

Ministério da Saúde

FIOCRUZ

Fundação Oswaldo Cruz



ESCOLA NACIONAL DE SAÚDE PÚBLICA
SERGIO AROUCA
ENSP

“Mortalidade por linfoma não Hodgkin em capitais da região sudeste e sobrevida de pacientes submetidos a transplante no Instituto Nacional do Câncer”

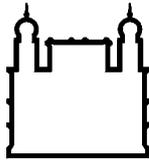
por

Laércio Lima Luz

Dissertação apresentada com vistas à obtenção do título de Mestre em Ciências na área de Saúde Pública e Meio Ambiente.

Orientadora: Prof.^a Dr.^a Inês Echenique Mattos

Rio de Janeiro, dezembro de 2010.



Ministério da Saúde

FIOCRUZ
Fundação Oswaldo Cruz



Esta dissertação, intitulada

“Mortalidade por linfoma não Hodgkin em capitais da região sudeste e sobrevida de pacientes submetidos a transplante no Instituto Nacional do Câncer”

apresentada por

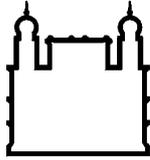
Laércio Lima Luz

foi avaliada pela Banca Examinadora composta pelos seguintes membros:

Prof. Dr. Marcelo Gerardin Poirot Land

Prof.^a Dr.^a Luciana Correia Alves

Prof.^a Dr.^a Inês Echenique Mattos – Orientadora



Ministério da Saúde

FIOCRUZ

Fundação Oswaldo Cruz



ESCOLA NACIONAL DE SAÚDE PÚBLICA
SERGIO AROUCA
ENSP

Sumário

	Página
Dedicatória	
Agradecimento	
Resumo	vi
Abstract	vii
1 - Introdução.....	1
2 - Referencial teórico.....	3
2.1. Mortalidade por linfoma não Hodgkin.....	3
2.2. O impacto do Transplante na Sobrevida de pacientes com Linfoma Não Hodgkin.....	5
2.2.1. Fatores associados à sobrevida e outros desfechos em pacientes com LNH submetidos a transplante de células- tronco hematopoiéticas.....	6
3 - Justificativa.....	15
4 - Objetivos.....	16
5 - Metodologia.....	17
Artigo 1	18
“Tendência das taxas de mortalidade por linfoma Não Hodgkin na região sudeste do Brasil, 1980-2007”.	
Artigo 2	37
“Sobrevida de pacientes com Linfomas não Hodgkin submetidos a transplante em hospital de referência em oncologia no Rio de Janeiro, entre 1997-2009”.	
6 - Conclusão	58
7 – Referências bibliográficas.....	60
8 - Anexos.....	64

Lista de Tabelas e Figuras	Página
Artigo 1	
Tabela 1: Taxas de mortalidade por linfomas não Hodgkin por faixa etária, segundo quadriênios nas capitais da região Sudeste no período 1980-2007.....	32
Figura 1: Tendência das taxas de mortalidade por LNH na faixa etária de 20-39 anos nas capitais da Região Sudeste, no período 1980-2007.....	33
Figura 2: Tendência das taxas de mortalidade por LNH na faixa etária de 40-59 anos nas capitais da Região Sudeste, no período 1980-2007.....	34
Figura 3: Tendência das taxas de mortalidade por LNH na faixa etária de 60 ou mais anos nas capitais da Região Sudeste, no período 1980-2007.....	35
Tabela 2: Tendência das taxas de mortalidade por linfoma não-Hodgkin nas capitais da região Sudeste do Brasil, no período 1980-2007, 1980-1995 e 1996-2007.....	36
Artigo 2	
Tabela 1: Características sócio-demográficas e relacionadas ao diagnóstico e ao transplante de pacientes com LNH submetidos a TCTH, 1997-2009 (n=100).....	52
Tabela 2: Sobrevida Global (SG) e Sobrevida Livre de Doença (SLD) (1, 5 anos) dos pacientes submetidos a TCTH entre 1997 e 2009 segundo características sócio-demográficas e relacionadas ao diagnóstico e ao transplante (n=100).....	53
Tabela 3: Sobrevida Livre de Doença (SLD) (1 ano) e Sobrevida Global (SG) (5 anos) dos pacientes com LNHDGCB submetidos a TCTH autólogo entre 1997 e 2009 segundo características sócio-demográficas e relacionadas ao diagnóstico e ao transplante (n=75).....	54
Figura 1: Sobrevida global de 5 anos em indivíduos com e sem <i>Bulky disease</i> ao diagnóstico dos pacientes submetidos a TCTH entre 1997 e 2009 segundo características sócio-demográficas e relacionadas ao diagnóstico e ao transplante (n=100).....	55
Figura 2: Sobrevida global de 5 anos em indivíduos com e sem evidência de doença nos primeiros 12 meses pós transplante dos pacientes submetidos a TCTH entre 1997 e 2009 segundo características sócio-demográficas e relacionadas ao diagnóstico e ao transplante (n=100).....	56
Figura 3: Sobrevida global de 5 anos em indivíduos submetidos a TCTH entre 1997 e 2009 segundo <i>status</i> da doença ao transplante e estadiamento ao diagnóstico (n=100).....	57

Lista de Abreviaturas

CBV: ciclofosfamida + BCNU + etoposide

CEMO: Centro de Transplante de Medula Óssea/ INCA

CPSP: células progenitora do sangue periférico

CTSP: células-tronco do sangue periférico

DECH: doença do enxerto versus hospedeiro

DGCB: difuso de grandes células B.

DHL: desidrogenase láctica

IMC: índice de massa corpórea

INCA: Instituto Nacional de Câncer

IPI: índice de prognóstico internacional

LNH: linfoma não Hodgkin

LNHDGCB: linfoma não Hodgkin difuso de grandes células B

SG: sobrevida global

SLD: sobrevida livre de doença

SUS: Sistema Único de Saúde

TACT: transplante autólogo de células tronco

TBI: irradiação corporal

TCTH: transplante de células-tronco hematopoiéticas

TMO: transplante de medula óssea

Aos meus avós e aos meus pais, Francisco e Maria, à minha irmã Larissa, ao meu padrinho Evangelista e aos meus amigos.

AGRADECIMENTOS

A Deus, eterna luz do meu caminho e aos meus pais, exemplo de virtude, amor e perseverança em todos os momentos da minha vida.

À Daniele, pela amizade, carinho, companheirismo e paciência durante este período.

Aos meus tios Evangelista, Deo, Maria das Graças e Nivaldo pelo apoio.

Aos amigos Anderson, Cybele, Ilana, João Marcello, Márcia, Marcus Thúlio e Rafael pelo companheirismo.

À Escola Nacional de Saúde Pública, pelo apoio institucional e pela oportunidade de desfrutar da companhia de profissionais dedicados.

À minha orientadora, Inês Mattos, pela confiança, generosidade e determinação ao longo desta jornada.

Aos amigos de turma por todos os momentos de descontração e pela solidariedade nos momentos difíceis.

Aos funcionários da Escola Nacional de Saúde Pública pela cordialidade e boa vontade.

À Coordenação do Programa de Pós Graduação em Saúde Pública e Meio Ambiente pelo apoio e incentivo à pesquisa.

E aos Professores do Programa de Pós Graduação em Saúde Pública e Meio Ambiente da Escola Nacional de Saúde Pública – ENSP/Fundação Oswaldo Cruz pelo valiosíssimo aprendizado.

Resumo

A mortalidade por linfoma não Hodgkin vem diminuindo em vários países, porém, para o Brasil, as estimativas apontam um crescimento em ambos os sexos. O objetivo deste estudo foi analisar a tendência da mortalidade por linfoma não Hodgkin em indivíduos com 20 ou mais anos, nas capitais da região Sudeste, entre 1980 e 2007. Utilizou-se como fonte de dados o Sistema de Informação sobre Mortalidade e o DATASUS. A tendência das taxas de mortalidade por linfoma não Hodgkin por faixas etárias foi analisada por meio de modelos de regressão polinomial. Foi observada tendência linear de incremento em Belo Horizonte e São Paulo para faixa etária de 60 ou mais anos. Ao analisar de forma separada os períodos 1980-1995 e 1996-2007, só se observou tendência de incremento no período inicial. Os resultados sugerem que o incremento observado entre 1980-2007 poderia ser resultante do crescimento das taxas entre 1980-95, já que, no último período, não foram observadas tendências estatisticamente significativas nessas cidades.

A partir da década de 90, o transplante de células-tronco hematopoiéticas (TCTH) passou a ser utilizado de forma mais consistente no tratamento de pacientes com linfoma não-Hodgkin (LNH) e, entre as possíveis explicações para a redução da mortalidade por essa neoplasia, observada nas últimas décadas em diferentes países, encontram-se os avanços no seu tratamento. Realizou-se um estudo descritivo de sobrevida em uma coorte histórica de pacientes com LNH, de 18 ou mais anos de idade, submetidos ao primeiro TCTH em um hospital de referência em oncologia no Rio de Janeiro, entre janeiro de 1997 e maio de 2009. As informações do estudo foram obtidas através da análise dos prontuários médicos, utilizando-se instrumento elaborado especificamente para essa finalidade. Considerou-se como desfechos do estudo a sobrevida global (em meses), estimada desde a data do transplante até o óbito e a sobrevida livre de doença (em meses), estimada desde a data do transplante até a evidência de doença pós-transplante. Os indivíduos foram seguidos por 1 e 5 anos para a determinação dos desfechos. Na análise exploratória da sobrevida foi utilizado o método de Kaplan Meier, sendo a comparação entre os estratos das co-variáveis realizada através do teste de *log-rank*, admitindo-se nível de significância estatística de 5%. A regressão de Cox, através do método *Enter*, foi utilizada para a análise multivariada. Foram avaliados 100 pacientes submetidos a transplante de células-tronco hematopoiéticas no período de estudo. Desses, 61 eram do sexo masculino e 39 do sexo feminino, Ao transplante, o subtipo predominante foi o Difuso de Grandes Células B (82%). A idade ao transplante variou entre 18 e 66 anos, com mediana de 45 anos. A mediana do tempo entre o diagnóstico e o transplante foi de 17 meses. Em relação ao status da doença, 25,3% indivíduos apresentavam resposta completa, 17,2% falha na indução primária e 53,5% estavam em recaída. A maioria dos indivíduos apresentou quimiossensibilidade ao último regime quimioterápico pré-TMO. As probabilidades de sobrevida global em 1 e 5 anos foram 70,5% e 50,8%, respectivamente. As probabilidade de sobrevida livre de evidência de doença em 1 e 5 anos corresponderam, respectivamente, a 67,3% e 54,2%. Comparando nossa coorte com a de outro estudo brasileiro, realizado com 106 pacientes submetidos a transplante, entre 1998 e 2006, observa-se algumas semelhanças, tais como a mediana da idade e a alta prevalência do subtipo DGCB. Entretanto, nossa coorte apresentou menor prevalência de sintomas B, *bulky disease*, infiltração de medula óssea e estadiamento avançado. Em geral, 40-60% dos pacientes tratados com transplante autólogo sobrevivem aos 5 anos pós transplante. Foi possível observar que a sobrevida global e a sobrevida livre de doença em nossa população de estudo apresentaram valores que se aproximam dos encontrados por outros autores.

Palavras-chave: Linfoma Não Hodgkin; Mortalidade; Tendências; Sobrevida global; Sobrevida livre de doença; Transplante de Células-Tronco Hematopoiéticas.

Abstract

Mortality from non-Hodgkin's lymphoma has decreased in many countries although for Brazil estimates indicate a growth in both sexes. The aim of this study was to analyze trends in mortality from non-Hodgkin's lymphoma in individuals with 20 or more years in the capitals of the southeastern region of Brazil between 1980 and 2007. Data were obtained through the National Information System on Mortality and from the Brazilian Institute of Geography and Statistics. Trends of mortality rates for non-Hodgkin's lymphoma by age were analyzed by polynomial regression models. A linear trend of increment of the mortality was observed in Belo Horizonte and Sao Paulo for the age 60 years or older. When analyzed separately in two periods 1980-1995 and 1996-2007, a trend of increase was only observed in the initial period. These results suggest that the increment observed between 1980 and 2007 could be related to increased mortality rates between 1980-95, as there were no statistically significant trends in these cities in the last period.

Since the 90's, hematopoietic stem cell transplantation (HSCT) is being used more consistently in the treatment of patients with non-Hodgkin lymphoma (NHL) and these advances are among the possible explanations for the reduction of mortality from this neoplasia, observed in recent decades in different countries. We conducted a descriptive study of survival in a historical cohort of patients with NHL, 18 or more years old, who underwent a first HSCT in a referral hospital in Rio de Janeiro, between January 1997 and May 2009. Study information was obtained through analysis of medical records, using an instrument developed specifically for this purpose. We considered as the study's outcomes: overall survival (in months), estimated from the date of transplantation until death; and disease-free survival (in months), estimated from the date of transplant until evidence of disease after transplantation. Subjects were followed for 1 and 5 years to determine the outcomes. The Kaplan-Meier method was used in the exploratory analysis of survival and the comparison between strata of covariates was performed using the log-rank test, assuming statistical significance level of 5%. Cox regression, using the Enter method, was used for multivariate analysis. We evaluated 100 patients undergoing HSCT in the study period. Of these, 61 were males and 39 females. The predominant subtype at transplant was Diffuse Large B Cell Lymphoma (82%). The age at transplant ranged from 18 to 66, with a median age of 45. The median time between diagnosis and transplantation was 17 months. In relation to disease status, 25.3% of the subjects had complete response, 17.2% failed to induce primary and 53.5% were in relapse. Most subjects were quimiossensitive to the last chemotherapy regimen pre-BMT. The probabilities of overall survival at 1 and 5 years were 70.5% and 50.8%, respectively. The probability of survival free of evidence of disease at 1 and 5 years were, respectively, 67.3% and 54.2%. Comparing our cohort with that of another Brazilian study, conducted with 106 patients who underwent transplantation between 1998 and 2006, there were some similarities, such as median age and high prevalence of subtype DGCB. However, our cohort showed a lower prevalence of B symptoms, bulky disease, bone marrow infiltration and advanced stage. In general, 40-60% of patients treated with HSCT survive 5 years post transplantation. It was observed that the overall survival and disease-free survival in our study population approached those found by other authors.

Key-words: Non-Hodgkin's Lymphoma; Mortality; Trends; Overall Survival; Disease-free Survival; Hematopoietic Stem Cell Transplantation.

1. Introdução

Os linfomas não Hodgkin (LNH) constituem um grupo de neoplasias malignas decorrentes de mutações somáticas na célula progenitora do tecido linfóide, apresentando diversos subtipos histológicos e variada apresentação clínica ^{1,2}. Doenças genéticas, imunodeficiências e exposição a agentes infecciosos e produtos químicos, como os agrotóxicos, têm sido associados ao seu desenvolvimento ³.

Para o Brasil a taxa de incidência estimada para o sexo masculino foi de 4,1/100000 e de 2,9/100000 para o sexo feminino, sendo a segunda neoplasia hematológica de maior ocorrência em ambos os sexos ⁴.

Em países desenvolvidos, tem sido evidenciado, nos últimos anos, um comportamento divergente da incidência e da mortalidade por LNH, com estabilidade ou redução da velocidade de crescimento da primeira e padrão claro de declínio da segunda. Nos Estados Unidos, vem ocorrendo declínio das taxas de mortalidade por LNH, que passaram de 8,9/100.000, em 1997, para 7,0/100.000, em 2004 ⁵. Na Austrália, essas taxas permaneceram estáveis ao longo da década de 90 e, desde 2000, têm decrescido, em média, 5,1% ao ano ⁶.

Entretanto, no Brasil, ao comparar os anos de 1996 e 2004, verifica-se que ocorreu aumento das taxas de mortalidade de ambos os sexos; entre os homens, essas taxas correspondiam a 2,1/100.000 em 1996 e passaram para 2,4/100.000 em 2004, enquanto nas mulheres, passaram de 1,4 para 1,6/ 100.000 ⁷.

A evolução das condutas para tratamento dos pacientes com LNH, em especial o transplante de células-tronco hematopoéticas, tem sido apontada em diversos estudos como responsável pelo aumento da sobrevida e, em parte, pela redução da mortalidade^{5,6,8}.

Este estudo tem como proposta analisar o comportamento das taxas de mortalidade por linfomas não Hodgkin em indivíduos adultos em cidades selecionadas da região Sudeste do Brasil e analisar a sobrevida de uma coorte de pacientes submetidos a transplante de células-tronco hematopoéticas em um Hospital de referência no Estado do Rio de Janeiro, entre 1997 e 2009.

2. Referencial Teórico

2.1 Mortalidade por linfoma não Hodgkin

Os linfomas não Hodgkin são mais frequentes no sexo masculino e sua incidência aumenta com a idade ⁹.

Em 2002, para os Estados Unidos, Canadá, Austrália, Nova Zelândia e alguns países da Europa Ocidental eram estimadas taxas de incidência de linfomas não Hodgkin que variavam entre 8,6 e 17,1/100.000 em homens e entre 6,2 e 11,7/100.000 em mulheres ¹⁰.

Nas últimas décadas, vem sendo observado aumento da incidência dos LNH em diversos países. Em um estudo que comparou a tendência das taxas de incidência dos linfomas não Hodgkin, entre 1973 e 1997, no leste da Ásia, Europa e Estados Unidos, foi observado um incremento dessas taxas nas três regiões, mas, especialmente, na Europa e Estados Unidos ¹¹.

Nos Estados Unidos as taxas de incidência da doença haviam passado de 11,1 para 20,4 por 100.000, entre 1975 e 2004 ⁵. Na Austrália as taxas de incidência de linfoma não Hodgkin aumentaram de 3 a 4% ao ano nas décadas de 70 e 80 e continuam aumentando ⁶. Entre as possíveis explicações para esse incremento, os autores consideram que a melhora no diagnóstico, as mudanças na classificação dos linfomas e a síndrome da imunodeficiência adquirida sejam responsáveis por uma parcela de 10% deste, atribuindo o restante ao aumento da exposição a diversos fatores de risco ambientais.

Apesar do incremento das taxas de incidência, foi observada diminuição das taxas de mortalidade nos Estados Unidos, que passaram de 8,9/100.000, em 1997, para 7,0/100.000, em 2004 ⁵. Na Austrália, as taxas de mortalidade por linfomas não

Hodgkin mantiveram-se estáveis ao longo da década de 90, porém têm diminuído, em média, 5,1% ao ano, desde 2000 ⁶.

Um estudo sobre a tendência das taxas de mortalidade por LNH nos períodos entre os anos de 1969 e 1998 a partir dos dados da Organização Mundial de Saúde revelou que até o final da década de 70 as taxas de mortalidade eram similares na União Europeia, Estados Unidos e Japão. No período seguinte, houve incremento das taxas de mortalidade e, até o final dos anos 90, observou-se aumento das taxas de mortalidade nessas três regiões, principalmente em idosos ¹².

Outro estudo analisou comparativamente a incidência e a mortalidade por LNH na Europa, Estados Unidos e Japão entre os anos de 1980 e 2004. Nesse estudo observou-se que do final dos anos 90 até o início de 2000 ocorreu decréscimo das taxas de mortalidade para a maior parte da União Europeia, Estados Unidos e Japão ¹³.

Analisando os dados dos Registros de Câncer de Base Populacional, pode-se observar uma variação na magnitude das taxas padronizadas de incidência de ambos os sexos, entre as cidades brasileiras. No sexo masculino, essas variaram de 2,0/100.000 em Belém (1996-1998) a 14,1/100.000 no Distrito Federal (1996-1998) e no sexo feminino, variaram de 1,6/100.000 em Belém (1996-1998) a 8,6/100.000 em São Paulo (1997-1998) ¹⁴.

Com base nos dados de mortalidade disponibilizados pela Organização Mundial de Saúde, para os anos de 1996 e 2004, pode-se observar que enquanto as taxas de mortalidade diminuíram em vários países, no Brasil ocorreu um aumento destas (de 2,1 em 1996, para 2,4 por 100.000 em 2004 para homens e de 1,4 para 1,6 por 100.000, no mesmo período para mulheres) ⁷.

2.2. O Impacto do Transplante na Sobrevida de pacientes com Linfoma Não Hodgkin

O transplante de medula óssea, de células-tronco periféricas ou do sangue de cordão umbilical é utilizado no tratamento dos LNH e pode ser do tipo autólogo (fonte de células do próprio paciente), alogênico (fonte de células de doador compatível) ou singênico (fonte de células proveniente de irmão gêmeo idêntico).

Entre as possíveis explicações para a redução da mortalidade por LNH, são mencionados os avanços no tratamento, como o transplante de medula óssea, a utilização de anticorpos monoclonais e novos protocolos de quimioterapia, levando ao aumento na sobrevida ⁵.

A estabilização das taxas de mortalidade na Austrália entre os anos 1995 e 2000, assim como o aumento da sobrevida, provavelmente se devem à introdução do transplante autólogo de células-tronco no tratamento desses linfomas, em meados da década de 90, enquanto o decréscimo nas taxas de mortalidade, observado a partir do ano 2000, teria como uma explicação plausível, a introdução da terapia por anticorpo monoclonal ⁶.

