentes subtipos de linfomas, conforme a classificação de Lugano e publicações subsequentes (CORTES-ROMERA et al., 2014; WANG et al., 2018; MORGAN et al., 2018). Na figura 3, exemplo de infiltração em esqueleto axial de paciente com LDGCB, confirmada por BMO como parte de estudo clínico (TEAGLE et al., 2017).

Figura 3: Infiltração óssea em paciente com LDGCB, confirmada por BMO.



PET em paciente com DLBCL, mostrando doença difundida ávida por FDG, incluindo captação multifocal não homogênea dentro do esqueleto axial e apendicular

Fonte: Adaptado de Teagle et al.(2017).

No LF, a substituição de BMO por PET ainda não está validada, com especificidade questionada (TEAGLE et al., 2017). Em publicação recente, a capacidade de detecção de infiltração da MO em linfomas de células T pelo PET foi inferior à BMO, o que questiona a capacidade de substituição da BMO neste cenário.

A disponibilidade de PET e o potencial atraso para início do tratamento de linfomas até que se complete o estadiamento com esta modalidade deve ainda ser considerada, sobretudo no cenário da saúde pública e em regiões com baixa oferta de serviços de medicina nuclear. De todo modo, o PET possui cobertura na saúde privada no Brasil conforme o Rol de Procedimentos da Agência Nacional de Saúde Suplementar (ANS), e sua incorporação pelo Sistema Único de Saúde (SUS) conforme Portaria nº 9, de 22 de abril de 2014, no Diário Oficial da União,

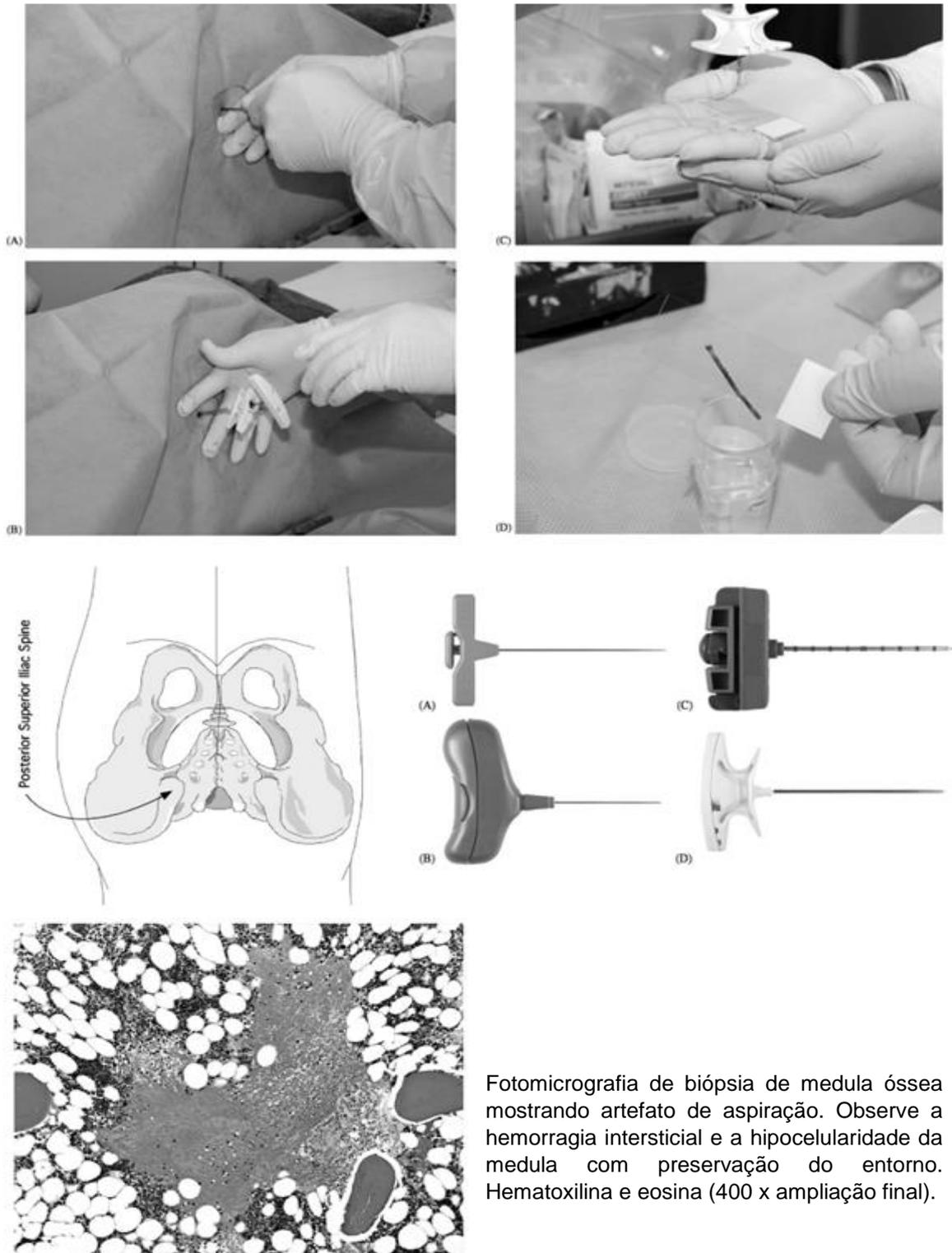
conforme relatório de recomendação da Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS (CONITEC).

2.4 BIÓPSIA DE MEDULA ÓSSEA (BMO) NO ESTADIAMENTO DE LINFOMAS

A BMO é usualmente realizada para estadiamento de linfomas, bem como na avaliação de anemia ou outras citopenias, diagnóstico de anemia aplástica idiopática e outras falências medulares, e na infiltração da MO por neoplasia sólida ou processos infecciosos (RILEY et al., 2004). Na figura 4, aspectos da técnica de BMO.

Desde 2014, com a classificação de Lugano, considera-se omitir a BMO em LDGCB e LH, pela capacidade de detecção com PET. Neste cenário e em outros em que a alteração do estadiamento de III para IV, com a determinação de BMO infiltrada pela linfomas, não incorra em alteração do regime de tratamento, sua realização poderia ser subtraída a critério médico (MUGNAINI et al., 2016; CHESON et al., 2014). Isso mais frequentemente ocorre em pacientes sem intuito curativo ou sem indicação de TCTH como parte de seu tratamento de primeira linha ou com doença recidivada ou refratária (ARMITAGE et al., 2017; MUGNAINI et al.; GHOSH, 2016).

Figura 4: Aspectos sobre a técnica de BMO.



Fonte: Adaptado de Riley et al. (2004).

Um exame de BMO possui indicação, na indisponibilidade de PET, na maioria dos pacientes com linfomas. O envolvimento da MO é importante na caracterização do estágio IV, com impacto prognóstico no Índice Prognóstico Internacional revisado (R-IPI) para LDGCB, no Índice Prognóstico Internacional de Linfoma Folicular (FLIPI), no Escore Prognóstico Internacional (IPS) do LH clássico e no Índice Prognóstico Internacional de LCM (MIPI) (PAINTER et al., 2015).

A mudança de estadiamento I ou II para IV com PET ou BMO positivo frequentemente indica mudança na duração do tratamento quimioterápico. Isso pode contraindicar uma abordagem localizada, como radioterapia, o que reforça a importância desta avaliação ao diagnóstico. A identificação de paciente com escore prognóstico desfavorável pode alterar a proposta de tratamento e interferir nas preferências pessoais do paciente sobre agressividade do tratamento, TCTH, suporte e cuidados paliativos, sobretudo em pacientes idosos, frágeis, ou tratamentos com limitada capacidade de induzir remissão da doença (SHIRAI et al., 2016).

Embora os riscos da BMO sejam baixos, com mortalidade associada muito baixa, a realização de BMO pode gerar ansiedade com o procedimento e seu resultado, dor, sangramento, reação alérgica a anestésico tópico, antisséptico ou materiais de curativo, além de custos financeiros (BAIN, 2006; RILEY et al., 2004; HJORTHOLM, 2013; PAINTER et al., 2015).

2.5 PROGNÓSTICO DOS LINFOMAS E IMPACTO DA INFILTRAÇÃO DA MO

Em 1993, publicou-se o IPI (*International Prognostic Score*) para LNH, com utilização de idade >60 anos, DHL elevado, estadiamento III-IV, *performance*

status pelo ECOG igual ou superior a 2, ou presença de mais de um sítio extralinfático como fatores de pior prognóstico (SHIPP et al., 1993). Conforme a compreensão dos linfomas se aprofundou, outros escores prognósticos, já específicos a certo tipo de linfomas, foram publicados e são amplamente utilizados. Na tabela 2, o escore IPI (SHIPP et al., 1993) e a classificação ECOG (OKEN et al., 1982).

Tabela 2: Escore IPI e ECOG *performance status*.

Índice de Prognóstico Internacional (IPI)		
Fatores de Risco		
Idade maior do que 60 anos		
Lactato desidrogenase elevado		
Status de desempenho 2 ou superior (ECOG) ou 70% ou superior (Karnofsky)		
Etapa III ou IV		
Mais de 1 local extralinfático		
Categoria de risco	Nº de fatores de risco	Sobrevida geral de 4 anos de linfoma difuso de grandes células B (%)
Baixo	0-1	91
Baixo-intermediário	2	81
Alto-intermediário	3	65
Alto	4-5	59
Classificação ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group) de status de desempenho		
Critério	Escore	Descrição
Assintomático	0	Totalmente ativo, capaz de realizar todas as atividades pré-doença sem restrição
Sintomático mas completamente ambulatorial	1	Restrito a atividade física extenuantes, porém capaz de realizar um trabalho de natureza leve ou sedentária. Por exemplo, trabalho doméstico leve, trabalho de escritório
Sintomático, <50% na cama durante o dia	2	Ambulatorial e capaz de cuidar de si, mas incapaz de realizar qualquer atividade laboral. Mais de 50% das horas de vigília.

Sintomático, >50% na cama, mas não acamado	3	Capacidade limitada apenas ao autocuidado, confinado à cama ou cadeira 50% ou mais das horas de vigília
Acamado	4	Completamente desabilitado. Não pode cuidar de si mesmo. Totalmente confinado à cama ou cadeira.
Morto	5	

Fonte: Adaptado de Mugnaini et al. (2016), Shipp et al. (1993), Oken et al.(1982).

