



UNIVERSIDADE DA REGIÃO DE JOINVILLE – UNIVILLE
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM SAÚDE E MEIO AMBIENTE

ACESSO A MÉTODOS PARA DETERMINAÇÃO
DIAGNÓSTICA E PROGNÓSTICA EM PACIENTES COM LINFOMA
DIFUSO DE GRANDES CÉLULAS B NA SAÚDE PÚBLICA E
SUPLEMENTAR DE JOINVILLE, SANTA CATARINA

MANUELLA ZATTAR MEDEIROS

JOINVILLE - SC
2024

MANUELLA ZATTAR MEDEIROS

ACESSO A MÉTODOS PARA DETERMINAÇÃO
DIAGNÓSTICA E PROGNÓSTICA EM PACIENTES COM LINFOMA
DIFUSO DE GRANDES CÉLULAS B NA SAÚDE PÚBLICA E
SUPLEMENTAR DE JOINVILLE, SANTA CATARINA

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

Orientador: Prof. Dr. Marcelo Pitombeira de Lacerda.

Coorientador: Prof. Dr. Paulo Henrique C. de França

JOINVILLE - SC

2024

Catálogo na publicação pela Biblioteca Universitária da Univille

Medeiros, Manuella Zattar

M488a Acesso a métodos para determinação diagnóstica e prognóstica em pacientes com linfoma difuso de grandes células B na saúde pública e suplementar de Joinville, Santa Catarina / Manuella Zattar Medeiros; orientador Dr. Marcelo Pitombeira de Lacerda; coorientador: Dr. Paulo Henrique Condeixa de França. – Joinville: UNIVILLE, 2024.

69 f.: il.

Dissertação (Mestrado em Saúde e Meio Ambiente – Universidade da Região de Joinville)

1. Câncer – Diagnóstico. 2. Linfoma. 3. Saúde pública. I. Lacerda, Marcelo Pitombeira de (orient.). II. França, Paulo Henrique Condeixa de (coorient.). III. Título.

CDD 616.99442

Termo de Aprovação

“Acesso a Métodos para Determinação Diagnóstica e Prognóstica em Pacientes com Linfoma Difuso de Grandes Células B na Saúde Pública e Suplementar de Joinville, Santa Catarina”

por

Manuella Zattar Medeiros

Banca Examinadora:

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

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

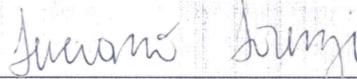
Prof. Dr. José Ederaldo Queiroz Telles
(UFPR)

Profa. Dra. Daniela Delwing de Lima
(UNIVILLE)

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



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



Prof. Dr. Luciano Lorenzi
Coordenador do Programa de Pós-Graduação em Saúde e Meio Ambiente

Joinville, 22 de março de 2024

Dedicatória

Ao meu pai, Fernando, que abriu mão de conquistar o seu mestrado para que eu pudesse estudar e me tornar médica.
Essa vitória é para você, pai.

Agradecimentos

Agradeço a Deus, por ser minha força durante todos os desafios da vida; ao meu marido André, que me apoiou na corajosa decisão de ingressar no Programa; ao meu mestre, Dr. Ederaldo, por plantar o amor pela hematopatologia em minha vida; ao meu orientador Marcelo, pelos ensinamentos que extrapolaram o âmbito acadêmico; à minha amiga Fabiane, que por sua generosidade possibilitou a realização de tantas tarefas durante esse processo; aos meus alunos Ana Júlia, Guilherme e Júlia, que me auxiliaram no começo, meio e fim da construção desta dissertação; à minha mãe e minha irmãzinha, que sempre demonstraram carinho e preocupação durante todo o processo de pós-graduação; e ao meu amado cachorrinho, Tobias, que passou incontáveis horas dormindo ao meu lado enquanto tantos parágrafos foram escritos.

SUMÁRIO

RESUMO	7
ABSTRACT	8
RESUMEN	9
LISTA DE FIGURAS	10
LISTA DE QUADROS	11
LISTA DE ABREVIATURAS	12
1. INTRODUÇÃO	15
2. OBJETIVOS	18
2.1 Geral	18
2.2 Específicos	18
3. REFERENCIAL TEÓRICO	19
3.1 Linfoma de Hodgkin	19
3.2 Linfomas não-Hodgkin	19
3.3 Aspectos gerais sobre linfomas de células B	20
3.4 Linfoma Difuso de Grandes Células B	22
3.5 Critérios diagnósticos para LDGCB	24
3.6 Aspectos clínicos e prognósticos em LDGCB	26
3.7 Acesso a diagnóstico e tratamento de LDGCB na saúde pública e suplementar no Brasil	27
4. INTERDISCIPLINARIDADE	30
5. METODOLOGIA	36
5.1 Caracterização do estudo	36
5.2 Critérios de inclusão	36
5.3 Critérios de exclusão	36
5.4 Análise estatística	36
5.5 Aspectos éticos da pesquisa	37
6. RESULTADOS	38
7. DISCUSSÃO	51
8. CONCLUSÃO	56
REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	57
9. ANEXOS	65
ANEXO A - Parecer do Comitê de Ética em Pesquisa	65
ANEXO B – Ficha técnica imunoistoquímica	70
ANEXO C – Dados registro câncer INCA - Doenças Linfoproliferativas em Santa Catarina (2012 a 2016)	72

RESUMO

INTRODUÇÃO: O linfoma difuso de grandes células B (LDGCB) é o subtipo mais frequente de linfoma de células B, correspondendo a 30% dos casos. O diagnóstico de LDGCB requer a realização de estudo anatomopatológico complementado por imunohistoquímica e avaliação citogenético-molecular. O objetivo deste estudo é avaliar o acesso a métodos diagnósticos e de avaliação prognóstica por pacientes com LDGCB na saúde pública e suplementar em Joinville, Santa Catarina.

METODOLOGIA: Estudo retrospectivo, multicêntrico, de pacientes com diagnóstico e tratamento de LDGCB nos serviços de Onco-hematologia do Hospital Municipal São José e Hospital Dona Helena, no período de 2016 a 2023, em Joinville, Santa Catarina.

RESULTADOS: Foram incluídos 68 pacientes, sendo 36 do sexo masculino (53%) e 27 idosos (40%). Desses, 46 foram provenientes do SUS e 22 da saúde suplementar. Todos os casos foram submetidos a avaliação anatomopatológica com exame imunohistoquímico subsequente. A determinação de célula de origem através do algoritmo de Hans foi possível em 67 pacientes (99%), observando-se 42 casos de LDGCB tipo centro germinativo (CG, 62%) e 25 casos tipo não-CG (37%). Avaliação de rearranjo do gene *MYC* foi realizada em 5 casos (7%), e determinação do vírus Epstein-Barr (EBV) na amostra foi realizada em 9 casos (13%) por imunohistoquímica e em nenhum caso por hibridização *in situ*. Dezesesseis pacientes apresentaram recidiva ou refratariedade ao tratamento de primeira linha, dos quais 8 (50%) foram submetidos a nova biópsia, com mudança de diagnóstico em 2 deles (25%). No período de 2 anos, a probabilidade de sobrevida global (SG) foi de 88% (IC 95% =80-96%), e a probabilidade de sobrevida livre de progressão (SLP) de 75% (IC 95% =65-88%).

CONCLUSÃO: Pacientes com diagnóstico de LDGCB na cidade de Joinville tiveram acesso a parte dos métodos diagnósticos e prognósticos de acordo com recomendações internacionais, sem diferenças significativas entre pacientes provenientes da saúde pública e suplementar, porém com acesso limitado a avaliação de rearranjo *MYC/BCL2*, LDGCB duplo-expressor ou EBV-relacionado.

Palavras-chave: Linfoma Difuso de Grandes Células B; Célula de Origem; Expressão *MYC-BCL2*; rearranjo *MYC*; Linfoma EBV positivo; Análise de vida-real.

**ACCESS TO METHODS FOR DIAGNOSTIC AND PROGNOSTIC
DETERMINATION
IN PATIENTS WITH DIFFUSE LARGE B-CELL LYMPHOMA IN PUBLIC AND
SUPPLEMENTARY HEALTH IN
JOINVILLE, SANTA CATARINA**

ABSTRACT

INTRODUCTION: Diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL) is the most common subtype of B-cell lymphoma, accounting for 30% of cases. The diagnosis of DLBCL requires an anatomopathological study complemented by immunohistochemistry and cytogenetic-molecular evaluation. The objective of this study is to evaluate access to diagnostic and prognostic assessment methods for patients with DLBCL in public and supplementary healthcare in Joinville, Santa Catarina.

METHODOLOGY: Retrospective, multicenter study of patients diagnosed and treated with DLBCL in the Onco-hematology services of Hospital Municipal São José and Hospital Dona Helena, from 2016 to 2023, in Joinville, Santa Catarina.

RESULTS: 68 patients were included, 36 male (53%) and 27 elderly (40%). Of these, 46 came from SUS and 22 from supplementary health. All cases underwent anatomopathological evaluation with subsequent immunohistochemical examination. Determination of the cell of origin using the Hans algorithm was possible in 67 patients (99%), observing 42 cases of germinal center type (GC, 62%) and 25 non-GC cases (37%). Assessment of *MYC* gene rearrangement was performed in 5 cases (7%), and determination of Epstein-Barr virus (EBV) in the sample was performed in 9 cases (13%) by immunohistochemistry and in no case by *in situ* hybridization. Sixteen patients presented relapse or refractoriness to first-line treatment, of which 8 (50%) underwent a new biopsy, with change in diagnosis in 2 of them (25%). Over the 2-year period, the probability of overall survival (OS) was 88% (95% CI =80-96%), and the probability of progression-free survival (PFS) was 75% (95% CI =65- 88%).

CONCLUSION: Patients diagnosed with DLBCL in the city of Joinville had access to part of the diagnostic and prognostic methods in accordance with international recommendations, without significant differences between patients from public and supplementary healthcare, but with limited access to the assessment of *MYC/BCL2* rearrangement, Dual-expressor DLBCL or EBV-related.

Keywords: Diffuse Large B-cell Lymphoma; Cell of Origin; *MYC-BCL2* expression; *MYC* rearrangement; EBV-positive Lymphoma, Real-World Analysis.

ACCESO A MÉTODOS PARA LA DETERMINACIÓN DIAGNÓSTICA Y PRONÓSTICA EN PACIENTES CON LINFOMA DIFUSO DE CÉLULAS B GRANDES EN LA SALUD PÚBLICA Y SUPLEMENTARIA DE JOINVILLE, SANTA CATARINA.

RESUMEN

INTRODUCCIÓN: El linfoma difuso de células B grandes (LDGCB) es el subtipo más frecuente de linfoma de células B, representando el 30% de los casos. El diagnóstico de LDGCB requiere la realización de un estudio anatomopatológico complementado con inmunohistoquímica y evaluación citogenético-molecular. El objetivo de este estudio es evaluar el acceso a métodos diagnósticos y de evaluación pronóstica en pacientes con LDGCB en los servicios de salud pública y privada en Joinville, Santa Catarina.

METODOLOGÍA: Estudio retrospectivo, multicéntrico, de pacientes con diagnóstico y tratamiento de LDGCB en los servicios de Onco-hematología del Hospital Municipal São José y Hospital Dona Helena, en el período de 2016 a 2023, en Joinville, Santa Catarina.

RESULTADOS: Se incluyeron 68 pacientes, 36 de sexo masculino (53%) y 27 adultos mayores (40%). De estos, 46 provenían del SUS y 22 de la salud privada. Todos los casos fueron sometidos a evaluación anatomopatológica con examen inmunohistoquímico posterior. La determinación de la célula de origen mediante el algoritmo de Hans fue posible en 67 pacientes (99%), observándose 42 casos de LDGCB tipo centro germinal (CG, 62%) y 25 casos tipo no-CG (37%). La evaluación del rearranjo del gen MYC se realizó en 5 casos (7%), y la determinación del virus Epstein-Barr (EBV) en la muestra se realizó en 9 casos (13%) mediante inmunohistoquímica y en ningún caso mediante hibridación in situ. Dieciséis pacientes presentaron recidiva o refractariedad al tratamiento de primera línea, de los cuales 8 (50%) se sometieron a una nueva biopsia, con cambio de diagnóstico en 2 de ellos (25%). En el período de 2 años, la probabilidad de supervivencia global (SG) fue del 88% (IC 95% =80-96%), y la probabilidad de supervivencia libre de progresión (SLP) fue del 75% (IC 95% =65-88%).

CONCLUSIÓN: Los pacientes con diagnóstico de LDGCB en la ciudad de Joinville tuvieron acceso a algunos métodos diagnósticos y pronósticos de acuerdo con las recomendaciones internacionales, sin diferencias significativas entre los pacientes provenientes de la salud pública y privada, aunque con acceso limitado a la evaluación del rearranjo MYC/BCL2, LDGCB de doble expresión o relacionado con EBV.

Palabras clave: Linfoma Difuso de Células B Grandes; Célula de Origen; Expresión MYC-BCL2; rearranjo MYC; Linfoma EBV positivo; Análisis de vida real

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 - Diferenciação da célula B com neoplasias correspondentes.....	16
Figura 2 - Proposta de classificação dos LDGCB em subtipos genéticos.....	21
Figura 3 - Interdisciplinaridade.....	30
Figura 4 - Fluxograma de composição amostral.....	33
Figura 5 - Sobrevida Global de pacientes com LDGCB.....	39
Figura 6 - Sobrevida Livre de Progressão de pacientes com LDGCB.....	39
Figura 7 - Sobrevida livre de progressão em relação à idade.....	40
Figura 8 - Sobrevida livre de progressão em relação à célula de origem.....	41
Figura 9 - Sobrevida livre de progressão em relação à expressão de CD30.....	42
Figura 10 - Sobrevida livre de progressão em relação à MYC e BCL2.....	42
Figura 11: Sobrevida global em doença refratária ou recidivada.....	43
Figura 12: Sobrevida global em remissão, refratariedade ou recidiva.....	44

LISTA DE QUADROS

Quadro 1: Características clínicas e epidemiológicas da amostra.....	34
Quadro 2: Dados gerais de avaliação IHQ	35
Quadro 3: Dados de avaliação IHQ e por FISH.....	36
Quadro 4: Dados de tratamento de primeira linha	37
Quadro 5: Dados de pacientes refratários ou recidivados.	38

LISTA DE ABREVIATURAS

- ABC** Célula B Ativada
- ANS** Agência Nacional de Saúde Suplementar
- APAC** Autorização de Procedimentos Ambulatoriais
- CG** Centro Germinativo
- CID** Código Internacional de Doenças
- COO** Célula de origem
- DA-EPOCH** Vincristina, doxorrubicina, etoposídeo
- DHAP** Dexametasona, citarabina, cisplatina
- DM** Diabetes Mellitus
- EBV** Epstein-Barr vírus
- ESMO** *European Society for Medical Oncology*
- FISH** *Fluorescent in situ hybridization*
- Gemox** Gencitabina e oxaliplatina
- HAS** Hipertensão Arterial Sistêmica
- HDH** Hospital Dona Helena
- HE** Hematoxilina e Eosina
- HHV8** Herpes vírus tipo 8
- HIV** Vírus da imunodeficiência humana
- HMSJ** Hospital Municipal São José
- IBGE** Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística
- ICE** Ifosfamida, carboplatina, etoposídeo

- INCA** Instituto Nacional de Câncer
- IQ** Intervalo inter-quartil
- IPI** *International Prognostic Index*
- LCB** Linfoma de Células B
- LDGCB** Linfoma Difuso de Grandes Células B
- LDH** Desidrogenase láctica
- LF** Linfoma Folicular
- LH** Linfoma Hodgkin
- LHC** Linfoma Hodgkin Clássico
- LLC** Leucemia Linfocítica Crônica
- LNH** Linfoma Não Hodgkin
- MALT** *Mucosal associated lymphoid tissue*
- M-CODOX** Ciclofosfamida, vincristina, doxorubicina, metotrexato
- NCCN** *National Comprehensive Cancer Network*
- NCG** Não centro germinativo
- NK** Célula Natural Killer
- OMS** Organização Mundial de Saúde
- PNRS** Política Nacional de Resíduos Sólidos
- R-CHOP** Rituximabe, ciclofosfamida, doxorubicina, vincristina e prednisona
- R-IPI** *Revised International Prognostic Index*
- R-Pola** Rituximabe e polatuzumabe

- RT** Radioterapia
- RSS** Resíduos de Serviços de Saúde
- SEER** *The Surveillance, Epidemiology and End Results Program*
- SG** Probabilidade de sobrevida global
- SLP** Probabilidade de sobrevida livre de progressão
- SOE** Sem outra especificação
- SUS** Sistema Único de Saúde
- TCLE** Termo de Consentimento Livre e Esclarecido
- TMO** Transplante de medula óssea

1. INTRODUÇÃO

Os linfomas de células B (LCB) representam cerca de 4% dos novos diagnósticos de câncer, e reúnem a maioria dos subtipos de neoplasias linfóides (OMS, 2017; Thandra, 2021). Trata-se de grupo grande e heterogêneo de neoplasias, com diferentes comportamentos biológicos, fatores de risco, rotinas diagnósticas, princípios de tratamento e avaliação prognóstica, requerendo uma abordagem multidisciplinar para manejo adequado.