O primeiro anticorpo monoclonal para o tratamento de LNH foi aprovado em 1997 ¹⁵. A quimioterapia em altas doses também vem sendo utilizada como parte da terapia no tratamento de pacientes com linfomas não Hodgkin ¹⁶.

Em um estudo realizado nos Estados Unidos, com 86.955 pacientes de 15 ou mais anos de idade com primeiro diagnóstico de linfoma não Hodgkin, foi observado aumento nas sobrevidas de 5 e 10 anos, que passaram de 50,4% para 68,8% e de 39,4% para 56,3%, respectivamente, entre os períodos de 1990-1992 e 2002-2004. Segundo os autores, o incremento na sobrevida poderia ser explicado pela introdução da terapia com anticorpo monoclonal, pelo progresso no tratamento dos indivíduos positivos para o

vírus da imunodeficiência adquirida e por outros avanços como o uso de transplante de células-tronco ⁵.

Diversos estudos randomizados têm mostrado os benefícios do transplante autólogo de células-tronco (TACT) nos casos de recidiva de linfomas não Hodgkin, assim como no subgrupo de pacientes com mau prognóstico ⁸.

2.2.1 Fatores associados à sobrevida e outros desfechos em pacientes com LNH submetidos a transplante de células-tronco hematopoéticas.

Em um estudo prospectivo randomizado, realizado entre 1987 e 1994, com 215 pacientes com recaída de LNH, compararam a quimioterapia convencional com a quimioterapia em altas doses seguida de transplante autólogo de medula óssea. O tempo de seguimento médio foi de 63 meses. A sobrevida livre de doença (SLD) em cinco anos foi de 46% nos pacientes submetidos a transplante e de 12% nos que não foram submetidos a transplante ($p= 0, 001$). A sobrevida global (SG) foi de 53% nos transplantados e de 32% nos não transplantados ($p= 0, 038$) ¹⁷.

Outro estudo foi realizado com o mesmo grupo de pacientes do estudo anterior com o objetivo de investigar o valor preditivo do Índice de Prognóstico Internacional (IPI). Os pacientes que não responderam ao tratamento de resgate tiveram um pior prognóstico e uma sobrevida de 10% em 5 anos. Os resultados sugerem que os benefícios na sobrevida dos pacientes tratados com quimioterapia em altas doses e transplante autólogo foram superiores no grupo de alto risco em relação ao grupo de baixo risco ¹⁸.

Um estudo retrospectivo foi realizado entre 1990 e 1997 com 121 pacientes com LNH submetidos a altas doses de quimioterapia e auto-enxerto de células progenitoras do sangue periférico (CPSP) para investigar o sobrepeso como fator prognóstico em

eventos de longo prazo. A sobrevida global e a sobrevida livre de doença em 5 anos foram estimadas para o conjunto de pacientes e, de forma separada para o grupo com sobrepeso (IMC \geq 28) e o grupo sem sobrepeso. A sobrevida global foi de 58% e a sobrevida livre de doença correspondeu a 49%. O risco de morrer no grupo com sobrepeso foi de 2,9 (IC 95%: 1,3-6,2) comparando com o grupo sem sobrepeso ¹⁹.

Outro estudo retrospectivo avaliou 429 pacientes submetidos a transplante de medula óssea entre 1986 e 1997 e comparou o grupo submetido a transplante autólogo com o grupo de transplante alogênico, em relação à sobrevida global de 3 anos, à recaída e à mortalidade relacionada ao tratamento. A sobrevida global do grupo submetido ao alotransplante foi de 71% e correspondeu a 62% no grupo do autólogo (p= 0,5330). A recaída foi menor no grupo de alotransplante: 6% vs 41% do autólogo (p= 0,001). Os pacientes do grupo de transplante autólogo foram randomizados e pareados em uma razão de 1: 2 com os pacientes de transplante alogênico, para estimar o risco relativo de recaída relacionada ao tipo de transplante. O risco relativo de recaída após alotransplante foi de 0,19 (IC 95%: 0,04-0,83), em comparação com o grupo de transplante autólogo ²⁰.

Um estudo realizado entre 1992 e 1998 com 382 pacientes com LNH submetidos a regime de condicionamento com bussulfan, etoposide e ciclofosfamida, seguido de transplante autólogo de células progenitoras do sangue periférico, avaliou a toxicidade e efeitos adversos ao tratamento. A mucosite foi o efeito adverso mais frequente e a toxicidade hepática o mais grave. A sobrevida livre de doença em 3 anos para todo o grupo foi de 46,9% (IC 95%: 40,5-53,3%). O nível elevado de desidrogenase láctica (RR= 1,89; p<0,001), a resistência à quimioterapia (RR= 1,89; p<0,005) e tipos histológicos intermediário e alto grau (RR= 2,22; p<0,001) foram os

fatores prognósticos que apresentaram significância estatística para a sobrevida livre de doença ²¹.

Outros pesquisadores, em um estudo realizado entre 1986 e 1998 com 99 pacientes com recaída ou doença refratária de LNH de grau intermediário submetidos a transplante autólogo, encontraram uma sobrevida global em 5 anos de 34% e sobrevida livre de doença de 26%. Entre os pacientes que responderam à primeira terapia, à terapia de resgate, ou a ambas, a SG foi de 42% e para aqueles que não responderam à primeira terapia, a SG foi de 14% ($p < 0,025$). Na análise multivariada, a resposta à terapia mostrou associação com a sobrevida ($p < 0,005$) e foi observada melhor resposta no grupo de pacientes que responderam à terapia de resgate. A mortalidade relacionada ao tratamento foi de 9% ²².

Outra investigação retrospectiva avaliou 35 pacientes com linfoma folicular com histórico de transformação histológica para doença de alto grau que haviam sido submetidos a altas doses de quimioterapia e autotransplante entre 1987 e 1998. A SG de 5 anos foi de 37% e a SLD de 36%. A mediana de seguimento foi de 56 meses e a mortalidade relacionada ao tratamento de 20%. Todos os pacientes com mais de 60 anos morreram por causas relacionadas ao tratamento. Na análise multivariada, entre os diversos fatores prognósticos avaliados, somente a idade avançada ($p = 0,002$) foi um fator preditor da sobrevida. Os autores concluíram que, diante da elevada mortalidade relacionada ao tratamento observada no estudo, deve-se ter cautela no uso de tratamentos mais agressivos em pacientes com mais de 60 anos ²³.

Um outro estudo avaliou retrospectivamente 32 pacientes com LNH refratário ou em recaída (grau intermediário ou alto grau), submetidos a transplante alogênico entre 1986 e 1998. Em cinco anos, a SG foi de 16%, com mediana de 4 meses e a SLD foi de 11%, com mediana de 3 meses. Os três fatores que contribuíram para a baixa

sobrevida foram: doença do enxerto *versus* hospedeiro (DECH) (morte direta ou indiretamente relacionada às complicações da DECH), toxicidade (doença veno-oclusiva, sepse, toxicidade pulmonar e hemorragia intracraniana) e alta resistência da doença ²⁴.

Um estudo retrospectivo foi realizado nos Estados Unidos com 58 pacientes com recaída ou progressão de LNH, após transplante autólogo ou alogênico entre 1988 e 1997. Do total de transplantados, 79% receberam auto-transplante e 21% alo-transplante. A sobrevida global em 5 anos foi de 22% (autólogo 25% e alogênico 18%, $p= 0,38$) com uma mediana de 10 meses (sendo 10,2 meses para autólogo e 7 meses para alogênico, $p= 0,38$). Variáveis como idade, sexo, estágio da doença, nível de desidrogenase láctica, doença extra-nodal e status da doença no transplante foram analisadas, porém apenas o tempo entre o transplante e a recaída ($p= 0,0001$) e a resposta à terapia de resgate ($p= 0,02$) se mostraram fatores preditores estatisticamente significativos da sobrevida ²⁵.

A análise dos dados do ano 2000 do registro do *European Group for Blood and Marrow Transplantation* revelou que a sobrevida global era semelhante à sobrevida livre de progressão de doença nos pacientes com LNH indolente e quimiosensível, submetidos a transplante autólogo de células-tronco na primeira remissão ($n=180$) ou após recorrência quimiosensível ($n=248$). Nos pacientes com doença quimio-resistente ($n=39$) tanto a sobrevida global quanto a sobrevida livre de progressão da doença foram baixas, tendo o transplante autólogo se mostrado pouco benéfico ²⁶.

Outro estudo americano avaliou 28 pacientes com LNH de alto risco (21 com LNH de intermediário/alto grau e 7 de baixo grau), submetidos a transplante alogênico com células-tronco do sangue periférico (CTSP), entre 1997 e 2000, considerados incuráveis com o tratamento padrão corrente ou que tiveram recaída após transplante

autólogo. Do total de pacientes, dezessete foram submetidos a regime de condicionamento mieloablativo e onze a um regime de condicionamento modificado de menor intensidade, proposto como parte de uma estratégia para reduzir a toxicidade relacionada ao tratamento. Os pacientes foram submetidos à profilaxia para a doença do enxerto contra o hospedeiro (DECH). Nos 24 pacientes avaliados para a DECH crônica, 21 apresentaram a doença. A mediana de seguimento foi de 38 meses, a SG foi de 57% e a SLD de 58%. A SLD segundo o *status* da doença no pré-transplante foi de 82% nos pacientes com remissão completa/ remissão parcial e de 41% nos pacientes com doença refratária ($p=0,026$). A SLD após o segundo transplante foi de 55%²⁷.

Outra investigação retrospectiva foi realizada com 134 pacientes com LNH agressivos submetidos a quimioterapia em altas doses e transplante autólogo entre 1982 e 1999. A SG de 10 anos foi de 50% e a SLD de 66%. A mediana do tempo do diagnóstico até o transplante foi de 12 meses (6-28). Ao tempo da quimioterapia em altas doses, 19% dos pacientes tinham doença refratária primária, 19% estavam em 1ª remissão completa e 7,5% em 2ª remissão completa. O nível elevado de desidrogenase láctica, *bulky disease* e *status* da doença pré-quimioterapia (sensível vs refratária) foram os fatores estatisticamente significativos que influenciaram a sobrevida global e livre de doença na análise univariada. Na análise multivariada, apenas o status da doença pré-quimioterapia foi significativo para a SG ($p=0,0002$) e SLD ($p=0,001$). A mortalidade relacionada ao tratamento foi de 3,5%²⁸.

Outros autores avaliaram a sobrevida em 29 pacientes com linfoma folicular avançado submetidos a transplante alogênico de medula óssea entre 1985 e 2001. A SG de 5 anos foi de 58% (IC 95% 37-73%) e a SLD de 53% (IC 95% 32-70%). A mediana da idade foi de 40 anos (20-53) e a mediana do tempo do diagnóstico ao transplante foi de 25 meses (8-154). A mediana de seguimento foi de cinco anos (2-11)²⁹.

Outro estudo analisou a sobrevida e fatores prognósticos de 115 pacientes com progressão de doença após transplante autólogo de células-tronco entre 1991-2000 (período do transplante). Dos 96 pacientes que receberam terapia de resgate, 54 pacientes (56%) responderam (remissão completa ou parcial) ao tratamento. As melhores respostas foram dos pacientes com tumores de células do manto, folicular e de células T. As piores respostas foram observadas nos pacientes com linfoma difuso de grandes células B. A mediana de sobrevida para todos os pacientes foi de oito meses. A SG em 4 anos foi de 21%. Os pacientes que tiveram progressão da doença após sete meses do transplante tiveram melhor prognóstico do que os pacientes com progressão precoce. Na análise multivariada os fatores preditores da resposta ao tratamento foram tratamento com *rituximab* (OR 7,32, $p=0,036$), outros tipos histológicos que não o difuso de grandes células B (OR 2,23, $p=0,001$) e IPI ≤ 2 (OR 14,17, $p<0,001$). Os fatores preditores da sobrevida foram níveis normais de DHL (OR 2,25, $p=0,002$), resposta à terapia (OR 16,08, $p<0,001$) e o tempo em meses desde a quimioterapia em altas doses até a progressão da doença (OR 1,73, $p=0,022$)³⁰.

Um estudo retrospectivo foi realizado com 44 pacientes com LNH agressivo refratário ou em recaída submetidos a transplante alogênico de células-tronco hematopoéticas entre 1987 e 2003. A mediana da idade no transplante foi de 40 anos (15-56), 57% eram do sexo masculino, 80% dos pacientes tinham estadiamento III e IV (*Ann Arbor stage*) ao diagnóstico e 32% tinham envolvimento de medula óssea. A SG em cinco anos foi de 48% (IC 95% 32-63%) e a SLD 43% (IC 95% 27-58%). A incidência cumulativa da recaída em 5 anos foi de 32% (IC 95% 18-47%) e a da mortalidade relacionada ao tratamento em 1 ano foi de 25% (IC 95% 13-39%). A incidência cumulativa da doença do enxerto *versus* hospedeiro aguda em 1 ano foi de 14% (IC 95% 5-26%) e da crônica 48% (IC 95% 32-62%). Na análise multivariada, a

doença do enxerto *versus* hospedeiro aguda esteve associada a um pior desfecho (SG, SLD e mortalidade relacionada ao tratamento). Os pacientes com tempo de recaída menor que 1 ano após tratamento inicial de linfoma agressivo tiveram risco aumentado de recaída após o transplante (52%) em comparação com os pacientes com tempo de recaída após um ano (7%) ($p=0,02$)³¹.

Outro estudo foi realizado com 22 pacientes com LNH refratário ou em recaída submetidos a quimioterapia em altas doses seguida de transplante autólogo de células-tronco do sangue periférico. A mediana da idade foi de 42 anos (18-60), 73% eram do sexo masculino, 50% apresentavam estadiamento III e IV. A SG foi de 69,4% e a sobrevida livre de progressão foi de 70,3% em 4 anos. A SG foi de 69,4% e a sobrevida livre de progressão foi de 70,3% em 4 anos. A mediana de seguimento foi de 32 meses (3-61)³².

Outros autores estudaram retrospectivamente 252 pacientes com LNH, com 15 ou mais anos de idade, submetidos a transplante autólogo de células-tronco, entre 1992 e 2002, com base no Registro de Transplante de Medula Óssea da Turquia. A SG de 10 anos para todos os casos foi de 45%. A mediana da idade foi de 36 anos (15-65), o subtipo mais frequente foi o difuso de grandes células B (47%)³³.

Outro estudo avaliou o efeito do *status* da remissão e do regime quimioterápico de indução no desfecho do transplante autólogo em 56 pacientes com linfoma de células do manto submetidos a transplante entre 1996 e 2006. A mediana da sobrevida livre de doença foi de 4 anos. A SG de 3 anos foi de 72% e a SLD de 52%. Os pacientes submetidos ao transplante em primeira remissão completa/parcial tiveram, em 3 anos, SG de 93% vs. 46% dos que foram transplantados com recaída/ doença refratária e SLD de 63% vs. 35%. O risco de morte nos pacientes com recaída/doença refratária foi de

6,09 em comparação com pacientes em primeira remissão completa/parcial ($p=0,006$)

34 .

Autores brasileiros avaliaram a quimioterapia em altas doses como terapia de resgate para linfomas malignos em 106 pacientes com LNH entre 1998 e 2006, sendo que desses, apenas 80 foram submetidos ao transplante. Esse foi o único estudo brasileiro encontrado na revisão da literatura que avaliou a sobrevida em pacientes com linfomas não Hodgkin, submetidos a transplante. A sobrevida global dos pacientes foi de 45% em oito anos. A mediana da idade foi de 45 anos (8-65), o subtipo histológico mais comum foi o linfoma difuso de grandes células B (78%) e, ao diagnóstico, 83% tinham estadiamento III-IV, 63% tinham sintomas *B* e 32% tinham comprometimento da medula óssea, 62% apresentavam *bulky disease* e 42% eram de alto ou intermediário-alto risco. A SG foi de 41% com uma mediana de 30 meses (0,2-124), a sobrevida livre de doença foi de 49% com mediana de 36 meses (1,5-118) e a sobrevida livre de progressão de doença foi de 31% com uma mediana de 16 meses (0,2-124). Na análise multivariada os fatores importantes para a sobrevida global foram: presença de sintomas *B*, desidrogenase láctica elevada e progressão de doença ou recaída antes da utilização de altas doses de ciclofosfamida. Desses, foram relevantes para a sobrevida livre de progressão da doença somente a presença de sintomas *B* e progressão de doença ou recaída antes do uso de altas doses de ciclofosfamida ³⁵.

Em um estudo realizado na Alemanha com 241 pacientes submetidos à quimioterapia de altas doses seguido de transplante autólogo de células-tronco entre 1990 a 2002 avaliou-se as características de recaída para linfoma folicular, após o transplante. A SG em 10 anos foi de 75% e a SLD foi de 45%. Foram observadas 103 recaídas. A média da sobrevida após a recaída foi de 8,2 anos e a média de recaída após o transplante foi de 20 meses (2-128). A probabilidade de recaída em 10 anos foi de

47%. O prognóstico foi pior nos pacientes que tiveram a recaída no primeiro ano após o transplante ³⁶.

A revisão da literatura evidencia que ocorreram modificações importantes na abordagem terapêutica dos pacientes com LNH ao longo dos últimos anos, as quais, possivelmente, foram responsáveis pela redução das taxas de mortalidade, que vem sendo observada nos países desenvolvidos.

3. Justificativa

No Brasil, as taxas de incidência de LNH aumentaram em ambos os sexos, seguindo a tendência observada em diferentes países desenvolvidos. Entretanto, as taxas de mortalidade não parecem ter acompanhado a tendência de declínio observada nesses países e estimativas apontam o seu incremento, em ambos os sexos, entre 1996 e 2004.

No conjunto das localizações de câncer que afetam a população brasileira, o LNH se destaca por ser a neoplasia hematológica de maior ocorrência no sexo masculino e a segunda no sexo feminino, correspondendo à segunda causa de morte por esse grupo de neoplasias em ambos os sexos. Há, portanto necessidade de examinar, de forma mais aprofundada, o seu comportamento epidemiológico no país.

O transplante de células-tronco hematopoéticas representou um grande avanço no tratamento dos LNH, proporcionando um aumento significativo da sobrevida, mesmo nos casos de mau prognóstico, e a conseqüente redução das taxas de mortalidade foi demonstrada em países como Estados Unidos e Austrália.

Uma busca nas bases de dados *MEDLINE*, *LILACS* e *SciELO* identificou poucos estudos de sobrevida realizados no Brasil em pacientes com LNH submetidos a transplante de células-tronco hematopoéticas.

A proposta deste estudo é analisar a tendência das taxas de mortalidade por essa neoplasia na população residente nas capitais da região Sudeste do país e estudar as características clínicas e epidemiológicas e a sobrevida dos pacientes submetidos a transplante no CEMO. Essa avaliação possibilitará verificar, em nosso meio, a distribuição das características mais relevantes e sua importância para os desfechos analisados na literatura sobre o tema.

4. Objetivos

Objetivo geral

Analisar a tendência da mortalidade por linfoma não Hodgkin na população de 20 ou mais anos de idade nas capitais da região Sudeste do Brasil e estimar a sobrevida de pacientes submetidos a TCTH no CEMO.

Objetivos específicos

- Analisar a tendência das taxas de mortalidade por linfoma não Hodgkin de indivíduos de 20 ou mais anos de idade residentes em Belo Horizonte, Rio de Janeiro, São Paulo e Vitória no período de 1980 a 2007;
- Descrever o perfil clínico-epidemiológico dos pacientes com linfoma não Hodgkin submetidos a TCTH no CEMO entre janeiro de 1997 e abril de 2009;
- Estimar a sobrevida global e sobrevida livre de doença dos pacientes transplantados, com base na data do TCTH;
- Analisar fatores associados à sobrevida nesse grupo de pacientes.

5. Metodologia

Esta dissertação está estruturada sob a forma de dois artigos que abordam, respectivamente, a tendência da mortalidade por linfoma não Hodgkin nas capitais da região sudeste do Brasil e a sobrevida de pacientes submetidos a transplante em hospital de referência de câncer no Rio de Janeiro.

A descrição completa da metodologia e das análises estatísticas realizadas se encontra em cada um dos artigos.

Este projeto de pesquisa e o termo de consentimento livre e esclarecido, necessário para a coleta de dados relativa à segunda parte do trabalho, foram aprovados pelo Comitê de Ética e Pesquisa do Instituto Nacional de Câncer com o número 114/09 em outubro de 2009 e pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Escola Nacional de Saúde Pública/FIOCRUZ com o número 33/10 em maio de 2010.

Artigo 1*

Tendência das taxas de mortalidade por linfoma Não Hodgkin na região sudeste do Brasil, 1980-2007

Trends of mortality rates from Non-Hodgkin's Lymphoma in the southeastern region of Brazil, 1980 and 2007

Título corrido: Mortalidade por Linfoma Não Hodgkin na região sudeste

Autores

Laércio Lima Luz

Mestrando em Saúde Pública e Meio Ambiente da Escola Nacional de Saúde Pública Sérgio Arouca-ENSP/ FIOCRUZ.

Inês Echenique Mattos

Departamento de Epidemiologia da Escola Nacional de Saúde Pública Sérgio Arouca-ENSP/ FIOCRUZ.