A estratificação prognóstica em LDGCB frequentemente utiliza o escore R-IPI (SEHN et al., 2007). São fatores prognósticos desfavoráveis no R-IPI: idade superior a 60 anos, ECOG acima de 2, DHL elevado, mais de um sítio extranodal e estágio III-IV. Conforme o R-IPI, a probabilidade de SG em 5 anos fica entre 55% (5 pontos, alto risco) e 94% (0, baixo risco).

No LF, o escore FLIPI tem como fatores prognósticos desfavoráveis: idade acima de 60 anos, mais de quatro áreas nodais, DHL elevado, hemoglobina abaixo de 12 gramas por decilitro, estágio III-IV (SOLAL-CÉLIGNY, 2004). A probabilidade de SG em 10 anos fica entre 35% (5 pontos, alto risco) e 70% (0, baixo risco).

O escore MIPI no LCM utiliza um cálculo com atribuição de ponto para seus fatores prognósticos diferente dos demais escores. São fatores desfavoráveis: idade, DHL, contagem de leucócitos elevada, ECOG igual ou superior a 2, e valor o índice de proliferação Ki67 na imuno-histoquímica (HOSTER et al., 2008). A mediana de SG fica entre 37 meses (alto risco), e a probabilidade de SG de 60% em 5 anos (baixo risco).

O escore IPS em LH tem como fatores prognósticos desfavoráveis: idade igual ou superior a 45 anos, sexo masculino, albumina sérica inferior a 4 gramas por decilitro, hemoglobina abaixo de 10,5 gramas por decilitro, estágio IV, leucócitos acima de 15.000 por milímetro cúbico e linfócitos abaixo de 600 por

milímetros cúbicos (HASENCLEVER et al., 1998). A probabilidade de SG em 5 anos fica entre 54% (alto risco, 7 pontos) e 89% (0, baixo risco).

Futuramente, espera-se que a estratificação prognóstica envolva, além dos dados clínicos e laboratoriais já em uso, aspectos citogenéticos e moleculares. Isto requer conhecimento mais aprofundado dentro dos subtipos de linfomas, além da disponibilidade e padronização destas técnicas. Isso pode fortalecer e possibilitar de tratamento alvo-dirigido e orientar decisões clínicas altamente relevantes, como a indicação de TCTH em cenários de maior risco de recidiva e refratariedade.

A infiltração da MO é um dos mais importantes fatores prognósticos em linfomas (KIM et al., 2015). Sua determinação ao PET ou BMO indica estágio IV em paciente com linfomas, que poderia já ter doença avançada (III) ou localizada (I, II). Neste contexto, é parte de todos os escores prognósticos acima (SEHN et al., 2007; SOLAL-CÉLIGNY, 2004; HOSTER et al., 2008; HASENCLEVER et al., 1998). Isto se refere a maior taxa de recidiva e refratariedade, e maior potencial de toxicidade da terapia antineoplásica, com possibilidade de infecções graves ou necessidade recorrente de hemotransfusões.

A incidência de infiltração da MO ao diagnóstico ou em cenário de recidiva e refratariedade é bastante variável entre os diferentes tipos de linfomas, e as técnicas de BMO e processamento da amostra, bem como de realização e análise de PET e acesso a este exame tornam difícil a estimativa da fração de pacientes com MO infiltrada (TERZIEV et al., 2020; TEAGLE et al., 2017). De modo geral, espera-se acometimento da MO em 30-50% de todos os casos de LNH, 40-90% dos casos de LNH indolente, 18-36% de LNH agressivo e aproximadamente 6% dos LH (KIM et al., 2015).

A evolução do tratamento dos linfomas, sobretudo em países com recursos financeiros limitados, depende da melhor estratificação prognóstica possível. O uso de regimes de quimioterapia de maior ou menor agressividade, terapias-alvo, TCTH ou abordagem paliativa pode ser repensado em um caso individual conforme a avaliação prognóstica adequada, com conhecimento de maior risco de refratariedade, recidiva ou toxicidade do tratamento (ARMITAGE et al., 2017; ANSELL, 2015). Deste modo, entender o estado atual da avaliação sistemática da infiltração da MO em pacientes com linfomas, no SUS e na medicina suplementar, traz clareza sobre realidades locais de saúde, em comparação com a literatura internacional, e levanta pontos de possível aprimoramento no manejo destes pacientes.

3. OBJETIVOS

3.1 OBJETIVO GERAL

Determinar a sobrevida global (SG) de pacientes com linfomas e infiltração da MO, diagnosticados em Joinville entre janeiro de 2015 e dezembro de 2019.

3.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- a) Determinar a sobrevida livre de progressão (SLP) de pacientes com linfomas e infiltração da MO, diagnosticados em Joinville entre janeiro de 2015 e dezembro de 2019.
- b) Comparar a SG e a SLP destes pacientes com as respectivas sobrevidas esperadas pelos escores prognósticos R-IPI, FLIPI, MIPI e IPS.
- c) Avaliar a frequência de infiltração de MO em pacientes com linfomas diagnosticados em Joinville entre janeiro de 2015 e dezembro de 2019.
- d) Avaliar o uso de PET como estadiamento de linfomas ao diagnóstico, e a frequência de uso combinado de PET e BMO para diagnóstico de infiltração de MO.
- e) Determinar se alterações no hemograma ao diagnóstico, presença de DHL elevado, sintomas B ou massa *bulky* ao diagnóstico foram preditores da infiltração de MO em linfomas.

4. CASUÍSTICA E MÉTODOS

4.1 POPULAÇÃO ESTUDADA E ORGANIZAÇÃO DOS SERVIÇOS LOCAIS

Os pacientes com diagnóstico recente de linfomas, em Joinville, Santa Catarina, entre janeiro de 2015 e dezembro de 2019, por meio do banco de dados do Centro de Diagnóstico Anátomo-Patológicos (CEDAP), que desenvolve atividades de pesquisa e publicações científicas, com artigos publicados em revistas nacionais e internacionais, e participa como instituição colaboradora em algumas atividades de pesquisa, envolvendo o curso de Mestrado de Saúde e Meio-ambiente da Universidade da Região de Joinville – UNIVILLE, proporcionando material de pesquisa e casuística.

O município de Joinville está localizado na região norte do Estado de Santa Catarina. Segundo dados do IBGE (2019), conta com 597.658 habitantes e é considerada a maior cidade do estado. É um município industrial, com população predominantemente de raça branca e possui uma área de 1.127 km². O município possui um índice de desenvolvimento humano (0,809) entre os municípios brasileiros, ocupando a 21^a posição nacional (IBGE, 2019).

Criada pela lei complementar estadual nº 162 de 1998, a Região Metropolitana do Norte-Nordeste Catarinense compreende população de 1.400.128 habitantes segundo dados do IBGE. Possui importante relevância econômica regional e elevados valores de Índice de Desenvolvimento Humano Municipal (IDH-M; PNUD/2010) entre seus municípios. A atenção em saúde para pacientes com NH no âmbito do Sistema Único de Saúde (SUS) na região é primariamente realizada pelo Serviço de Oncologia e Hematologia do Hospital Municipal São José (HMSJ). Anualmente, centenas de pacientes com NH são atendidos no HMSJ, em caráter ambulatorial ou através de internação hospitalar.

Na esfera da saúde suplementar, a atuação do Centro de Hematologia e Oncologia (CHO) possui grande relevância para o atendimento da população desta região, através de sua estrutura ambulatorial e do atendimento médico em hospitais privados da região.

Todos os diagnósticos histopatológicos foram realizados de acordo com a classificação OMS-TTHL (SWERDLOW et al., 2017). Todos os pacientes com linfomas foram estadiados através de PET ou de TC de pescoço, tórax e abdome total. Quando indicada, TC ou ressonância magnética de crânio foi empregada para complementação do estadiamento. O acesso ao PET é garantido desde 2014 no âmbito do SUS, pela portaria do ministério da saúde número 1.340, de 1º de dezembro de 2014, e no âmbito da saúde suplementar pelo Rol da ANS, conforme a resolução normativa 211, publicada pela ANS na edição de 12 de janeiro de 2010 do Diário Oficial da União. A realização de BMO para estadiamento ocorre em regime ambulatorial, para pacientes com diagnóstico recente de linfomas, no ambulatório de Hematologia do HMSJ, ou no CHO.

4.2 REVISÃO DE ARQUIVO DE BMO DE BIÓPSIAS QUE GERARAM DIAGNÓSTICO DE LINFOMAS NO CEDAP

Todas as amostras recebidas no CEDAP passam por cadastramento e controle de processamento rigoroso. A partir da análise e interpretação das amostras, o laudo diagnóstico é emitido para auxiliar a conduta médica para cada paciente.

Todos os laudos diagnósticos são arquivados na base eletrônica do CEDAP, protegida por criptografia e com acesso restrito controlado por senha, para a preservação de dados conforme a Lei Geral de Proteção de Dados

Pessoais (LGPD), Lei nº 13.709, de 14 de agosto de 2018. Esta base eletrônica permite a extração de dados conforme parâmetros pré-determinados, identificados com o número da amostra e identificação única do paciente. Através desta ferramenta, foi realizada a compilação de pacientes com diagnóstico de linfomas e cadastro de amostra de BMO no período de 2015 a 2019. O período foi determinado por ser subsequente à classificação de Lugano, de 2014, e que possibilitasse seguimento clínico razoável para determinação de resposta ao tratamento e sobrevida.

Foram revisados todos os casos de tiveram diagnóstico de linfomas compreendido no período estudado. As lâminas foram revisadas para a eventual confirmação da infiltração de MO por linfomas. Todas as lâminas associadas a amostras no levantamento de dados estavam arquivadas e possuíam condições satisfatórias de leitura pelo patologista revisor. O diagnóstico anatomopatológico e estudo imunohistoquímico foram àqueles conforme classificação da OMS.

4.3 REVISÃO DE PRONTUÁRIO MÉDICO

A partir da de pacientes com diagnóstico de linfomas e cadastro de amostra de BMO no período de 2015 a 2019, foi realizada a revisão de prontuário médico pela equipe assistente do serviço de Hematologia da instituição de origem de cada caso, para construção de base de dados anonimizada para correlação clínico-patológica.

As variáveis analisadas foram: Gênero, idade, instituição de origem, idade ao diagnóstico, diagnóstico, quadro clínico, ECOG ao diagnóstico, estadiamento pré BMO, sintomas B, massa bulky, doença extranodal, escore prognóstico, resultado do Escore prognóstico, resultado do hemograma, resultado do DHL data

do hemograma e ao diagnóstico, data da amostra da BMO, momento da realização da BMO, PET-CT, PET-CT com infiltração de MO, tratamento, data do início do tratamento, protocolo do tratamento, número de ciclos do tratamento ou meses para QT contínua, resposta ao tratamento, data do término do tratamento, recidiva ou progressão, data da recidiva ou progressão, óbito, data do óbito, perda do seguimento, data do último Follow-up, idade do último Follow-up, tempo de Follow-up.