Dentro da atual classificação de tumores hematopoiéticos e linfóides da OMS (Organização Mundial da Saúde), o diagnóstico de LCB pressupõe a interação entre aspectos morfológicos, citogenéticos e moleculares da célula tumoral e seu microambiente para a determinação etiológica específica (Alaggio, 2022). O subtipos de LCB de maior frequência são o linfoma difuso de grandes células B (LDGCB), o linfoma linfocítico de pequenas células / leucemia linfocítica crônica, o linfoma folicular e o linfoma de zona marginal (Teras, 2016).

O LDGCB representa aproximadamente um terço dos LCB, com incidência de 5 casos a cada 100.000 habitantes, discreto predomínio masculino (1,47:1) e mediana de idade ao diagnóstico de 66 anos (SEER, 2023). A suspeição para o diagnóstico geralmente envolve o aumento de áreas linfáticas, acompanhada ou não de febre, perda de peso ou sintomas constitucionais. A obtenção de amostra por biópsia para realização de exame anatomopatológico complementado por imunistoquímica é fundamental para a confirmação diagnóstica (Susanibar-Adaniya, 2021).

Na rotina diagnóstica de LDGCB, empregam-se marcadores imunistoquímicos em sua caracterização, como CD20, CD10, MUM1, para entendimento da célula de origem e reconhecimento do subtipo Centro Germinativo (CG) e Não-Centro Germinativo (NCG) (Hans, 2004; Jaffe, 2019). Adicionalmente, a avaliação citogenética de rearranjo do gene MYC com os genes BCL2 e BCL6 pela técnica de hibridização in situ fluorescente (FISH) tem impacto prognóstico e no manejo dos pacientes (Agarwal, 2015).

As grandes entidades internacionais que recomendam as melhores práticas em termos de diagnóstico e tratamento de pacientes com linfomas determinam os critérios para diagnóstico de LDGCB. A OMS é uma agência especializada em saúde fundada em 1948, com atuação mundial objetivando coordenar ações de saúde dentro dos parâmetros das Nações Unidas. A *National Comprehensive Cancer Network* (NCCN) é um consórcio norte-americano de serviços de oncologia que tem por objetivo aprimorar os cuidados com pacientes oncológicos investindo em pesquisa e educação. A *European Society for Medical Oncology* (ESMO) foi fundada em 1975 e compreende mais de 25 mil membros que representam profissionais da oncologia.

A OMS, a NCCN, e a ESMO compartilham entre si a maior parte de recomendações para o diagnóstico de LDGCB. Em termos de diagnóstico anatomopatológico e imunoistoquímico, há uma concordância entre elas em um painel básico de marcadores, como também a complementação do diagnóstico com técnicas de biologia molecular, especialmente FISH (OMS, 2017; NCCN, 2023; Melchardt, 2023).

Define-se acesso como a possibilidade de chegar a, ou possibilidade de alcançar algo, possivelmente difícil (Oxford Languages, 2024). O acesso à saúde consiste em um tema complexo, que envolve aspectos socioeconômicos, políticos e técnicos, sendo entendido a partir de algumas dimensões, destacando-se a disponibilidade (Sanchez, 2012; Assis, 2012). Disponibilidade no contexto do acesso significa a existência de um serviço de saúde em local apropriado e no momento em que é necessário, implicando aspectos geográficos e temporais na aplicabilidade prática do conceito (Sanchez, 2012). O acesso a métodos diagnósticos adequados é essencial para tratamento oncológico baseado em evidências, com correta determinação prognóstica e seguimento clínico. Dessa forma, entende-se que os pacientes com LDGCB precisam ter a possibilidade de usufruir das melhores técnicas de diagnóstico de acordo com as diretrizes internacionais. Falhas no diagnóstico por dificuldades pré-analíticas com a qualidade do material recebido, ou por falta de observação dos critérios estabelecidos podem impactar no desfecho clínico, aumentando morbidade e mortalidade entre os pacientes com neoplasias hematológicas (Melchardt, 2023).

Joinville é a maior cidade do estado de Santa Catarina, com população de cerca de 616.317 habitantes, sendo 43,8% formalmente empregada e recebendo em média o equivalente a quase 3 salários mínimos. A taxa de escolarização de 6 a 14 anos de idade é de 97,3%, e cerca de 75% da cidade conta com esgotamento sanitário adequado. Em termos de saúde apresenta taxa de mortalidade infantil de 7,6 óbitos por mil nascidos vivos, valores inferiores à taxa da região Sul (10,1) e do Brasil que tem 13,3 óbitos a cada mil nascidos vivos. A cidade conta com 303 estabelecimentos de saúde, sendo 120 credenciados pelo Sistema Único de Saúde (SUS). Sob a ótica das especialidades, 227 estabelecimentos prestam serviços de atendimento ambulatorial e 73 prestam serviços de apoio diagnóstico e terapêutico. Ao todo, a cidade conta com 1083 leitos de internação, sendo 589 para atendimentos pelo SUS e 494 privados (IBGE, 2022).

A avaliação de vida real da rotina diagnóstica e seu impacto no tratamento em primeira linha na recidiva-refratariedade, no acesso a pesquisa clínica e terapias-alvo é essencial, visto que o aprimoramento técnico observado nas últimas décadas no LDGCB só se traduz em benefícios para o paciente e a sociedade se os elos desta corrente estiverem adequadamente interligados. Deste modo, propõe-se avaliação retrospectiva da abordagem multiprofissional no diagnóstico e acompanhamento de pacientes com LDGCB, atendidos no âmbito da saúde pública e suplementar na cidade de Joinville, Santa Catarina, para avaliar o acesso a métodos diagnósticos e o impacto em sobrevida e na oferta de opções de tratamento.

2. OBJETIVOS

2.1 Geral

Avaliar o acesso a métodos diagnósticos e técnicas de avaliação prognóstica em pacientes com diagnóstico de LDGCB provenientes da saúde pública e suplementar de Joinville, Santa Catarina.

2.2 Específicos

- Determinar a frequência de realização de nova biópsia e da utilização do painel recomendado de imunoistoquímica, em pacientes com LDGCB refratário ou em recidiva.
- Avaliar o acesso à pesquisa de marcadores imunoistoquímicos e citogenéticos com impacto prognóstico em LDGCB.
- Determinar o acesso a estadiamento e avaliação de resposta ao tratamento com tomografia por emissão de pósitrons (PET-CT) em pacientes com LDGCB.
- Estimar a sobrevida global e sobrevida livre de progressão em pacientes com LDGCB no cenário da saúde pública e suplementar.

3. REFERENCIAL TEÓRICO

Entre as neoplasias hematológicas, os linfomas possuem grande relevância em termos epidemiológicos. São divididos em dois grupos principais, o linfoma de Hodgkin (LH) e os linfomas não-Hodgkin (LNH). Os linfomas possuem uma ampla variação na sua apresentação e comportamento clínico, impondo grandes desafios para seu diagnóstico e manejo. É fundamental o acesso a serviços de saúde adequadamente estruturados, para que o paciente com diagnóstico de linfoma receba tratamento correto em tempo hábil, a fim de recuperar sua saúde e qualidade de vida e prevenir complicações associadas à doença e seu tratamento.

3.1 Linfoma de Hodgkin

O linfoma de Hodgkin (LH) é caracterizado por células multinucleadas derivadas de linfócitos B, também conhecidas como células de Reed Sternberg ou células de Hodgkin. É dividido em linfoma Hodgkin clássico (LHC) e linfoma Hodgkin predomínio linfocitário nodular. Os LHC são subdivididos em: esclerose nodular, celularidade mista, depleção linfocitária e rico em linfócitos (Ansell, 2023). Em termos gerais são neoplasias que se apresentam em duas faixas etárias, acometendo principalmente adultos jovens entre 15 e 35 anos e indivíduos idosos (OMS, 2017). Com as terapias atuais disponíveis o LH é uma doença de bom prognóstico, sendo curável em cerca de 85% dos casos (OMS, 2017).

3.2 Linfomas não-Hodgkin

Os linfomas não-Hodgkin (LNH) compreendem um grupo amplo e heterogêneo, com dezenas de neoplasias linfóides. Seus subtipos são classificados em função da célula de origem, com linfomas de célula B (LCB) representado a maioria dos casos (Al-Naeeb, 2018). Os LNH ocorrem devido a aparição de progressivas alterações no DNA, as quais incluem mutações, ampliações, deleção de genes e até mesmo translocações cromossômicas. Nesse contexto, salienta-se que alguns tipos de LNH estão associados com anormalidades genéticas específicas, como por exemplo a translocação do oncogene BCL2 no linfoma folicular e a translocação do oncogene MYC no linfoma de Burkitt. Além disso, outros subtipos de LNH estão relacionados a alguns agentes microbianos como o

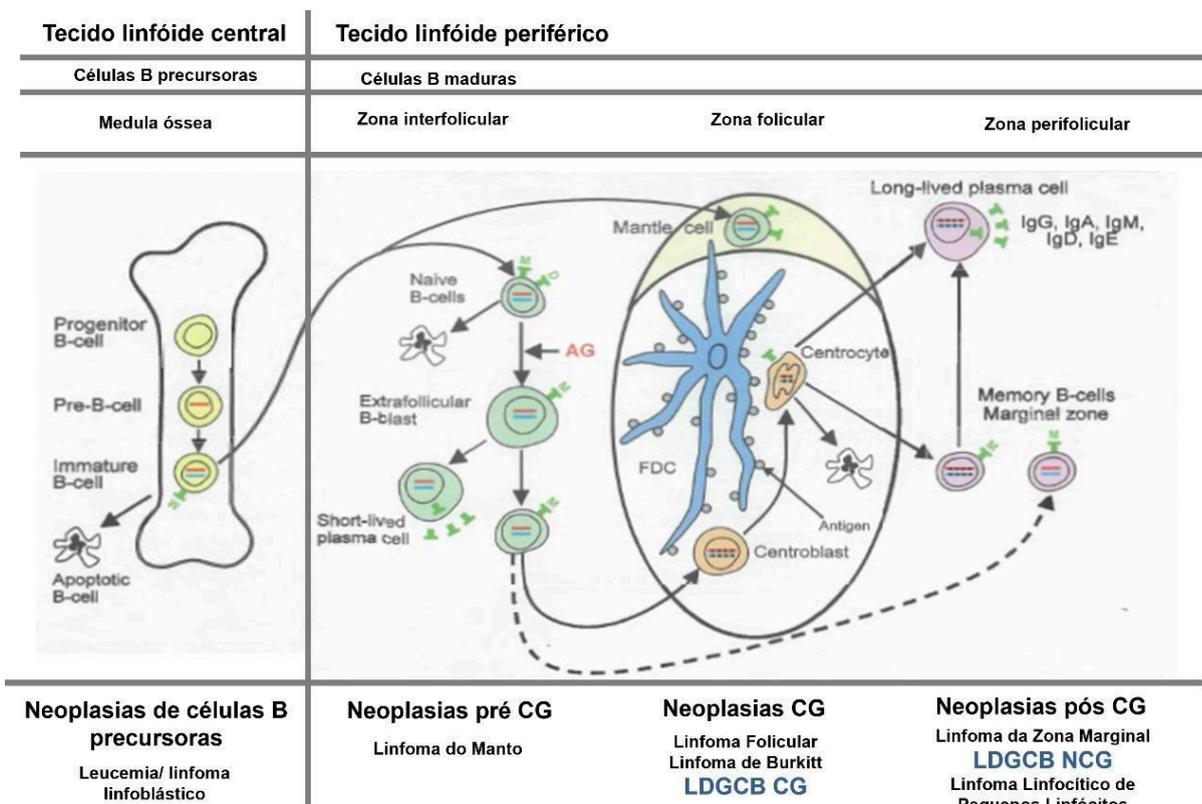
vírus Epstein-Barr (EBV), a bactéria *Helicobacter pylori* e também com o vírus da hepatite C (Al-Naeeb, 2018).

Alguns marcadores imunoistoquímicos contribuem pouco no processo diagnóstico, porém podem ter relevância em termos de prognóstico e tratamento dos pacientes com neoplasias linfóides. O CD30 é um antígeno de superfície pouco expresso em células normais, sendo observado em diversas neoplasias, incluindo os linfomas. Destacam-se o LH e o Linfoma Anaplásico de Grandes Células, nos quais o marcador é amplamente expresso, sendo fundamental para conclusão diagnóstica. O brentuximabe-vedotina é um conjugado anticorpo-droga direcionado a células com expressão de CD30, com potenciais boas respostas em casos de linfomas CD30 positivos (Prince, 2022).

3.3 Aspectos gerais sobre linfomas de células B

Os linfócitos B são constituintes fundamentais do sistema imunológico humano, e fazem parte da imunidade adaptativa, responsável por defender o organismo contra agentes patogênicos e conferir proteção duradoura através da imunidade de memória (OMS, 2017; Seifert, 2019). Quando, por uma série de mecanismos, a célula B se transforma em uma célula neoplásica, ela mantém algumas características de origem, incluindo as relacionadas ao estágio de diferenciação do precursor do linfoma, o que embasa boa parte das classificações das neoplasias linfóides da OMS (OMS, 2017; Seifert, 2019). A figura 1, adaptada da publicação da OMS, ilustra essa relação.

Figura 1 - Relação da diferenciação da célula B com neoplasias correspondentes



Fonte: adaptado de OMS (2017).

Considerando-se os importantes avanços alcançados em técnicas complementares de diagnóstico, ainda se faz fundamental a avaliação morfológica dos linfomas a fim de nortear quais técnicas serão aplicadas para definição diagnóstica. Não há ainda disponível nenhum marcador de imunofenótipo que seja específico para algum subtipo de LCB. O padrão morfológico inclui avaliação do tamanho da célula neoplásica e do arranjo arquitetural em que ela se organiza. Observando-se essas duas principais características selecionam-se marcadores para determinar o imunofenótipo e assim classificar adequadamente o linfoma (OMS, 2017).

Em termos epidemiológicos, o LDGCB e o Linfoma Folicular (LF) somam mais da metade dos casos de LCB. Outros subtipos menos frequentes são o Linfoma Linfocítico/ Leucemia Linfocítica Crônica (LLC), o Linfoma da Zona Marginal Extranodal (Linfoma MALT) e o Linfoma do Manto. De maneira geral, esses subtipos de LCB são mais frequentes em pacientes do gênero masculino. Outra relação bem

estabelecida é a de alterações no sistema imunológico e maior incidência de LCB. Essas alterações incluem desde estados de imunossupressão iatrogênicos, adquiridos, e doenças autoimunes, como Síndrome de Sjögren e Tireoidite de Hashimoto. Além desses, agentes infecciosos também estão diretamente envolvidos no desenvolvimento de alguns linfomas, destacando-se o vírus Epstein-Barr (EBV), o Herpes Vírus tipo 8 (HHV8), o vírus da imunodeficiência humana (HIV), e agentes bacterianos, como o *Helicobacter pylori*, cuja relação com o Linfoma MALT gástrico já está aplicada nos *guidelines* de tratamento (OMS, 2017).