Resumo

A mortalidade por linfoma não Hodgkin vem diminuindo em vários países, porém, para o Brasil, as estimativas apontam um crescimento em ambos os sexos. O objetivo deste estudo foi analisar a tendência da mortalidade por linfoma não Hodgkin em indivíduos com 20 ou mais anos, nas capitais da região Sudeste, entre 1980 e 2007. Utilizou-se como fonte de dados o Sistema de Informação sobre Mortalidade e o DATASUS. A tendência das taxas de mortalidade por linfoma não Hodgkin por faixas etárias foi analisada por meio de modelos de regressão polinomial. Foi observada tendência linear de incremento em Belo Horizonte e São Paulo para faixa etária de 60 ou mais anos. Ao analisar de forma separada os períodos 1980-1995 e 1996-2007, só se observou tendência de incremento no período inicial. Os resultados sugerem que o incremento observado entre 1980-2007 poderia ser resultante do crescimento das taxas entre 1980-95, já que, no último período, não foram observadas tendências estatisticamente significativas nessas cidades.

Palavras-chave: Linfoma Não Hodgkin; Mortalidade; Tendências.

Abstract

Mortality from non-Hodgkin's lymphoma has decreased in many countries although for Brazil estimates indicate a growth in both sexes. The aim of this study was to analyze trends in mortality from non-Hodgkin's lymphoma in individuals with 20 or more years in the capitals of the southeastern region of Brazil between 1980 and 2007. Data were obtained through the National Information System on Mortality and from the Brazilian Institute of Geography and Statistics. Trends of mortality rates for non-Hodgkin's lymphoma by age were analyzed by polynomial regression models. A linear trend of increment of the mortality was observed in Belo Horizonte and Sao Paulo for the age 60 years or older. When analyzed separately in two periods 1980-1995 and 1996-2007, a trend of increase was only observed in the initial period. These results suggest that the increment observed between 1980 and 2007 could be related to increased mortality rates between 1980-95, as there were no statistically significant trends in these cities in the last period.

Key-words: Non-Hodgkin's Lymphoma; Mortality; Trends.

Introdução

As taxas de incidência e mortalidade por linfoma não Hodgkin (LNH) aumentaram de forma constante entre a década de 70 e o final dos anos 90, na Europa e nos Estados Unidos, fazendo com que essa neoplasia assumisse importância crescente na carga total de câncer da população ¹.

Em países europeus, no período 1985-1992, foram evidenciadas tendências de incremento das taxas de incidência de LNH, com crescimento em torno de 4,2% ao ano e manutenção praticamente constante dessa elevação ^{1,2}. Da mesma forma, nas últimas décadas do século passado, as taxas padronizadas de mortalidade por LNH atingiram os valores mais altos em ambos os sexos, tanto na União Européia como nos Estados Unidos ³.

Em anos mais recentes, porém, tem sido observada tendência de estabilização ou de diminuição das taxas de incidência de LNH, particularmente nos países do norte europeu, Estados Unidos, Canadá, Austrália e Nova Zelândia, embora ainda se mantenha um incremento em torno de 1 a 2% ao ano ^{1,3,4}. Similarmente, no início do século XXI, a mortalidade começou a declinar em vários países da Europa Ocidental ³. Nos Estados Unidos, as taxas de mortalidade por LNH passaram de 8,9/100.000, em 1997, para 7,0/100.000, em 2004 ⁵. Na Austrália, desde o ano 2000, essas taxas têm decrescido, em média, 5,1% ao ano ⁴.

Verifica-se, portanto, nos últimos anos um comportamento divergente da incidência e da mortalidade por LNH nos países desenvolvidos, com estabilidade ou redução da velocidade de crescimento da primeira e padrão claro de declínio da segunda. Entretanto, estimativas para o Brasil apontam um aumento da mortalidade por LNH, de 1996 para 2004, em ambos os sexos ⁶.

Segundo dados do Globocan ⁷, o LNH era a neoplasia hematológica de maior ocorrência no sexo masculino e a segunda no sexo feminino no Brasil, sendo a segunda causa de morte por neoplasias hematológicas em ambos os sexos. Esses dados apontam a importância do LNH no conjunto das localizações de câncer que afetam a população brasileira e a necessidade de examinar, de forma mais aprofundada, o seu comportamento epidemiológico no país.

Dessa forma, o objetivo deste estudo foi analisar o comportamento das taxas de mortalidade por linfomas não Hodgkin no período 1980-2007, em indivíduos com 20 ou mais anos de idade, nas capitais da região Sudeste do Brasil.

Material e Métodos

Trata-se de um estudo descritivo da tendência da mortalidade por linfoma não Hodgkin em indivíduos com 20 ou mais anos de idade, residentes nas capitais da região sudeste do Brasil no período de 1980 a 2007. Na região sudeste a cobertura do Sistema de Informações Sobre Mortalidade tem sido considerada razoavelmente boa.

Para essa finalidade, foram selecionados no Sistema de Informação sobre Mortalidade (SIM) ⁸ todos os óbitos de residentes de Belo Horizonte, Rio de Janeiro, São Paulo e Vitória, cuja causa básica era linfoma não Hodgkin, codificado como 200 e 202 pela CID 9 e como C82-C85, pela CID 10. A população residente de cada capital no período estudado foi obtida por meio do Censo Demográfico e das estimativas populacionais estabelecidas pelo Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE) disponíveis no DATASUS ⁹.

Foi efetuada uma análise descritiva da mortalidade por LNH, segundo as faixas etárias 20 a 39 anos; 40 a 59 anos e 60 ou mais anos, por meio das taxas quadrienais de mortalidade e do percentual de variação entre os quadriênios, utilizando a fórmula:

$[(\text{taxa do quadriênio final} - \text{taxa do quadriênio inicial}) / \text{taxa do quadriênio inicial}] \times 100$.

A análise de tendência foi realizada com as taxas anuais e quadrienais de mortalidade por LNH, para cada faixa etária e capital no período de estudo. Foram utilizados modelos de regressão polinomiais, sendo a variável dependente (Y) a taxa de mortalidade de cada faixa etária e a variável independente (X) o ano do período de estudo. Para evitar colinearidade, a variável tempo foi centralizada através do ponto médio da série histórica.

Realizou-se análise da tendência para todo o período de estudo (1980-2007). Posteriormente, a série histórica foi dividida em dois períodos (1980-1995 e 1996-2007), com o objetivo de avaliar possíveis modificações no comportamento das taxas de mortalidade ocorridas em anos mais recentes.

Foram considerados como estatisticamente significativos os modelos que apresentaram $p \leq 0,05$. A escolha do melhor modelo baseou-se no nível de significância estatística, na análise dos resíduos e no valor do R^2 .

A análise dos dados foi realizada no software SPSS for Windows versão 17.0.

Resultados

Na Tabela 1, se encontram as taxas de mortalidade por quadriênios, segundo faixa etária, em cada capital da região Sudeste. Em todas as capitais a faixa etária de 20 a 39 anos apresentou as taxas de menor magnitude, sendo os maiores valores observados para indivíduos de 60 ou mais anos. Enquanto as taxas de mortalidade apresentaram pequena variação nas faixas etárias 20-39 e 40-59 anos, entre os idosos ocorreram maiores flutuações ao longo do período.

Observando o percentual de variação das taxas de mortalidade para a faixa etária mais jovem, verificou-se redução de 42% entre o primeiro e o último quadriênio, em Belo Horizonte e no Rio de Janeiro, enquanto em São Paulo, ocorreu um aumento de 7,4%. Entretanto, esse aumento concentrou-se entre os quadriênios 1980-83 e 1996-99, já que entre 1996-99 e 2004-07 houve redução de 17,9%.

Na faixa etária de 40-59 anos, foi observada variação negativa das taxas de mortalidade no Rio de Janeiro, sendo que em São Paulo, essa variação foi negativa somente entre o quinto e o sétimo quadriênio.

A modificação nas taxas de mortalidade foi mais evidente para a faixa etária de 60 ou mais anos em Belo Horizonte e São Paulo, com variação percentual positiva acentuada, principalmente entre o primeiro e quinto quadriênios. O Rio de Janeiro mostrou um comportamento diferenciado para os indivíduos idosos, pois houve discreta variação percentual positiva das taxas de mortalidade entre o primeiro e o último quadriênio e variação negativa entre 1996-99 e 2004-07. Em Vitória, a oscilação na magnitude das taxas dificultou a análise do comportamento da mortalidade.

Nas figuras 1, 2 e 3, encontram-se as distribuições das taxas anuais de mortalidade por LNH e os modelos que apresentaram significância estatística na análise de tendência.

Para a faixa etária de 20 a 39 anos observou-se tendência de decréscimo não constante das taxas de mortalidade no Rio de Janeiro, no período 1980-2007 (Figura 1). Para o grupo de 40 a 59 anos, foi encontrado modelo estatisticamente significativo apenas para São Paulo, com tendência de incremento não constante das taxas de mortalidade entre 1980-2007 (Figura 2).

Para a faixa etária de 60 ou mais anos observou-se tendência de incremento linear das taxas de mortalidade em Belo Horizonte e São Paulo no período 1980-2007. No Rio

de Janeiro, a análise da série histórica revelou tendência de incremento em parte do período com estabilidade ao final (Figura 3).

Para a cidade de Vitória, não foi encontrado nenhum modelo estatisticamente significativo, com base nas taxas anuais. Entretanto, ao analisar as taxas dos quadriênios observou-se tendência de crescimento não constante para a faixa etária de 60 ou mais anos ($y = 20,730 + 2,433x - 0,343x^2 - 2,033x^3$; $R^2=0,96$).

Na Tabela 2 observa-se o resumo das tendências estatisticamente significativas para cada capital e faixa etária estudadas.

Ao dividir a série histórica, verificou-se, no Rio de Janeiro, tendência estatisticamente significativa decrescente e constante, somente no período 1980-1995. Para Belo Horizonte, observou-se tendência estatisticamente significativa apenas para o período 1996-2007, decrescente na maior parte do período, tendendo à estabilidade no final.

Entre 1980-1995 a tendência das taxas de mortalidade em São Paulo e Belo Horizonte foi crescente e constante, enquanto nenhum modelo estatisticamente significativo foi encontrado no período 1996-2007.

Discussão

O linfoma não Hodgkin é uma das poucas neoplasias cujas taxas de incidência em ambos os sexos vem crescendo, na Europa e nos Estados Unidos, desde a década de 70, embora com redução da intensidade nos últimos anos ². Já a mortalidade por esse câncer, na maioria dos países europeus, aumentou até a metade da década de 90, começando a declinar entre 2000 e 2004 ³. Corroborando esses achados, em um estudo¹⁰ realizado no período 1985-2002 na Catalúnia, Espanha, observou-se incremento das taxas de mortalidade por LNH até a década de 90 e estabilização no período

seguinte. Os autores atribuíram essa estabilização à melhora da sobrevida no período 1995-99.

Entre as possíveis explicações para as divergências entre o comportamento da incidência e da mortalidade por LNH nesses países, se encontram os avanços no tratamento, como a utilização de anticorpos monoclonais, o transplante de medula óssea e novos protocolos de quimioterapia, levando ao aumento na sobrevida⁵. A síndrome da imunodeficiência humana também está relacionada à maior ocorrência de LNH e a melhora da sobrevida dos indivíduos infectados, em anos mais recentes, possivelmente contribuiu para a modificação do padrão de mortalidade¹¹. Variações na incidência dos diferentes subtipos de LNH têm sido detectadas ao longo do tempo e poderiam explicar parte das diferenças ocorridas¹. Entretanto, embora os subtipos de linfoma apresentem distribuição diferenciada entre as faixas etárias, seu padrão de mortalidade por idade se manteve similar, apontando um papel limitado dessa variação nas tendências mais recentes³.

A faixa etária de 60 ou mais anos foi a que apresentou taxas de maior magnitude nos quadriênios analisados. Estes achados são concordantes com os de outros estudos^{2,11} e a maior incidência de LNH em indivíduos mais velhos poderia ser a principal responsável pelo padrão de mortalidade observado. Em uma revisão sistemática da literatura sobre tendência, distribuição geográfica e etiologia dos LNH, destacou-se o aumento da incidência dessa neoplasia em indivíduos idosos e chamou-se a atenção para o fato de que em pacientes dessa faixa etária costuma ocorrer subutilização de protocolos de tratamento mais agressivos¹.

Em estudo que analisou a mortalidade por LNH nos períodos 1965-69 e 1995-98, na Europa, Estados Unidos e Japão, foi apontado incremento nas três áreas geográficas². Entretanto, os autores destacam que esse foi proporcionalmente menor e,

algumas vezes inconsistente nas idades mais jovens, em comparação com os indivíduos idosos.

A mortalidade por LNH dos indivíduos de 20 a 59 anos nas capitais da região Sudeste acompanhou, até certo ponto, os padrões internacionais que vinham sendo observados desde a última década do século passado ^{1,2}.

Tendências de declínio das taxas de mortalidade foram verificadas para as faixas etárias de 20 a 39 anos, no Rio de Janeiro e em Belo Horizonte. Esses resultados contrastam com aqueles obtidos em um estudo realizado nos Estados Unidos ¹¹ que observou incremento dessas taxas nas faixas etárias de 20-29 e 30-39 anos, em três quadriênios no período 1979-1996. Cabe destacar, porém, que esse estudo analisou dados de mortalidade referentes, basicamente, à década de 80 e à primeira metade da década de 90, enquanto no presente estudo as informações de mortalidade incluem também o período 2000 a 2007, sendo, portanto, mais recentes, o que pode justificar o comportamento diferenciado.

No grupo de idade intermediária (40-59 anos), foi constatada tendência de crescimento não constante das taxas de mortalidade em residentes de São Paulo. O incremento das taxas de mortalidade nessa faixa etária foi observado em estudo realizado nos Estados Unidos¹¹. Na União Européia, Estados Unidos e Japão, foi verificada tendência de crescimento das taxas de mortalidade para a faixa etária 45-64 anos, entre os períodos 1965-69 e 1995-98 ². Em outro estudo ³ foi encontrado crescimento constante das taxas de mortalidade do grupo etário de 35 as 64 anos nas populações desses países até o final da década de 90, quando começaram a declinar.

Observou-se tendência linear de incremento da mortalidade por LNH dos indivíduos idosos em Belo Horizonte e São Paulo. Em Vitória, a utilização de taxas quadrienais nos modelos de regressão possibilitou identificar também tendência de

incremento não constante das taxas de mortalidade desse grupo populacional. Entretanto, a análise da tendência dessas taxas em dois períodos distintos, mostrou incremento em São Paulo e Belo Horizonte somente entre 1980-95. Para o período 1996-2007 não foi possível identificar tendências estatisticamente significativas, sugerindo que possam estar ocorrendo alterações do padrão de mortalidade desse grupo etário. É possível, assim, que a tendência de crescimento observada para todo o período de estudo possa ser atribuída, em grande parte, ao incremento ocorrido até 1995.

Quanto ao Rio de Janeiro, verificou-se tendência de estabilização das taxas de mortalidade da faixa etária de 60 ou mais anos, a partir do final da década de 90.

Em um estudo realizado na região de Navarra, Espanha¹², comparando os quadriênios 1975-77 e 1993-97 com 1998-02, evidenciou-se uma redução acentuada do percentual de variação das taxas de mortalidade que passou de 54% para 17% em homens e de 120 para -12% em mulheres, revelando que em anos mais recentes ocorreu mudança do padrão de mortalidade por LNH.

Sabe-se que a partir de 1996, surgiram vários avanços no tratamento dos pacientes com LNH ^{4,13,14}. Essas modificações nos protocolos de tratamento costumam ser adotadas, inicialmente, para os indivíduos mais jovens e poderiam ter contribuído para o aumento da sobrevida e conseqüente estabilização e/ou declínio das taxas de mortalidade observado na década atual ². Segundo Gisselbrecht ¹⁵ diversos estudos randomizados têm mostrado os benefícios do transplante autólogo de células-tronco nos casos de recidiva de linfomas não Hodgkin, assim como no subgrupo de pacientes com mau prognóstico. Os avanços ocorridos no tratamento dos LNH contribuíram, em anos recentes, para a redução das taxas de mortalidade na Austrália, Estados Unidos, Europa Ocidental e Japão ^{3,4}. Dessa forma, os resultados observados poderiam estar refletindo,

em parte, avanços no tratamento e a melhoria no acesso ao diagnóstico do LNH, nas capitais da região Sudeste.

Uma limitação deste estudo é a não existência de séries históricas de incidência de câncer no Brasil, levando à necessidade de trabalhar com os dados de mortalidade.

A informação de mortalidade do SIM⁸ tem boa qualidade e ampla cobertura na região Sudeste, sendo disponibilizada uma série histórica com início em 1979, o que motivou sua escolha para a realização deste estudo. Por outro lado, a confiabilidade e a validade das neoplasias como causa básica de óbito já foram demonstradas em estudos realizados no Brasil^{16,17,18}.

Outra possível limitação estaria relacionada ao fato de que, no período considerado pelo estudo, duas diferentes revisões da Classificação Internacional de Doenças foram utilizadas. Contudo, não foram observadas diferenças importantes na classificação e agrupamento do LNH entre essas duas revisões³.

Neste estudo observou-se uma mudança no comportamento das taxas de mortalidade por LNH em anos mais recentes, para todas as faixas etárias, com uma possível tendência de estabilização ou declínio. Chama atenção, particularmente, a redução da velocidade do incremento dessas taxas em idosos.

Estes achados parecem indicar que, em anos mais recentes, a tendência da mortalidade por essa neoplasia no país esteja se aproximando dos padrões verificados em países desenvolvidos. Entretanto, seria necessário o acompanhamento da série histórica em anos subsequentes para avaliar o comportamento das taxas de mortalidade por LNH no Brasil.

Referências

1. Müller AMS, Ihorst G, Mertelsmann R, Engelhardt M. Epidemiology of non-Hodgkin's lymphoma (NHL): trends, geographic distribution, and etiology. *Ann Hematol.* 2005;84:1-12.

2. Levi F, Lucchini F, Negri E, La Vecchia C. Trends in mortality from non-Hodgkin's lymphomas. *Leukemia Research* 2002; 26:903–8.
3. Bosetti C, Levi F, Ferlay J, Lucchini F, Negri E, La Vecchia C. Incidence and mortality from non-Hodgkin lymphoma in Europe: The end of an epidemic? *Int. J. Cancer* 2008; 123:1917–23.
4. Coory M, Gill D. Decreasing mortality from non-Hodgkin lymphoma in Australia. *Internal Medicine Journal* 2008; 38 (12):921-24.
5. Pulte D, Gondos A, Brenner H. Ongoing improvement in outcomes for patients diagnosed as having non-Hodgkin lymphoma from the 1990s to the early 21st century. *Archives of Internal Medicine* 2008; 168(5): 469-76.
6. World Health Organization (WHO). Mortality Database. [Acesso em 18 de mai 2009]. Disponível em: <http://www-dep.iarc.fr/>.
7. World Health Organization (WHO). Globocan 2002. [Acesso em 18 de maio 2009]. Disponível em: http://www-dep.iarc.fr/GLOBOCAN/map_sel.htm.
8. Ministério da Saúde. Banco de Dados do Sistema de Informação Sobre Mortalidade (SIM). Brasília: Ministério da Saúde. 2000.
9. Brasil. Ministério da Saúde. DATASUS. 2010. [Acesso em 26 de maio 2010]. Disponível em: <http://www2.datasus.gov.br/DATASUS/index.php?area=0205&VObj=http://tabnet.datasus.gov.br/cgi/deftohtm.exe?sim/cnv/obt>.
10. Marcos-Gragera R., Gumà J, S. de Sanjosé. Análisis de la incidencia, la supervivencia y la mortalidad según las principales localizaciones tumorales, 1985-2019: linfomas no Hodgkin. *Med Clin (Barc)* 2008; 131(Supl 1):72-7.
11. Hooper WC, Holman RC, Clarke MJ, Chorba TL. Trends in Non-Hodgkin Lymphoma (NHL) and HIV-Associated NHL Deaths in the United States. *American Journal of Hematology* 2001; 66:159-66.
12. Ardanaz E, Moreno-Iribas C, Pérez de Rada ME, Ezponda C, Floristán Y, Navaridas N, Martínez-Peñuela JM, Puras A, Santamaría M, Ezpeleta I, Valerdi JJ, Pardo FJ, Monzón FJ, Lizarraga J, Ortigosa C, Resano J, Barricarte A. Incidencia y mortalidad por cáncer en Navarra, 1998-2002. Evolución en los últimos 30 años. *An. Sist. Sanit. Navar.* 2007; 30(2):245-70.
13. Cooper DL, Seropian S. Autologous Stem Cell Transplantation. In: De Vita VT (ed). *Cancer Principles & Practice of Oncology*. 6 ed. EUA: Lippincott Williams & Wilkins; 2001.
14. Berinstein NL. Therapeutic immunology. In: Marcus R, Sweetenham JW, Williams ME (ed). *Lymphoma pathology, diagnosis and treatment*. 1 ed. EUA: Cambridge University Press; 2007.