O estadiamento de cada caso de linfomas obedeceu a classificação de Lugano, em que uma lesão nodal como qualquer linfonodo com captação de FDG, mesmo que menor que 1,5 cm, quando havia PET disponível ao diagnóstico ou reestadiamento. Do mesmo modo, a captação focal ou difusa de FDG no esqueleto é definida como um envolvimento da MO no estadiamento de Lugano, independentemente dos resultados de BMO.

Para pacientes sem acesso ao PET, prevaleceu a classificação de Ann Arbor, em que a lesão nodal é definida como um linfonodo com 1,5 cm ou maior em seu diâmetro mais longo e o envolvimento da MO por linfomas requer esta confirmação através de BMO.

4.4 DESENHO DO ESTUDO

Estudo retrospectivo a partir do banco de dados do CEDAP, realizado entre os meses de julho de 2020 e outubro de 2020, com revisão do prontuário médico nas respectivas instituições de saúde entre novembro de 2020 e fevereiro de 2021. Não foi realizada intervenção terapêutica, diagnóstica, ou qualquer contato direto com pacientes cujo prontuário foi revisado no âmbito desta pesquisa. A escolha do intervalo de tempo, compreendido entre os anos de 2015 e 2019, para

revisão dos diagnósticos de infiltração MO no estadiamento de linfomas, foi realizada considerando a publicação da Classificação de Lugano e a obtenção de ao menos 12 meses de seguimento após o diagnóstico de linfomas.

4.5 CRITÉRIOS DE INCLUSÃO E EXCLUSÃO

Foram incluídos no estudo todos os pacientes com linfomas, conforme a classificação OMS-TTHL de 2017 (SWERDLOW et al., 2017), e infiltração da MO por BMO diagnosticados em Joinville, entre janeiro de 2015 e dezembro de 2019, cuja amostra de BMO foi processada no CEDAP, em Joinville.

Foram excluídos do estudo pacientes com diagnóstico de linfomas e sem amostra de BMO, com idade inferior a 15 anos ou aqueles com dados que não permitam a correta identificação de linfomas.

4.6 DEFINIÇÃO DE DESFECHOS

Definiu-se SG como o intervalo de tempo entre o diagnóstico de linfomas e o óbito, por qualquer causa. Definiu-se SLP como o intervalo de tempo entre o início de terapia antineoplásica para linfomas e o diagnóstico de recidiva, refratariedade ou óbito por qualquer causa. A frequência de infiltração de MO em pacientes com linfomas foi definida pela razão entre o número de pacientes com linfomas e infiltração MO avaliada por BMO e o número de pacientes com linfomas e estadiamento com BMO. O escore ECOG ao diagnóstico foi avaliado conforme descrito na tabela 3. A estimativa de sobrevida pelos escores prognósticos IPS, R-IPI, FLIPI e MIPI obedeceu às análises de sobrevida nas respectivas publicações originais (HASENCLEVER et al., 1998; SEHN et al, 2007; SOLAL-CÉLIGNY et al, 2004; HOSTER et al., 2008).

4.7 MÉTODOS ESTATÍSTICOS

Probabilidades de sobrevida foram calculadas utilizando a estimativa de Kaplan-Meier. A significância prognóstica das variáveis foi estudada com dois testes de *log-rank*. Associação entre desfechos e variáveis clínicas pelo teste exato de Fischer para variáveis categóricas. Para variáveis quantitativas, será utilizado o teste *t* de Student bicaudal. A associação entre curvas cumulativas de incidência foi utilizada para determinar o impacto de cada fator de risco, considerando o óbito como um evento separado. Todas as variáveis com um valor de *p* inferior a 0,05 foram consideradas estatisticamente significativas. Riscos relativos de associação entre variáveis e eventos foram estimados com intervalos de confiança de 95%. Foi utilizado o *software* R Studio, versão 1.4.1106 para MacOS 10.13.

4.8 APROVAÇÃO EM COMITÊ DE ÉTICA

O estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética do Hospital Municipal São José (HMSJ) Joinville, CAAE: 27698719.4.0000.5362. Este trabalho é parte do projeto SCQ-NeoH: Sobrevida, complicações clínicas e qualidade de vida em pacientes com neoplasias hematológicas. Foi aprovada a dispensa de termo de consentimento livre e esclarecido nos moldes da resolução 466/2012 do Conselho Nacional de Saúde.

5. RESULTADOS

A revisão de laudos diagnósticos de BMO arquivados na base eletrônica do CEDAP no período de 2015 a 2019 resultou em 104 pacientes com infiltração em MO por linfomas. A revisão destes casos gerou exclusão de 14 pacientes em que a infiltração não pode ser confirmada, 6 pacientes com idade abaixo de 15 anos, 4 casos de leucemias agudas e 5 casos em que o tipo de linfomas não pode ser estabelecido. Adicionalmente, 18 casos de linfomas com envolvimento intrínseco da MO ao diagnóstico foram excluídos, sendo 14 pacientes com leucemia linfocítica crônica, 2 pacientes com tricocitoleucemia e 2 pacientes com linfoma crônico de células B, sem outra especificação.

No período de 2015 a 2019, a revisão de laudos diagnósticos arquivados na base eletrônica do CEDAP apontou o diagnóstico de 198 casos de linfomas. Conforme a revisão acima dos laudos diagnósticos de BMO, temos 57 casos com confirmação de infiltração da MO por linfomas via BMO (29%). O fluxograma com o processo de revisão, exclusão e confirmação dos casos encontra-se na figura 5.

As principais características demográficas, da apresentação clínica, e de acesso a meios diagnósticos e tratamento de pacientes com linfomas e BMO infiltrada encontram-se na tabela 3. A mediana de idade ao diagnóstico foi de 55 anos, (intervalo: 27-80 anos), com 37 pacientes (65%) do sexo masculino e 40 pacientes (70%) atendidos no âmbito do SUS. A distribuição dos pacientes em grupos etários encontra-se na figura 6.

Figura 5: Processo de Revisão, Exclusão e Confirmação de Casos de Linfomas com Diagnóstico de Infiltração em MO via BMO

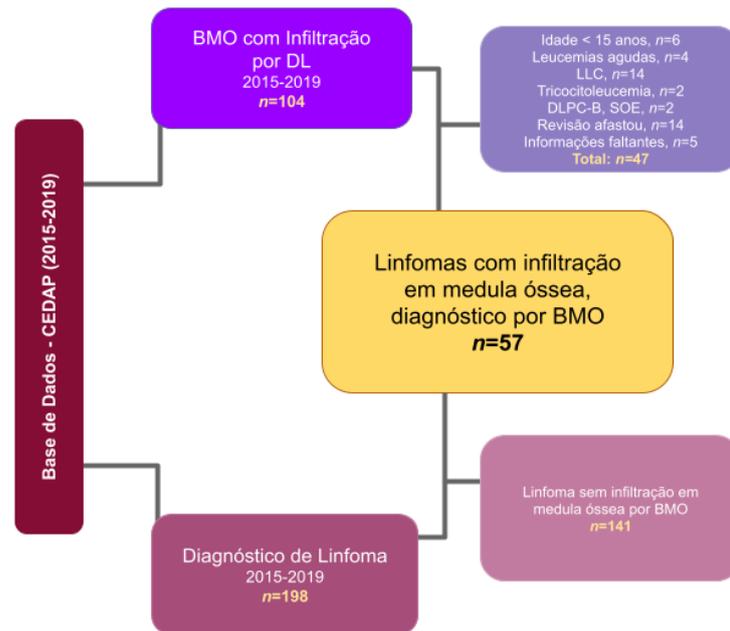


Figura 6: Histograma de Distribuição Etária ao Diagnóstico de Linfomas em pacientes com infiltração MO observada através de BMO

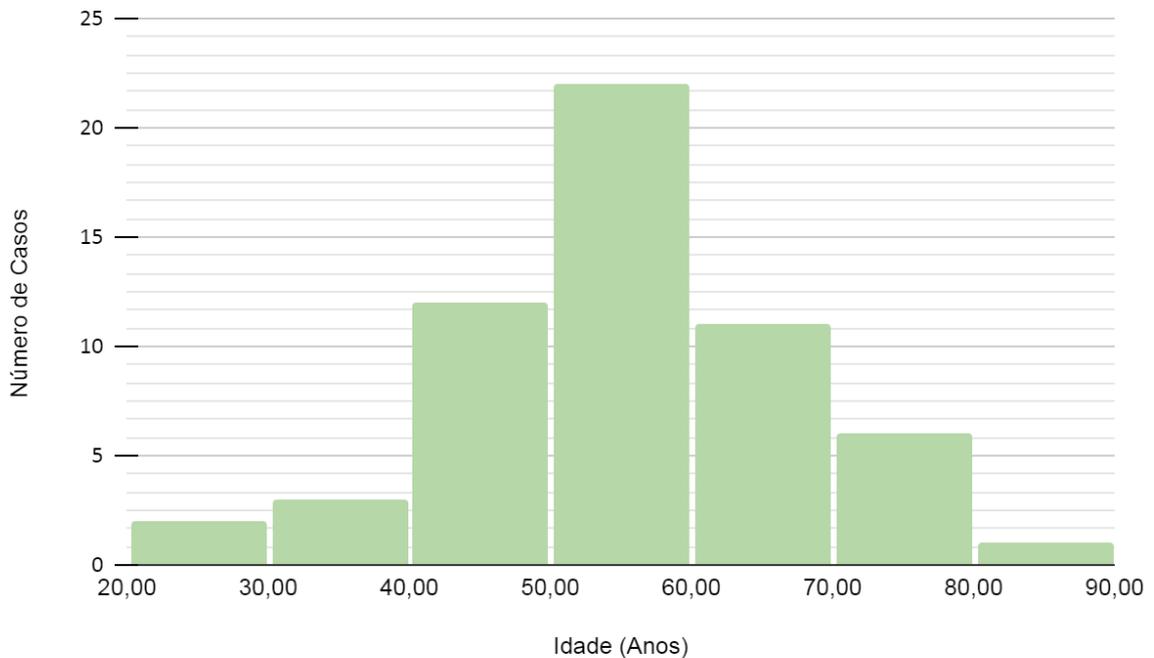


Tabela 3: Características demográficas, apresentação clínica, e acesso a meios diagnósticos e tratamento de pacientes com linfomas e infiltração MO ao estadiamento, observada através de BMO.