O comportamento e evolução dos linfomas variam bastante segundo alguns fatores. Um dos mais relevantes em termos práticos é a classificação do linfoma, que já prediz comportamento indolente ou agressivo baseado na célula de origem. Atualmente alguns marcadores moleculares têm sido associados a desfechos melhores ou piores para boa parte dos pacientes estudados. Nesse contexto, novamente destaca-se o LDGCB, cuja subclassificação de acordo com a célula de origem tem valor prognóstico e auxilia na definição de condutas e tratamento (Jaffe, 2019).

3.4 Linfoma Difuso de Grandes Células B

O Linfoma Difuso de Grandes Células B (LDGCB) representa cerca de 30% dos LCB em adultos nos países ocidentais. Eles surgem primariamente ou evoluem a partir de outros linfomas indolentes, tais como LLC ou Linfoma Folicular, e acometem principalmente pacientes idosos, apesar de haver descrição de casos em amplas faixas etárias, incluindo pacientes pediátricos (Thandra, 2021). É constituído por células de tamanho médio a grande, núcleos arredondados ou ovalados, cromatina fina e nucléolos conspícuos. A antiga classificação categorizava os subtipos de acordo com o padrão morfológico predominante, em variantes centroblástica, imunoblástica, anaplásica, entre outras entidades mais raras. A maior parte dos casos é diagnosticada como LDGCB sem outra especificação (SOE), quando não são encontradas características relacionadas a subtipos específicos (OMS, 2017).

Atualmente a classificação mais relevante do ponto de vista clínico é a que subdivide os LDGCB de acordo com a célula de origem (COO), a partir de características imunoistoquímicas expressas pelas células neoplásicas. Hans e

colaboradores publicaram em 2004 o algoritmo mais amplamente aceito para divisão desses linfomas a partir da pesquisa de marcadores imunoistoquímicos. A combinação da marcação da célula neoplásica para CD10, BCL6 e MUM1 categoriza o LDGCB pela célula de origem em tipo Centro Germinativo (CG) e não Centro Germinativo (NCG), relacionando-os com prognósticos distintos. Os LDGCB tipo CG em geral apresentam melhor resposta às terapias disponíveis, com maiores taxas de remissão e maior sobrevida (Hans, 2004).

No âmbito do entendimento da célula de origem, quando utilizadas técnicas que abordam o perfil genético do LDGCB, dentro do grupo NCG há outros dois subtipos, o “Célula B Ativada” (ABC), e cerca de 10 a 15% dos casos que permanecem inclassificáveis (Liu, 2019).

A inclusão de marcadores imunoistoquímicos e testes moleculares nos protocolos de diagnóstico de LDGCB auxiliam na confirmação da entidade, bem como indicam aspectos prognósticos. Casos com translocação de *MYC* e *BCL2* são denominados linfomas *double-hit*, os quais demonstram piores respostas à terapia com R-CHOP, associando-se curso clínico agressivo e pior prognóstico. Em caso de expressão de *BCL2* e *MYC* por imunoistoquímica denomina-se linfoma duplo-expressor, o que confere também um desfecho adverso, porém não tão desfavorável quanto os *double-hit* (Agarwal, 2015). Esses achados têm auxiliado na inclusão de outras medidas terapêuticas, geralmente mais agressivas, para prevenção de recidivas ou de desfechos desfavoráveis, como o comprometimento do sistema nervoso central (OMS, 2017).

No contexto do LDGCB, o CD30 tem expressão variável, podendo chegar a 60% de acordo com a metodologia aplicada. Considerando-se as principais terapias disponíveis, a expressão de CD30 parece não alterar a sobrevida global de pacientes com LDGCB devido a heterogeneidade de expressão nesse tipo de linfoma, associando-se fatores específicos da célula neoplásica como mutações específicas, fatores de transcrição e o microambiente tumoral. Novos estudos levando em consideração essas variáveis podem indicar a boas respostas ao tratamento com brentuximabe-vedotina para pacientes com LDGCB CD30 positivos, aumentando as possibilidades terapêuticas (Prince, 2022; Huo, 2022).

A classificação da OMS contempla ainda alguns subtipos especiais de LDGCB, destacando-se o relacionado com o EBV. O EBV foi o primeiro agente carcinogênico viral reconhecido em seres humanos, com prevalência de infecção

entre 80 a 95% da população, e relacionando-se diretamente com neoplasias hematológicas (como o Linfoma de Burkitt e o Linfoma de Células T/NK extranodal) e não hematológicas, como o carcinoma nasofaríngeo. O LDGCB EBV-positivo é uma doença que acomete pacientes idosos, e em geral apresenta piores respostas aos regimes de tratamento estabelecidos para outros subtipos de LDCGB (Malpica, 2022).

3.5 Critérios diagnósticos para LDGCB

A primeira avaliação diagnóstica para linfomas é a morfologia, estudada através de cortes em parafina corados por hematoxilina e eosina (HE). A abordagem de diagnóstico morfológico para linfomas inclui categorizar o tamanho da célula em pequena ou média a grande, avaliar o arranjo arquitetural para formação de estruturas foliculares, nodulares ou padrão de infiltração difusa, e caracterizar a morfologia do núcleo da célula linfóide neoplásica, incluindo formato, aspecto da cromatina e presença de nucléolos (OMS, 2017).

A OMS, cuja classificação de tumores hematopoiéticos linfóides passou por três atualizações nos últimos dez anos, descreve o LDGCB como uma neoplasia composta por linfócitos de tamanho médio a grande, quando comparados a um macrófago, dispostas em padrão difuso, com núcleos vesiculosos, arredondados ou ovalados, e nucléolos que variam entre múltiplos e pequenos, observados na variante centroblastica, ou centrais e conspícuos no caso da variante imunoblastica. O perfil imunoistoquímico é bastante variável, mas fundamentalmente as células neoplásicas expressam marcadores de linhagem B, tais como CD20, CD19, PAX5, associando-se à expressão variável de outros marcadores como CD30, CD5, além dos marcadores que fazem parte do algoritmo de Hans, CD10, BCL6 e MUM1. A pesquisa de MYC e BCL2 é recomendada, destacando-se a necessidade de padronização de pontos de corte para interpretação de positividade. Considera-se positiva a marcação de pelo menos 50% das células neoplásicas para BCL2 e 40% para MYC; os LDGCB duplo-expressores BCL2+MYC são mais frequentes entre os tipo NCG. A avaliação de índice proliferativo pelo Ki-67 também faz parte da rotina, encontrando-se com frequência valores altos, acima de 80%. Além de avaliação imunoistoquímica, a pesquisa de rearranjo dos genes *BCL2*, *BCL6* e *MYC* contribui para classificação dos LDGCB a fim de caracterizar subtipos específicos como os

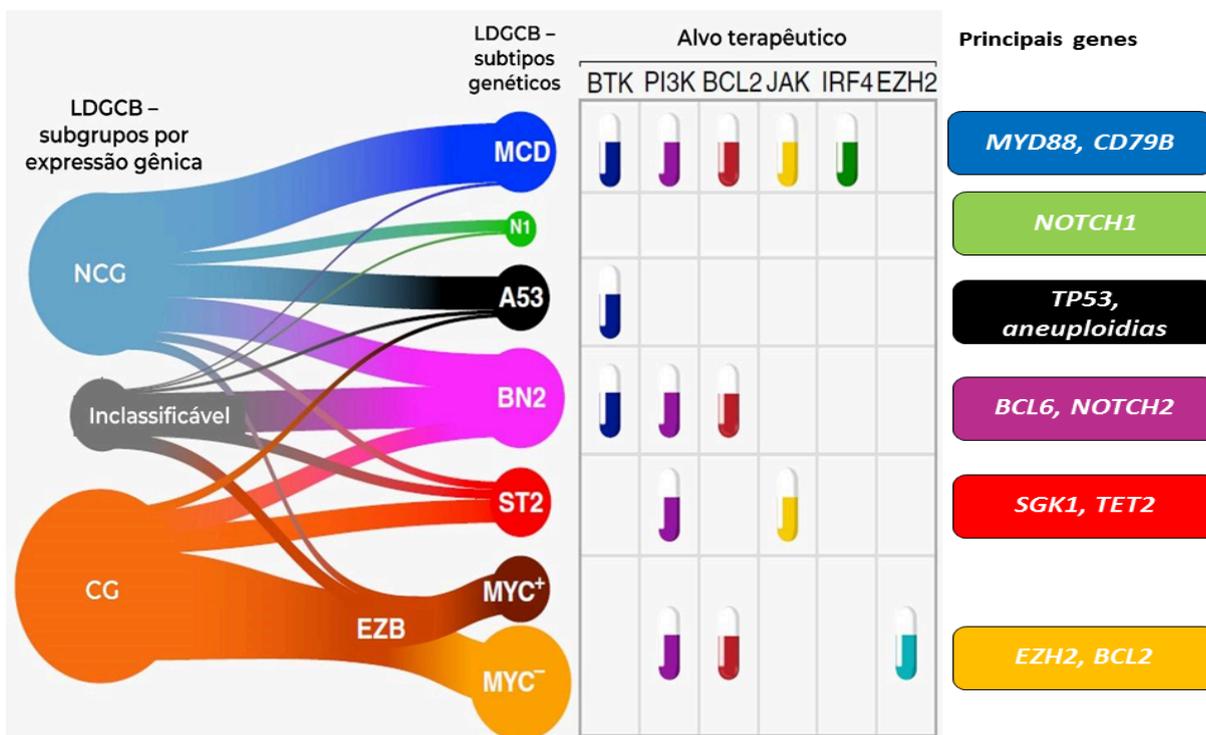
double-hit, que apresenta rearranjo dos genes *MYC* e *BCL2*, ou *triple-hit*, com rearranjo envolvendo os três genes (OMS, 2017).

A *National Comprehensive Cancer Network* (NCCN) estabelece em suas diretrizes critérios bastante específicos para diagnóstico de LDGCB, e divide-os em “Essenciais” e “Úteis em algumas circunstâncias”. Os critérios essenciais compreendem caracterização imunofenotípica entre os dois subtipos (CG e NCG), utilizando-se painel imunoistoquímico que inclui CD20, CD3, CD5, CD10, CD21, CD45, *BCL2*, *BCL6*, Ki-67, MUM1 e *MYC*. Além desses, a avaliação de rearranjo do *MYC*, *BCL2* e *BCL6* por FISH está incluída nos critérios essenciais. Avaliação imunoistoquímica ou por hibridização *in situ* complementares estão indicadas em caso de pesquisa de outros subtipos de LCB, ou para avaliação de etiologia viral associada, como EBV e HHV8 (NCCN, 2023).

A *European Society for Medical Oncology* (ESMO) traz em suas diretrizes de diagnóstico e manejo de pacientes com LDGCB a primeira recomendação com respeito à qualidade da amostra para diagnóstico anatomopatológico, assegurando-se adequada representatividade de tecido infiltrado pela neoplasia. O painel imunoistoquímico deve caracterizar linhagem B ou T e a célula de origem, e a avaliação por hibridização *in situ* deve contemplar os rearranjos de *MYC*, *BCL2* e *BCL6* (Melchardt, 2023).

Estudos recentes propõem uma nova forma de classificar os LDGCB de acordo com mutações específicas presentes nos linfócitos neoplásicos, para as quais podem ser desenvolvidas terapias altamente personalizadas, a fim de obter melhores desfechos para os pacientes. O trabalho de Wright e colaboradores (2020) explora a possibilidade de classificar os LDGCB em subtipos genéticos, relacionados com terapias especializadas, conforme a Figura 2, adaptada do autor.

Figura 2 - Proposta de classificação de LDGCB em subtipos genéticos



Fonte: adaptado de Wright (2020).

3.6 Aspectos clínicos e prognósticos em LDGCB

A grande variação de subtipos de LCB carrega consigo semelhante variação de desfechos clínicos. Na prática clínica, doenças como LF e Linfoma do Manto implicam em prognósticos piores que incluem recidivas e transformação para subtipos mais agressivos. O LDGCB é encarado como uma doença não apenas tratável, mas curável, de acordo com os mesmos autores. Diferentes abordagens de estadiamento, tratamento e seguimento clínico são designadas para cada entidade, sempre buscando o melhor desfecho para o paciente em tratamento (Cheson, 2014).

O *International Prognostic Index* (IPI) publicado em 1993 e revisado em 2007 para se tornar o *Revised International Prognostic Index* (R-IPI) é a ferramenta de avaliação prognóstica mais utilizada para pacientes com LDGCB. A ferramenta contempla aspectos como idade, status de performance clínico, dosagem sérica de desidrogenase láctica (LDH), o comprometimento de sítios extranodais e o estadiamento da doença. A avaliação desses critérios subdivide os pacientes em

três subgrupos prognósticos (muito bom prognóstico, bom prognóstico e prognóstico ruim), permitindo criar uma estimativa de sobrevida global e sobrevida livre de progressão para o paciente que vai direcionar as medidas terapêuticas. Outros fatores são achados de grandes massas, comprometimento de medula óssea e estado nutricional do paciente (Sehn, 2007; OMS, 2017).

As últimas três décadas foram marcadas por importantes mudanças nos protocolos de tratamento para pacientes com LCB. Até o final do século passado o tratamento da maior parte dos casos de LCB consistia em regimes de quimioterápicos e imunossupressores combinados a cada 21 dias, conhecido como esquema CHOP (ciclofosfamida, doxorubicina, vincristina e prednisona). A introdução do rituximabe, aprovado em 1997 para o tratamento de LF, e posteriormente incorporado ao esquema CHOP possibilitou aumentos consideráveis nas taxas de cura de pacientes com LCB, especialmente o LDGCB (Papageorgiou, 2022). Atualmente o esquema R-CHOP ainda é a base do tratamento desses pacientes, implicando em taxas de sobrevida livre de progressão e sobrevida global de 60 e 65%, respectivamente (OMS, 2017).

O desenvolvimento recente de diversas novas modalidades terapêuticas baseadas em anticorpos monoclonais trouxe novos cenários para várias doenças em diferentes especialidades, destacando-se novamente a onco-hematologia. Nos últimos cinco anos foram desenvolvidos diversos anticorpos monoclonais que são aplicados de forma isolada, conjugados com drogas citotóxicas ou radioisótopos, trazendo perspectivas de respostas clínicas superiores ao consolidado esquema R-CHOP, especialmente para pacientes com doença refratária ou recidivada (Papageorgiou, 2022).

3.7 Acesso a diagnóstico e tratamento de LDGCB na saúde pública e suplementar no Brasil

O acesso à saúde compreende diversos fatores que implicam no recebimento de atendimento adequado, em local apropriado dentro do contexto geográfico, e no momento mais oportuno. O acesso não se limita a chegar até a consulta médica, ou conseguir realizar o exame complementar solicitado ou receber o tratamento prescrito. Trata-se de um conceito mais amplo, contemplando aspectos políticos, socioeconômicos e técnicos (Sanchez, 2012).

Apesar de a saúde ser considerada na Constituição Federal Brasileira de 1988 como um direito universal, ainda se observa na prática grande desigualdade na oferta de serviços de saúde, especialmente quando observada a realidade do SUS. Esta desigualdade deve ser interpretada dentro de diferentes conceitos relacionados à estrutura de um serviço de saúde, como disponibilidade, acessibilidade, capacidade financeira e aceitabilidade (Sanchez, 2012).

Disponibilidade refere-se à existência de um serviço de saúde no local e no momento em que se faz necessário. Esse conceito aborda aspectos geográficos referentes aos usuários e aos trabalhadores de saúde, e relaciona-se com o conceito de acessibilidade quando aborda as distâncias entre as residências e os serviços, as opções de transporte para chegar até o local, e ainda os dias e horários de funcionamento dos mesmos (Assis, 2012).