15. Gisselbrecht C. Autologous stem cell transplantation in aggressive non-Hodgkin lymphoma. *Hematology Cell Therapy* 1996; 38 (4):297-304.
16. Monteiro GTR; Koifman RJ; Koifman S. Confiabilidade e Validade dos atestados de óbito por neoplasias II. Validação do câncer de estomago como causa básica dos atestados de óbito no município do Rio de Janeiro. *Cadernos de Saúde Pública* 1997; 13(Supl.1):S53-S65.
17. Queiroz RC; Mattos IE; Monteiro GTR, Koifman S. Confiabilidade e validade das declarações de óbito por câncer de boca no município do Rio de Janeiro. *Cadernos de Saúde Pública* 2003;19(6): 1645-53.
18. Nunes J; Koifman RJ; Mattos IE; Monteiro GTR. Confiabilidade e validade das declarações de óbitos por câncer de útero no município de Belém, Pará, Brasil. *Cadernos de Saúde Pública* 2004; 20(5):1262-68.

Tabela 1 - Taxas de mortalidade por linfomas não Hodgkin por faixa etária, segundo quadriênios nas capitais da região Sudeste no período 1980-2007.

Faixas Etárias	Belo Horizonte			Rio de Janeiro			São Paulo			Vitória		
	20-39 anos	40-59 anos	60 ou mais anos	20-39 anos	40-59 anos	60 ou mais anos	20-39 anos	40-59 anos	60 ou mais anos	20-39 anos	40-59 anos	60 ou mais anos
Período												
1980-1983	1,23	3,88	10,73	1,55	3,86	15,82	0,81	3,11	11,37	0,34	3,00	16,11
1984-1987	0,93	2,60	15,86	1,32	3,64	14,44	0,92	3,39	12,71	0,62	4,58	11,69
1988-1991	1,23	3,62	13,97	0,95	3,78	13,25	0,88	3,56	15,13	1,12	1,17	15,71
1992-1995	0,94	3,95	16,53	1,00	3,74	16,46	1,08	3,55	16,10	1,57	4,28	19,42
1996-1999	0,97	3,78	17,13	0,97	3,29	17,08	1,06	3,88	20,65	0,27	3,27	26,41
2000-2003	1,09	3,37	16,26	1,07	3,92	16,76	0,92	3,92	21,03	0,98	1,90	25,36
2004-2007	0,71	3,84	18,38	0,89	3,07	16,52	0,87	3,43	21,34	1,39	3,83	16,13
% de variação 1980/1983 – 1996/1999	-21,14	-2,58	59,65	-37,42	-14,77	7,96	30,86	24,76	81,62	-20,59	9,00	63,94
% de variação 1996/1999 - 2004/2007	-26,80	1,59	7,30	-8,25	-6,69	-3,28	-17,92	-11,60	3,34	414,81	17,13	-38,92
% de variação 1980/1983 - 2004/2007	-42,28	-1,03	71,30	-42,58	-20,47	4,42	7,41	10,29	87,69	308,82	27,67	0,12

Fonte: Sistema de Informação sobre Mortalidade (SIM)

Figura 1 – Taxas de mortalidade por LNH na faixa etária de 20-39 anos nas capitais da Região Sudeste, no período 1980-2007.

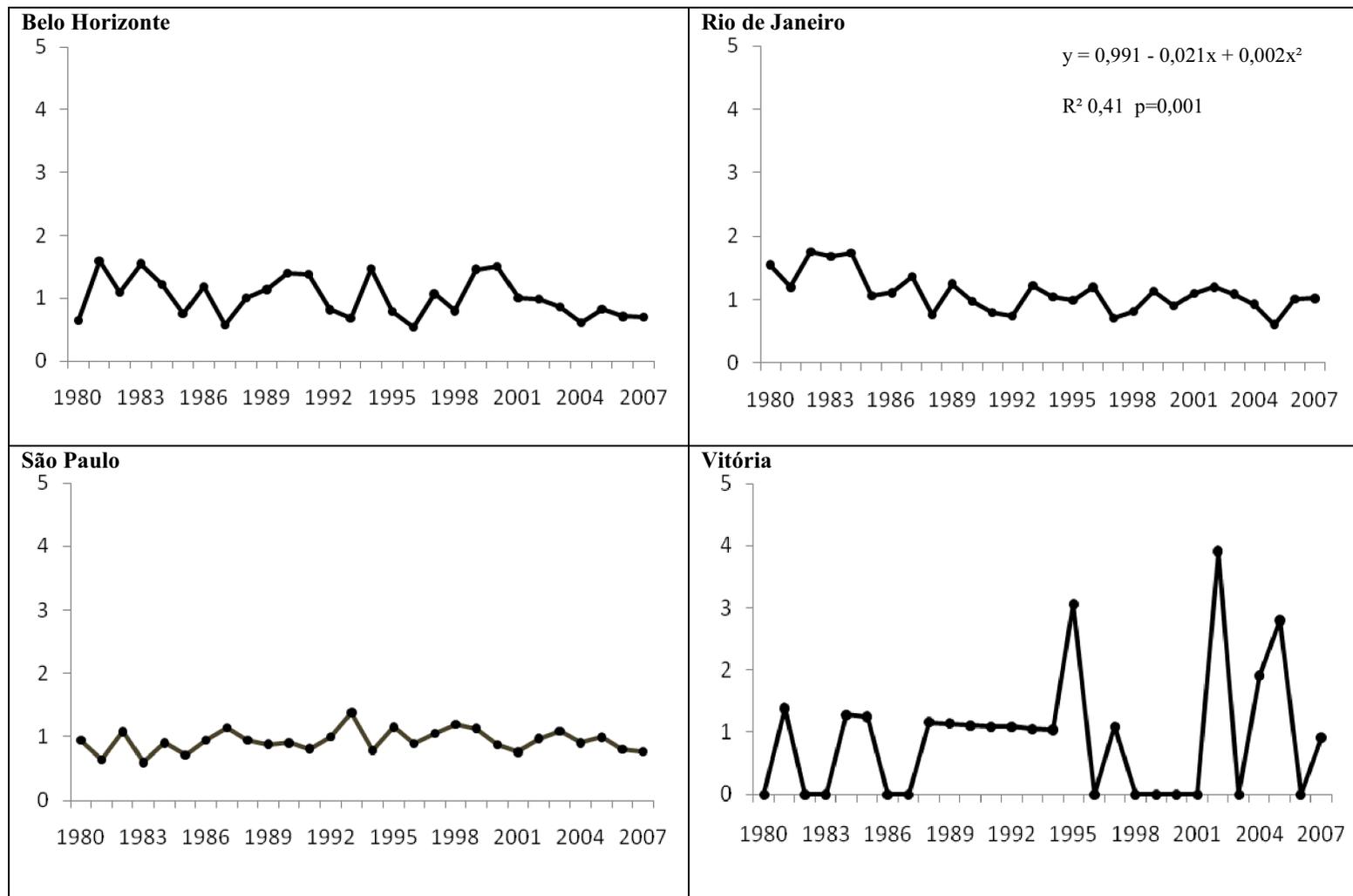


Figura 2 – Taxas de mortalidade por LNH na faixa etária de 40-59 anos nas capitais da Região Sudeste, no período 1980-2007.

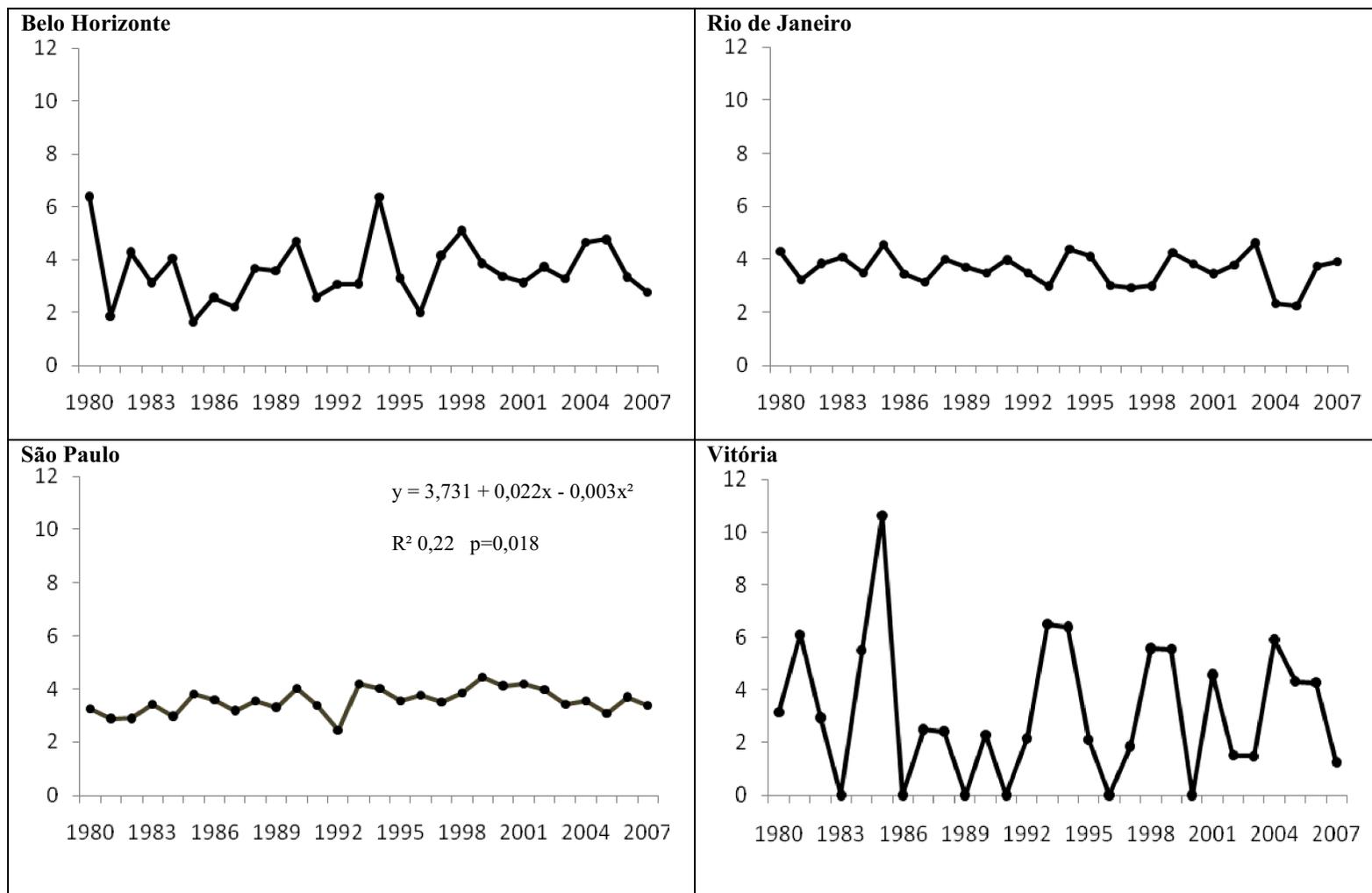


Figura 3 – Taxas de mortalidade por LNH na faixa etária de 60 ou mais anos nas capitais da Região Sudeste, no período 1980-2007.

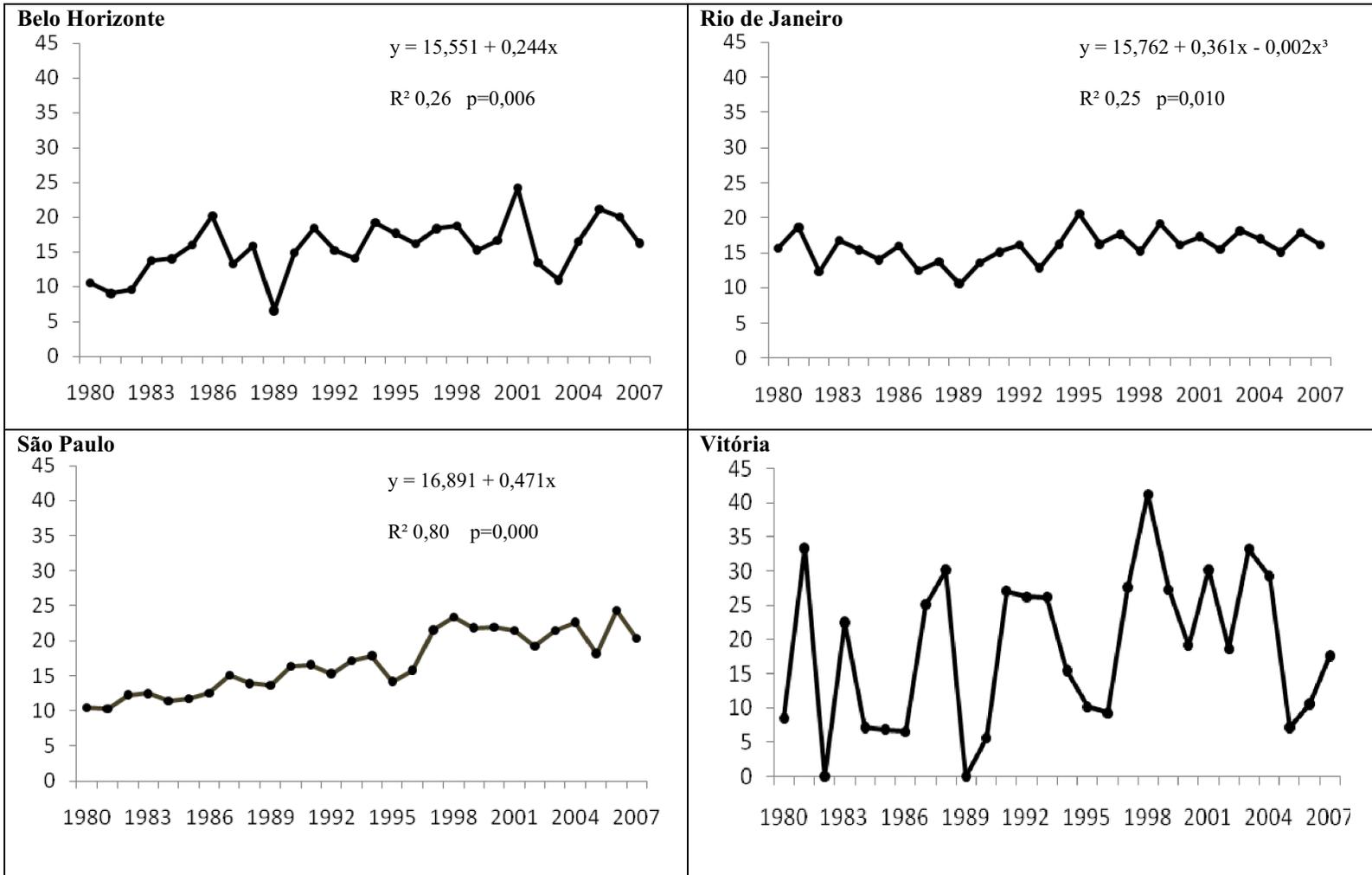


Tabela 2 – Tendência* das taxas de mortalidade por linfoma não Hodgkin nas capitais da região Sudeste do Brasil, no período 1980-2007, 1980-1995 e 1996-2007.

Cidade	Faixa Etária	Tendência Período 1980-2007	
Belo Horizonte	20-39 anos	-	
	40-59 anos	-	
	60 ou mais anos	Crescente e constante	
Rio de Janeiro	20-39 anos	Decrescente, não constante	
	40-59 anos	-	
	60 ou mais anos	Crescente a maior parte do período, porém estável ao final	
São Paulo	20-39 anos	-	
	40-59 anos	Crescente, não constante	
	60 ou mais anos	Crescente e constante	
Vitória	20-39 anos	-	
	40-59 anos	-	
	60 ou mais anos	-	
		Tendência Período 1980-1995	Tendência Período 1996-2007
Belo Horizonte	20-39 anos	-	Decrescente a maior parte do período, porém estável ao final
	40-59 anos	-	-
	60 ou mais anos	Crescente e constante	-
Rio de Janeiro	20-39 anos	Decrescente e constante	-
	40-59 anos	-	-
	60 ou mais anos	-	-
São Paulo	20-39 anos	-	-
	40-59 anos	-	-
	60 ou mais anos	Crescente e constante	-
Vitória	20-39 anos	-	-
	40-59 anos	-	-
	60 ou mais anos	-	-

* Apenas modelos com significância estatística.

Artigo 2

Sobrevida de pacientes com Linfomas não Hodgkin submetidos a transplante em hospital de referência em oncologia no Rio de Janeiro, entre 1997-2009

Autores

Laércio Lima Luz

Mestrando em Saúde Pública e Meio Ambiente da Escola Nacional de Saúde Pública Sérgio Arouca-ENSP/ FIOCRUZ.

Inês Echenique Mattos

Departamento de Epidemiologia da Escola Nacional de Saúde Pública Sérgio Arouca-ENSP/ FIOCRUZ.

Resumo

A partir da década de 90, o transplante de células-tronco hematopoiéticas (TCTH) passou a ser utilizado de forma mais consistente no tratamento de pacientes com linfoma não Hodgkin (LNH) e, entre as possíveis explicações para a redução da mortalidade por essa neoplasia, observada nas últimas décadas em diferentes países, encontram-se os avanços no seu tratamento.

Realizou-se um estudo descritivo de sobrevida em uma coorte histórica de pacientes com LNH, de 18 ou mais anos de idade, submetidos ao primeiro TCTH em um hospital de referência em oncologia no Rio de Janeiro, entre janeiro de 1997 e maio de 2009. As informações do estudo foram obtidas através da análise dos prontuários médicos, utilizando-se instrumento elaborado especificamente para essa finalidade. Considerou-se como desfechos do estudo a sobrevida global (em meses), estimada desde a data do transplante até o óbito e a sobrevida livre de doença (em meses), estimada desde a data do transplante até a evidência de doença pós-transplante. Os indivíduos foram seguidos por 1 e 5 anos para a determinação dos desfechos. Na análise exploratória da sobrevida foi utilizado o método de Kaplan Meier, sendo a comparação entre os estratos das co-variáveis realizada através do teste de *log-rank*, admitindo-se nível de significância estatística de 5%. A regressão de Cox, através do método *Enter*, foi utilizada para a análise multivariada.

Foram avaliados 100 pacientes submetidos a transplante de células-tronco hematopoiéticas no período de estudo. Desses, 61 eram do sexo masculino e 39 do sexo feminino. Ao transplante, o subtipo predominante foi o Difuso de Grandes Células B (82%). A idade ao transplante variou entre 18 e 66 anos, com mediana de 45 anos. A mediana do tempo entre o diagnóstico e o transplante foi de 17 meses. Em relação ao status da doença, 25,3% indivíduos apresentavam resposta completa, 17,2% falha na indução primária e 53,5% estavam em recaída. A maioria dos indivíduos apresentou quimiossensibilidade ao último regime quimioterápico pré-TMO. As probabilidades de sobrevida global em 1 e 5 anos foram 70,5% e 50,8%, respectivamente. As probabilidades de sobrevida livre de evidência de doença em 1 e 5 anos corresponderam, respectivamente, a 67,3% e 54,2%.

Comparando nossa coorte com a de outro estudo brasileiro, realizado com 106 pacientes submetidos a transplante, entre 1998 e 2006, observa-se algumas semelhanças, tais como a mediana da idade e a alta prevalência do subtipo DGCB. Entretanto, nossa coorte apresentou menor prevalência de sintomas B, *bulky disease*, infiltração de medula óssea e estadiamento avançado. Em geral, 40-60% dos pacientes tratados com transplante autólogo sobrevivem aos 5 anos pós transplante. Foi possível observar que a sobrevida global e a sobrevida livre de doença em nossa população de estudo apresentaram valores que se aproximam dos encontrados por outros autores.

Palavras-chave: Linfoma Não Hodgkin; Sobrevida global; Sobrevida livre de doença; Transplante de Células-Tronco Hematopoiéticas.

Abstract

Since the 90's, hematopoietic stem cell transplantation (HSCT) is being used more consistently in the treatment of patients with non-Hodgkin lymphoma (NHL) and these advances are among the possible explanations for the reduction of mortality from this neoplasia, observed in recent decades in different countries.

We conducted a descriptive study of survival in a historical cohort of patients with NHL, 18 or more years old, who underwent a first HSCT in a referral hospital in Rio de Janeiro, between January 1997 and May 2009. Study information was obtained through analysis of medical records, using an instrument developed specifically for this purpose. We considered as the study's outcomes: overall survival (in months), estimated from the date of transplantation until death; and disease-free survival (in months), estimated from the date of transplant until evidence of disease after transplantation. Subjects were followed for 1 and 5 years to determine the outcomes. The Kaplan-Meier method was used in the exploratory analysis of survival and the comparison between strata of covariates was performed using the log-rank test, assuming statistical significance level of 5%. Cox regression, using the Enter method, was used for multivariate analysis.

We evaluated 100 patients undergoing HSCT in the study period. Of these, 61 were males and 39 females. The predominant subtype at transplant was Diffuse Large B Cell Lymphoma (82%). The age at transplant ranged from 18 to 66, with a median age of 45. The median time between diagnosis and transplantation was 17 months. In relation to disease status, 25.3% of the subjects had complete response, 17.2% failed to induce primary and 53.5% were in relapse. Most subjects were quimiossensitive to the last chemotherapy regimen pre-BMT. The probabilities of overall survival at 1 and 5 years were 70.5% and 50.8%, respectively. The probability of survival free of evidence of disease at 1 and 5 years were, respectively, 67.3% and 54.2%.

Comparing our cohort with that of another Brazilian study, conducted with 106 patients who underwent transplantation between 1998 and 2006, there were some similarities, such as median age and high prevalence of subtype DGCB. However, our cohort showed a lower prevalence of B symptoms, bulky disease, bone marrow infiltration and advanced stage. In general, 40-60% of patients treated with HSCT survive 5 years post transplantation. It was observed that the overall survival and disease-free survival in our study population approached those found by other authors.