	<i>n</i>	%	intervalo	mediana
Idade ao diagnóstico	--	--	(27-80)	55
Sexo Masculino	37	64,91%	--	--
Pacientes do Sistema Único de Saúde	40	70,18%	--	--
Intervalo entre diagnóstico de linfomas e realização de BMO inferior a 30 dias	48	84,21%	---	---
Intervalo entre diagnóstico de linfomas e início de quimioterapia inferior a 30 dias	33	57,89%	---	---
Tempo em meses entre diagnóstico de linfomas e Recidiva ou Refratariedade	--	--	(2-79)	11
Intervalo de tempo entre diagnóstico de linfomas e óbito, em meses	--	--	(0,1-70)	10
Intervalo de tempo entre diagnóstico de linfomas e último <i>follow-up</i>, em meses	--	--	(0,1-139)	26
ECOG				
0	7	12,28%	--	--
1	31	54,39%	--	--
2	15	26,32%	--	--
3	3	5,26%	--	--
4	1	1,75%	--	--
Estadiamento antes da realização de BMO				
Não-determinável	2	3,51%	--	--
I	7	12,28%	--	--
II	16	28,07%	--	--
III	30	52,63%	--	--
IV	2	3,51%	--	--
PET ao estadiamento				
Não realizado	52	91,23%	--	--
Sem infiltração medula óssea	1	1,75%	--	--
Com infiltração medula óssea	4	7,02%	--	--
PET para controle de tratamento				
Não realizado	34	59,65%	--	--
Sem infiltração medula óssea	18	14,04%	--	--
Com infiltração medula óssea	5	8,77%	--	--
Sintomas B	30	52,63%	--	--
Bulky	15	26,32%	--	--
Doença Extranodal	18	31,58%	--	--

A mediana de tempo entre diagnóstico de linfomas e coleta de BMO foi de 7 dias, com período inferior a 30 dias em 84% dos casos. A mediana de tempo entre diagnóstico de linfomas e início de quimioterapia foi de 23 dias, com 58% dos pacientes recebendo esta modalidade de tratamento em período inferior a 30 dias. A mediana de seguimento foi de 26 meses (intervalo: 0,1-139), e a mediana de tempo entre diagnóstico e óbito foi de 10 meses (intervalo: 0,1-70). Entre os pacientes com doença recidivada ou refratária, a mediana de tempo entre diagnóstico de linfomas e a determinação de recidiva ou refratariedade foi de 11 meses (intervalo: 2-79).

A maioria dos pacientes apresentava ao diagnóstico classificação funcional ECOG com sintomas associados à doença sem limitação para atividades usuais (escore 1, 54%, $n = 31$). A presença de sintomas B ao diagnóstico foi observada em 30 pacientes (53%), houve determinação de massa *bulky* em 15 pacientes (26%) e presença de doença extranodal em 18 pacientes (32%).

Antes da realização da BMO, o estadiamento era de doença localizada (I ou II) em 23 pacientes (40%), e avançada (III ou IV) em 32 pacientes (56%). Houve realização de PET ao diagnóstico em 5 pacientes, com infiltração em MO presente em 4 casos. Em um caso de LDGCB, houve ausência de infiltração pelo PET e confirmação da infiltração pela BMO. Após o tratamento, PET foi realizado em 23 pacientes, com ausência de infiltração em 18 e presença em 5.

Ao diagnóstico, 42% dos pacientes possuíam hemograma sem alterações. Entre os alterados, observou-se, de forma isolada ou combinada, anemia em 18 pacientes (33%), leucocitose ou linfocitose em 11 pacientes (20%), e plaquetopenia também em 11 pacientes (20%). Pancitopenia foi observada em 3 pacientes (5%). O valor de DHL ao diagnóstico era normal em 17 pacientes

(32%), entre uma a duas vezes o limite superior da normalidade em 27 (51%) e acima de duas vezes em 9 (17%). Na tabela 4, os principais resultados de exames laboratoriais ao diagnóstico.

Os subtipos de linfomas com infiltração em MO diagnosticada por BMO, a ocorrência de recidiva ou refratariedade, e a sobrevida associada encontram-se na tabela 5. O subtipo mais frequente foi o LF (18 casos, 32%), seguido por LCM (9 casos, 16%) e LDGCB (7 casos, 12%). Cinquenta e seis pacientes foram tratados com quimioterapia (54 casos, 95%) ou esplenectomia isolada (2 casos, 3%). Um paciente (2%) faleceu antes do início do tratamento quimioterápico previsto. Na tabela 6, os principais aspectos do tratamento e da resposta clínica observada.

Foi empregada quimioterapia com terapia-alvo em 23 pacientes (43%), com uso de anticorpo monoclonal anti-CD20 em todos os casos. Quimioterapia sucedida de radioterapia, esplenectomia ou TCTH autólogo foi empregada em 2 casos cada. Trinta e nove pacientes (72%) receberam 6 ou mais ciclos de quimioterapia, e, destes, 12 pacientes (31%) possuíam estadiamento antes da realização de BMO com doença localizada (estadio I ou II). Observou-se resposta completa ao tratamento de primeira linha em 24 pacientes (43%), e parcial em 18 (32%). Observou-se refratariedade em 12 casos (21%) e recidiva da doença em 18 (19%), com mediana de 18 meses entre início do tratamento de primeira linha e diagnóstico da recidiva (intervalo: 6-79).

Tabela 4: Principais exames laboratoriais ao diagnóstico

	<i>n</i>	%
Hemograma disponível ao diagnóstico	55	96,49%
Hemograma sem alteração	23	41,82%
Hemograma alterado	32	58,18%
Principais alterações ao Hemograma	32	100,00%
Anemia Isolada	13	23,64%
Anemia e Leucopenia	2	3,64%
Anemia e Plaquetopenia	3	5,45%
Leucocitose ou Linfocitose	3	5,45%
Leucocitose ou Linfocitose e Plaquetopenia	6	10,91%
Plaquetopenia Isolada	2	3,64%
Pancitopenia	3	5,45%
DHL - Exame disponível ao diagnóstico	53	92,98%
DHL normal	17	32,08%
DHL 1-2x Limite Superior da Normalidade	27	50,94%
DHL >2x Limite Superior da Normalidade	9	16,98%

Tabela 5: Subtipos de linfomas e ocorrência de recidiva ou refratariedade.

Diagnóstico	<i>n</i>	%	Recidiva ou Refratariedade	%
Linfoma Folicular	18	31,58%	7	38,89%
Linfoma de Células do Manto	9	15,79%	5	55,56%
Linfoma Difuso de Grandes Células B	7	12,28%	4	57,14%
Linfoma de Burkitt	5	8,77%	1	20,00%
Linfoma de Hodgkin	4	7,02%	0	0,00%
Linfoma de Zona Marginal	4	7,02%	0	0,00%
Outro Linfoma de Células B (baixo grau)	4	7,02%	0	0,00%
Outro Linfoma de Células B (alto grau)	4	7,02%	2	50,00%
Outro Linfoma de Células T	2	3,51%	1	50,00%

Tabela 6: Principais aspectos do tratamento e da resposta clínica

	<i>n</i>	%
Esplenectomia (isolada)	2	3,51%
Óbito antes Quimioterapia	1	1,75%
Quimioterapia	54	94,74%
Quimioterapia com terapia-alvo	23	42,59%
Quimioterapia e Radioterapia	2	3,70%
Quimioterapia e TCTH Autólogo	2	3,70%
Esplenectomia e Quimioterapia	2	3,70%
Número de ciclos		
1-2	6	11,11%
3-4	7	12,96%
>4	41	75,93%
*Exatamente 6 ciclos	38	70,37%
Quimioterapia com 6-8 ciclos	39	72,22%
Estadiamento inicial I-II	12	30,77%
Estadiamento inicial III-IV	25	64,10%
Estadiamento inicial indet.	2	5,13%
Resposta à terapia antineoplásica		
Resposta Completa	24	42,86%
Resposta Parcial	18	32,14%
Doença Estável	5	8,93%
Doença Progressiva	7	12,50%
Resposta Não Avaliada	2	3,57%
Doença Recidivada ou Refratária	22	39,29%
Refratariedade	12	21,43%
Recidiva	10	17,86%
Tempo entre término do tratamento e recidiva, em meses	18	intervalo (6-79)

Na tabela 7, uso de escores prognósticos e comparação de sobrevida esperada e observada. Entre os 38 pacientes avaliados com escore prognóstico FLIPI, MIPI, R-IPI ou IPS, foi observado alto risco em 20 casos (53%), intermediário em 11 casos (29%) e baixo risco em 7 casos (18%). Quatro pacientes (11%) tiveram sobrevida acima do estimado pelo respectivo escore prognóstico, e 11 (29%) tiveram sobrevida abaixo do estimado. A mediana de SG observada foi de 34 meses ($\pm 28,61$), inferior à estimada conforme escores prognósticos, de 65 meses ($\pm 28,41$) ($p < 0,001$). Para SLP, 5 casos (45%) possuíram sobrevida abaixo do estimado, e nenhum caso acima do estimado. A mediana de SLP observada foi de 15 meses ($\pm 7,13$), inferior à estimada conforme escores prognósticos, de 55 meses ($\pm 6,57$) ($p < 0,001$). Na figura 7, SG e SLP da população estudada, na figura 8, SG e SLP dos subtipos de linfomas, e na figura 9 SG de acordo com resposta ao tratamento e ECOG.