A capacidade financeira refere-se aos custos dos serviços e a capacidade de pagamento pelos usuários. Exemplos práticos são o custo da consulta médica, dos exames complementares, das sessões de fisioterapia ou dos medicamentos necessários para o tratamento. Em um escopo mais amplo, trata-se do financiamento necessário para o funcionamento do sistema de saúde. No Brasil, por definição, espera-se que o SUS ofereça todos os serviços de saúde de maneira universal, integral, com equidade, de forma descentralizada e com participação ativa da população (Mattos, 2009).

Finalmente, a aceitabilidade refere-se a compreensão do indivíduo e da comunidade em relação aos atendimentos prestados pelos profissionais, e as expectativas de ambas partes no tocante aos resultados obtidos pelas orientações de saúde prestadas (Assis, 2012).

Em termos práticos, o SUS conta com uma série de normativas que garantem que o paciente com LDGCB tenha acesso aos serviços necessários para o diagnóstico e tratamento. A Lei 8.080 define o campo de atuação do SUS, estando contempladas neste âmbito a consulta médica, os procedimentos diagnósticos e as opções terapêuticas diversas para recuperação da saúde do paciente. Um dos instrumentos utilizados na onco-hematologia é a APAC (Autorização de Procedimentos Ambulatoriais). Este instrumento possibilita o fornecimento de informações de tratamento com intuito de promover melhor rastreabilidade do paciente, incluindo também dados que podem ser utilizados para fins gerenciais e de planejamento em saúde. No tratamento de LDGCB, a APAC é utilizada para

financiamento dos custos envolvidos com a prescrição de quimioterápicos, sendo indispensável para a disponibilidade do tratamento para estes pacientes no SUS (Ministério da Saúde, 2019).

Em 2012 foi promulgada a Lei 12.732, popularmente conhecida como Lei dos 60 dias. Essa lei determina em seu Artigo 2º que “O paciente com neoplasia maligna tem direito de se submeter ao primeiro tratamento no SUS, no prazo de até 60 (sessenta) dias contados a partir do dia em que for firmado o diagnóstico em laudo patológico ou em prazo menor, conforme a necessidade terapêutica do caso”. É uma medida que objetiva agilizar ao máximo os trâmites burocráticos para instituição do tratamento para todo doente com diagnóstico de neoplasias malignas, incluindo o LDGCB, e minimizar o impacto de eventuais atrasos no tratamento para o paciente.

A Agência Nacional de Saúde Suplementar (ANS) dispõe de Resoluções Normativas que determinam, de maneira semelhante à Lei 8.080, quais serviços e procedimentos devem ser disponibilizados pelos convênios de saúde aos seus usuários. A Resolução 465 de 2021 descreve os diversos tipos de serviços nos diferentes níveis de atenção à saúde que devem ser prestados aos pacientes pelos planos de saúde. Do mesmo modo, exames complementares para estabelecer o diagnóstico e instituição de tratamento com os medicamentos disponíveis estão previstos a nível ambulatorial e hospitalar para os pacientes usuários da saúde suplementar.

O acesso é, portanto, um aspecto fundamental da dinâmica do cuidado com a saúde do paciente com LDGCB. Contempla a porta de entrada no sistema de saúde e relaciona-se com todas as etapas do processo de diagnóstico, tratamento e reabilitação do doente em nível de saúde pública e suplementar. O entendimento do conceito de acesso e a observação da sua aplicabilidade em termos práticos no fluxo de atendimento dos pacientes com LDGCB é fundamental para todas as etapas que compõem o processo de diagnóstico e tratamento.

4. INTERDISCIPLINARIDADE

O diagnóstico de LDGCB impõe grandes desafios para o paciente e para a sociedade, tanto por se tratar de uma doença rara, com alta carga de sintomas e risco de comprometimento clínico com aparecimento súbito, quanto pela impossibilidade de implementar um programa de prevenção ou rastreamento populacional. Adicionalmente, requer serviços de saúde especializados com capacidade de realizar procedimentos diagnósticos e medidas de tratamento em tempo hábil, o que envolve ainda alto custo e complexidade. Trata-se ainda de doença relativamente desconhecida para a população em geral, o que pode gerar desinformação ou comprometer a capacidade do paciente de lidar com o diagnóstico e tratamento (Smith, 2021; Thandra, 2021).

Dentro da apresentação clínica da doença, espera-se evolução agressiva, geralmente graduada em semanas a meses, de perda de peso, febre, aumento de áreas linfáticas e eventualmente infiltração de órgãos não-linfáticos, o que pode limitar a funcionalidade do paciente, gerando limitações para o trabalho, cuidado pessoal e autonomia, com maior dependência de familiares ou cuidadores, ou mesmo necessidade de internação hospitalar. A presença de quadro compressivo, por linfonodomegalia ou infiltração de outro órgão, pode comprometer a passagem de ar por via aérea ou gerar lesão orgânica terminal, com risco de morte mesmo antes de se determinar o diagnóstico ou iniciar o tratamento. Adicionalmente, a maioria dos pacientes com LDGCB são idosos, o que amplifica os riscos e as limitações físicas previamente descritas, quando se considera a fragilidade e comorbidades previamente ao diagnóstico de LDGCB (Liu, 2019).

O impacto psicológico do adoecimento em um paciente com LDGCB está relacionado com os sintomas que limitam suas atividades diárias, e que repercutem diretamente no aspecto psicossocial do indivíduo. A autonomia é um dos valores mais importantes na vivência individual e na sociedade, e ela pode ser diretamente impactada pelo diagnóstico de LDGCB. A limitação imposta pelos sintomas da doença, a mudança de rotina e de liberdade condicionada pelo tratamento e seus impactos diretos na saúde do paciente formam um conjunto de desafios que podem repercutir e facilitar a instalação de quadros depressivos ou ansiosos, aumentar

suscetibilidade a tentativas de suicídio, e diminuir importantemente a qualidade da saúde mental do paciente (Pereira, 2016).

No ambiente familiar, diversas demandas e cuidados se apresentam no contexto do diagnóstico de LDGCB. O diagnóstico de câncer afeta diretamente o paciente e pode comprometer os relacionamentos familiares por diversas razões. As demandas relacionadas aos procedimentos diagnósticos que frequentemente requerem a presença de acompanhantes ou familiares, as internações por complicações da doença ou do tratamento quimioterápico também frequentemente necessitam de um familiar cuidador para manejo. A mudança de rotina estabelecida pelo diagnóstico de LDGCB compromete o paciente e seus pares, seja pela limitação que a doença impõe, ou pela necessidade de auxílio para realização das suas atividades diárias. O familiar enfrenta, além do impacto psicológico de assistir a um ente querido passar por um processo desgastante como é o tratamento oncológico, uma importante mudança de rotina que pode comprometer sua própria dinâmica familiar, sua saúde mental, bem como suas atividades laborativas (Ferreira, 2023).

De forma direta e indireta, o diagnóstico de LDGCB representa grande impacto econômico para paciente e sociedade devido à quantidade de recursos investidos para recuperação da saúde do paciente, em âmbitos individual e familiar, bem como nas esferas da saúde pública ou suplementar. As etapas necessárias entre o estabelecimento do diagnóstico e o início do tratamento oncológico demandam recursos financeiros para sua realização. Apesar de bem mais acessíveis à população geral, exames de imagem para diagnóstico, planejamento e estadiamento, procedimentos cirúrgicos para biópsia e técnicas complementares de diagnóstico, quando somadas representam um montante relevante para o orçamento dos sistemas de saúde, do paciente e sua família. Alguns quimioterápicos têm custo bastante elevado, e regimes de tratamento para pacientes com LDGCB demandam administração repetida desses medicamentos, multiplicando-se o valor do custo de tratamento. Acrescenta-se que, até alcançar resposta terapêutica satisfatória, o indivíduo em idade laborativa encontra-se provavelmente afastado das atividades, o que culmina com a absorção das despesas que deixam de ser pagas pelo salário obtido por familiares ou pelo sistema

previdenciário. O orçamento familiar precisa ser ajustado, levando-se em consideração a redução dos proventos e aumento de despesas, com repercussões que atingem diversos, se não todos os membros da família (Elting, 2008).

As atividades humanas no planeta geram quase invariavelmente alguma forma de resíduo. O processo de diagnóstico e tratamento de pacientes com LDGCB não é diferente, gerando resíduos que precisam ter destinação apropriada com intuito de minimizar seus impactos ambientais. Várias categorias de materiais são gerados, destacando-se os resíduos potencialmente recicláveis e os provenientes do serviço de saúde, que necessitam de manejo especializado (Yang, 2017). Os resíduos recicláveis, como folhas de papel e embalagens plásticas, quando adequadamente destinados poderiam reduzir o impacto ambiental do processo de diagnóstico e tratamento dos pacientes. Entretanto, considerando-se que o Brasil recicla apenas 4% do total de resíduos gerados pela população, torna-se uma preocupação genuína a repercussão que todo esse material pode ter quando despejado em aterros ou pior, em leitos de rios que acabam por desaguar no oceano (Silva, 2020). O Brasil conta com a Política Nacional de Resíduos Sólidos (PNRS) que objetiva reduzir o volume de detritos produzidos e seus riscos para a natureza e a população. Dentro da PNRS os Resíduos de Serviços de Saúde (RSS) compreendem todos os materiais produzidos por serviços ambulatoriais, hospitalares, laboratoriais e farmacêuticos, classificando-os em cinco grupos: Grupo A: resíduos biológicos; B: químicos; C: radioativos; D: comuns e E: perfurocortantes (Sanches, 2017). O manejo do paciente com LDGCB pode produzir resíduos de todas as categorias acima descritas. Tendo em vista a impossibilidade de reciclagem ou compostagem dos RSS, a incineração ou deposição em aterros sanitários ainda são os destinos finais de boa parte desses materiais, gerando gases do efeito estufa, contribuindo para o aquecimento global e agravando a questão do clima que já se encontra em patamares muito desfavoráveis (Harhay, 2009).

Em paralelo, diferentes atividades econômicas com impacto ambiental são fatores de risco para LDGCB, como a agricultura, indústria química, como o benzeno, e atividades que envolvam radiação ionizante (Wang, 2023). Destaca-se a agricultura, a base econômica do Brasil, refletindo no dado de que o país é o maior consumidor de agrotóxicos em todo o planeta. Além do incremento anual nos índices

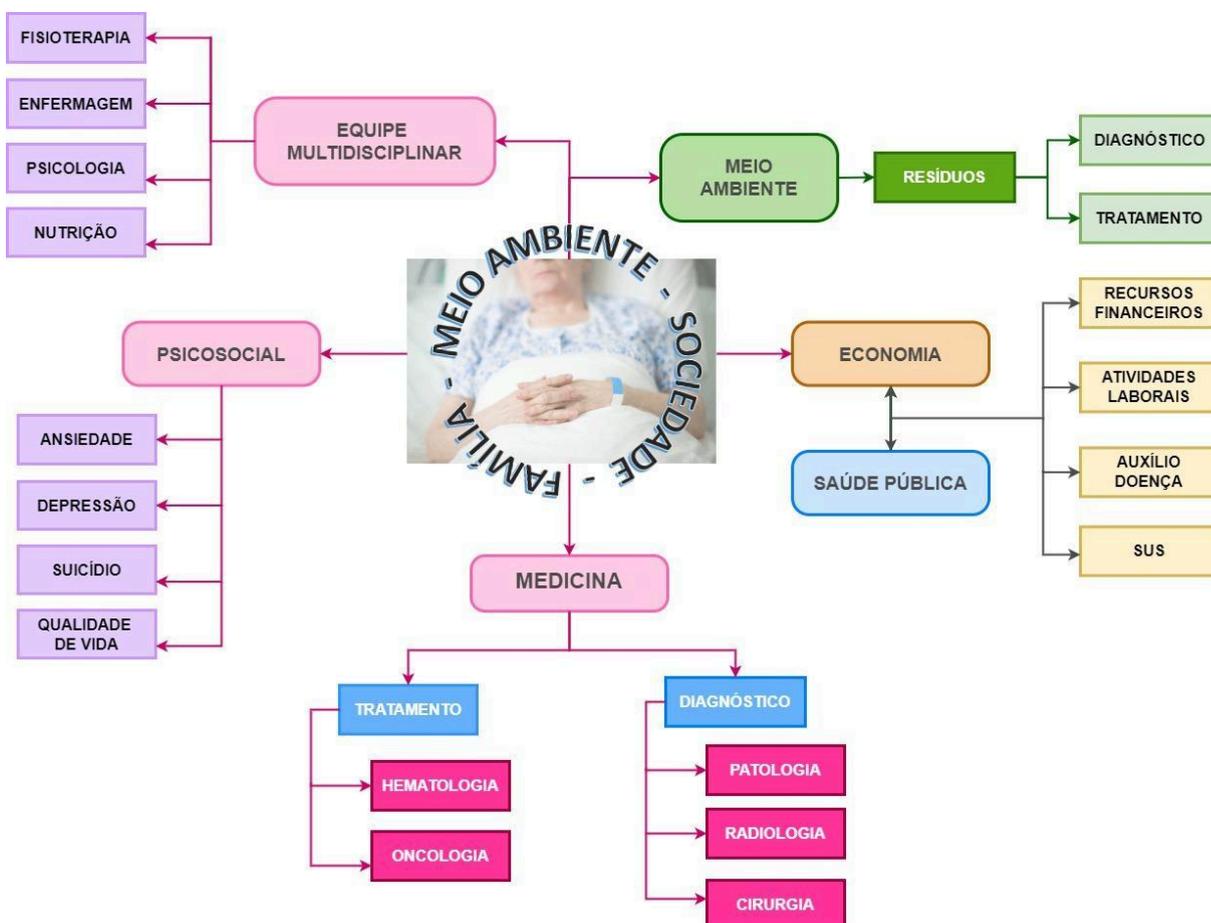
de comercialização do produto, no Brasil são permitidos diversos agrotóxicos que são banidos em outros países, principalmente devido ao potencial carcinogênico de algumas dessas substâncias (Farias, 2023). O glifosato é um dos componentes dos defensivos agrícolas mais utilizados ao redor do mundo, com dados de literatura apontando para potencial associação dessa substância com o desenvolvimento de algumas neoplasias, destacando-se os linfomas (Boffetta, 2020). Além do glifosato, o ácido 2,4-diclorofenoxiacético (2,4-D) também é amplamente utilizado como herbicida, e dados da literatura sugerem que o uso dessa substância está relacionado com o aumento do risco de desenvolvimento de LDGCB. Ainda são necessários mais estudos para sustentar a associação de agrotóxicos e câncer, mas todas as evidências apontam para um cenário de carcinogênese, especialmente para as neoplasias de origem linfóide (De Roos, 2022).

Nas últimas duas décadas, novas terapias disponíveis têm possibilitado boas respostas clínicas para pacientes com LDGCB, na forma de anticorpos monoclonais, anticorpos biespecíficos e, mais recentemente, terapia celular. Alcançar remissão duradoura de doença é central para devolver qualidade de vida ao indivíduo, que pode retomar sua autonomia, suas atividades laborativas, sua rotina diária com a família, proporcionando bem-estar ao paciente e aos que fazem parte do seu convívio. Dentro dos custos elevados de diagnóstico e tratamento, o ganho de anos de vida ajustados para qualidade (QALY), ou da restrição do número de anos de vida vivendo com limitação física (DALY) é central para a determinação da custo-efetividade dentro do manejo de LDGCB (OMS, 2017; Aguiar, 2018).

O equilíbrio entre as demandas do indivíduo e da sociedade, com respeito pelo meio ambiente e adequada alocação de recursos humanos e econômicos é central para o avanço tecnológico e científico de forma equânime e que beneficie o paciente com LDGCB dentro dos princípios de universalidade e integralidade do cuidado em saúde. O mapeamento deste cenário provê à sociedade um retorno sobre recursos investidos, necessidades não atendidas e oportunidades de aprimoramento do cuidado do paciente com câncer, o que é especialmente relevante em uma entidade não-rastreável ou prevenível, como LDGCB, e com comportamento agressivo e alto risco de morbimortalidade sem diagnóstico e tratamento adequados. (Wang, 2023). O cuidado em saúde não se limita apenas a

tratar a doença; melhorar a qualidade de vida, devolver autonomia e bem-estar para o paciente são objetivos da equipe multidisciplinar (OMS, 2024). O diagnóstico apropriado é o primeiro passo dessa jornada. A interface entre os métodos complementares e a prática clínica ultrapassa a barreira do diagnóstico e tratamento, e repercute em benefícios para o paciente, sua família, a sociedade em que está inserido e o meio ambiente onde reside (Figura 3).