Non-Hodgkin's Lymphoma; Overall Survival; Disease-free Survival; Hematopoietic Stem Cell Transplantation

Introdução

Entre as possíveis explicações para a redução da mortalidade por LNH que vem sendo observada nas últimas décadas em diferentes países do mundo, são mencionados os avanços no tratamento, como o transplante de medula óssea, a utilização de anticorpos monoclonais e novos protocolos de quimioterapia ¹. O aumento da sobrevivência de pacientes com LNH, observado na Austrália entre os anos 1995 e 2000, se deve, em parte, à introdução do transplante autólogo de células-tronco no seu tratamento ².

O transplante de células-tronco hematopoiéticas foi introduzido de forma mais consistente no tratamento de pacientes com linfoma não Hodgkin a partir da década de 90 nos países desenvolvidos. Diversos estudos randomizados têm mostrado os benefícios do transplante autólogo de células-tronco (TACT) nos casos de recidiva de linfomas não Hodgkin, assim como no subgrupo de pacientes com mau prognóstico ³.

Uma busca nas bases de dados *MEDLINE*, *LILACS* e *Scielo* identificou somente um estudo de sobrevivência realizado no Brasil, em pacientes com LNH submetidos a transplante de células-tronco hematopoiéticas. Nesse estudo, foi avaliada a sobrevivência em pacientes submetidos a transplante entre 1998 e 2006, sendo observada sobrevivência global de 45% em oito anos ⁴. Entretanto, uma série de estudos que estimaram a sobrevivência de pacientes com LNH submetidos a transplante em outros países evidenciaram a melhora da sobrevivência global e da sobrevivência livre de doença ^{5,6,7,8,9,10}.

Este trabalho tem como objetivo avaliar a sobrevivência de pacientes com LNH submetidos a transplante entre 1997 e 2009 em um hospital de referência para o tratamento de câncer no Rio de Janeiro.

Material de métodos

Foi realizado um estudo descritivo de sobrevida em uma coorte histórica de 100 pacientes com linfoma não Hodgkin, de 18 ou mais anos de idade, submetidos ao primeiro TCTH em um hospital de referência em oncologia no Rio de Janeiro, entre janeiro de 1997 e abril de 2009.

As informações necessárias para o estudo foram obtidas através da análise dos prontuários dos pacientes, utilizando-se instrumento elaborado especificamente para essa finalidade. Foram consideradas: **variáveis sócio-demográficas:** idade (estratificada em <50 e ≥ 50 anos), sexo; **variáveis de estilo de vida:** tabagismo e etilismo (estratificadas em sim/não ou ex); **variáveis clínicas relativas ao diagnóstico do câncer:** data, sítio primário, infiltração de medula óssea (sim/ não), nível de desidrogenase láctica (normal/ elevada), subtipo do tumor (Difuso de grandes células B, Folicular ou Outros), estadiamento (estratificado em I/ II ou III/ IV), presença de *bulky disease* (sim/ não) e de sintomas sistêmicos (sim/ não); **variáveis clínicas relacionadas ao transplante:** data, idade (estratificada em <50 anos e ≥ 50 anos), *status* da doença (resposta completa, recaída ou falha na indução primária), subtipo do tumor (Difuso de grandes células B, Folicular ou Outros), tipo de transplante (autólogo ou alogênico), regime de condicionamento (CBV, Fludara + Cilcofosfamida, TBI + Ciclofosfamida ou Outro), quimiossensibilidade (sensível/ resistente) doença enxerto versus hospedeiro (sim/ não), recaída ou progressão após transplante (sim/ não), data de recaída ou progressão, tipo de toxicidade. Os desfechos de interesse foram o óbito e a evidência de doença pós-transplante.

Considerou-se como sobrevida global (em meses) aquela estimada desde a data do transplante até o óbito e como sobrevida livre de doença (em meses) a estimada desde a data do transplante até a evidência de doença pós-transplante. Os indivíduos

foram seguidos por 1 e 5 anos para a determinação dos desfechos do estudo, sendo censurados aqueles que não desenvolveram os desfechos ao término de cada período de seguimento. As perdas foram censuradas na data do último registro de atendimento do paciente disponível no hospital, desde que dentro do período de seguimento previsto. Pacientes submetidos a um segundo transplante dentro do período de seguimento do desfecho avaliado, foram censurados na data do procedimento.

A análise descritiva da distribuição das variáveis contínuas do estudo foi efetuada através da determinação de suas medidas de tendência central e de dispersão e para as variáveis categóricas foram utilizadas distribuições de freqüências.

Na análise exploratória da sobrevida foi utilizado o método de Kaplan Meier e a comparação entre os estratos das co-variáveis realizada através do teste de *log-rank*, admitindo-se nível de significância estatística de 5%.

Dos 100 pacientes submetidos a transplante no período de estudo, identificou-se 75 indivíduos submetidos a transplante autólogo e que apresentavam diagnóstico de DGCB por ocasião deste. Esse subgrupo de pacientes foi alvo de uma análise de sobrevida em separado.

As análises estatísticas foram efetuadas no programa SPSS versão 17.0.

Resultados

Foram avaliados 100 pacientes submetidos a transplante de células-tronco hematopoiéticas no período de abril de 1997 a abril de 2009. Desses, 61% eram do sexo masculino, 53,7% viviam com um companheiro (a) e 64,5% tinham ensino médio ou superior completos. Ao diagnóstico, os subtipos mais freqüentes foram o Difuso de Grandes Células B (72%) e o Folicular (16%) e 66,7% se encontravam em estágio avançado da doença (III e IV). Em relação a outras variáveis clínicas, 23,9%

apresentavam massa mediastinal, 18,8% infiltração de medula óssea, 43,6 % tinham *bulky disease*, 49,4% sintomas sistêmicos e 60,3% níveis elevados de desidrogenase láctica (Tabela 1). A idade ao diagnóstico variou entre 17 e 65 anos, com mediana de 43 anos.

Ao transplante, o subtipo predominante foi o Difuso de Grandes Células B (82%). Em relação ao status da doença, 25,3% indivíduos apresentavam resposta completa, 17,2% falha na indução primária e 53,5% estavam em recaída. O regime de condicionamento mais frequente foi o CBV (79,2%) seguido de Fludara + Ciclofosfamida (13,5%). A maioria dos indivíduos apresentou quimiossensibilidade ao último regime quimioterápico pré-TMO (Tabela 1).

Dos 100 indivíduos estudados, 84 foram submetidos a transplante autólogo e 16 a alogênico. A toxicidade mais freqüente foi a mucosite (n=63), seguida da hepática (n=7) e renal (n=4). A idade ao transplante variou entre 18 e 66 anos, com mediana de 45 anos. A mediana do tempo entre o diagnóstico e o transplante foi de 17 meses.

Ao final do seguimento de 1 ano para a sobrevida global, 29 indivíduos haviam morrido e, ao final de 5 anos, 44. A mediana da sobrevida global de cinco anos foi de 22,5 meses.

Apresentaram evidência de doença ao final do seguimento de 1 ano, 28 indivíduos e, ao final de 5 anos, 36. A mediana da sobrevida livre de evidência de doença de cinco anos foi de 16 meses.

A probabilidade de sobrevida global em 1 e 5 anos foi de 70,5% e 50,8%, respectivamente. A probabilidade de sobrevida livre de evidência de doença em 1 e 5 anos foi de 67,3% e 54,2, respectivamente.

Na análise da sobrevida global de 1 ano, observou-se que os indivíduos quimiossensíveis ao último regime apresentavam probabilidade de sobrevida de 75,3%

versus 50,0% entre os que se mostraram resistentes ($p=0,025$). Os indivíduos com evidência de doença nos primeiros 12 meses após TMO tiveram probabilidade de sobrevida de 51,2% *versus* 79,7% dos que não apresentaram evidência da doença ($p=0,021$). A análise da sobrevida global de 5 anos revelou que os indivíduos que apresentavam estadiamento avançado ao diagnóstico tiveram probabilidade de sobrevida maior, estatisticamente significativa, em relação aos com estadiamento inicial e aqueles com *bulky disease* tiveram probabilidade de sobrevida menor, com significância estatística, em relação aos que não a apresentavam. A evidência de doença após o transplante implicou em menor sobrevida, em ambos os períodos analisados (nos primeiros 12 meses e em 60 meses), com diferenças estatisticamente significativas (Tabela 2, Figuras 1 e 2).

Ao analisar a sobrevida global em 5 anos por estadiamento (I/ II ou III/ IV) segundo o *status* da doença ao transplante (resposta completa ou recaída) pode-se observar que essa variável é mais importante para a sobrevida do que o estadiamento (Figura 3).

Ao analisar a sobrevida livre de evidência de doença em 1 ano, observou-se que os indivíduos com infiltração de medula óssea apresentaram probabilidade de sobrevida maior do que aqueles sem infiltração de medula, 77,8% *versus* 48,6%, respectivamente ($p=0,045$). A análise da sobrevida livre de evidência de doença em 5 anos revelou que os indivíduos com *bulky disease* apresentaram probabilidade de sobrevida menor em relação aos que não a apresentavam 42,1% *versus* 60,5%, respectivamente ($p=0,037$) (Tabela 2).

Analisando-se somente os 75 indivíduos com LDGCB submetidos a transplante autólogo, a probabilidade de sobrevida global foi de 50,4% em 5 anos e a sobrevida livre de evidência de doença foi de 61,5% em 1 ano.

Quanto à sobrevida global em 5 anos dos 75 indivíduos com DGCB submetidos a transplante autólogo, observou-se que apenas a variável evidência de doença (em 5 anos) pós transplante apresentou significância estatística ($p=0,000$), sendo a probabilidade de sobrevida de 75,4% nos indivíduos sem evidência da doença *versus* 10,6% nos indivíduos com evidência de doença pós TMO. A evidência de doença em 12 meses também implicou em menor sobrevida global 6,8% *versus* 70,7% ($p=0,000$). Quanto à sobrevida livre de evidência de doença em 1 ano, observou-se que os indivíduos com *bulky disease* ao diagnóstico apresentaram probabilidade de sobrevida menor em relação aos que não a apresentaram ($p=0,056$) (Tabela 3).

Dos 16 indivíduos com diagnóstico de subtipo folicular ao diagnóstico, 9 apresentaram transformação para DGCB. A mediana da sobrevida global em 5 anos desses indivíduos foi de 17 meses e a sobrevida livre de evidência de doença de 1 ano foi de 7 meses.

Da população estudada sete pacientes foram submetidos a um segundo transplante no hospital de referência. Para este grupo a sobrevida global de 1 e 5 anos foi 57,1% e 19,0%, respectivamente. O principal subtipo ao 2ª transplante foi o DGCB ($n=6$), a maioria dos pacientes foi submetida a transplante alogênico ($n=6$), 4 tiveram DECH e a mediana do tempo entre 1º e 2º TMO foi de 17 meses.

Discussão

A partir da década de 90, o transplante de células-tronco hematopoiéticas passou a ser utilizado de forma mais consistente no tratamento de pacientes com linfoma não Hodgkin. Desde então, diversos estudos foram realizados em indivíduos com LNH submetidos a transplante, abordando aspectos distintos e grupos específicos de pacientes. A evolução nos critérios de indicação desse procedimento nos protocolos de

tratamento dessa neoplasia foi tornando cada vez mais heterogêneas as populações estudadas.

Algumas características da nossa coorte de estudo como mediana da idade ao transplante, maior frequência de estágio avançado (III-IV), do subtipo DGCB, de quimiossensibilidade ao último regime e menor frequência de sintomas B também foram evidenciadas na população de outro estudo realizado na América do norte com 960 pacientes submetidos a transplante autólogo, entre 1990-1998. Nesse estudo observou-se uma maior frequência de indivíduos com 50 ou mais anos de idade ao transplante quando comparado à nossa coorte ¹¹.

Em outro estudo realizado nos EUA com 114 pacientes submetidos a transplante, entre 1993-2004, a mediana da idade foi de 54 anos (25-70) superior à evidenciada em nossa coorte (45 anos; 18-66) sugerindo que este procedimento tem sido aplicado em indivíduos de faixas etárias mais altas em países desenvolvidos ¹².

A mediana do tempo entre o diagnóstico e o transplante da nossa coorte foi maior (17 meses) do que as encontradas em outros estudos, o que pode sugerir que, em nosso meio, a decisão por recorrer a esse procedimento para o tratamento do LNH seja ainda uma opção utilizada mais tardiamente ^{5,11,13}.

Comparando nossa coorte com aquela de outro estudo brasileiro, realizado com 106 pacientes submetidos a transplante, entre 1998 e 2006, observa-se algumas semelhanças, tais como a mediana da idade e a alta prevalência do subtipo DGCB. Entretanto, a nossa coorte apresentou menor prevalência de sintomas B, *bulky disease*, infiltração de medula óssea e estadiamento avançado ⁴.

Dos efeitos adversos observados na nossa coorte, a mucosite foi mais prevalente, também sendo apontada como o efeito adverso mais frequente em outro estudo com 382 pacientes submetidos a TMO ¹⁴.

Em geral, 40-60% dos pacientes tratados com transplante autólogo sobrevivem aos 5 anos pós transplante ¹¹. Ao avaliar a sobrevida global e sobrevida livre de doença (50,8% e 54,2%, respectivamente) na nossa população de estudo observa-se que seus valores aproximam-se dos encontrados por outros autores ^{7,15,16}.

A resistência ao último regime pré TMO e a presença de *bulky disease* implicaram em uma menor sobrevida em nosso estudo. Essas variáveis foram fatores estatisticamente significativos que influenciaram a sobrevida global e livre de doença em um estudo que avaliou retrospectivamente 134 pacientes com LNH agressivos submetidos a transplante autólogo entre 1982 e 1999 ⁵.

Para os 100 indivíduos de nossa coorte assim como para o subgrupo de 75 indivíduos com LNHDGCB submetidos a transplante autólogo, a evidência de doença nos 12 meses pós TMO implicou em uma menor sobrevida, sendo essa uma variável relacionada a pior prognóstico. A recaída ou progressão representam a falha mais comum no tratamento e ocorrem, predominantemente, nos primeiros 2 anos após o transplante ¹¹.

Em um estudo realizado nos Estados Unidos com 99 pacientes com LNH submetidos a TMO autólogo, entre 1986 e 1998, a quimiossensibilidade à indução/ou resgate pré TMO implicou em maior probabilidade de sobreviver ($p < 0,025$) quando comparado ao grupo que não respondeu ¹³. Essa variável também foi significativa para a sobrevida global em 12 meses ($p = 0,025$) na nossa coorte de estudo. Outros estudos também observaram que os indivíduos não quimiossensíveis apresentaram pior prognóstico quando comparados aqueles quimiossensíveis ^{17,18}.

Em nosso estudo o estadiamento avançado (III-IV) implicou em maior probabilidade de sobrevida global em 5 anos ($p = 0,016$). Na literatura pesquisada não foi encontrada referência a essa relação. Esse pode ser um achado ocasional devido ao

tamanho da população estudada. Por outro lado, ao avaliar a sobrevida global por estadiamento e *status* da doença ao transplante, a probabilidade de sobreviver foi maior entre aqueles em resposta completa mesmo com estadiamento avançado. Nos indivíduos em recaída o estadiamento influenciou a sobrevida, o que leva a crer que a resposta ao tratamento é um fator mais importante para a sobrevida. A significância estatística observada para o estadiamento na análise de sobrevida global em 5 anos poderia ser atribuída, em parte, à melhor resposta ao tratamento dos pacientes com doença avançada.

Os resultados em nossa coorte revelaram que a quimiossensibilidade ao último regime pré TMO e a evidência de doença nos primeiros 12 meses pós TMO foram variáveis relacionadas à sobrevida de 5 anos. Em um estudo realizado na Finlândia a quimiossensibilidade (OR:16,08) e o tempo em meses desde a quimioterapia em altas doses até a progressão da doença (OR:1,73) foram preditores da sobrevida ⁶.

Em estudo realizado com pacientes com linfoma folicular observou-se um pior prognóstico entre aqueles que tiveram recaída no primeiro ano após o transplante ¹⁹.

O reduzido número de indivíduos na população do estudo assim como a qualidade dos dados registrados foram limitações que dificultaram a observação de associações com significância estatística nas análises realizadas. É importante destacar que apesar do número reduzido de pacientes, foram incluídos todos os adultos com diagnóstico de LNH submetidos a transplante de células-tronco hematopoiéticas, ao longo de 12 anos no hospital de referência onde o estudo foi realizado.

A heterogeneidade observada na nossa coorte foi outra limitação e pode ser um indicativo de que ao longo do período de estudo ocorreram mudanças nas diretrizes do tratamento dos linfomas não Hodgkin . Por outro lado trata-se de um dos poucos

estudos brasileiros que abordam a sobrevida e os fatores a ela associados em pacientes com LNH submetidos a transplante de células-tronco hematopoiéticas.

O fato de termos estudado uma coorte histórica que dependia de informações previamente registradas dificultou a reconstrução do perfil clínico-epidemiológico dos pacientes. Entretanto a análise desta coorte possibilitou conhecer as características relacionadas à sobrevida e que podem refletir, em parte, aspectos peculiares do tratamento de pacientes com linfomas não Hodgkin no Brasil.

Referências bibliográficas

1. Pulte D, Gondos A, Brenner H. 2008. Ongoing improvement in outcomes for patients diagnosed as having non-Hodgkin lymphoma from the 1990s to the early 21st century. **Archives of Internal Medicine**, 168 (5): 469-476.
2. Coory M, Gill D. 2008. Decreasing mortality from non-Hodgkin lymphoma in Australia. **Internal Medicine Journal**, 38 (12): 921-924.
3. Gisselbrecht C. 1996. Autologous stem cell transplantation in aggressive non-Hodgkin lymphoma. **Hematology Cell Therapy**, 38 (4): 297-304.
4. Souza CA, Pagnano KBB, Lorand-Metze I, Miranda ECM, Baldissera R, Aranha FJP, Vigorito AC, Duarte BKL. 2009. Brazilian experience using high-dose sequential therapy (HDS) followed by autologous hematopoietic stem cell transplantation (ASCT) for malignant lymphomas. **Revista Brasileira de Hematologia e Hemoterapia**, 31(Supl. 2): 9-14.
5. Zinzani PL, M Tani, A Gabriele, F Gherlinzoni, A DE Vivo, P Ricci, G Bandini, RMO Lemoli, MR Motta, S Rizzi, V Guidice, M Zompatori, V Stefoni, L Alinari, G Musuraca, E Marchi, S Bassi, R Conte, S Pileri, S Tura, M Baccarani. 2004. High-Dose Therapy with Autologous Transplantation for Aggressive Non-Hodgkin's Lymphoma: The Bologna Experience. **Leukemia & Lymphoma**, 45 (2): 321-326.
6. Kuittinen T, Wiklund T, Remes K, Elonen E, Lehtinen T, Kuittinen O, Leppä S, Putkonen M, Rätty R, Turpeenniemi-Hujanen T, Nousiainen T, Jantunen E. 2005. Outcome of progressive disease after autologous stem cell transplantation in patients with non-Hodgkin's lymphoma: a nation-wide survey. **European Journal of Haematology**, 75: 199-205.
7. Doocey RT, Toze CL, Connors JM, Nevill TJ, Gascoyne RD, Barnett MJ, Forrest DL, Hogge DE, Lavoie JC, Nantel SH, Shepherd JD, Sutherland HJ,

- Voss NJ, Smith CA, Song KW. 2005. Allogeneic haematopoietic stem-cell transplantation for relapsed and refractory aggressive histology non-Hodgkin lymphoma. **British Journal of Haematology**, 131: 223–230.
8. Oyan B, Koc Y, Ozdemir E, Kars A, Turker A, Tekuzman G, Kansu E. 2006. High dose sequential chemotherapy and autologous stem cell transplantation in patients with relapsed/refractory lymphoma. **Leukemia & Lymphoma**, 47(8): 1545 – 1552.
 9. Arpaci F, Ataergin S, Gürman G, Çağırın S, Arat M, Özet A, Ayli M, Özcan M, Ünal A, Soysal T, Koç Y, Büyükçelik A, Öztürk A, Ovali E, Göker H, Şahin B, Beşişik SK, Bayik M, Bolaman Z, Bavbek S. 2007. The autologous hematopoietic stem cell transplantation in adult patients with lymphoma: Turkish Bone Marrow Transplantation Registry results. **Turkish Journal of Cancer**, 37, No. 2, p 45-53.
 10. Till BG, Gooley TA, Crawford N, Gopal AK, Maloney DG, Petersdorf SH, Pagel JM, Holmberg L, Bensinger W, Press OW. 2008. Effect of remission status and induction chemotherapy regimen on outcome of autologous stem cell transplantation for antle cell lymphoma. **Leukemia & Lymphoma**, 49(6): 1062 – 1073.
 11. Majhail NS, Bajorunaite R, Lazarus HM, Wang Z, Klein JP, Zhang M, Rizzo JD. 2009. Long-term survival and late relapse in 2-year survivors of autologous haematopoietic cell transplantation for Hodgkin and non-Hodgkin lymphoma. **British Journal of Haematology**, 147: 129-139.
 12. Fu P, Van Heeckeren WJ, Waldhwa PD, Bajor DJ, Creger RJ, Xu Z, Cooper BW, Laughlin MJ, Gerson SL, Koç ON, Lazarus HM. 2008. Time-dependent effect of non-Hodgkin's lymphoma grade on disease-free survival of relapsed/refractory patients treated with high-dose chemotherapy plus autotransplantation. **Contemporary Clinical Trials**, 29: 157-164.
 13. Stein RS, Greer JP, Goodman S, Brandt SJ, Morgan DS, Macon WR, McCurley TL, Wolff SN. 2000. Intensified preparative regimens and autologous transplantation in refractory or relapsed intermediate grade non-Hodgkin's lymphoma. **Bone Marrow Transplantation**, 25: 257-262.
 14. Copelan EA, Penza SL, Pohlman B, Avalos BR, Goormastic M, Andresen SW, Kalaycio M, Bechtel TP, Scholl MD, Elder PJ, Ezzone SA, O'Donnell LC, Tighe MB, Risley GL, Young DC, Bolwell BJ. 2000. Autotransplantation following busulfan, etoposide and cyclophosphamide in patients with non-Hodgkin's lymphoma. **Bone Marrow Transplantation**, 25: 1243-1248.
 15. Philip T, Guglielmi C, Hagenbeek A, Somers R, Lelie HVD, Bron D, Sonneveld P, Gisselbrecht C, Cahn JY, Harousseau JL, Coiffier B, Biron P, Mandelli F, Chauvin F. 1995. Autologous bone marrow transplantation as compared with salvage chemotherapy in relapses of chemotherapy-sensitive non-hodgkin's lymphoma. **The New England Journal of Medicine**, 333 (23): 1540-1545.