Tabela 7: Sobrevida de acordo com subtipo de linfomas e escores prognósticos

	<i>n</i>	%
Linfoma Folicular (LF), FLIPI	18	47,37%
LDGCB, R-IPI	7	18,42%
LCM, MIPI	9	23,68%
LH, IPS	4	10,53%
Total:	38	100,00%
SG prevista no escore prognóstico	38	100,00%
SG \geq esperado	4	10,53%
SG < esperado	11	28,95%
Sobrevida Geral não-comparável	23	60,53%
Mediana de SG esperada ($\pm DP$), em meses	65 ($\pm 28,41$)	p < 0,001
Mediana de SG observada ($\pm DP$), em meses	34 ($\pm 28,61$)	
SLP não prevista no escore prognóstico	27	71,05%
SLP prevista no escore prognóstico	11	28,95%
SLP \geq esperado	0	0,00%
SLP < esperado	5	45,45%
SLP não-comparável	6	54,55%
Mediana de SLP esperada ($\pm DP$), em meses	55 ($\pm 6,57$)	p < 0,001
Mediana de SLP observada ($\pm DP$), em meses	15 ($\pm 7,13$)	

Figura 7: Sobrevida Livre de Progressão (A) e Sobrevida Global (B) de Pacientes com linfomas e Infiltração em MO Diagnosticada por BMO

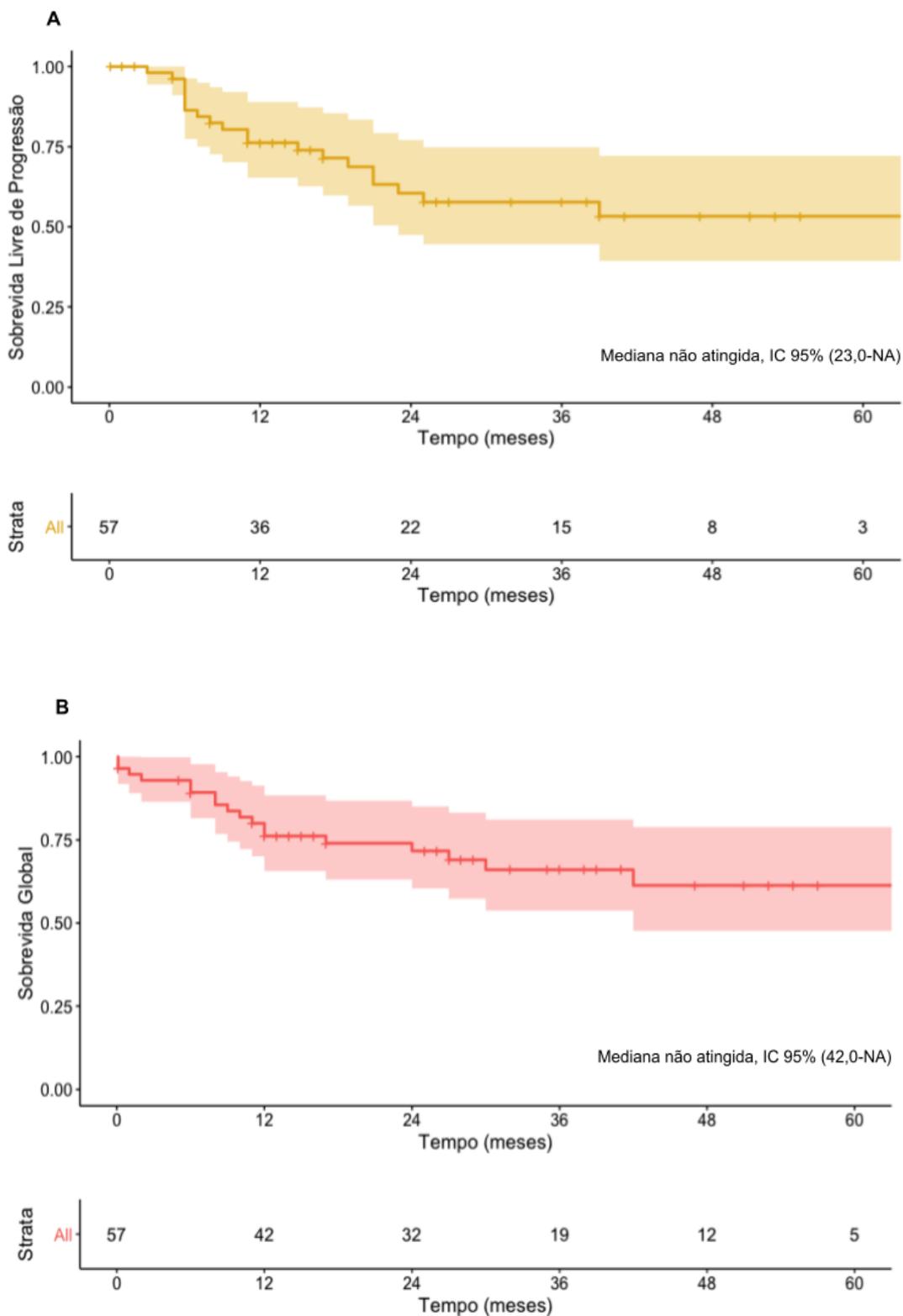


Figura 8: Sobrevida Livre de Progressão (A) e Sobrevida Global (B) de por subtipo de linfomas com Infiltração em MO Diagnosticada por BMO

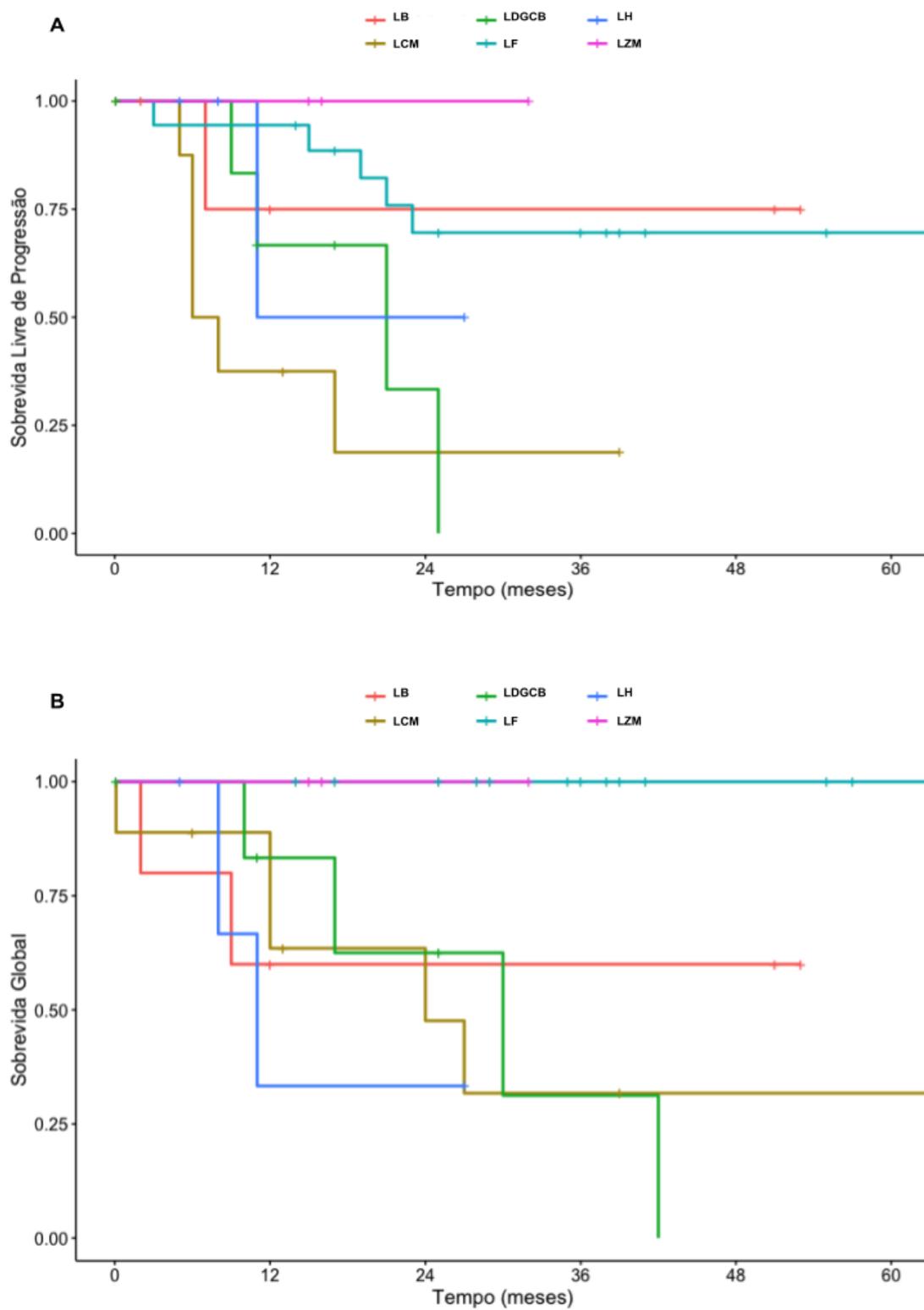
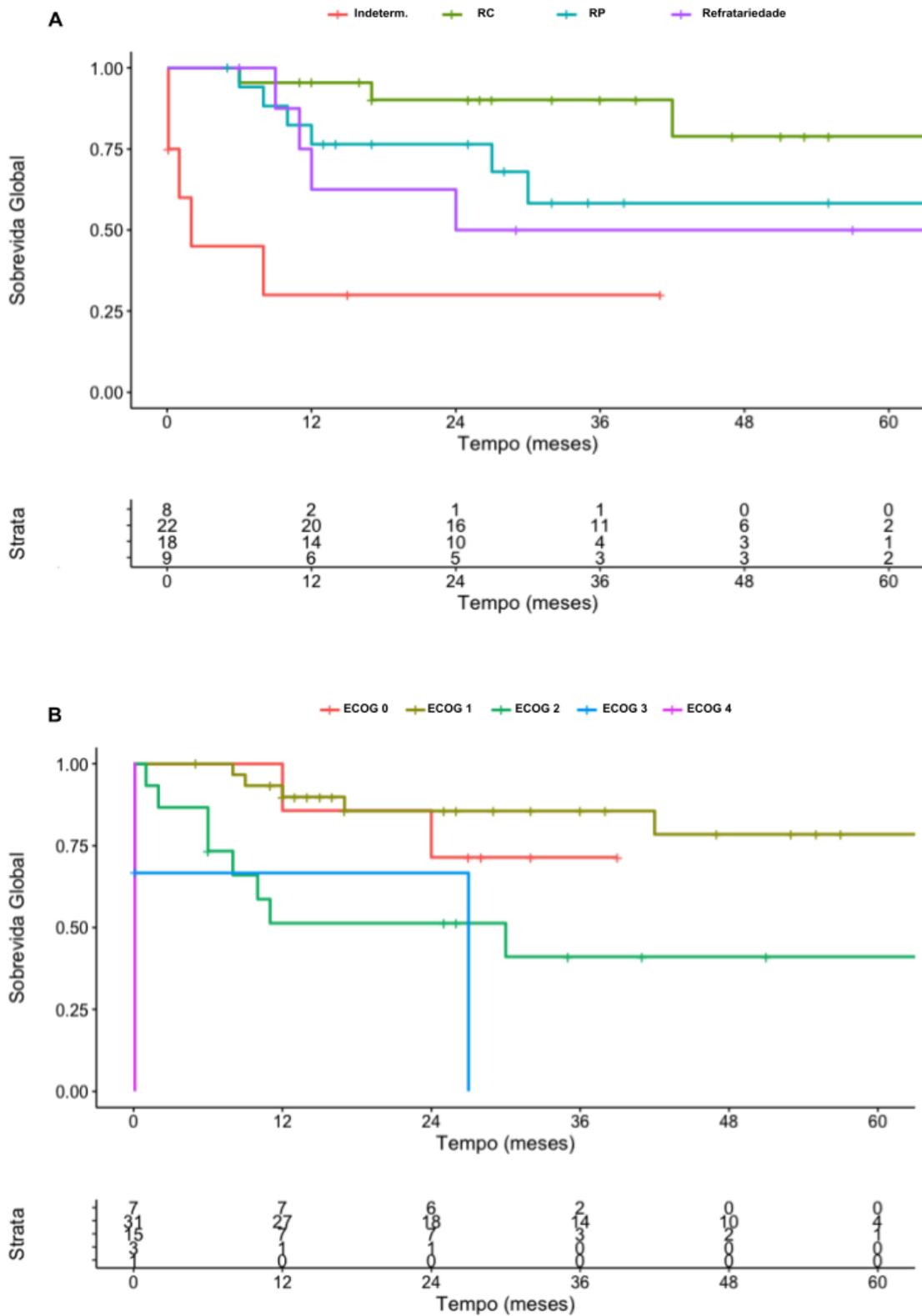