Figura 3 - Distribuição de fatores e suas relações na abordagem interdisciplinar aplicada aos pacientes com LDGCB.



Fonte: Primária (2023)

5. METODOLOGIA

5.1 Caracterização do estudo

Estudo multicêntrico retrospectivo, com coleta de dados do prontuário eletrônico de pacientes com diagnóstico de LDGCB no período de janeiro de 2016 a outubro de 2023, e tratamento no Hospital Dona Helena ou no Hospital Municipal São José, ambos em Joinville/SC.

5.2 Critérios de inclusão

Foram incluídos todos os pacientes com idade igual ou superior a 18 anos, com diagnóstico de LDGCB de acordo com a quarta classificação de tumores hematopoiéticos e linfóides da OMS, que receberam tratamento e seguiram em acompanhamento ambulatorial nos serviços acima especificados por período de pelo menos 6 meses do diagnóstico. Realizou-se busca na base de dados do Hospital Dona Helena e do Hospital Municipal São José de pacientes com internação, atendimento ambulatorial ou realização de procedimento com código internacional de doença (CID-10) C83.3, ou com laudo na base de dados dos respectivos laboratórios de anatomia patológica com descrição de LDGCB.

5.3 Critérios de exclusão

Foram excluídos pacientes cuja revisão de prontuário ou de laudo de exame anatomopatológico e imunoistoquímico revelou outra neoplasia que não LDGCB, prontuários em que por falta de dados não foi possível caracterizar diagnóstico, tratamento realizado ou seguimento clínico após o tratamento.

5.4 Análise estatística

Os dados coletados foram compilados e analisados com o auxílio do *software* R Studio Desktop versão 2023.09.1, de 10 de julho de 2023. As variáveis quantitativas foram apresentadas em mediana e intervalo interquartil (IQ), enquanto as variáveis qualitativas foram apresentadas em frequência relativa e absoluta. Para variáveis contínuas, utilizou-se teste *t* de Student. Para proporções, utilizou-se teste exato de Fisher. Um valor de *p* bicaudal $< 0,05$ foi considerado estatisticamente significativo.

A probabilidade de sobrevida foi calculada utilizando a estimativa de Kaplan-Meier. A significância prognóstica das variáveis foi estudada com dois testes de *log-rank*. Define-se sobrevida global (SG) com intervalo entre diagnóstico de LDGCB e observação de óbito. Define-se sobrevida livre de progressão (SLP) o intervalo entre diagnóstico e a observação de progressão ou óbito.

5.5 Aspectos éticos da pesquisa

O presente estudo encontra-se de acordo com as resoluções que estabelecem as diretrizes éticas que orientaram a pesquisa (466/2012 e 510/2016 – CNS/MS). Projeto aprovado no Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) na data de 26 de agosto de 2022, sob o número de parecer 5.607.470.

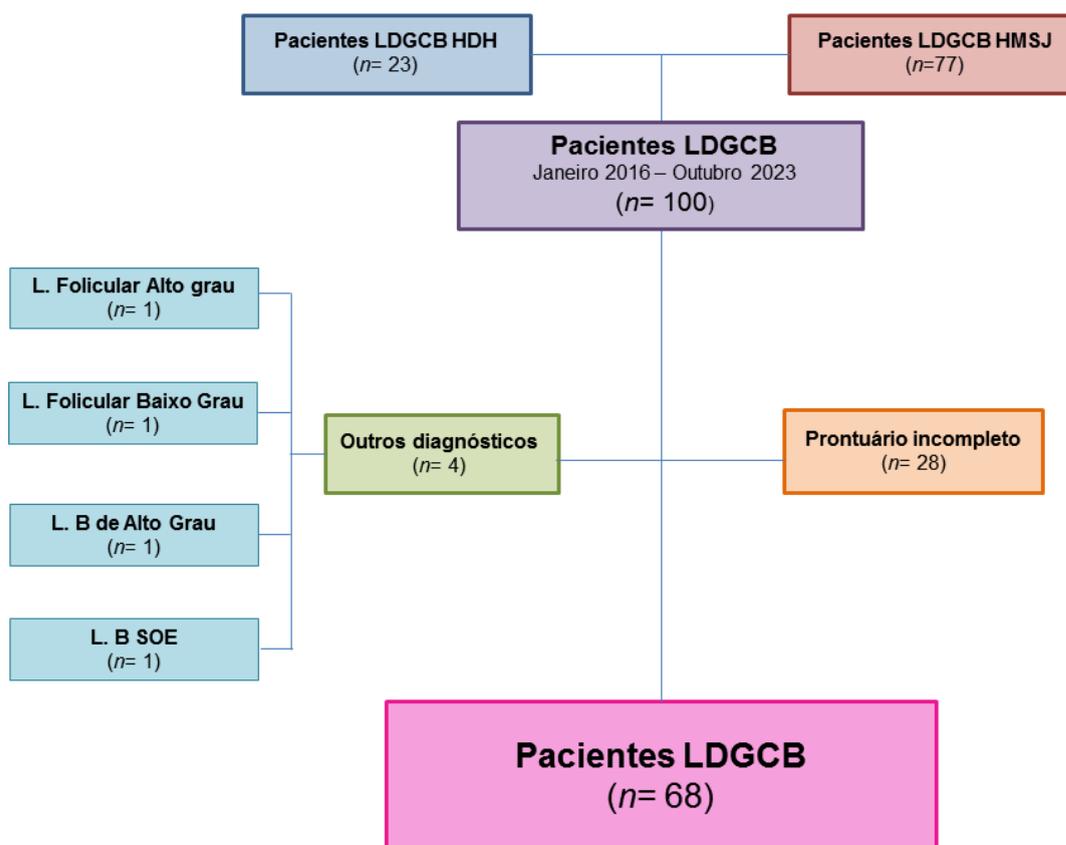
Não houve contato direto, pessoal, telefônico ou virtual com nenhum paciente, fato que possibilitou a dispensa de aplicação do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE). Os riscos à população, em nível baixo, se restringem à violação da privacidade de seus dados, que será resguardada pela análise anônima dos dados coletados, não permitindo a identificação individual dos participantes. O acesso ao prontuário médico será centrado na equipe médica já atuante nos serviços envolvidos, e todos os dados foram avaliados dentro da criptografia do sistema operacional da instituição, com anonimato de todas as informações pessoais exportadas à planilha de análise de dados.

Não se espera benefício individual para os pacientes. Não será oferecida remuneração, compensação ou outra vantagem a pacientes ou familiares. São benefícios esperados com esse trabalho a possibilidade de revisão da rotina diagnóstica dos LDGCB, o que por sua vez possibilitará o oferecimento de melhores propostas de tratamento para esses mesmos pacientes. Os dados serão armazenados em computador pessoal da pesquisadora, e guardados durante um período de cinco (5) anos após a conclusão da pesquisa. Após esse período, os arquivos serão deletados.

6. RESULTADOS

Foram avaliados 100 pacientes consecutivos com diagnóstico de LDGCB entre janeiro de 2016 e outubro de 2023. Na revisão de prontuário e exame diagnóstico, excluíram-se 4 pacientes por apresentarem outro diagnóstico e 28 pacientes por dados incompletos de tratamento ou seguimento ambulatorial, totalizando 68 pacientes. Os pacientes com outros diagnósticos possuíam Linfoma Folicular de Alto Grau, 3a ($n=1$), Linfoma Folicular de Baixo Grau ($n=1$), Linfoma B de Alto Grau ($n=1$), Linfoma B, sem outra especificação ($n=1$). Na Figura 4 encontra-se o fluxograma com demais informações sobre inclusão e exclusão de pacientes.

Figura 4: Fluxograma com o processo de composição da amostra.



Fonte: Primária (2024).

A mediana de idade ao diagnóstico de LDGCB foi de 57 anos, variando entre 18 e 89 anos (IQ: 44-66 anos), com 27 idosos (40%). Sexo masculino foi observado em 36 pacientes (53%), e 46 pacientes realizaram tratamento no SUS (68%). O intervalo entre o diagnóstico e o início do tratamento teve mediana de 39 dias (IQ: 26-62), com 43 dias no SUS (IQ: 28-73) e 32 dias na saúde suplementar (IQ: 23-47); com valor de $p= 0,37$. A utilização de PET-CT para estadiamento e avaliação de resposta foi observada em 39 pacientes (57%), sendo que 25 pacientes do SUS (54%) e 14 pacientes da saúde suplementar (63%) tiveram acesso ao exame ($p= 0,44$). As principais características clínicas e epidemiológicas encontram-se no Quadro 1.

Quadro 1 - Características clínicas e epidemiológicas da amostra.

	<i>n</i>	<i>p</i>
Diagnóstico LDGCB, 2016 - 2023	68 (100%)	
Sexo Masculino (%)	36 (53%)	
Mediana Idade ao Diagnóstico de LDGCB (intervalo, anos)	57 (18-89)	
Idade \geq 60 anos (%)	27 (40%)	
Diagnóstico e Tratamento no SUS	46 (68%)	
Diagnóstico e Tratamento na Saúde Suplementar	22 (32%)	
Intervalo entre Diagnóstico e Tratamento (mediana em dias, intervalo interquartil)	39 (26-62)	
<i>Para pacientes do SUS</i>	43 (28-73)	0,37
<i>Para pacientes da Saúde Suplementar</i>	32 (23-47)	
Acesso a PET-CT	39 (57%)	
<i>Para pacientes do SUS (n=46)</i>	25 (54%)	0,44
<i>Para pacientes da Saúde Suplementar (n=22)</i>	14 (64%)	
Acesso a Rituximabe na Terapia de 1ª Linha (n=65)	65 (100%)	
Acesso a Rituximabe na Terapia de 2ª Linha (n=14)	4 (29%)	

Fonte: Primária (2024).

Todos os exames anatomopatológicos foram complementados por imunohistoquímica. Com relação à célula de origem do LDGCB, cerca de 62% dos linfomas eram do tipo centro germinativo (n= 42), e 37% tipo célula B ativada/ não centro germinativo (n= 25). Não foi determinada a célula de origem em 1 dos pacientes (1%). Todos os casos de LDGCB foram avaliados quanto à expressão de

CD20 e 94% dos casos foram testados para expressão de CD3. Os marcadores que compõem o algoritmo de Hans fizeram parte do painel imunoistoquímico com a seguinte distribuição: 97% dos casos foram testados para CD10 (n= 66); 94% testados para BCL2 (n= 64); 83% foram testados para BCL6 (n= 57) e 81% para MUM-1 (n= 55). Casos de LDGCB duplo-expressor MYC/BCL2 totalizaram 16 pacientes, com realização de FISH para MYC em 5 pacientes, e FISH para BCL2 em apenas 1 paciente. Quando avaliada a origem do linfoma, observaram-se 3 casos em que os LDGCB evoluíram a partir de linfomas indolentes (1 caso a partir de Linfoma MALT, 1 caso a partir de Linfoma Linfocítico de Pequenas Células, e 1 caso a partir de Linfoma Folicular de Baixo Grau). A distribuição da avaliação diagnóstica complementar com imunoistoquímica e FISH está representada nos quadros 2 e 3.

Quadro 2 - Dados gerais de avaliação IHQ complementar em pacientes com LDGCB.

	n
Transformação de Linfoma B Indolente	3 (4%)
<i>Linfoma MALT</i>	1 (33%)
<i>Linfoma Linfocítico de Pequenas Células</i>	1 (33%)
<i>Linfoma Folicular de Baixo Grau</i>	1 (33%)
LDGCB - Célula de Origem	
CG	42 (62%)
NCG	25 (37%)
<i>Indeterminada</i>	1 (1%)
Ki67	
<50%	5 (7%)
50-75%	20 (30%)
76-90%	19 (28%)
>90%	15 (22%)
N/A	9 (13%)

Fonte: Primária (2024).

Com relação ao tratamento, 66 pacientes (97%) receberam tratamento de primeira linha, com duas pacientes recebendo cuidados paliativos por extrema fragilidade ao diagnóstico. Imunoquimioterapia foi utilizada como tratamento de primeira linha em 65 pacientes (98%), com R-CHOP sendo o regime mais prescrito (n =47). Uma paciente fez radioterapia em primeira linha (2%). Dois pacientes não tiveram resposta ao tratamento de primeira linha avaliável por mortalidade precoce

(3%). A taxa de resposta global foi de 86%, com 51 pacientes apresentando resposta completa ou resposta metabólica completa, e 4 pacientes com resposta parcial ou resposta metabólica parcial. Nove pacientes (14%) foram refratários ao tratamento de primeira linha, e 7 pacientes apresentaram recidiva, com mediana de 15 meses do final do tratamento (intervalo: 6-33). As principais informações de tratamento de primeira linha encontram-se no quadro 4.

Quadro 3 - Dados de avaliação complementar por IHQ e FISH em pacientes com LDGCB.

Marcador Imunoistoquímico	<i>n</i>	Expressão positiva (%)
CD20	68 (100%)	67 (99%)
CD3	64 (94%)	4 (6%)
CD10	66 (97%)	33 (49%)
BCL2	64 (94%)	56 (82%)
BCL6	57 (84%)	47 (69%)
MUM1	55 (81%)	31 (46%)
MYC	49 (72%)	17 (25%)
CD5	20 (29%)	1 (1%)
CD21	3 (4%)	1 (1%)
CD23	12 (18%)	6 (9%)
CD30	33 (49%)	10 (15%)
CD38	1 (1%)	1 (1%)
CD138	4 (6%)	0 (0%)
ALK	5 (7%)	0 (0%)
Ciclina D1	10 (15%)	0 (0%)
EBV	9 (13%)	0 (0%)
Duplo Expressor MYC/BCL2	48 (71%)	16 (24%)
FISH MYC (%)	5 (7%)	0 (0%)
FISH BCL2 (%)	1 (1%)	0 (0%)
FISH BCL6 (%)	0 (0%)	0 (0%)
ISH EBV (%)	0 (0%)	0 (0%)

Fonte: Primária (2024).

Dos 16 pacientes com recidiva ou refratariedade, 8 não foram submetidos a nova biópsia (50%). Entre os 8 pacientes não submetidos, 3 (38%) encontravam-se em recidiva, e 5 (62%) em refratariedade. Dos submetidos a biópsia em 6 observou-se novamente diagnóstico de LDGCB (38%), e 2 pacientes (13%) tiveram

novo diagnóstico (Linfoma de Grandes Células B intravascular, $n = 1$; Linfoma Folicular de Baixo Grau, $n = 1$).

Quatorze pacientes receberam tratamento de segunda linha para LDGCB, com ICE (ifosfamida, carboplatina e etoposídeo, com ou sem rituximabe) em 6 pacientes (43%) e DHAP (dexametasona, citarabina em alta dose, e cisplatina, com ou sem rituximabe) em 3 pacientes (22%). Cinco pacientes realizaram transplante autólogo de células-tronco hematopoiéticas após quimioterapia de segunda linha (36%). Três pacientes receberam tratamento de terceira linha, 2 de quarta e quinta linha e 1 paciente de sexta linha. As principais informações de tratamento para LDGCB com recidiva ou refratariedade encontram-se no Quadro 5.

Quadro 4 - Dados de tratamento de primeira linha em pacientes com LDGCB.