16. Toze CL, Barnett MJ, Connors JM, Gascoyne RD, Voss NJ, Nantel SH, Nevill TJ, Shepherd JD, Sutherland HJ, Lavoie JC, Forrest DL, Song KW, Hogge DE. 2004. Long-term disease-free survival of patients with advanced follicular lymphoma after allogeneic bone marrow transplantation. **British Journal of Haematology**, 127, 311–321.
17. Blay JY, Gomez F, Sebban C, Bachelot T, Biron P, Guglielmi C, Hagenbeek A, Somers R, Chauvin F, Philip T. 1998. The International Prognostic Index Correlates to survival in patients with aggressive lymphoma in relapse: analysis of the PARMA Trial. **Blood**, 92 (10): 3562-3568.
18. Vaishampayan U, Karanes C, Du W, Varterasian M, Al-Katib A. 2002. Outcome of Relapsed Non-Hodgkin's Lymphoma Patients After Allogeneic and Autologous Transplantation. **Cancer Investigation**, 20(3), 303–310.
19. Kornacker M, Stumm J, Pott C, Dietrich S, Süßmilch S, Hensel M, Nickelsen M, Witzens-Harig M, Kneba M, Schmitz N, Ho AD, Dreger P. 2009. Characteristics of relapse after autologous stem-cell transplantation for follicular lymphoma: a long-term follow-up. **Annals of Oncology**, 20 (4): 722-728.

Tabela 1: Características sócio-demográficas e relacionadas ao diagnóstico e ao transplante de pacientes com LNH submetidos a TCTH, 1997-2009 (n=100).

Variável	n	%	Variável	n	%	Variável	n	%
Sexo			Subtipo do LNH ao Diagnóstico			Idade ao Transplante		
Masculino	61	61,0	Difuso de Grandes Células B	72	72,0	< 30 anos	16	16,0
Feminino	39	39,0	Folicular	16	16,0	30-49 anos	49	49,0
Idade ao Diagnóstico			Linfoblástico	2	2,0	≥ 50 anos	35	35,0
< 30 anos	24	24,2	Linfocítico	1	1,0	Subtipo do LNH ao TMO		
30 – 49 anos	47	47,5	Burkitt	2	2,0	Difuso de Grandes Células B	82	82,0
≥ 50 anos	28	28,3	Células do Manto	3	3,0	Folicular	7	7,0
Estado Civil			MALT	2	2,0	Linfoblástico	2	2,0
Casado/União Estável	51	53,7	Células T	1	1,0	Linfocítico	2	2,0
Divorciado	7	7,0	Não Classificado	1	1,0	Burkitt	2	2,0
Viúvo	3	3,2	Estadiamento ao diagnóstico			Células do Manto	3	3,0
Solteiro	34	35,8	I	8	9,5	Células T	1	1,0
Nível de Escolaridade			II	20	23,8	Não Classificado	1	1,0
Fundamental Incompleto	20	22,2	III	20	23,8	Status da Doença ao Transplante		
Fundamental Completo/Médio Incompleto	12	13,3	IV	36	42,9	1ª Resposta Completa	6	6,1
Ensino Médio/ Superior Incompleto	35	38,9	Massa Mediastinal ao diagnóstico			2ª+ Resposta Completa	19	19,2
Superior Completo	23	25,6	Sim	22	23,9	1ª Recaída	39	39,4
Tabagismo			Não	70	76,1	2ª + Recaída	14	14,1
Sim	7	8,6	Infiltração de Medula Óssea ao diagnóstico			Falha na Indução Primária	17	17,2
Não	50	61,7	Sim	16	18,8	Outra	4	4,0
Ex-tabagista	24	29,6	Não	69	81,2	Condicionamento		
Etilismo			<i>Bulky Disease</i> ao diagnóstico			CBV	76	79,2
Sim	22	32,8	Sim	34	43,6	Fludara + Ciclofosfamida	13	13,5
Não	42	62,7	Não	44	56,4	TBI + Ciclofosfamida	3	3,1
Ex-etilista	3	4,5	Sintomas Sistêmicos ao diagnóstico			Outro	4	4,2
			Sim	42	49,4	Quimiossensibilidade ao último regime pré TMO		
			Não	43	50,6	Sensível	83	83,0
			Desidrogenase Láctica ao diagnóstico			Resistente	10	10,0
			≤460	23	39,7			
			>460	35	60,3			

Tabela 2: **Sobrevida Global (SG)** e **Sobrevida Livre de Doença (SLD)** (1, 5 anos) dos pacientes submetidos a TCTH entre 1997 e 2009 segundo características sócio-demográficas e relacionadas ao diagnóstico e ao transplante (n=100).

Variável	SG 1 ano	*p- valor	SLD 1 ano	*p- valor	SG 5 anos	*p- valor	SLD 5 anos	*p- valor
Sexo								
Masculino	73,2	0,402	59,9	0,363	50,3	0,648	59,0	0,480
Feminino	66,4		46,4		51,0		48,0	
Idade ao diagnóstico								
< 50 anos	69,8	0,829	57,6	0,232	53,3	0,694	56,0	0,313
≥ 50 anos	71,1		46,7		43,0		48,8	
Massa Mediastinal ao diagnóstico								
Sim	67,5	0,776	44,1	0,851	35,7	0,356	38,9	0,674
Não	69,7		54,5		51,9		55,1	
Infiltração de Medula Óssea ao diagnóstico								
Sim	75,0	0,432	77,8	0,045	75,0	0,062	68,4	0,071
Não	64,7		48,6		42,4		50,6	
Desidrogenase Láctica ao diagnóstico								
≤460	78,3	0,149	52,5	0,859	62,3	0,155	53,6	0,631
>460	59,6		55,2		47,7		53,7	
Subtipo do LNH ao transplante								
Difuso de Grandes Células B	67,9	0,489	52,0	0,167	50,1	0,546	51,5	0,238
Folicular	85,7		42,9		64,3		53,6	
Outros	80,0		88,9		34,3		88,9	
Estadiamento ao diagnóstico								
I e II	56,9	0,186	41,6	0,092	31,8	0,016	45,2	0,127
III e IV	71,0		62,3		61,9		61,4	
<i>Bulky Disease</i> ao diagnóstico								
Sim	57,4	0,110	44,5	0,062	36,7	0,045	42,1	0,037
Não	77,1		59,5		60,6		60,5	
Sintomas Sistêmicos ao diagnóstico								
Sim	64,0	0,447	50,6	0,372	43,8	0,191	52,7	0,434
Não	69,5		56,3		56,5		54,5	
Idade ao Transplante								
< 50 anos	70,1	0,871	55,4	0,635	51,7	0,981	53,2	0,760
≥ 50 anos	71,2		53,6		49,3		55,4	
Status da Doença ao Transplante								
Resposta Completa	79,3	0,481	64,5	0,322	62,8	0,420	67,5	0,324
Recaída	67,3		49,1		46,2		48,8	
Falha na Indução Primária	76,5		67,2		55,8		66,6	
Quimiossensibilidade ao último regime								
Sensível	75,3	0,025	55,1	0,918	53,8	0,095	52,8	0,590
Resistente	50,0		52,5		40,0		70,0	
Tipo de Transplante								
Alogênico	68,8	0,721	76,0	0,130	61,9	0,765	84,4	0,080
Autólogo	70,8		51,1		49,0		49,6	
Evidência de doença pós TMO (1 ano)								
Sim	51,2	0,021	-		5,7	0,000	-	
Não	79,7		-		67,5		-	
Evidência de doença pós TMO (5 anos)								
Sim	-		-		8,0	0,000	-	
Não	-		-		72,2		-	

Tabela 3: **Sobrevida Livre de Doença (SLD)** (1 ano) e **Sobrevida Global (SG)** (5 anos) dos pacientes com **LNHDGCB** submetidos a TCTH **autólogo** entre 1997 e 2009 segundo características sócio-demográficas e relacionadas ao diagnóstico e ao transplante (n=75).

Variável	Sobrevida Livre de Doença pós TMO 1 ano	*p-valor	Sobrevida Global 5 anos	*p-valor
Sexo				
Masculino	63,5	0,898	50,9	0,934
Feminino	58,2		50,8	
Idade ao Diagnóstico				
< 50 anos	66,2	0,118	51,6	0,536
≥ 50 anos	48,5		44,5	
Massa Mediastinal ao diagnóstico				
Sim	57,1	0,788	35,6	0,541
Não	61,3		52,2	
Infiltração de Medula Óssea ao diagnóstico				
Sim	72,9	0,414	66,7	0,462
Não	58,0		47,3	
Desidrogenase Láctica ao diagnóstico				
≤460	68,4	0,357	68,6	0,109
>460	56,8		47,1	
Estadiamento ao diagnóstico				
I e II	55,6	0,309	36,9	0,086
III e IV	68,3		61,9	
<i>Bulky Disease</i> ao diagnóstico				
Sim	50,4	0,056	39,0	0,240
Não	75,2		61,6	
Sintomas Sistêmicos ao diagnóstico				
Sim	61,4	0,660	49,8	0,963
Não	64,7		55,0	
Idade ao Transplante				
< 50 anos	66,1	0,207	51,7	0,564
≥ 50 anos	53,1		48,0	
Status da Doença ao Transplante				
Resposta Completa	77,8	0,178	72,4	0,261
Recaída	52,1		43,9	
Falha na Indução Primária	70,0		48,6	
Evidência de doença pós TMO (1 ano)				
Não	-		70,7	0,000
Sim	-		6,8	
Evidência de doença pós TMO (5 anos)				
Não	-		75,4	0,000
Sim	-		10,6	

Figura 1: Sobrevida global de 5 anos em indivíduos com e sem *Bulky disease* ao diagnóstico dos pacientes submetidos a TCTH entre 1997 e 2009 (n=100).

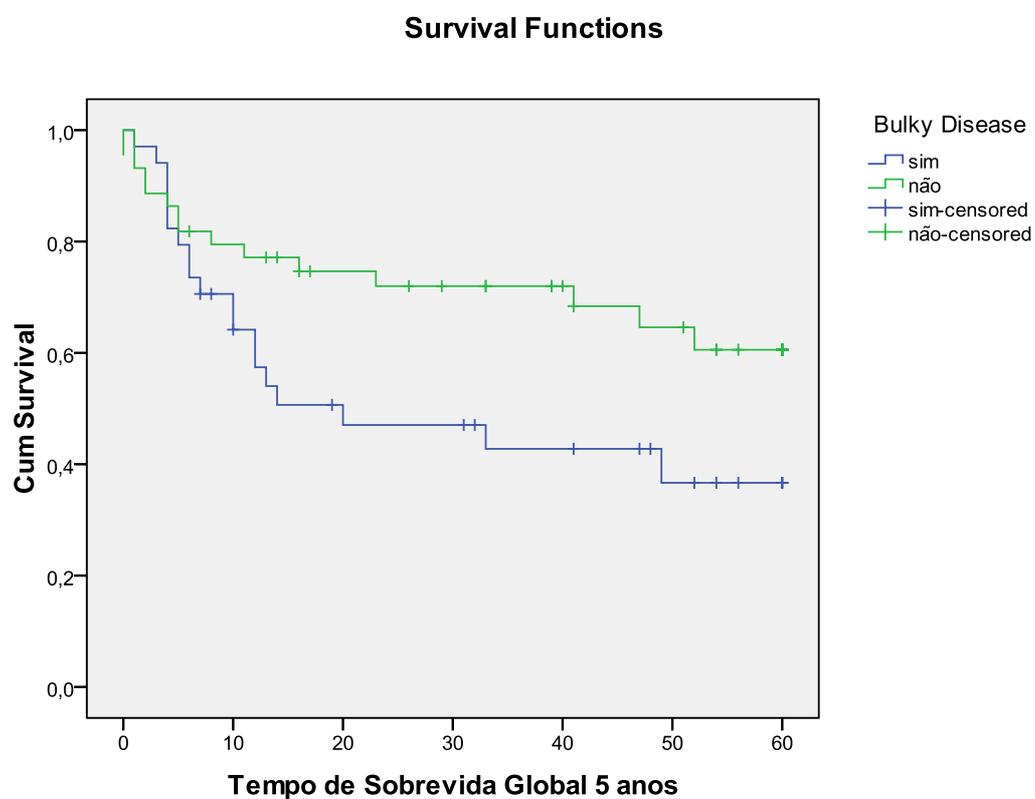


Figura 2: Sobrevida global de 5 anos em indivíduos com e sem evidência de doença nos primeiros 12 meses pós transplante dos pacientes submetidos a TCTH entre 1997 e 2009 (n=100).

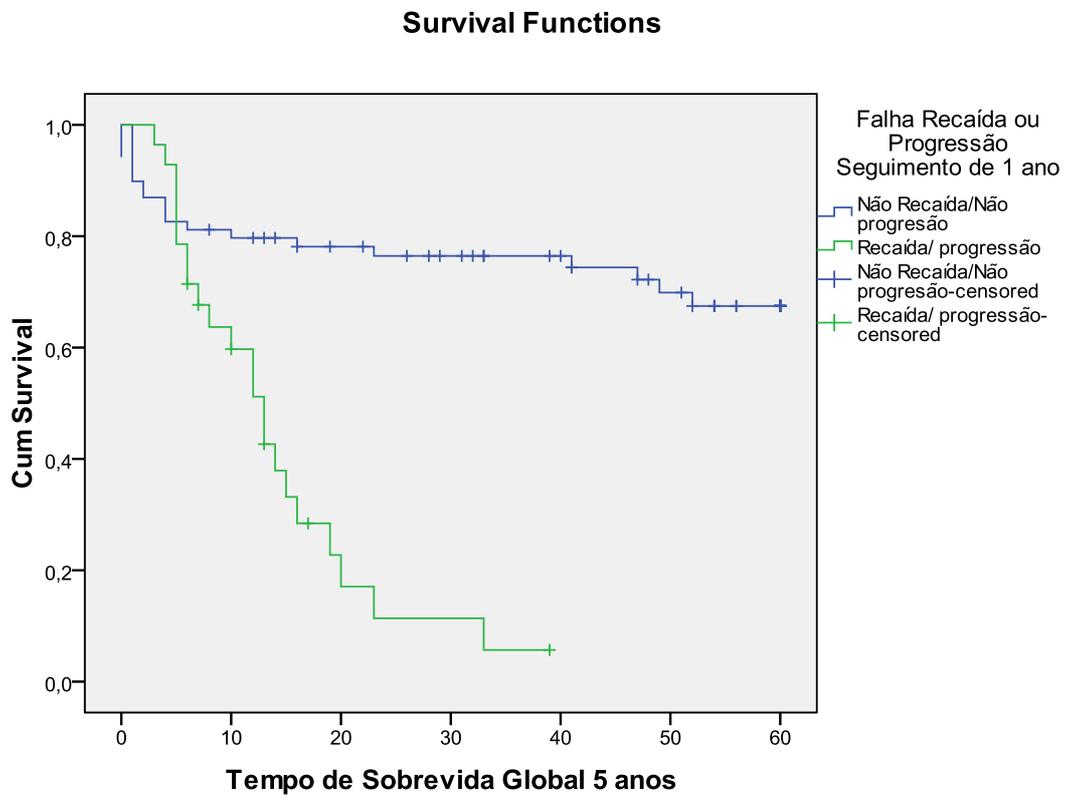
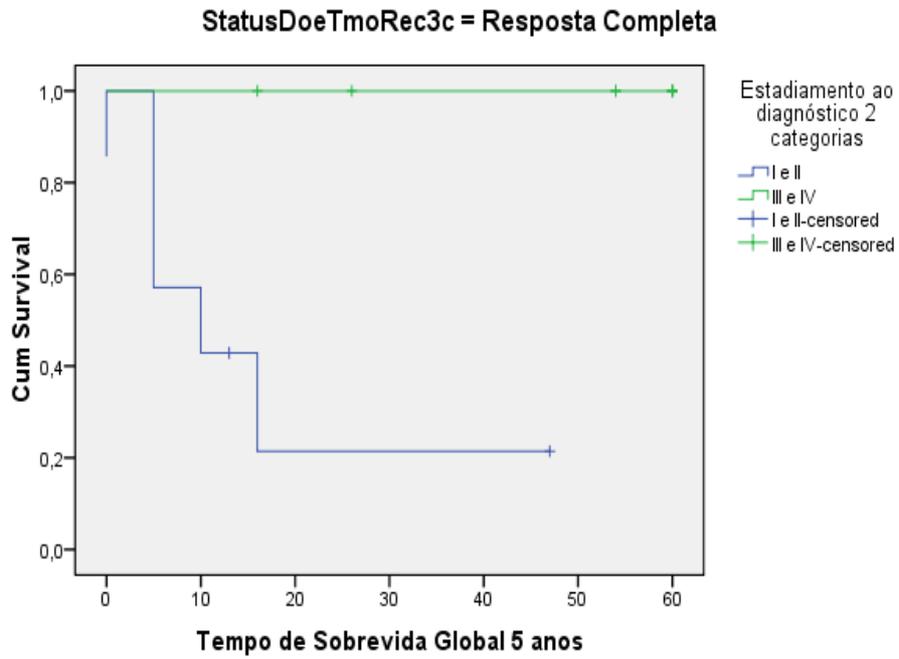
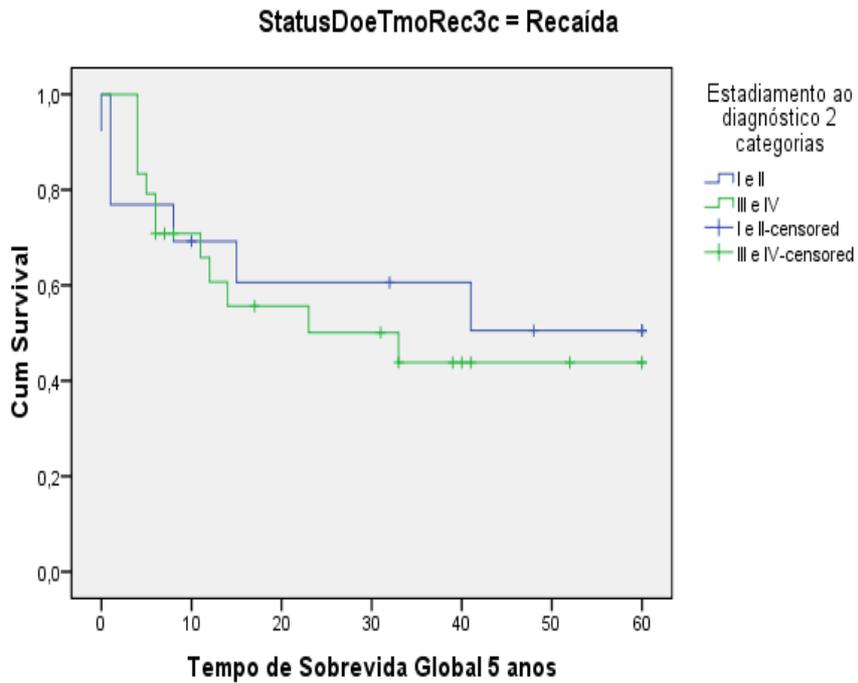


Figura 3: Sobrevida global de 5 anos em indivíduos submetidos a TCTH entre 1997 e 2009 segundo *status* da doença ao transplante e estadiamento ao diagnóstico (n=100).

Survival Functions



Survival Functions



p-valor=0,018 (log rank)

6. Conclusões

Em relação à análise da tendência da mortalidade por linfomas não Hodgkin nas capitais da região Sudeste, observou-se que a faixa etária de 20 a 39 anos apresentou as taxas de menor magnitude, sendo os maiores valores observados para indivíduos de 60 ou mais anos. A magnitude das taxas de mortalidade apresentou pouca variação em menores de 60 anos, porém entre os idosos ocorreram flutuações ao longo do período de estudo.