Figura 9: Sobrevida Global de Acordo com Resposta ao Tratamento de Primeira Linha (A) e ao ECOG ao Diagnóstico (B) em Pacientes com linfomas e Infiltração em MO Diagnosticada por BMO



6. DISCUSSÃO

A realização de BMO para estadiamento de linfomas em um cenário de baixo acesso ao PET ao diagnóstico possui impacto favorável pela alta frequência de mudança de estadiamento de doença localizada para avançada. Em 23 pacientes (40%), a alteração de estadio I ou II para IV, em decorrência da infiltração MO, teve impacto significativo em prognóstico, acompanhamento médico e, em 31% dos pacientes, no número de ciclos de quimioterapia. Conforme dados do SEER, 34% dos LDGCB, 27% dos LF e 20% dos LH são estadiados como doença disseminada (estadio IV) ao diagnóstico, o que pode ser gravemente subestimado sem o acesso a meios adequados de estadiamento (NATIONAL CANCER INSTITUTE, 2020; MUGNAINI et al., 2016).

Considerando que menos de 10% dos pacientes com linfomas tiveram acesso a PET ao diagnóstico, a realização de BMO foi de grande valia para seu correto estadiamento e manejo. Esta baixa incidência reforça ainda a necessidade de melhor acesso ao PET, que é realizado no âmbito do SUS na região metropolitana norte-nordeste catarinense apenas através de convênio com a rede privada, e mesmo na saúde suplementar não-raro é prejudicada por demora na liberação do exame. Essa alta demanda resultante da soma dos pacientes do SUS com a rede privada e da saúde suplementar da cidade de Joinville e de municípios da região, geram essa demora de realização do exame. Seja nos subtipos com validação de PET para estadiamento de linfomas, como LH ou LDGCB (CHESON et al., 2014; CORTES-ROMERA et al., 2014), seja naqueles em que a BMO não é substituível neste contexto, como LF (TEAGLE et al., 2017), a utilização de BMO na realidade local segue ferramenta de grande relevância para estadiamento de linfomas.

Na população descrita, estima-se o diagnóstico de 3 casos com infiltração MO a cada 10 BMO realizadas no estadiamento de linfomas. Apesar dos custos com o procedimento e o processamento da amostra, além do desconforto do paciente e do risco de complicações, a proporção de positividade deste método diagnóstico ao estadiamento justifica sua realização. Mesmo para os pacientes já com estadiamento avançado (III-IV), a realização de BMO é relevante por associação com prognóstico desfavorável e taxas de resposta completas observadas em menos da metade dos pacientes que receberam terapia antineoplásica (ANSELL, 2015; ARMITAGE et al., 2017).

Apesar da relativa frequência de DHL elevado ou hemograma alterado, estes exames não apresentaram alteração em aproximadamente um terço dos pacientes. Isto reforça que sua avaliação ao diagnóstico de linfomas, em que pese apresente impacto prognóstico (SEHN et al., 2007; HASENCLEVER et al., 1998), não prediz infiltração de MO. De forma semelhante, sintomas B, doença *bulky* ou acometimento extranodal não tiveram alta associação com infiltração de MO no cenário de estadiamento de linfomas, enquanto possuem impacto prognóstico previamente bem estabelecido (DUNLEAVY et al., 2016; FREEDMAN et al., 2020).

A epidemiologia dos linfomas foi relativamente semelhante ao observado na literatura para linfomas, com predomínio masculino (1,85 para 1) e com predomínio em adultos e idosos, com 70% dos pacientes acima dos 50 anos ao diagnóstico (MUGNAINI et al., 2016). A proporção de idosos (30%) relativamente menor que em séries internacionais pode refletir a distribuição da pirâmide etária brasileira, ainda em processo de envelhecimento em comparação com populações europeias ou norte-americanas (IBGE, 2019).

Houve SG e SLP abaixo do esperado entre pacientes com subtipos de linfomas com escore prognóstico validado na literatura (HASENCLEVER et al., 1998; SEHN et al., 2007; SOLAL-CÉLIGNY et al., 2004; HOSTER et al., 2008) e em uso corrente na prática clínica (ARMITAGE et al., 2017), com uma pequena proporção de pacientes com SG acima do esperado ($n = 4$, 10%) e nenhum paciente com SLP acima do esperado. Esta avaliação é limitada pelo tempo de seguimento dos pacientes, que torna os intervalos não-comparáveis para a análise de SG em 23 pacientes e de SLP em 6 pacientes, e pela indisponibilidade de estimativa de SLP pelos escores FLIPI e MIPI (SOLAL-CÉLIGNY et al., 2004; HOSTER et al., 2008).

Este estudo possui diversas limitações, que derivam de sua natureza retrospectiva, aliada à ausência de um trabalho de registro unificado e consolidado para linfomas em nossa região. Enquanto o CEDAP é referência para anatomia patológica do HMSJ, é importante ressaltar que uma pequena proporção dos diagnósticos de linfomas no período nesta instituição teve origem em outros laboratórios de anatomia patológica. Na saúde suplementar, a fração de diagnósticos em outros laboratórios de anatomia patológica provavelmente é maior, o que compromete a composição de um panorama completo de linfomas na região metropolitana norte-nordeste catarinense. Enquanto é esperado que a distribuição proporcional de casos e desfechos entre pacientes no estudo e com diagnóstico em outros laboratórios de anatomia patológica seja semelhante, a impossibilidade de acessar os dados de outros laboratórios impede conclusões mais aprofundadas da realidade regional.

De forma semelhante, não existe realização interna de PET em hospital público da região. Em Joinville, o exame é realizado em apenas um hospital da

rede privada, que possui convênio para realização de PET via SUS. Entretanto, o agendamento deste exame fica a critério da secretaria de saúde do município de origem de cada paciente, o que gera agendamento em diferentes serviços, dentro e fora de Santa Catarina. A impossibilidade de elaborar uma base de dados consolidada com todos os exames de PET de pacientes com linfomas no período confia sobremaneira no registro do PET em prontuário médico. Apesar de ser improvável que este exame não seja relatado em prontuário por seu impacto no tratamento do paciente, a omissão de informações no corpo do exame pode ocorrer. O tamanho da amostra, a heterogeneidade de evolução clínica e de resposta ao tratamento entre pacientes com diferentes subtipos de linfomas, e a mediana de seguimento de apenas 26 meses são limitações que devem ser consideradas na interpretação dos dados deste estudo.

Este estudo é peculiar dentro da literatura médica, com poucas publicações semelhantes. Apesar de ter a intenção de delimitar o panorama atual de linfomas ao diagnóstico, seu estadiamento, tratamento e desfechos clínicos, trata-se de uma análise de difícil comparação, quer pela literatura escassa, quer pelas particularidades locais de nossos sistemas de saúde. É de se esperar que, ao menos desde 2014, em centros de referência de países desenvolvidos, que o acesso ao PET no estadiamento e seguimento de linfomas com avidéz por FDG seja rotineiro e temporalmente adequado. Em nosso cenário, tem-se um exame frequentemente em discordância com o determinado pelo ministério da saúde e pela ANS, e que demanda frequentemente a realização de BMO para estadiamento adequado, conforme consagrada pela prática clínica anterior (CURY et al., 2003).

A expectativa é que esta análise de dados de vida real em linfomas, com avaliação da prática local e descrição de principais desfechos dos pacientes possa reforçar a necessidade de PET, a importância de BMO para subtipos onde este estadiamento é insubstituível, para melhor acompanhamento e tratamento destes pacientes com linfomas. Uma comparação entre PET e BMO para estadiamento de linfomas não pode ser obtida por esta análise, conforme limitações acima, já foi publicada em diferentes cenários clínicos (ADAMS et al., 2014; CORTES-ROMERA et al., 2014; TEAGLE et al., 2017; WANG et al., 2018; XAVIER et al., 2018), e deve ser continuamente revista em decorrência de maior acesso ao PET e aperfeiçoamento dentro da realização deste exame.

São perspectivas futuras a partir deste trabalho que o registro de pacientes com linfomas e outras neoplasias hematológicas ocorra de forma sistemática em nossa região, com maior integração entre serviços de Hematologia e Patologia, para avaliação continuada e aprimorada da realidade local destes pacientes. Sem pesquisa clínica de qualidade, a compreensão adequada do estado atual dos sistemas de saúde fica comprometida e impede aos pacientes o acesso a métodos adequados de diagnóstico e tratamento.

7. CONCLUSÕES

A partir dos resultados apresentados, o diagnóstico de infiltração em MO por linfomas através da BMO:

1. Associou-se a SG inferior ao esperado em 29% dos pacientes, o que reforça o papel da BMO como fator adicional para determinação prognóstica.

2. Associou-se a SLP inferior ao esperado em 45% dos pacientes, com 39% dos pacientes apresentando doença recidivada ou refratária.

3. Gerou mudança de estadiamento de doença localizada (estadio I-II) para disseminada (estadio IV) em 40% dos pacientes, alterando a proposta inicial de tratamento em 31% dos pacientes.