	<i>n</i>
Regime de Tratamento de 1ª Linha	
<i>R-CHOP</i>	47 (69%)
<i>R-DA-EPOCH</i>	7 (10%)
<i>HyperCVAD</i>	2 (3%)
<i>R-CEOP</i>	2 (3%)
<i>R-DHAP</i>	1 (1%)
<i>R-MiniCHOP</i>	2 (3%)
<i>R-CVP</i>	4 (6%)
<i>Radioterapia</i>	1 (1%)
<i>Sem tratamento / Cuidados Paliativos</i>	2 (3%)
Resposta à Terapia de 1ª Linha (n=66)	
<i>Resposta Completa / Resposta Metabólica Completa</i>	51 (77%)
<i>Resposta Parcial</i>	4 (6%)
<i>Refratariedade (Doença Estável / Progressiva)</i>	9 (14%)
<i>Indeterminada</i>	2 (3%)
Recidiva após Terapia de 1ª Linha	7 (11%)
Intervalo entre 1ª Linha e Recidiva (meses)	15 (6-33)
Recidiva ou Refratariedade após 1ª Linha (n=16)	
<i>Sem Biópsia na Recidiva ou Refratariedade</i>	8 (50,00%)
<i>Confirmação de LDGCB na Nova Biópsia</i>	6 (38%)
<i>Mudança de Diagnóstico na Nova Biópsia (LFBG, II n=1; LGCB Intravascular, n=1)</i>	2 (13%)

Fonte: Primária (2024).

R-CHOP: Rituximabe, ciclofosfamida, doxorubicina, vincristina e prednisona; *R-DA-EPOCH*: Rituximabe, Vincristina, doxorubicina, etoposídeo; *R-DHAP*: Rituximabe, dexametasona, citarabina, cisplatina; *Hyper-CVAD*: ciclofosfamida, vincristina, doxorubicina, dexametasona, metotrexato, citarabina; *R-CEOP*: Rituximabe, ciclofosfamida, etoposídeo, vincristina, prednisona; *R-CVP*: Rituximabe, ciclofosfamida, vincristina, prednisolona.

Quadro 5 - Dados de tratamento de pacientes com LDGCB refratários ou recidivados.

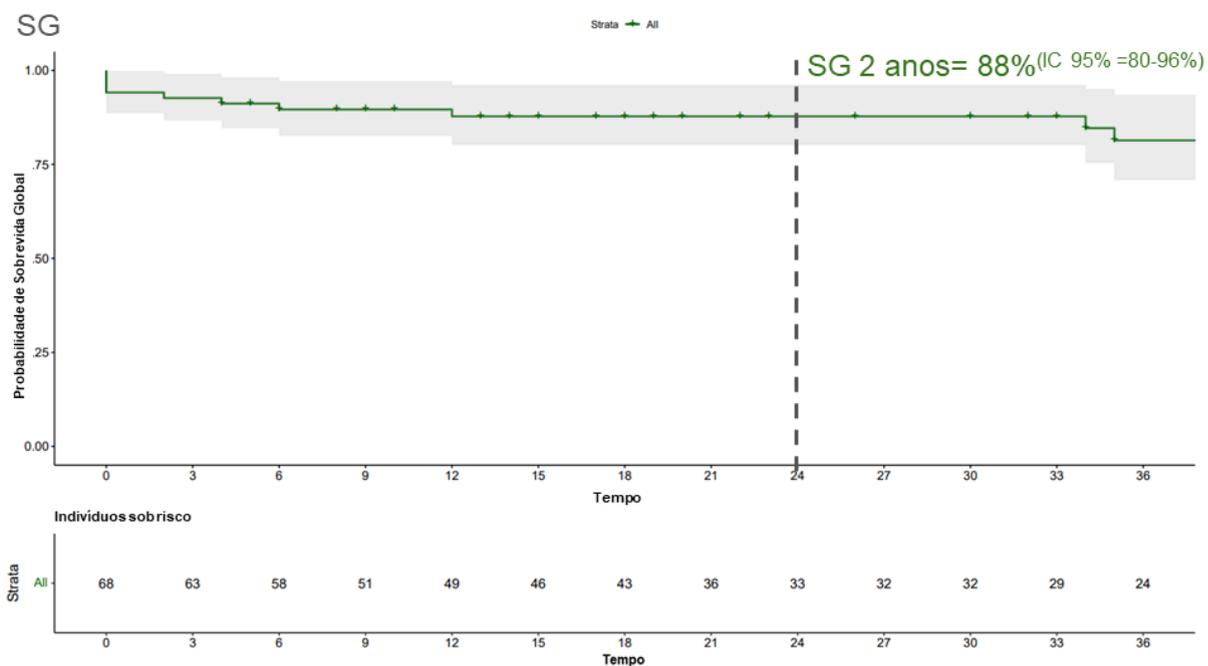
Paciente	2L	3L	4L	5L	6L	Desfecho
Masculino, 67 anos	R-Gemox	ICE	DHAP	R-Pola	RT	Óbito em 11 meses do diagnóstico
Feminina, 29 anos	DHAP	ICE	RT			Em seguimento há 8 meses do diagnóstico
Masculino, 65 anos	R-ICE, TMO	Gemox				Óbito em 34 meses do diagnóstico
Masculino, 42 anos	DA-EPOCH					Em seguimento há 15 meses do diagnóstico
Feminina, 51 anos	DHAP, TMO					Em seguimento há 63 meses do diagnóstico
Masculino, 66 anos	Gemox					Em seguimento há 4 meses do diagnóstico
Masculino, 45 anos	ICE					Em seguimento há 6 meses do diagnóstico
Masculino, 24 anos	ICE, TMO					Em seguimento há 20 meses do diagnóstico
Feminina, 59 anos	ICE					Em seguimento há 5 meses do diagnóstico
Masculino, 36 anos	ICE, TMO					Em seguimento há 14 meses do diagnóstico
Masculino, 41 anos	M-CODOX					Óbito em 6 meses do diagnóstico
Masculino, 43 anos	R-DHAP, TMO					Em seguimento há 60 meses do diagnóstico
Feminina, 55 anos	R-ICE, TMO					Em seguimento há 66 meses do diagnóstico
Masculino, 74 anos	RT					Em seguimento há 38 meses do diagnóstico

Fonte: Primária (2024).

DA-EPOCH: Vincristina, doxorubicina, etoposídeo; DHAP: Dexametasona, citarabina, cisplatina; Gemox: Gemcitabina, oxaliplatina; ICE: Ifosfamida, carboplatina, etoposídeo; M-CODOX: Ciclofosfamida, vincristina, doxorubicina, metotrexato; R-Pola: Rituximabe e polatuzumabe; RT: radioterapia; TMO: transplante de medula óssea.

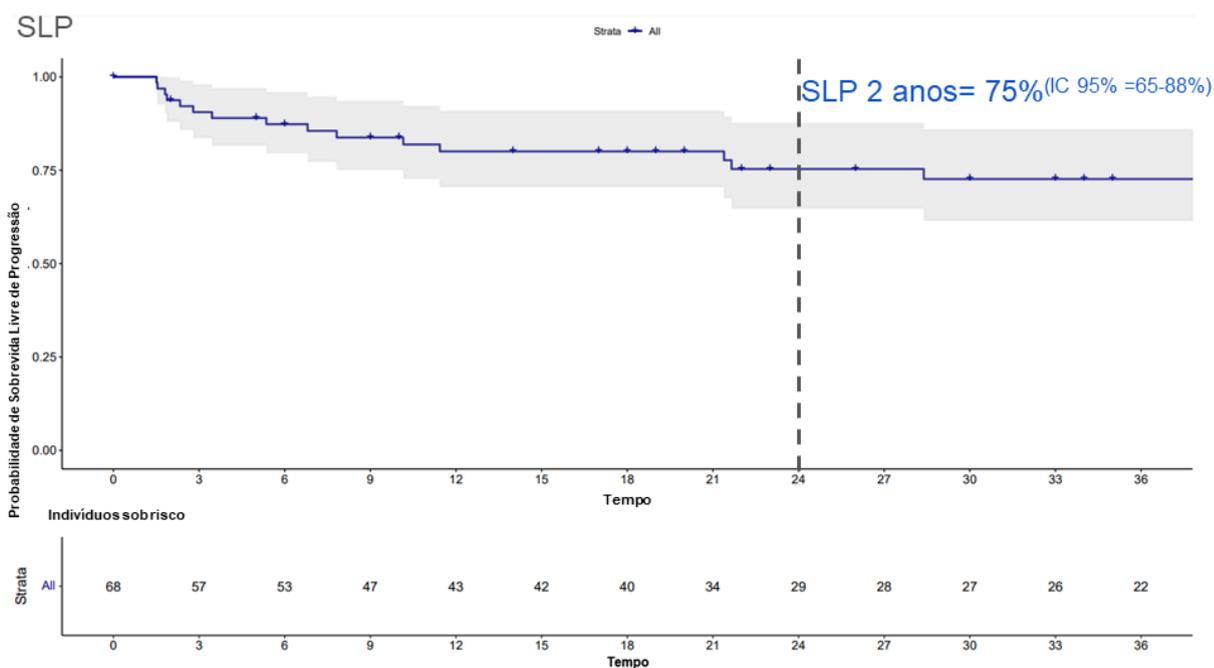
Com mediana de seguimento de 23 meses (intervalo: 1-77), observaram-se 10 óbitos, com 4 por progressão de doença, 3 por sepse e 3 relacionados a outras causas (infarto agudo do miocárdio, perfuração intestinal e toxicidade do tratamento, $n = 1$ para cada causa). A probabilidade de sobrevida global (SG) em 2 anos foi de 88% (intervalo de confiança, IC 95%= 80-96%), e a probabilidade de sobrevida livre de progressão (SLP) em 2 anos foi de 75% (IC 95%=65-88%). As curvas de SG e SLP encontram-se nas Figuras 5 e 6.

Figura 5: Probabilidade de sobrevida global (SG).



Fonte: Primária (2024).

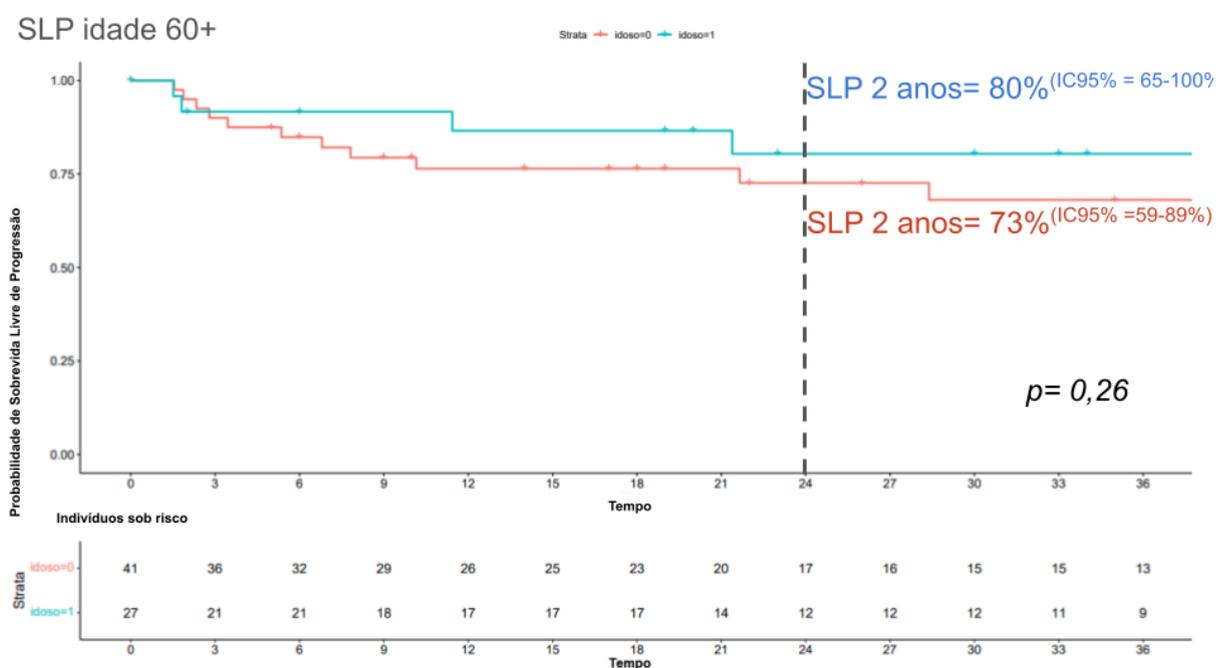
Figura 6: Probabilidade de sobrevida livre de progressão (SLP).



Fonte: Primária (2024).

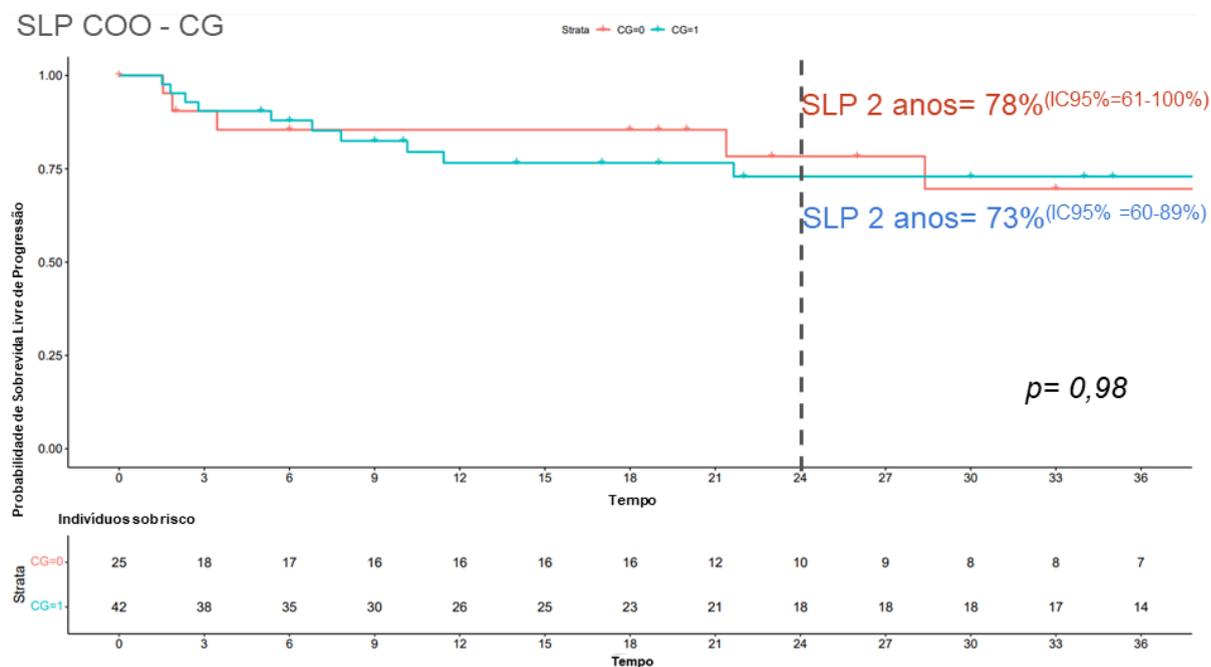
Quando avaliada a probabilidade de SLP em relação à idade, no período de 2 anos, pacientes com idade superior a 60 anos tiveram SLP de 73% (IC95%= 59-89%), enquanto pacientes com idade inferior a 60 anos tiveram SLP de 80% (IC95%= 65-100%; $p = 0,26$). Em relação à célula de origem do LDGCB, em nossa população, a SLP em 2 anos foi de 73% para LDGCB tipo CG (IC95% = 60-89%) e 78% para NCG (IC95% = 61-100%; $p = 0,98$). As curvas de SLP para idade superior a 60 anos e para célula de origem estão ilustradas nas figuras 7 e 8.

Figura 7: Sobrevida livre de progressão em pacientes com LDGCB em relação à idade ao diagnóstico (abaixo de 60 anos, vermelho; 60 anos ou mais, azul).



Fonte: Primária (2024).

Figura 8: Sobrevida livre de progressão segundo a célula de origem em pacientes com LDGCB (NCG, vermelho; CG, azul).