Para a faixa etária de 60 ou mais anos, observou-se tendência de incremento linear das taxas de mortalidade em Belo Horizonte e São Paulo no período 1980-2007. No Rio de Janeiro, foi verificada tendência de incremento em parte do período com estabilidade ao final. Para Vitória, observou-se tendência de crescimento não constante para a faixa etária de 60 ou mais anos, mas somente ao se examinar a tendência das taxas de mortalidade quadrienais. Ao dividir a série histórica analisada em dois períodos distintos, verificou-se, no Rio de Janeiro, tendência estatisticamente significativa decrescente e constante, no período 1980-1995. A tendência das taxas de mortalidade em São Paulo e Belo Horizonte foi crescente e constante entre 1980 e 1995. Nenhum modelo estatisticamente significativo foi encontrado para essa faixa etária em relação ao período 1996-2007.

Em relação ao estudo de sobrevida de pacientes com linfoma não Hodgkin submetidos a transplante de células tronco em hospital de referência do Rio de Janeiro, a coorte de estudo foi constituída por 100 indivíduos, dos quais 84 foram submetidos a transplante autólogo e 16 a alogênico. Observou-se que a idade mediana ao transplante foi de 45 anos e a mediana do tempo entre o diagnóstico e o transplante correspondeu a 17 meses.

O subtipo predominante ao transplante foi o Difuso de Grandes Células B (82%). Por ocasião do transplante, 25,3% indivíduos apresentavam resposta completa, 53,5% estavam em recaída e 17,2% com falha na indução primária. O regime de condicionamento mais freqüente foi o CBV (79,2%) e a maioria dos indivíduos (83%) apresentou quimiossensibilidade ao último regime quimioterápico pré- TMO.

Ao final do seguimento de 1 ano, a sobrevida global foi de 70,5% e a sobrevida livre de evidência de doença correspondeu a 67,3%.

Na análise da sobrevida global de 1 ano, indivíduos quimiossensíveis ao último regime apresentaram probabilidade de sobrevida de 75,3% *versus* 50,0% dos que se mostraram resistentes ($p=0,025$) e aqueles com evidência de doença nos 12 meses após TMO tiveram probabilidade de sobrevida de 51,2% *versus* 79,7% aos demais ($p=0,021$).

A mediana da sobrevida global de cinco anos foi 22,5 meses e da sobrevida livre de evidência de doença foi 16 meses. Ao final do período de seguimento de 5 anos, a sobrevida global correspondeu a 50,8% e a sobrevida livre de evidência de doença a 54,2%.

Nessa análise, a probabilidade de sobrevida daqueles com estadiamento avançado foi de 61,9% *versus* 31,8% entre os que tinham estadiamento inicial ($p=0,016$) e a presença de *bulky disease* implicou em probabilidade de sobrevida de 36,7% *versus* 60,6% para os indivíduos que não a apresentavam ($p=0,045$).

Os indivíduos que apresentaram evidência de doença nos primeiros 12 meses após o transplante, assim como aqueles que apresentaram sinais e sintomas após 1 ano do mesmo, apresentaram sobrevida menor do que aqueles sem evidência de doença, sendo esses valores correspondentes a 8,0% *versus* 72,2% ($p=0,000$) e 5,7% *versus* 67,5%, respectivamente ($p=0,000$).

7. Referências bibliográficas

1. Neto AEH, Pereira J, Dorlhiac-Llacer P, Beitler B, Chamone DAF. 2005. Aplicação do índice prognóstico internacional em pacientes com linfoma difuso de grandes células B em uma instituição brasileira. **Revista Brasileira de Hematologia e Hemoterapia**, 27 (1): 27-30.
2. Neto MMS, Jalil EM, Araújo IBO. 2008. Linfomas não-Hodgkin extranodais em Salvador-Bahia: Aspectos clínicos e classificação histopatológica segundo a OMS-2001. **Revista Brasileira de Hematologia e Hemoterapia**, 30 (1): 36-40.
3. Armitage JO et al. 2001. Non-Hodgkin Lymphomas. In: De Vita VT (ed). **Cancer Principles & Practice of Oncology**. 6 ed. Lippincott Williams & Wilkins, EUA.
4. Globocan 2008. **Cancer Map**. Disponível em: <http://globocan.iarc.fr/> Acesso em: 16 de novembro de 2010.
5. Pulte D, Gondos A, Brenner H. 2008. Ongoing improvement in outcomes for patients diagnosed as having non-Hodgkin lymphoma from the 1990s to the early 21st century. **Archives of Internal Medicine**, 168 (5): 469-476.
6. Coory M, Gill D. 2008. Decreasing mortality from non-Hodgkin lymphoma in Australia. **Internal Medicine Journal**, 38 (12): 921-924.
7. World Health Organization. **Mortality Database**. Disponível em: <http://www-dep.iarc.fr/> Acesso em: 18 de maio de 2009.
8. Gisselbrecht C. 1996. Autologous stem cell transplantation in aggressive non-Hodgkin lymphoma. **Hematology Cell Therapy**, 38 (4): 297-304.
9. Willett EV, Roman E. 2007. Epidemiology. In: Marcus R, Sweetenham JW, Williams ME (ed). **Lymphoma pathology, diagnosis and treatment**. 1 ed. Cambridge University Press, EUA.
10. Globocan 2002. **Cancer Map**. Disponível em: http://www-dep.iarc.fr/GLOBOCAN/map_sel.htm Acesso em: 18 de maio de 2009.
11. Katanoda K, Yako-Sukemoto H. 2008. Comparison of time trends in Hodgkin and non-Hodgkin lymphoma Incidence (1973–97) in east Asia, Europe and USA, from cancer Incidence in five continents vol. IV–VIII. **Japanese Journal of Clinical Oncology**, 38 (5): 391-393.
12. Levi F, Lucchini F, Negri E, La Vecchia C. 2002. Trends in mortality from non-Hodgkin's lymphomas. **Leukemia Research**, 26: 903–908.
13. Bosetti C, Levi F, Ferlay J, Lucchini F, Negri E, La Vecchia C. 2008. Incidence and mortality from non-Hodgkin lymphoma in Europe: The end of an epidemic? **Int. J. Cancer**, 123: 1917–1923.

14. Brasil. Ministério da Saúde. 2003. **Câncer no Brasil: dados dos registros de base populacional, volume 3**. INCA, Rio de Janeiro.
15. Berinstein NL. 2007. Therapeutic immunology. In: Marcus R, Sweetenham JW, Williams ME (ed). **Lymphoma pathology, diagnosis and treatment**. 1 ed. Cambridge University Press, EUA.
16. Cooper DL, Seropian S. 2001. Autologous Stem Cell Transplantation. In: De Vita VT (ed). **Cancer Principles & Practice of Oncology**. 6 ed. Lippincott Williams & Wilkins, EUA.
17. Philip T, Guglielmi C, Hagenbeek A, Somers R, Lelie HVD, Bron D, Sonneveld P, Gisselbrecht C, Cahn JY, Harousseau JL, Coiffier B, Biron P, Mandelli F, Chauvin F. 1995. Autologous bone marrow transplantation as compared with salvage chemotherapy in relapses of chemotherapy-sensitive non-hodgkin's lymphoma. **The New England Journal of Medicine**, 333 (23): 1540-1545.
18. Blay JY, Gomez F, Sebban C, Bachelot T, Biron P, Guglielmi C, Hagenbeek A, Somers R, Chauvin F, Philip T. 1998. The International Prognostic Index Correlates to survival in patients with aggressive lymphoma in relapse: analysis of the PARMA Trial. **Blood**, 92 (10): 3562-3568.
19. Tarella C, Caracciolo D, Gavarotti P, Argentino C, Zallio F, Corradini P, Novero D, Magnani C, Pileri A. 2000. Overweight as an adverse prognostic factor for non-Hodgkin's lymphoma patients receiving high-dose chemotherapy and autograft. **Bone Marrow Transplantation**, 26: 1185-1191.
20. Schimmer AD, Jamal S, Messner H, Keating A, Meharchand J, Huebsch L, Walker I, Bengner A, Gluck S, Smith A. 2000. Allogeneic or autologous bone marrow transplantation (BMT) for non-Hodgkin's lymphoma (NHL): results of a provincial strategy. **Bone Marrow Transplantation**, 26: 859-864.
21. Copelan EA, Penza SL, Pohlman B, Avalos BR, Goormastic M, Andresen SW, Kalaycio M, Bechtel TP, Scholl MD, Elder PJ, Ezzone SA, O'Donnell LC, Tighe MB, Risley GL, Young DC, Bolwell BJ. 2000. Autotransplantation following busulfan, etoposide and cyclophosphamide in patients with non-Hodgkin's lymphoma. **Bone Marrow Transplantation**, 25: 1243-1248.
22. Stein RS, Greer JP, Goodman S, Brandt SJ, Morgan DS, Macon WR, McCurley TL, Wolff SN. 2000. Intensified preparative regimens and autologous transplantation in refractory or relapsed intermediate grade non-Hodgkin's lymphoma. **Bone Marrow Transplantation**, 25: 257-262.
23. Chen CI, Crump M, Tsang R, Stewart AK, Keating A. 2001. Autotransplants for histologically transformed follicular non-Hodgkin's lymphoma. **British Journal Haematology**, 113: 202-208.

24. Stein RS, Greer JP, Goodman S, Brandt SJ, Morgan DS, Macon WR, McCurley TL, Wolff SN. 2001. Intensified preparative regimens and allogeneic transplantation in refractory or relapsed intermediate and high grade non-Hodgkin's lymphoma. **Leukemia and Lymphoma**, 41 (3-4): 343-352.
25. Vaishampayan U, Karanes C, Du W, Varterasian M, Al-Katib A. 2002. Outcome of Relapsed Non-Hodgkin's Lymphoma Patients After Allogeneic and Autologous Transplantation. **Cancer Investigation**, 20(3), 303–310.
26. Pettengell R. 2002. Autologous stem cell transplantation in follicular non-Hodgkin's Lymphoma. **Bone Marrow Transplantation**, 29 (Suppl 1): S1–S4.
27. Seropian S, Bahceci E , Cooper DL. 2003. Allogeneic peripheral blood stem cell transplantation for high-risk non-Hodgkin's lymphoma. **Bone Marrow Transplantation**, 32: 763–769.
28. Zinzani PL, M Tani, A Gabriele, F Gherlinzoni, A DE Vivo, P Ricci, G Bandini, RMO Lemoli, MR Motta, S Rizzi, V Guidice, M Zompatori, V Stefoni, L Alinari, G Musuraca, E Marchi, S Bassi, R Conte, S Pileri, S Tura, M Baccarani. 2004. High-Dose Therapy with Autologous Transplantation for Aggressive Non-Hodgkin's Lymphoma: The Bologna Experience. **Leukemia & Lymphoma**, 45 (2): 321–326.
29. Toze CL, Barnett MJ, Connors JM, Gascoyne RD, Voss NJ, Nantel SH, Nevill TJ, Shepherd JD, Sutherland HJ, Lavoie JC, Forrest DL, Song KW, Hogge DE. 2004. Long-term disease-free survival of patients with advanced follicular lymphoma after allogeneic bone marrow transplantation. **British Journal of Haematology**, 127, 311–321.
30. Kuittinen T, Wiklund T, Remes K, Elonen E, Lehtinen T, Kuittinen O, Leppä S, Putkonen M, Rätty R, Turpeenniemi-Hujanen T, Nousiainen T, Jantunen E. 2005. Outcome of progressive disease after autologous stem cell transplantation in patients with non-Hodgkin's lymphoma: a nation-wide survey. **European Journal of Haematology**, 75: 199–205.
31. Doocey RT, Toze CL, Connors JM, Nevill TJ, Gascoyne RD, Barnett MJ, Forrest DL, Hogge DE, Lavoie JC, Nantel SH, Shepherd JD, Sutherland HJ, Voss NJ, Smith CA, Song KW. 2005. Allogeneic haematopoietic stem-cell transplantation for relapsed and refractory aggressive histology non-Hodgkin lymphoma. **British Journal of Haematology**, 131: 223–230.
32. Oyan B, Koc Y, Ozdemir E, Kars A, Turker A, Tekuzman G, Kansu E. 2006. High dose sequential chemotherapy and autologous stem cell transplantation in patients with relapsed/refractory lymphoma. **Leukemia & Lymphoma**, 47(8): 1545 – 1552.
33. Arpacı F, Ataergin S, Gürman G, Çağırğan S, Arat M, Özet A, Ayli M, Özcan M, Ünal A, Soysal T, Koç Y, Büyükçelik A, Öztürk A, Ovalı E, Göker H, Şahin B, Beşişik SK, Bayık M, Bolaman Z, Bavbek S. 2007. The autologous

hematopoietic stem cell transplantation in adult patients with lymphoma: Turkish Bone Marrow Transplantation Registry results. **Turkish Journal of Cancer**, 37, No. 2, p 45-53.

34. Till BG, Gooley TA, Crawford N, Gopal AK, Maloney DG, Petersdorf SH, Pagel JM, Holmberg L, Bensinger W, Press OW. 2008. Effect of remission status and induction chemotherapy regimen on outcome of autologous stem cell transplantation for antle cell lymphoma. **Leukemia & Lymphoma**, 49(6): 1062 – 1073.
35. Souza CA, Pagnano KBB, Lorand-Metze I, Miranda ECM, Baldissera R, Aranha FJP, Vigorito AC, Duarte BKL. 2009. Brazilian experience using high-dose sequential therapy (HDS) followed by autologous hematopoietic stem cell transplantation (ASCT) for malignant lymphomas. **Revista Brasileira de Hematologia e Hemoterapia**, 31(Supl. 2): 9-14.
36. Kornacker M, Stumm J, Pott C, Dietrich S, Süssmilch S, Hensel M, Nickelsen M, Witzens-Harig M, Kneba M, Schmitz N, Ho AD, Dreger P. 2009. Characteristics of relapse after autologous stem-cell transplantation for follicular lymphoma: a long-term follow-up. **Annals of Oncology**, 20 (4): 722-728.

ANEXOS

INSTRUMENTO DE COLETA DE DADOS

Sobrevida global e perfil clínico-epidemiológico de pacientes com linfomas não Hodgkin submetidos a transplante de células-tronco hematopoiéticas no Centro de Transplante de Medula Óssea (CEMO) do Instituto Nacional de Câncer entre janeiro de 1989 e dezembro de 2008.

Número no estudo:

Data de coleta: ___/___/_____

➤ Identificação

Prontuário (PRONT)

Data de matrícula/triagem (DATAMAT) ___/___/_____

Data nascimento (DATANASC) ___/___/_____

Sexo (SEXO) (1) masculino (2) feminino

Estado civil (ESTCIVIL) (1) casado (2) união estável (3) divorciado / separado (4) viúvo (5) solteiro (99) sem informação

Escolaridade (NIVEESC) (1) analfabeto (2) alfabetizado (3) ensino fundamental incompleto (4) ensino fundamental completo (5) ensino médio incompleto (6) ensino médio completo (7) ensino superior incompleto (8) ensino superior completo (99) sem informação

Renda própria (RENDAPR) (1) sim (2) não (99) sem informação

Renda (RENDAM) _____, ____

Aposentado (APOSE) (1) sim (2) não (99) sem informação

Profissão (PROFIS) _____

Cor (COR) (1) branca (2) parda (3) amarela (4) negra (99) sem informação

Procedência (PROCED) (1) Capital _____ (2) Região Metropolitana _____ (3) Interior _____ (4) Outros estados UF: _____

(99) Sem informação

➤ Variáveis relacionadas aos hábitos de vida

Tabagismo (TABACO) (1) sim (2) não (3) ex tabagista/ tempo _____ (99) sem informação

Carga tabágica (CARGTAB) maços/ano _____

Etilismo (ETIL) (1) sim (2) não (3) ex etilista (99) sem informação

➤ Variáveis clínicas anteriores ao transplante

Data do diagnóstico (Data do Histopatológico) (DATDIAG) ___/___/_____

Laudos (LAUDO) _____

Estudo Imunohistoquímico (IMUNOHI) _____

Sítio primário (SITPRIM) (1) Abdome (2) Mediastino (3) Linfonodos _____ (4) Outros _____ (99) Sem informação

Doença extranodal ao diagnóstico (DOENEXT) (1) Presente (2) Ausente (99) sem infor.

Sítios extranodais (SITEXTEN) _____

Massa mediastinal ao diagnóstico (MASSMED) (1) Presente (2) Ausente (99) sem infor.

Infiltração de MO ao diagnóstico (INFMED) (1) Presente (2) Ausente (99) sem informação

Data BMO (DATBMO): ___/___/_____

Performance status ao diagnóstico (PS ou KPS) (PERFORM) _____

Nível de DHL ao diagnóstico (DHL) _____ U/dl

Classificação do Linfoma ao diagnóstico (CLASDIA) _____

Estadiamento (ESTAD) (1)E-I (2)E-II (3)E-III (4)E-IV (99) sem informação
Bulky disease “X” (BULKD) (1) sim (2) não (99) sem informação

Sintomas sistêmicos “B” (SINTOS) (1) sim (2) não (99) sem informação

Tratamentos anteriores ao transplante (TRANTMO)

(1) Cirurgia _____

(2) Radioterapia (início: _____ / _____ / _____ / término: _____ / _____ / _____)

(3) Quimioterapia _____

(4) Transplante _____

(5) Outro _____

(99) Sem informação

Quimiossensível (QUIMSENS) (1) sim (2) não (99) sem informação

Recaída ou progressão no curso do tratamento (RECPRTO) (1) sim _____

(2) não (99) sem informação

➤ **Presença de Comorbidades ao Transplante**

Diabetes (DIABETES) (1) sim (2) não (99) sem informação

Hipertensão arterial (HAS) (1) sim (2) não (99) sem informação

Cardiopatia (CARDIOP) (1) sim (2) não (99) sem informação

Doença pulmonar (DPULMON) (1) sim (2) não (99) sem informação

HIV+ (HIV) (1) sim (2) não (99) sem informação

➤ **Exames complementares pré-transplante**

Espirometria (ESPIRO) (1) sim (2) não (99) sem informação

Laudo Espirometria (LAUDESP) (1) normal (2) alterado _____

(99) sem informação

Capacidade vital forçada (CVFA) Pré _____ (CVFD) Pós _____

Volume expiratório forçado no 1º segundo (VEF1A) Pré _____ (VEF1D) Pós _____

Relação VEF1/CVF (VEF1CVFA) Pré _____ (VEF1CVFD) Pós _____

Fluxo expiratório forçado 25/75% (FEF2575A) Pré _____ (FEF2575D) Pós _____

Eletrocardiograma (ELETRO) (1) normal (2) alterado _____

(99) sem informação

Ecocardiograma (ECO) (1) sim (2) não (3) alterado _____ (99) sem informação

Fração de ejeção (FE) _____

Tipo sanguíneo/fator Rh (TIPSANG) _____

➤ **Variáveis relacionadas ao Transplante (1º TCTH)**

Indicação do Transplante (INDTRAN) _____

Data internação no CEMO (DATAINT) _____ / _____ / _____

Idade ao Transplante (IDADTMO) _____

Status da doença ao transplante (STATDOE) (1) remissão _____

(2) recaída _____ (3) Progressão de doença

(4) outro _____ (99) sem informação

Classificação do Linfoma ao Transplante (CLASTMO) _____

Doença extranodal ao transplante (DOENEXTR) (1) sim _____

(2) não (99) sem informação.

Altura (ALTURA) _____, _____

Peso (PESO) _____, _____

IMC (IMC) _____, _____

Estado nutricional (ESTNUTR) (1) Eutrófico (2) Outro _____

(99) sem infor.