4. Não foi satisfatoriamente previsto por hemograma ou DHL ao diagnóstico, com exames dentro da normalidade em 42% e 32% dos pacientes, respectivamente.

5. Foi observado mais frequentemente que via PET na realidade local, sobretudo pelo baixo acesso ao PET, o que reforça a necessidade de BMO neste contexto.

REFERÊNCIAS

ADAMS, H. J. et al. Systematic review and meta-analysis on the diagnostic performance of FDG-PET/CT in detecting bone marrow involvement in newly diagnosed Hodgkin lymphoma: is bone marrow biopsy still necessary? **Ann Oncol.**, v. 25, n. 5, p. 921-7, May 2014.

ANSELL, S. M. Hodgkin Lymphoma: Diagnosis and Treatment. **Mayo Clin Proc.**, v. 90, n. 11, p. 1574-83, Nov 2015.

ARMITAGE, J. O. et al. Non-Hodgkin lymphoma. **Lancet.**, v. 390, n. 10091, p. 298-310, Jul 2017.

BAIN, B. J. Morbidity associated with bone marrow aspiration and trephine biopsy - a review of UK data for 2004. **Haematologica**, v. 91, p. 1293-4, 2006.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. Portaria nº 9, de 22 de abril de 2014. **Diário Oficial da União**, 23 de abril de 2014, nº 7, Seção 1, p. 79. Disponível em: <http://conitec.gov.br/images/Relatorios/Portaria/2014/Portaria9_22.04.2014.pdf>. Acesso em: 13 dez. 2020.

CHESON, Bruce D. et al. Recommendations for Initial Evaluation, Staging, and Response Assessment of Hodgkin and Non-Hodgkin Lymphoma: The Lugano Classification. **J Clin Oncol.**, v. 32, n. 27, p. 3059–67, 20 Sep 2014.

CORTES-ROMERA, M. et al. Bone marrow evaluation in initial staging of lymphoma: 18F-FDG PET/CT versus bone marrow biopsy. **Clin Nucl Med.**, v. 39, n. 1, p. e46-52, Jan 2014.

CURY, P. M. Biópsia de medula óssea e sua interpretação: o papel do hematopatologista. **Revista Brasileira de Hematologia e Hemoterapia**, v. 25, n. 2, p. 79-80, 2003.

DUNLEAVY, K. et al. Update on Burkitt Lymphoma. **Hematol Oncol Clin North Am**, v. 30, n. 6, p. 1333-1343, Dec 2016.

EVENS, A. M. et al. **Cancer Management Chapter 27: Non-Hodgkin lymphoma.** Cancer Network, 12 March 2010. Disponível em: <<https://www.cancernetwork.com/view/cancer-management-chapter-27-non-hodgkin-lymphoma>>. Acesso em: 25 jan. 2021.

FALCÃO, Roberto Passeto. O paciente com linfonodomegalia. In: ZAGO, Marco Antonio; FALCÃO, Roberto Passeto; PASQUINI, Ricardo. **Tratado de hematologia.** Rio de Janeiro: Atheneu, 2013. p. 75-80.

FREEDMAN, A. et al. Follicular lymphoma FL 2020 update on diagnosis and management. **AJH**, v. 95, n. 3, p. 316-27, March 2020.

GADDEY, H. L. et al. Unexplained Lymphadenopathy: Evaluation and Differential Diagnosis. **Am Fam Physician.**, v. 94, n. 11, p. 896-903, Dec 2016.

HABERMANN T. M.; STEENSMA, D. Lymphadenopathy. **Mayo Clin Proc.**, v. 75, n. 7, p. 723-32, 2000.

HASENCLEVER, D. et al. A prognostic score for advanced Hodgkin's disease. International Prognostic Factors Project on Advanced Hodgkin's Disease. **New England Journal of Medicine**, v. 339, n. 21, p. 1506-14, November 1998.

HJORTHOLM, N. Strategies of pain reduction during the bone marrow biopsy. **Ann Hematol.**, v. 92, n. 2, p. 145-9, Jan 2013.

HOSTER, E. et al. **A New Prognostic Index (MIPI) for Patients With Advanced-Stage Mantle Cell Lymphoma.** *Blood*, v. 111, n. 2, p. 558-65, Jan 2008.

INSTITUTO BRASILEIRO DE GEOGRAFIA E ESTATÍSTICA – IBGE. **Joinville.** 2019. Disponível em: <<http://www.cidades.ibge.gov.br/xtras/perfil.php?lang=&codmun=420910>>. Acesso em: 29 jan. 2021.

INSTITUTO NACIONAL DE CÂNCER. **Síntese de resultados e comentários.** Disponível em: <<https://www.inca.gov.br/estimativa/sintese-de-resultados-e-comentarios>>. Acesso em: 20 dez. 2020.

JACOBSON, C. et al. How I treat Burkitt lymphoma in adults. **Blood**, v. 124, n. 19, p. 2913-20, 6 nov. 2014.

JAFFE, E. S. Diagnosis and Classification of Lymphoma: Impact of Technical Advances. **Semin Hematol.**, v. 56, n. 1, p. 30-6, January 2019.

KIM, H. J. et al. Clinical significance of thrombocytosis before preoperative chemoradiotherapy in rectal cancer: predicting pathologic tumor response and oncologic outcome. **Ann Surg Oncol.**, v. 22, p. 513-9, 2015.

KROFT, S. H. Laboratory Workup of Lymphoma in Adults: Guideline From the American Society for Clinical Pathology and the College of American Pathologists. **Arch Pathol Lab Med**, 10 Nov 2020.

KUBUSCHOK, B. et al. Management of Diffuse Large B-Cell Lymphoma (DLBCL). **Cancer Treat Res**, v. 165, p. 271-88, 2015.

LEUKEMIA & LYMPHOMA SOCIETY. **Hodgkin Lymphoma Staging.** Disponível em: <<https://www.lls.org/lymphoma/hodgkin-lymphoma/diagnosis/hodgkin-lymphoma-staging>>. Acesso em: 02 jan. 2021.

MADDOCKS, K. Update on mantle cell lymphoma. Update on mantle cell lymphoma. **Blood.**, v. 132, n. 16, p. 1647-56, Oct 2018.

MAKITA, Shinichi et al. A comparison of clinical staging using the Lugano versus Ann Arbor classifications in Japanese patients with Hodgkin lymphoma. **Asia-Pac J Clin Oncol.**, p. 1-7, 2019.

MORGAN, R. et al. Positron Emission Tomography-based Analysis Can Accurately Predict Bone Marrow Involvement With Mantle Cell Lymphoma. **Clin Lymphoma Myeloma Leuk.**, v. 18, n. 11, p. 731-36, Nov 2018.

MUGNAINI, Emiliano et al. Lymphoma. **Prim Care**, v. 43, n. 4, p. 661-75, Dec 2016.

NATIONAL CANCER INSTITUTE. **Cancer stat facts**. Disponível em: <<https://seer.cancer.gov/statfacts/>>. Acesso em: 13 dez. 2020.

OKEN, M. M. et al. Toxicity and response criteria of the Eastern Cooperative Oncology Group. **Am. J. Clin. Oncol.**, v. 5, n. 6, p. 649-55, 1982.

PAINTER, Dan et al. The clinical impact of staging bone marrow examination on treatment decisions and prognostic assessment of lymphoma patients. **BJHaem**, v. 170, n. 2, p. 175-8, July 2015.

RILEY, R. S. et al. A pathologist's perspective on bone marrow aspiration and biopsy: I. Performing a bone marrow examination. **J Clin Lab Anal.**, v. 18, n. 2, p. 70-90, 2004.

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

SHIPP, M. A. et al. A predictive model for aggressive non-Hodgkin's lymphoma. The International Non-Hodgkin's Lymphoma Prognostic Factors Project. **N Engl J Med**, v. 329, n. 14, p. 987-94, Sep 1993.

SHIRAI, Y. et al. Evaluation of care for leukemia and lymphoma patients during their last hospitalization from the perspective of the bereaved family. **Leuk Res.**, v. 47, p. 93-9, Aug 2016.

SINDEL, A. et al. Marginal Zone Lymphoma: State-of-the-Art Treatment. **Curr Treat Options Oncol.**, v. 20, n. 12, p. 90, Dec 2019.

SMITHERS, D. W. Summary of Papers Delivered at the Conference on Staging in Hodgkin's Disease (Ann Arbor). **Cancer Res**, v. 31, p. 1869-870, 1971.

SOLAL-CÉLIGNY, P. et al. Follicular lymphoma international prognostic index. **Blood.**, v. 104, n. 5, p. 1258-65, 2004.

SUKSWAI, N. et al. Diffuse large B-cell lymphoma variants: an update. **Pathology**, v. 52, n. 1, p. 53-67, Jan 2020.

SWERDLOW, S. H. et al. **WHO Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues**. Geneva, Switzerland: WHO Press, 2017.

TEAGLE, A. R. et al. Use of FDG PET/CT in identification of bone marrow involvement in diffuse large B cell lymphoma and follicular lymphoma: comparison with iliac crest bone marrow biopsy. **Acta Radiol.**, v. 58, n. 12, p. 1476-84, Dec 2017.

TERZIEV, D. et al. Impact of bone marrow involvement on outcome in relapsed and refractory transplant eligible diffuse large B-cell lymphoma and transformed indolent lymphoma. **Plos One**, v. 15, n. 07, p. e0235786, 08 July 2020.

WANG, H. W. et al. Diagnosis of Hodgkin Lymphoma in the Modern Era. **Br J Haematol.**, v. 184, n. 1, p. 45-59, Jan. 2019.

WANG, Y. et al. PET/CT-based bone-marrow assessment shows potential in replacing routine bone-marrow biopsy in part of patients newly diagnosed with extranodal natural killer/T-cell lymphoma. **J Cancer Res Clin Oncol.**, v. 145, n. 10, p. 2529-39, Oct. 2018.

XAVIER, F. D. et al. Linfomas de Hodgkin. In: SANTOS, M. **Diretrizes oncológicas**. 2. ed. São Paulo: Editora Santos, 2018. p. 405-51.

ANEXO 1 - CLASSIFICAÇÃO DOS LINFOMAS CONFORME A OMS-TTHL

Tabela 9: Classificação dos linfomas conforme a OMS-TTHL.