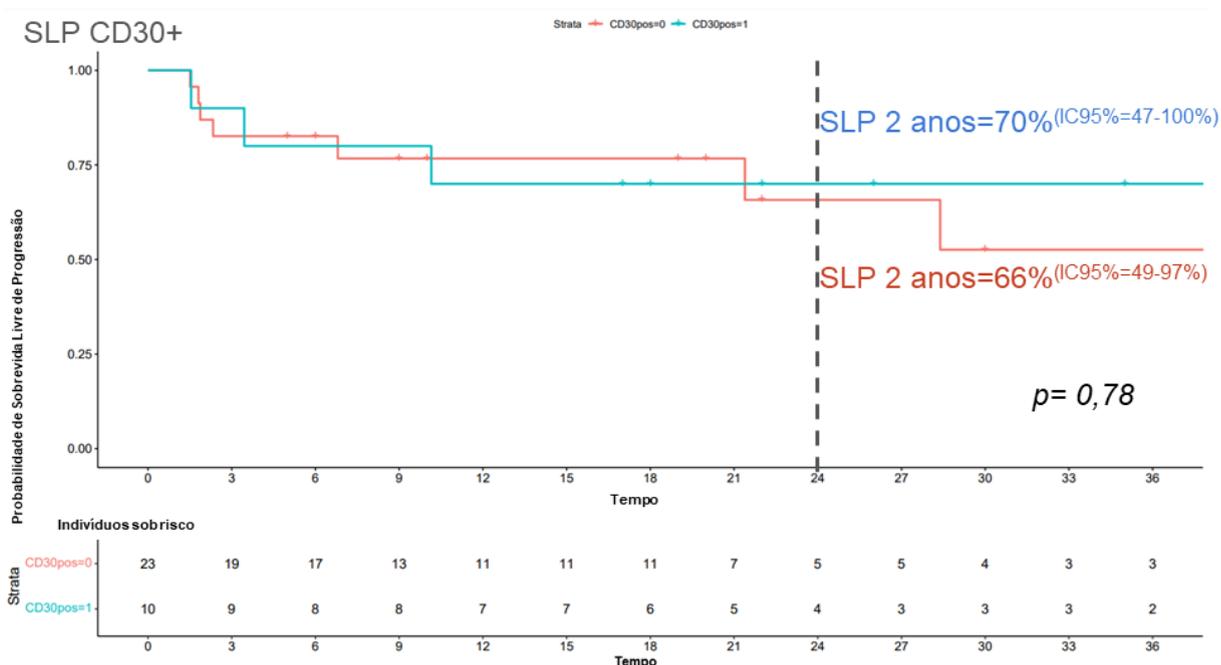


Fonte: Primária (2024).

A expressão de CD30 também foi avaliada no contexto de sobrevida livre de progressão, observando-se, no período de 2 anos, SLP de 70% para pacientes com expressão de CD30 (IC95% = 47-100%) e de 66% em pacientes CD30 negativos (IC95% = 49-97%), com valor de $p = 0,78$. A figura 9 ilustra a SLP segundo a expressão de CD30.

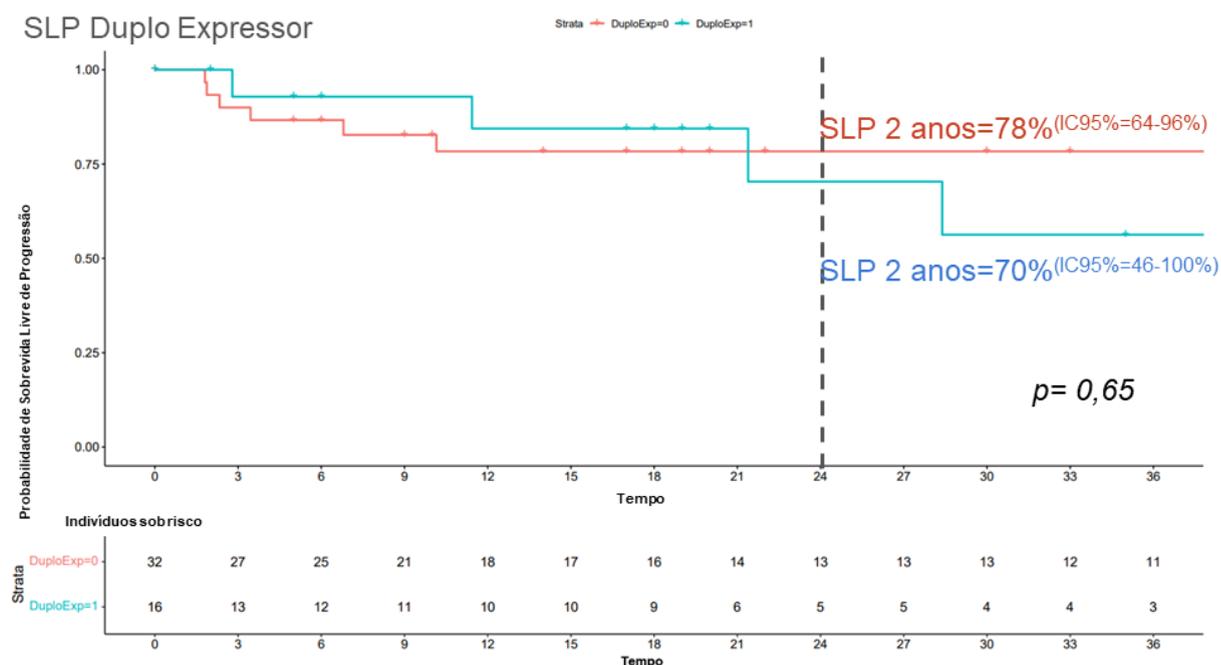
A avaliação de SLP relacionada com a expressão imunoistoquímica de MYC e BCL2 revelou, no período de 2 anos, probabilidade de sobrevida livre de progressão de 70% para LDGCB duplo-expressor (IC95% = 46-100%) e de 78% para pacientes não duplo-expressor (IC95% = 64-96%), com $p = 0,65$. A probabilidade de SLP em pacientes com LDGCB duplo-expressor ou sem coexpressão MYC/BCL2 está ilustrada na figura 10.

Figura 9: Sobrevida livre de progressão segundo a expressão de CD30 em pacientes com LDGCB (CD30 negativo, vermelho; CD30 positivo, azul).



Fonte: Primária (2024).

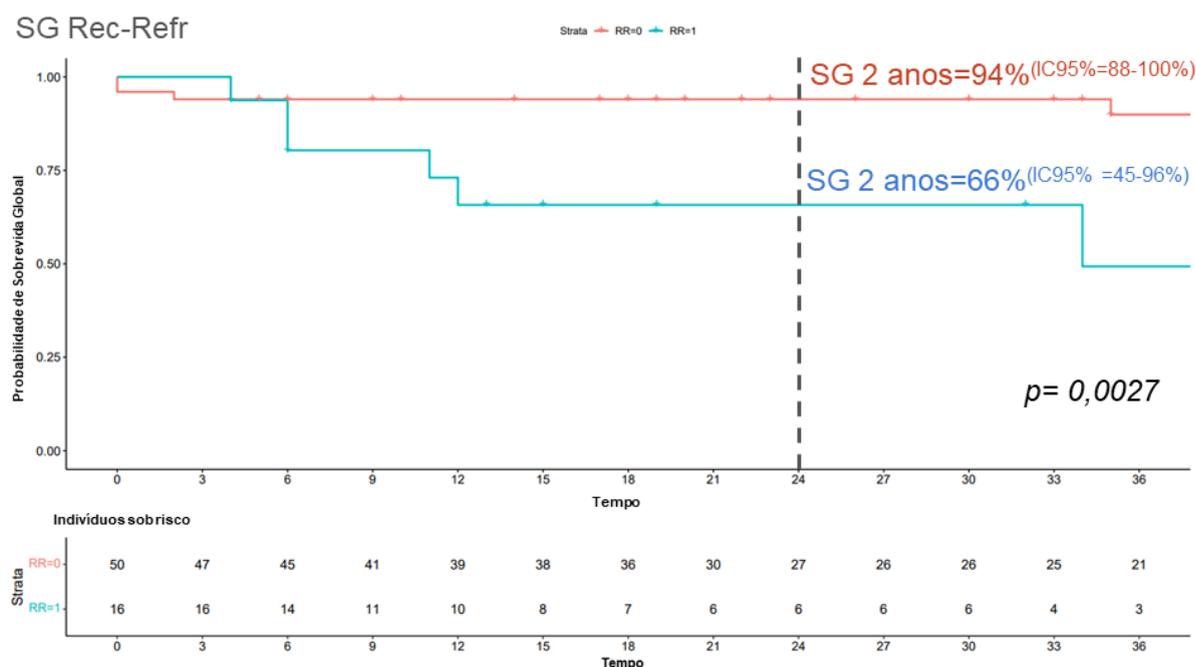
Figura 10: Sobrevida livre de progressão segundo a expressão de MYC e BCL2 (duplo-expressor) em pacientes com LDGCB (Não duplo-expressor, vermelho; duplo-expressor, azul).



Fonte: Primária (2024).

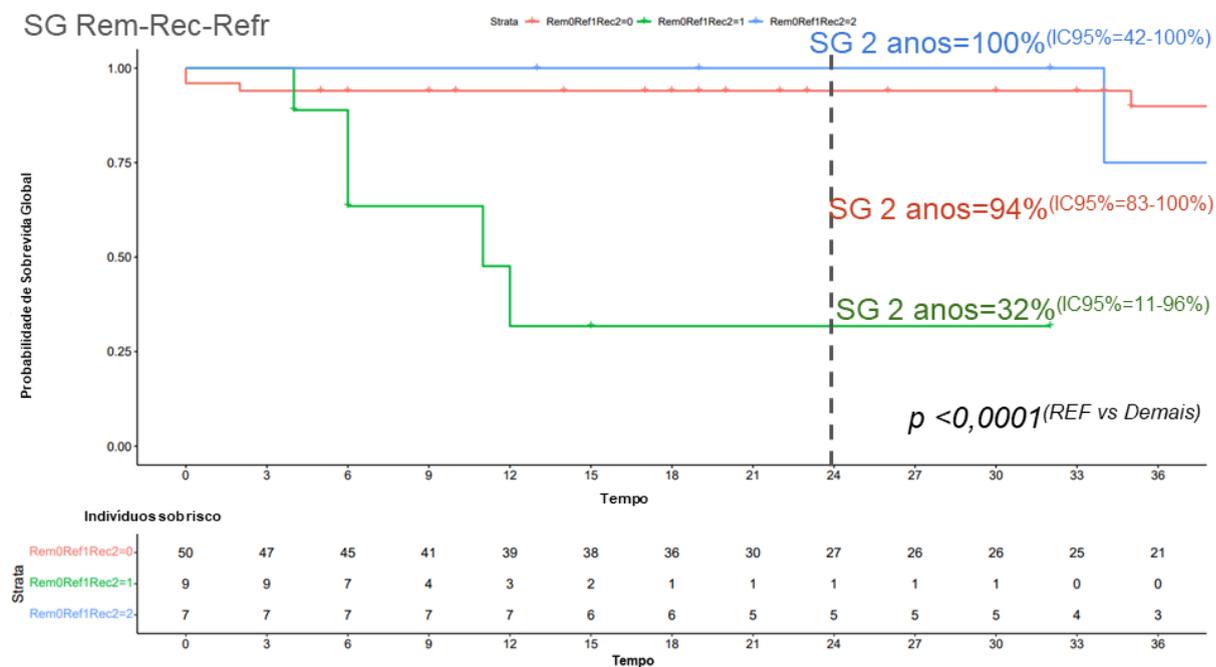
A avaliação de sobrevida global para pacientes com LDGCB variou de acordo com a resposta aos regimes de tratamento instituídos. Pacientes que apresentaram, ao longo do período, recidiva da doença ou refratariedade às terapias realizadas tiveram probabilidade de SG de 66% em 2 anos (IC95% = 45-96%), enquanto pacientes em remissão tiveram SG de 94% (IC95% = 88-100%), com valor de $p = 0,027$. Foi observada probabilidade de SG em pacientes com LDGCB recidivado de 100% em 2 anos (IC95% = 42-100%), de 32% em pacientes refratários para o mesmo período de tempo (IC95% = 11-96%), com $p < 0,0001$. As curvas de sobrevida global de pacientes com LDGCB em relação à resposta ao tratamento estão ilustradas nas figuras 11 e 12.

Figura 11: Sobrevida global para pacientes com LDGCB com doença refratária ou recidivada (Remissão, vermelho; refratário ou recidivado, azul).



Fonte: Primária (2024).

Figura 12 - Sobrevida global para pacientes com LDGCB com doença refratária ou recidivada em relação a pacientes em remissão de doença (Remissão, vermelho; recidivado, azul; refratário, verde).



Fonte: Primária (2024).

7. DISCUSSÃO

A avaliação prognóstica em LDGCB, em relação ao acesso a métodos diagnósticos e de tratamento, requer a disponibilidade de dados epidemiológicos confiáveis para a população em estudo. Apesar de o LDGCB representar o subtipo mais frequente de linfoma, a determinação de incidência e sobrevida no Brasil carece de dados confiáveis e adequadamente caracterizados. A plataforma do Instituto Nacional de Câncer (INCA) para Registros de Câncer de Base Populacional conta com dados regionais atualizados apenas até 2016, e nos registros de Dados dos Registros de Base Populacional, as publicações mais recentes dos volumes III e IV datam de 2003 e 2010, respectivamente. O anexo “C” refere-se aos dados do registro de doenças linfoproliferativas, grupo do qual o LDGCB faz parte, de Florianópolis, no período de 2012 a 2016. A relativa frequência de diagnóstico de LDGCB frente à escassez de dados compromete a elaboração de políticas públicas e o melhor dimensionamento de recursos tanto na saúde complementar quanto no SUS. Adicionalmente, estratégias de educação de pacientes, familiares e sensibilização da comunidade para o diagnóstico e manejo de LDGCB tem sua penetração e relevância mal-dimensionada pela ausência de epidemiologia confiável.

Quando observados dados norte-americanos, o SEER (*The Surveillance, Epidemiology, and End Results Program*), existente há 50 anos disponibiliza uma gama de informações específicas de pacientes com LDGCB, incluindo dados de incidência, mortalidade, taxas de sobrevida global e relativa segundo gênero, idade e raça, além de diversas outras fundamentais para a tomada de decisão clínica e manejo adequado do paciente (SEER, 2023). Entretanto, a transposição de dados norte-americanos para nossa realidade ignora diferenças étnicas, sociodemográficas e de acesso a métodos diagnósticos e de tratamento, gerando uma lacuna imensurável entre a literatura estrangeira e a nossa realidade local.

Em relação à epidemiologia da amostra em estudo e a literatura disponível, não se observa diferença em relação à distribuição de gênero, com ligeiro predomínio masculino. A mediana de idade ao diagnóstico de 57 anos é quase uma década inferior ao descrito na literatura atual, achado que pode estar relacionado a composição da pirâmide etária brasileira, à presença de fatores ocupacionais aos quais a população da região norte-nordeste catarinense está exposta, com destaque para a atividade industrial e agropecuária, ou ser intrínseca ao pequeno tamanho

amostral deste estudo. Dados do SEER demonstram SG de 64,7% em 5 anos (SEER, 2023), em relativa evolução favorável nas últimas décadas, e não há dados nacionais disponíveis para comparação neste sentido. Enquanto o tempo de seguimento neste estudo não possibilita comparação para o mesmo intervalo de tempo, possivelmente observam-se desfechos de progressão e mortalidade de forma comparável ao descrito na literatura. O trabalho de Xavier (2014) com 42 pacientes com LDGCB encontrou SG de 82,8% e SLP de 87,5% em 3 anos, valores mais aproximados aos observados em nosso trabalho.

No âmbito dos métodos diagnósticos, em nosso estudo todos os pacientes tiveram o diagnóstico de LDGCB baseado em estudo anatomopatológico complementado com exame imunoistoquímico, e mais de 70% dos pacientes tiveram acesso ao painel de marcadores minimamente recomendado pelas grandes entidades internacionais (OMS, 2017; NCCN, 2023; Melchardt, 2023). A determinação de célula de origem foi possível em 99% dos pacientes avaliados por esse trabalho. Destaca-se que a revisão dos exames imunoistoquímicos realizados para classificação do LDGCB, associando-se os critérios do algoritmo de Hans possibilitou a determinação da COO em oito casos onde não havia previamente esta descrição: sete pacientes foram reclassificados em tipo CG e um NCG, restando apenas um caso com COO indeterminada de acordo com o mesmo algoritmo (Hans, 2004).