Performance status ao TCTH (PSKPST) _____
Data do transplante D₀ (DATTRAN) ____/____/____
Tipo de transplante (TIPTRAN) (1) alogênico (2) autólogo (3) singênico (4) mini-alo
Fontes de células (FONTCEL) (1) Medula óssea (2) Sangue periférico (3) cordão umbilical
(4) Sangue periférico + medula óssea (99) sem informação
Enxerto (ENXERTO) _____
Doador (DOADOR) (1) aparentado _____ (2) não aparentado
(98) não se aplica (99) sem informação
Compatibilidade HLA (COMPHLA) (1) sim _____ (2) não (98) não se aplica
(99) sem informação
Condicionamento (TIPOCOND) _____
Mieloablativo (MIELABLA) (1) sim (2) não (99) sem informação
Profilaxia DECH (PROFDECH) (1) sim _____ (2) não
(98) não se aplica (99) sem informação
Falha do enxerto (FALHENX) (1) sim (2) não (98) não se aplica (99) sem informação
Data da pega de neutrófilos (DATPEGN) ____/____/____
Dia da pega neutrófilos (DIAPEGAN) _____
Contagem de neutrófilos (CONTNEU) _____
Doença enxerto *versus* hospedeiro (DECH) (1) sim (2) não (98) não se aplica
(99) sem informação
Tipo de DECH (TIPODEC) (1) aguda (2) crônica (98) não se aplica (99) sem informação
Localização da DECH (LOCDECH) _____
Recaída ou progressão após TCTH (RECAAPT) (1) sim _____
(2) não (98) não se aplica (99) sem informação
Data da recaída (DATREC) ____/____/____
Complicações durante a internação (COMPLINT) (1) Hemorragia (2) infecção respiratória
(3) sepse (4) febre (5) neutropenia febril (6) outra _____
(7) infecção hospitalar (8) nenhuma (99) sem informação
Toxicidade (TOXC) (1) sim (2) não (99) sem informação
Tipo de toxicidade (TIPTOX) (1) renal (2) hepática (3) mucosite _____
(4) outra _____ (99) sem informação
Alta (ALTA) (1) sim (2) não
Data de alta (DATAALTA) ____/____/____
Tempo de internação para transplante em dias (TEMPINT) _____

➤ **Status vital**

Data da última evolução no prontuário (DATAULT) ____/____/____
Óbito (OBITO) (1) sim (2) não
Data do óbito (OBITDATA) ____/____/____
Causa do óbito (CAUSOB) _____

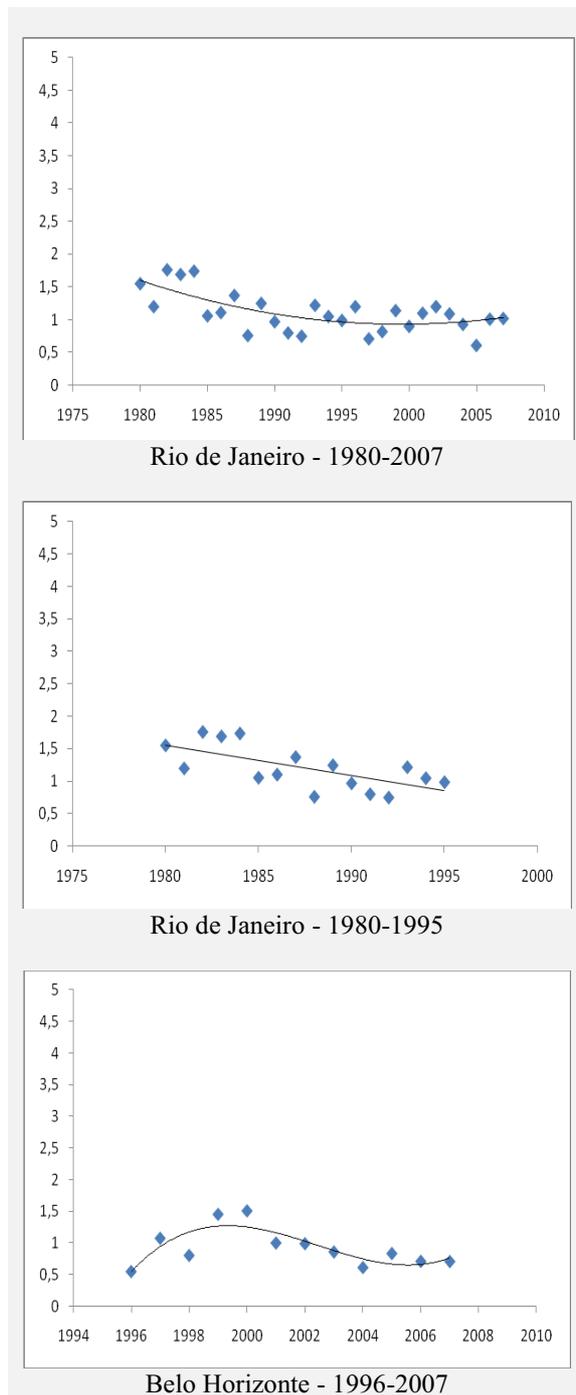
➤ **Observações Relevantes**

Tabela – Tendência* das taxas de mortalidade por linfoma não Hodgkin nas capitais da região Sudeste do Brasil, no período 1980-2007.

Período	Cidade	Faixa Etária	Modelo	R ²	p	Tendência
1980-2007	Rio de Janeiro	20-39 anos	$y = 0,991 - 0,021x + 0,002x^2$	0,41	0,001	Decrescente, não constante.
		60 ou mais anos	$y = 15,762 + 0,361x - 0,002x^3$	0,25	0,010	Crescente a maior parte do período, porém estável ao final.
	São Paulo	40-59 anos	$y = 3,731 + 0,022x - 0,003x^2$	0,22	0,018	Crescente, não constante.
		60 ou mais anos	$y = 16,891 + 0,471x$	0,80	0,000	Crescente e constante.
Belo Horizonte	60 ou mais anos	$y = 15,551 + 0,244x$	0,26	0,006	Crescente e constante.	
1980-1995	Rio de Janeiro	20-39 anos	$y = 1,205 - 0,047x$	0,44	0,005	Decrescente e constante.
	São Paulo	60 ou mais anos	$y = 13,799 + 0,436x$	0,75	0,000	Crescente e constante.
	Belo Horizonte	60 ou mais anos	$y = 14,237 + 0,427x$	0,28	0,034	Crescente e constante.
1996-2007	Belo Horizonte	20-39 anos	$y = 1,097 - 0,135x - 0,015x^2 + 0,005x^3$	0,54	0,026	Decrescente a maior parte do período, porém estável ao final.

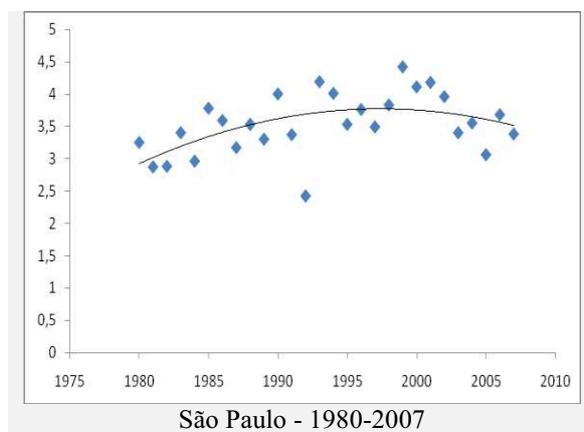
* Apenas modelos com significância estatística; $p \leq 0,05$.

Figura – Tendência* das taxas de mortalidade por LNH na faixa etária de 20-39 anos, nas capitais da região Sudeste, no período 1980-2007.



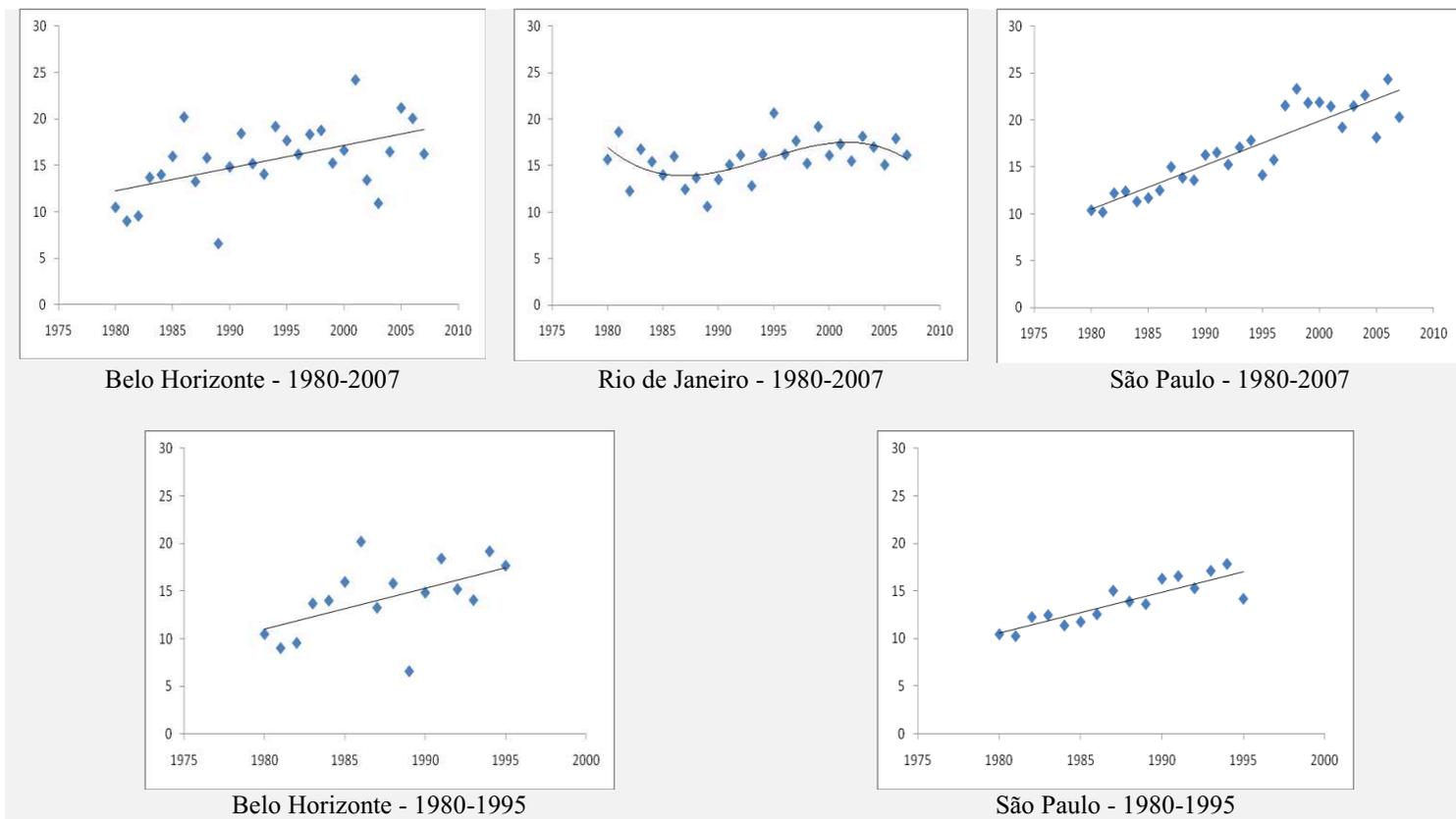
* Apenas modelos com significância estatística; $p \leq 0,05$.

Figura – Tendência* das taxas de mortalidade por LNH na faixa etária de 40-59 anos, nas capitais da região Sudeste, no período 1980-2007.



* Apenas modelos com significância estatística; $p \leq 0,05$.

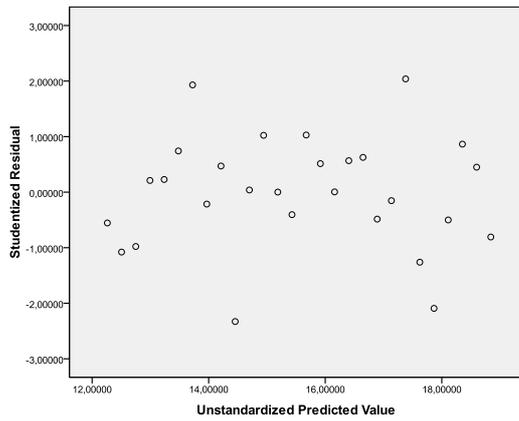
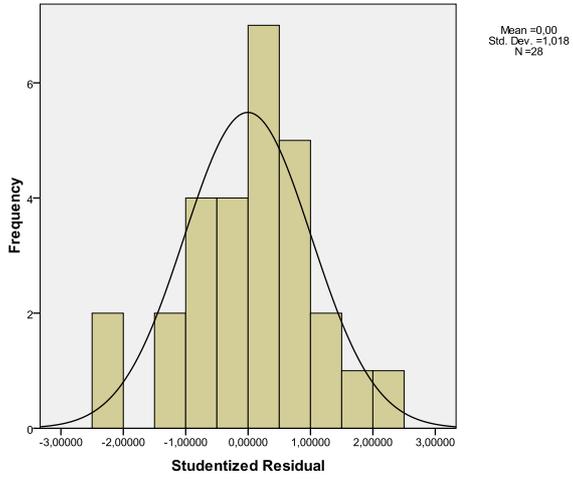
Figura – Tendência* das taxas de mortalidade por LNH na faixa etária de 60 ou mais anos, nas capitais da região Sudeste, no período 1980-2007.



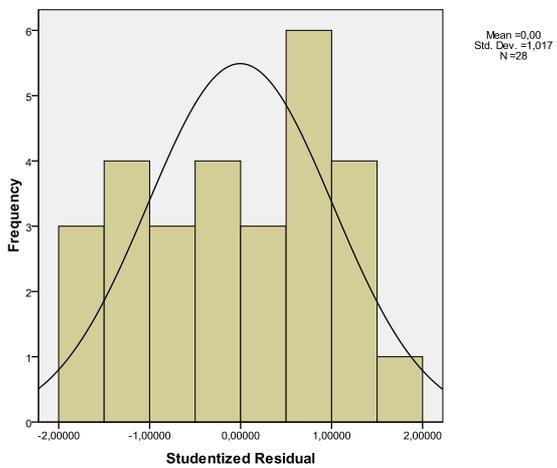
* Apenas modelos com significância estatística; $p < 0,05$.

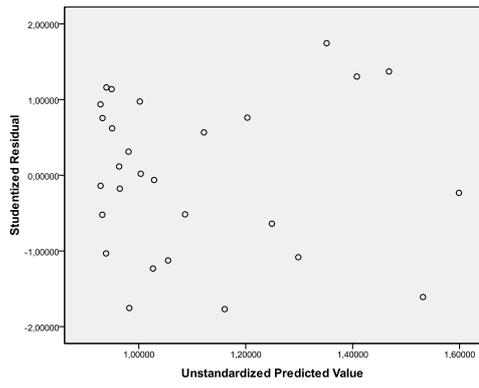
Análise dos resíduos

Belo Horizonte (60 anos ou mais) – 1980-2007

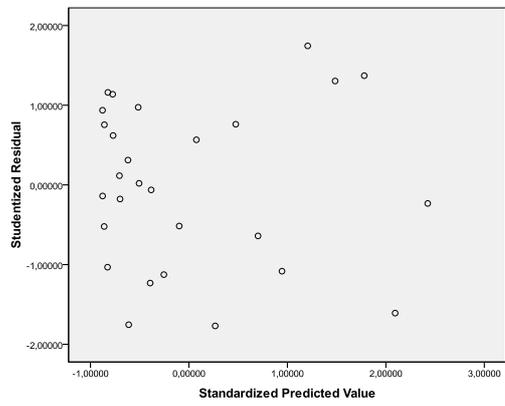
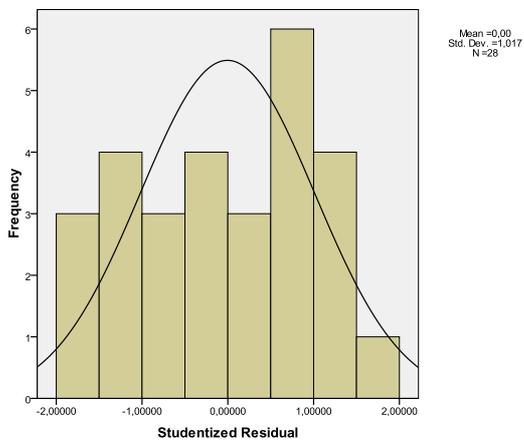


Rio de Janeiro (20-39 anos) 1980-2007

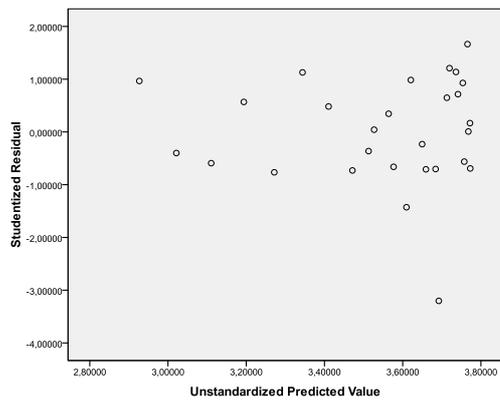
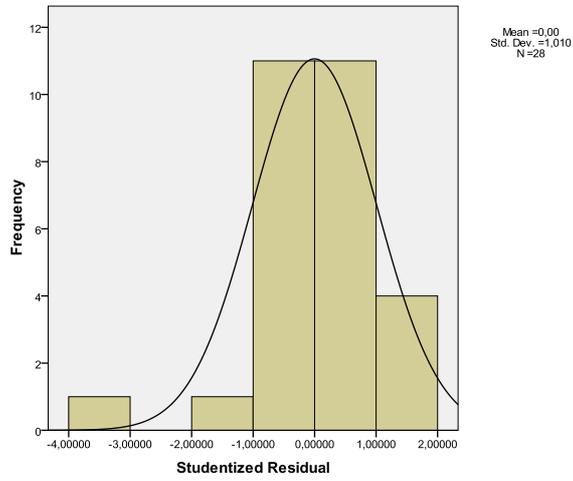




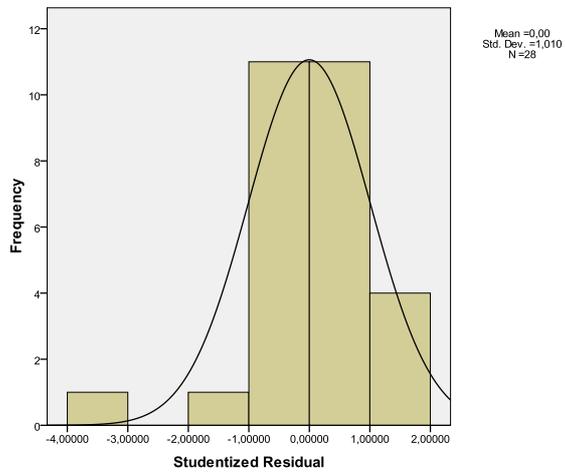
Rio de Janeiro (60 anos ou mais) – 1980-2007

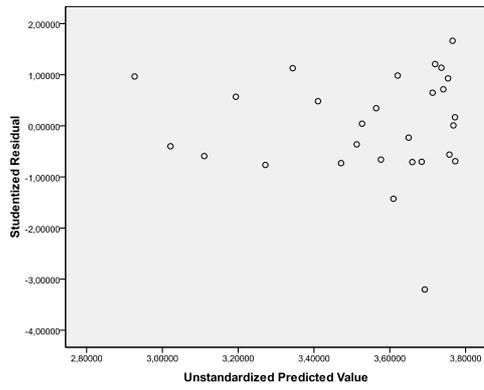


São Paulo (40-59 anos) – 1980-2007

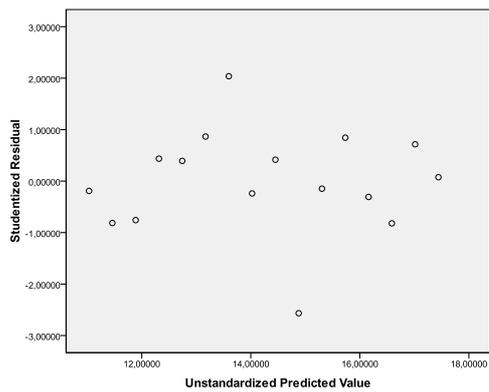
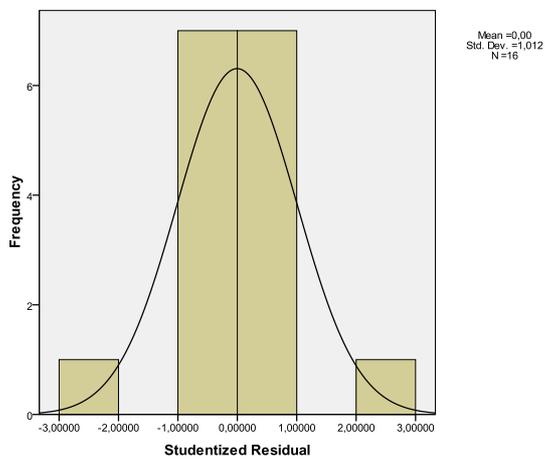


São Paulo (60 anos ou mais) – 1980-2007

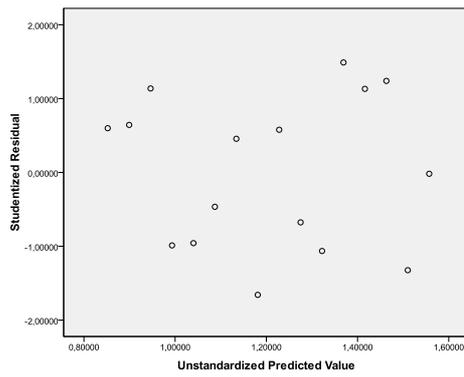
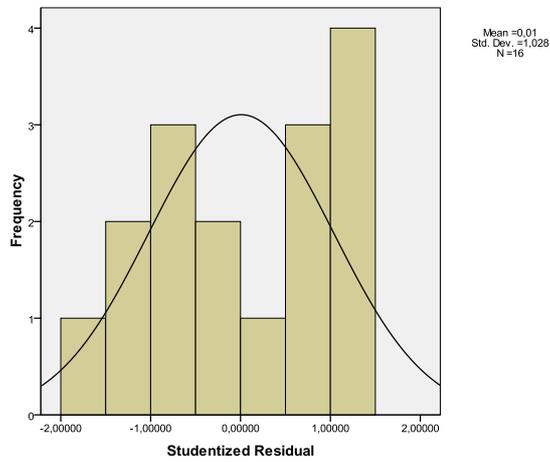




Belo Horizonte (60 anos ou mais) – 1980-1985



Rio de Janeiro (20 a 29 anos) – 1980-1995



São Paulo (60 anos e mais) – 1980-1995