Linfoma da zona marginal extranodal do tecido linfoide associado à mucosa (linfoma MALT)	Leucemia pró-linfocítica de células T
Linfoma da zona marginal nodal	Leucemia linfocítica de células T granulares grandes (LLTGG)
Linfoma da zona marginal nodal pediátrico	Doença linfoproliferativa crônica de células NK (DLPC-NK)
Linfoma folicular	Leucemia agressiva de células NK (LA-NK)
Neoplasia folicular “in situ”	Linfoma sistêmico de células T EBV+ pediátrica (DLPST-EBV+)
Linfoma folicular tipo duodenal	Infecção crônica ativa por EBV do tipo de células T e NK, forma sistêmica
Linfoma folicular testicular	Doença linfoproliferativa tipo hidroa vaciniforme
Linfoma folicular tipo pediátrico	Grave alergia a picada de mosquito
Linfoma de grandes células B com rearranjo IRF4	Leucemia / linfoma de células T do adulto (LLTA)
Linfoma centrofolicular primário da pele	Linfoma de células NK / T, tipo nasal (LNK/T-nasal)
Linfoma de células do manto (LCM)	Linfoma de células T associado à enteropatia (LT-E)
Neoplasia de células do manto “in situ”	Linfoma de células T intestinal epiteliotrópico monomórfico
Linfoma difuso de grandes células B, SOE (LDGCB, SOE)	Linfoma de células T intestinal, SOE (LT-I)
Linfoma difuso de grandes células B, subtipo de células B do centro germinativo	Doença linfoproliferativa indolente de células T do trato gastrointestinal (DLIT-TGI)
Linfoma difuso de grandes células B, subtipo de células B ativadas	Linfoma de células T hepatoesplênico (LT-HE)
Linfoma de grandes células B, rico em células T e em histiócitos	Linfoma de células T subcutâneo paniculite-símile (LT-SPS)
Linfoma difuso de grandes células B primário no SNC	Micose fungoide (MF)
Linfoma difuso de grandes células B primário cutâneo, tipo “da perna”	Síndrome de Sézary (SS)
Linfoma difuso de grandes células B EBV-	Doenças linfoproliferativas de células T

positivo, SOE	CD30 positivas primárias da pele
Úlcera mucocutânea EBVpositiva	Papulose linfomatoide (PL)
Linfoma difuso de grandes células B associado à inflamação crônica	Linfoma de grandes células anaplásico primário da pele
Linfoma difuso de grandes células B associadas à fibrina	Linfoma de células T gama-delta primário da pele (LTGD-pele)
Granulomatose linfomatoide grau 1, 2	Linfoma agressivo de células T citotóxicas CD8 positivas, epidermotrópico primário da pele
Granulomatose linfomatoide grau 3	Linfoma de células CD8 positivas primário cutâneo acral
Linfoma de grandes células B primário do mediastino (tímico)	Linfoma de células T pequenas / médias CD4 positivas, primário da pele
Linfoma de grandes células B primário do mediastino (tímico)	Doença linfoproliferativa cutânea primária de células T pequenas / médias positivas para CD4
Linfoma de grandes células B ALK-positivo	Linfoma de células T periféricas, SOE (LTP, SOE)
Linfoma plasmablástico	Linfoma de células T angioimunoblástico (LTAI)
Linfoma primário de efusões	Linfoma de células T foliculares
Doença de Castleman multicêntrica	Linfoma de células T periféricas nodal com fenótipo T-auxiliar folicular
Linfoma de grandes células B HHV8-positivo	Linfoma de grandes células anaplásico, ALK positivo (LGCA-ALK+)
Doença linfoproliferativa germinotrópica HHV8-positiva	Linfoma de grandes células anaplásico, ALK negativo (LGCA-ALK-)
Linfoma de Burkitt	Linfoma de grandes células anaplásico associado a implante mamário
Linfoma de Burkitt com aberração 11q (LB-11q)	Linfoma de Hodgkin
Linfomas de células B de alto grau	Linfoma de Hodgkin predominante de linfócitos nodulares
Linfoma de células B de alto grau com rearranjos MYC e BCL2 e/ou BCL6	Linfoma Clássico de Hodgkin
Linfoma de células B de alto grau, SOE	Linfoma de Hodgkin clássico esclerose nodular
Linfoma de células B inclassificável, com características intermediárias entre o LDGCB e o linfoma de Hodgkin	Linfoma de Hodgkin clássico rico em linfócitos
Linfoma B da zona marginal esplênica	Linfoma de Hodgkin clássico de celularidade mista
Linfoma linfoplasmocítico	Linfoma de Hodgkin clássico com

	depleção de linfócitos
	Doenças linfoproliferativas associadas à imunodeficiência
	Doença linfoproliferativa pós-transplante polimórfica (DLPT)
	Doença linfoproliferativa pós-transplante polimórfica
	Doença linfoproliferativa pós-transplante monomórfica
	DLPT tipo Linfoma de Hodgkin Clássico
	Outros distúrbios linfoproliferativos associados à imunodeficiência iatrogênica

Fonte: Adaptado de Swerdlow et al. (2017).

ANEXO 2 - PORTARIA Nº 1.340, DE 1º DE DEZEMBRO DE 2014



Ministério da Saúde Secretaria de Atenção à Saúde

PORTARIA Nº 1.340, DE 1º DE DEZEMBRO DE 2014

Inclui procedimento na Tabela de Procedimentos, Medicamentos, Órteses/Próteses e Materiais Especiais do SUS.

O Secretário de Atenção à Saúde, no uso de suas atribuições,

Considerando a Lei nº 12.401, de 28 de abril de 2011, que altera a Lei nº 8.080, de 19 de setembro de 1990, para dispor sobre a assistência terapêutica e a incorporação de tecnologia em saúde no âmbito do Sistema Único de Saúde (SUS);

Considerando o Decreto nº 7.646, de 21 de dezembro de 2011, que dispõe sobre a Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no Sistema Único de Saúde (CONITEC) e sobre o processo administrativo para incorporação, exclusão e alteração de tecnologias em saúde pelo SUS, e dá outras providências;

Considerando a Portaria nº 204/GM/MS, de 29 de janeiro de 2007, que regulamenta o financiamento e a transferência dos recursos federais para as ações e os serviços de saúde, na forma de bloco de financiamento, com o respectivo monitoramento e controle;

Considerando a Portaria nº 2.848/GM/MS, de 06 de novembro de 2007, que publica a Tabela de Procedimentos, Medicamentos, Órteses/Próteses e Materiais Especiais do SUS; e

Considerando a avaliação técnica da Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias do SUS (CONITEC), do Departamento de Atenção Especializada e Temática (DAET/SAS/MS), do Departamento de Regulação, Controle e Avaliação (DRAC/SAS/MS) e da Assessoria Técnica da SAS, resolve:

Art. 1º Fica incluído na Tabela de Procedimentos do SUS o procedimento conforme teor do anexo.

Art. 2º Os recursos orçamentários necessários à implementação do procedimento 02.06.01.009-5 - TOMOGRAFIA POR EMISSÃO DE PÓSITRONS (PET) incluído por esta Portaria e constante do Anexo, correrão por conta do orçamento do Ministério da Saúde, onerando o Programa de Trabalho 10.302.12.20.8585 Atenção à Saúde da População para Procedimentos de Média e Alta Complexidade.

Art. 3º Fica estabelecido que o procedimento 02.06.01.009-5 - TOMOGRAFIA POR EMISSÃO DE PÓSITRONS será financiado por meio do Fundo de Ações Estratégicas e Compensação - FAEC pelo período de 6 (seis) meses ([Prazo alterado até o dia 31 de dezembro de 2015 pela PRT SAS/MS nº 789 de 01.09.2015](#)), com vistas a permitir a formação de série histórica necessária à sua agregação ao Componente Limite Financeiro da Atenção de Média e Alta Complexidade Ambulatorial e Hospitalar - MAC dos Estados e Municípios.

Art. 4º Esta Portaria entra em vigor na data de sua publicação, com efeitos operacionais a partir da competência seguinte à sua publicação.

FAUSTO PEREIRA DOS SANTOS

Procedimento	02.06.01.009-5 - TOMOGRAFIA POR EMISSÃO DE PÓSITRONS (PET)
Descrição	Técnica de diagnóstico por imagens que usa marcador radioativo para detectar processos bioquímicos tissulares, em combinação com a tomografia computadorizada, e que registra, simultaneamente, imagens anatômicas e atividade tissular em um únicoexame. Deve ser autorizada, conforme os critérios estabelecidos pelo Ministério da Saúde, para o estadiamento clínico do câncer depulmão de células nãopequenas potencialmente ressecável; para a detecção de metástase(s) exclusivamente hepática(s) e potencialmenteressecável(eis) de câncer colorretal; e para o estadiamento e avaliação da resposta ao tratamento de linfomas deHodgkin e não Hodgkin.
Complexidade	AC - Alta Complexidade
Modalidade	01 - Ambulatorial
Instrumento de Registro	APAC (Proc. Principal)
Tipo de Financiamento	04 - Fundo de Ações Estratégicas e Compensações (FAEC)
Serviço Ambulatorial SA	2.107,22
Valor Total Ambulatorial	2.107,22
Valor Hospitalar SH	0,00
Valor Hospitalar SP	0,00
Total Hospitalar	0,00
Atributo Complementar	009 - Exige CNS
Sexo	Ambos
Idade Mínima	0 Mês (es)
Idade Máxima	130 Ano (s)
Quantidade Máxima	1
CID Principal	C18.0, C18.1, C18.2, C18.3, C18.4, C18.5, C18.6, C18.7, C18.8, C19; C20, C34.0, C34.1, C34.2, C34.3, C81.0,C81.1, C81.2, C81.3, C81.7, C81.9, C820, C821, C827, C829, C83.0, C83.1, C84.0, C84.1, C84.2, C84.3, C82.2, C83.2, C83.3, C83.4, C83.6, C83.8, C83.9C84,4, C84.5, C85.7, C85.9, C88.3, C88.7, C88.9.
CBO	225315, 225320.
Serviço / Classificação	121 - Serviço de Diagnóstico por Imagem - 003 - Tomografia computadorizada151 - Medicina Nuclear - 001 - Medicina nuclear in vivo
Código Renases	076-Diagnóstico por Imagem

AUTORIZAÇÃO

Nome do autor: Anajara Tatiana Fortes

RG: 4.519.604-4

Título da Dissertação: Impacto da biópsia de medula óssea no estadiamento de linfomas: utilização de classificação de Lugano e influência de realidades locais de saúde.

Autorizo a Universidade da Região de Joinville – UNIVILLE, através da Biblioteca Universitária, disponibilizar cópias da dissertação de minha autoria.

Joinville, 29 de Junho de 2021.



Assinatura do aluno