Apesar de 16 pacientes terem apresentado expressão imunoistoquímica de MYC e BCL2, apenas 5 foram testados para rearranjo de MYC, com estes tendo pesquisa subsequente de rearranjo de BCL2, sem a descrição de nenhum caso de LDGCB *double-hit*, que requer o rearranjo de ambos os genes e necessita de abordagens terapêuticas mais agressivas do que o usual para LDGCB, SOE (OMS, 2017; Zhang, 2019).

Tendo em vista a prevalência de infecção por EBV, o reconhecimento pela OMS de um subtipo de LDGCB relacionado ao EBV, associando-se recomendação de pesquisa de etiologia viral pelo NCCN, a não realização de hibridização *in situ* para EBV em nenhum dos 68 pacientes de nossa população é uma limitação bastante importante dos métodos diagnósticos que estão disponibilizados para os usuários tanto do SUS como da saúde suplementar, sobretudo pelo impacto prognóstico negativo do LDGCB associado ao EBV, e do potencial terapêutico de

abordagens centradas na erradicação do vírus, ainda não validadas em estudos clínicos randomizados até o momento (Chabay, 2021).

As situações acima descritas relacionadas ao baixo acesso a métodos imunistoquímicos e citogenéticos retratam uma fragilidade considerável em termos do manejo de LDGCB, especialmente relevante para pacientes com recidiva ou refratariedade (Purdum, 2019). O custo elevado destes testes, que variam entre R\$1200 a R\$3100, se refletem na indisponibilização dos mesmos via SUS, ou requerem longos processos de autorização na saúde suplementar, ou ainda judicialização em casos excepcionais. A gestão dos recursos na área da saúde precisa levar em consideração a redução dos potenciais custos com tratamentos inefetivos, e a redução do tempo de afastamento de um indivíduo produtivo da sociedade, fatores que somados resultam em montantes superiores ao custo desses testes. Quando se trata de grandes populações, o impacto financeiro desse direcionamento otimizado dos recursos traz benefícios para o paciente, seus familiares e a sociedade da qual faz parte (Aguiar, 2018).

Quando o paciente com LDGCB recebe manejo adequado, a otimização de recursos não se limita ao aspecto financeiro. O diagnóstico apropriado estabelecido com base nas recomendações das grandes entidades internacionais direciona o clínico a prescrever o melhor tratamento preconizado para aquela entidade, e esse fluxo linear e baseado em evidências reduz a quantidade de resíduos despejados no meio ambiente, especialmente na realidade do Brasil. Considerando-se as embalagens plásticas, papelão ou folhas de papel utilizados para procedimentos e laudos de diagnósticos poderiam ser encaminhados para reciclagem e recolocados na cadeia produtiva. Em nosso país, entretanto, há baixíssimos percentuais de reciclagem dos resíduos urbanos, o que invariavelmente resulta em acúmulo desse tipo de material em aterros, terrenos baldios, valas, leitos de rios e finalmente o próprio oceano (Silva, 2020). O impacto ambiental de internações prolongadas por complicações clínicas ou relacionadas a recidivas ou refratariedade também se traduz em maior quantidade de resíduos hospitalares que, mesmo quando adequadamente destinados, produzem gases do efeito estufa e contribuem para o aquecimento global (Sanches, 2017).

Em nosso estudo, o impacto de não se obter remissão com o tratamento de primeira linha foi significativo, com SG substancialmente menor. Ao mesmo tempo, a maioria dos pacientes com recidiva ou refratariedade que não foi submetida a nova

biópsia apresentava refratariedade, o que pode ter comprometido a observação de outro tipo histológico na progressão ou mesmo a identificação de alterações com impacto em prognóstico ou tratamento em linhas subsequentes. A correlação dos aspectos clínicos com os achados anatomopatológicos, imunoistoquímicos e citogenéticos, ao diagnóstico e em eventual recidiva ou refratariedade, é central para o manejo adequado do paciente e na prevenção de desfechos desfavoráveis pela doença. A avaliação de custo-efetividade de métodos diagnósticos, em contraste com abordagens terapêuticas, não foi adequadamente estabelecida na literatura, o que compromete a análise da nossa amostra, com sua limitação de tamanho e tempo de seguimento, para determinar a melhor abordagem dentro de nossa realidade socioeconômica e de acesso local a métodos diagnósticos.

A rotina de diagnóstico anatomopatológico e imunoistoquímico no município de Joinville, seja no SUS ou na saúde suplementar, é realizada de forma estruturada e segue as recomendações internacionais mais atuais. Isso pode ser constatado por altos percentuais de realização dos marcadores de imunofenótipo B e do algoritmo de Hans. Entretanto, as novas classificações já citam a pesquisa de rearranjo de *MYC* e *BCL2* como passos fundamentais na rotina diagnóstica de LDGCB, o que foi observado de forma infrequente em nossa população (Alaggio, 2022). Além disso, a detecção precoce de subtipos especiais pode impactar na sobrevida destes pacientes, reforçando a relevância da caracterização complementar em LDGCB (Desai, 2021).

A variação de acesso na assistência à saúde é uma constante entre as diferentes regiões do Brasil, com aspectos diversos dessa iniquidade impactando tanto a saúde pública quanto suplementar. Dentro da região Sul, Joinville é uma cidade com bons índices de desenvolvimento socioeconômico e uma rede de serviços de saúde estabelecida como referência regional. Mesmo assim, há diferenças no acesso a métodos de diagnóstico e nas opções de tratamento disponibilizadas para os pacientes com LDGCB quando compara-se o SUS à saúde suplementar. A realidade do Brasil, um país continental com 203 milhões de habitantes (IBGE, 2022) é infelizmente mapeada de forma parcial no diagnóstico e manejo de LDGCB, o que compromete a estimativa do impacto do abismo no acesso a métodos diagnósticos complementares e abordagens de tratamento entre diferentes realidades da saúde pública e suplementar. Enquanto determina-se a realidade local de Joinville, compreende-se que este panorama possivelmente não

reflete outras regiões do estado ou mesmo cenários com desenvolvimento humano diverso no Brasil.

O presente estudo apresenta numerosas limitações, seja pela sua natureza retrospectiva, que depende da qualidade do registro em prontuário médico e pode ser afetada pelo viés de memória, seja pelo limitado tamanho amostral reportado, que compromete análises estratificadas de prognóstico e sobrevida. A avaliação em saúde pública e privada possibilita uma descrição mais ampla, porém centrada apenas à região em análise, o que compromete a transposição destes achados a outras regiões do Brasil ou de outros países em desenvolvimento.

A realização de biópsia na recidiva e de testes diagnósticos não foi realizada com intuito de preencher critérios de diagnóstico recomendados por entidades internacionais ou para atender um estudo clínico, de modo que refletem a rotina local e devem ser interpretados como dados de vida real. Enquanto estudos de vida real não possuem o mesmo grau de rigor de estudos clínicos ou de registros epidemiológicos, possuem a capacidade de descrever uma realidade local que de outro modo pode facilmente permanecer oculta, e sua interpretação requer cuidado na proposição de mudanças em um sistema de saúde (Xavier, 2014).

A mediana de seguimento de 23 meses é relativamente limitada para determinar SG e SLP de pacientes com LDGCB, e a comparação da sobrevida desta população com registros internacionais e dentro de escores prognósticos como o R-IPi deve ser feita cautelosamente (Sehn, 2007). Análise subsequente de sobrevida com maior tempo de seguimento faz-se necessária para a correta análise de dados de sobrevida em relação aos fatores prognósticos disponíveis. É possível que este estudo gere aumento de consciência sobre as deficiências apontadas nesta análise entre os serviços de hematologia da região, o que pode gerar tanto aumento de custos em métodos diagnósticos e eventualmente mudar decisões de tratamento, cujo potencial benefício deve ser avaliado na continuidade deste estudo. O LDGCB encontra-se neste momento em uma transição para maior complexidade na determinação de célula de origem e de alterações citogenético-moleculares, com potenciais impactos prognósticos e de tratamento conforme diferentes achados, mas também maiores custos aos serviços de saúde (Wright, 2020). Neste âmbito, o presente trabalho se coloca como um panorama atual para revisão subsequente dentro de novos padrões de diagnóstico e tratamento do LDGCB em nossa população.

A evolução do conhecimento sobre a classificação de neoplasias hematológicas tem gerado frequente pormenorização de entidades nosológicas em novos subtipos, como ocorre com LDGCB, com diversos fatores prognósticos e custos incrementais consideráveis para determinação prognóstico (Wang, 2023). Esta evolução apenas faz sentido se gerar melhores opções de tratamento e informações mais confiáveis de seguimento e compreensão de sua doença para pacientes, familiares e profissionais de saúde. O descompasso entre os avanços em saúde nos países desenvolvidos em relação ao Brasil traz consigo cenários muito distantes em termos do que é ofertado para os pacientes, e esta realidade possivelmente se agravará nos próximos anos em vista do estratificações de LDGCB baseadas em sua caracterização citogenético-molecular e da incorporação de novos agentes terapêuticos para estes pacientes (Melchardt, 2023; Wright, 2020). Sem a correta caracterização da população local e de suas demandas atuais, políticas públicas e dimensionamento de recursos da saúde suplementar não podem gerar valor aos usuários do sistema e para a sociedade em geral.

8. CONCLUSÃO

É possível concluir que pacientes com LDGCB na cidade de Joinville, Santa Catarina, tiveram acesso a boa parte dos métodos diagnósticos de acordo com parâmetros internacionais. Não foram observadas diferenças significativas entre o acesso a estes métodos entre pacientes provenientes da saúde pública e suplementar neste estudo, sem impacto prognóstico mensurável neste contexto.

Em todos os pacientes no estudo, o diagnóstico de LDGCB foi estabelecido com base em estudo anatomopatológico complementado com exame IHQ. Para grande maioria dos casos foi realizado o painel contemplando os marcadores minimamente recomendados pela OMS, NCCN e ESMO. Entretanto, enquanto a avaliação de célula de origem foi frequente, a determinação prognóstica pelo rearranjo *MYC/BCL2*, coexpressão de MYC e BCL2, ou pela avaliação de EBV foi insuficientemente realizada, implicando em oportunidades de melhoria do processo de diagnóstico desses pacientes. A avaliação complementar para estadiamento e resposta ao tratamento através do PET-CT foi realizada em pelo menos metade dos pacientes elencados neste estudo, no contexto de saúde pública e suplementar, sem diferenças entre ambos os cenários.

A avaliação de SG e SLP em pacientes com LDGCB foi realizada em diferentes contextos, incluindo a avaliação desses indicadores com relação a características diagnósticas que poderiam estar implicadas em prognósticos desfavoráveis. Pacientes com LDGCB refratários ou recidivados tiveram SG inferior quando comparados a pacientes em remissão, destacando-se cenário especialmente desfavorável para pacientes refratários às linhas de tratamento subsequentes. Entretanto, apesar das limitações acima, observou-se sobrevida comparável à literatura tanto em pacientes da saúde pública e suplementar na população estudada.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

AGARWAL R, LADE S, LIEW D, ROGERS TM, BYRNE D., *et al.* Role of immunohistochemistry in the era of genetic testing in MYC-positive aggressive B-cell lymphomas: a study of 209 cases. **Journal of Clinical Pathology**, 2016 Mar;69(3):266-70. doi: 10.1136/jclinpath-2015-203002.

AGUIAR KS, SANTOS JM, CAMBRUSSI MC, PICOLOTTO S, CARNEIRO MB. Segurança do paciente e o valor da intervenção farmacêutica em um hospital oncológico. **Einstein** (São Paulo). 2018;16(1):eAO4122.

ALAGGIO R, AMADOR C, ANAGNOSTOPOULOS I, ATTYGALLE AD., *et al.* The 5th edition of the World Health Organization Classification of Haematolymphoid Tumours: Lymphoid Neoplasms. **Leukemia**. 2022 Jul;36(7):1720-1748. doi: 10.1038/s41375-022-01620-2.

ANSELL SM. Hodgkin lymphoma: 2023 update on diagnosis, risk-stratification, and management. **American Journal of Hematology**. 2022 Nov;97(11):1478-1488. doi: 10.1002/ajh.26717.

ASSIS MMA, JESUS WLA de. Acesso aos serviços de saúde: abordagens, conceitos, políticas e modelo de análise. **Ciência & Saúde Coletiva**. 2012 Nov;17(11):2865–75. doi: 10.1590/S1413-81232012001100002.

BACHY E, SALLES G. Treatment approach to newly diagnosed diffuse large B-cell lymphoma. **Seminars in Hematology**. 2015 Apr;52(2):107-18. doi: 10.1053/j.seminhematol.2015.01.001.

BOFFETTA P, CIOCAN C, ZUNARELLI C, PIRA E. Exposure to glyphosate and risk of non-Hodgkin lymphoma: an updated meta-analysis. **La Medicina del Lavoro**. 2021 Jun 15;112(3):194-199. doi: 10.23749/mdl.v112i3.11123.

BOWZYK AL-NAEEB A, AJITHKUMAR T, BEHAN S, HODSON DJ. Non-Hodgkin lymphoma. **British Medical Journal**. 2018 Aug 22;362:k3204. doi: 10.1136/bmj.k3204.

BRASIL. **Lei nº 12732, de 22 de novembro de 2012**. Dispõe sobre o primeiro tratamento de paciente com neoplasia maligna comprovada e estabelece prazo para seu início. Diário Oficial da União, Brasília, DF, 23 nov. 2012. Seção 1, p. 1.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. **Portaria nº 263, de 22 de fevereiro de 2019**. Atualiza os procedimentos radioterápicos da Tabela de Procedimentos, Medicamentos, Órteses, Próteses e Materiais Especiais do Sistema Único de Saúde (SUS). Diário Oficial da União: seção 1, Brasília, DF, ano 157, n. 57, p. 75-80, 25 mar. 2019.

CHABAY P. Advances in the Pathogenesis of EBV-Associated Diffuse Large B Cell Lymphoma. **Cancers**. 2021 May 31;13(11):2717. doi: 10.3390/cancers13112717.

CHESON BD, FISHER RI, BARRINGTON SF, CAVALLI F, SCHWARTZ LH, ZUCCA E, LISTER TA., *et al*. Recommendations for initial evaluation, staging, and response assessment of Hodgkin and non-Hodgkin lymphoma: the Lugano classification. **Journal of Clinical Oncology**. 2014 Sep 20;32(27):3059-68. doi: 10.1200/JCO.2013.54.8800.

CONNORS JM, COZEN W, STEIDL C, CARBONE A, HOPPE RT, FLECHTNER HH, BARTLETT NL. Hodgkin lymphoma. **Nature Reviews Disease Primers**. 2020 Jul 23;6(1):61. doi: 10.1038/s41572-020-0189-6.

DE ROOS AJ, FRITSCHI L, WARD MH, MONNEREAU A, HOFMANN J., *et al*. Herbicide use in farming and other jobs in relation to non-Hodgkin's lymphoma (NHL) risk. **Occupational & Environmental Medicine**. 2022 Dec;79(12):795-806. doi: 10.1136/oemed-2022-108371.

DESAI SH, MWANGI R, SMITH AN, MAURER MJ., *et al.* Cell of origin is not associated with outcomes of relapsed or refractory diffuse large B cell lymphoma. **Hematological Oncology**. 2023 Feb;41(1):39-49. doi: 10.1002/hon.3098.

ELTING LS, AVRITSCHER EB, COOKSLEY CD, CARDENAS-TURANZAS M, GARDEN AS, CHAMBERS MS. Psychosocial and economic impact of cancer. **Dental Clinics of North America**. 2008 Jan;52(1):231-52, x. doi: 10.1016/j.cden.2007.09.001.

FARIAS, RN., THALER, SM. Uso de agrotóxicos e mortes por câncer no estado do Rio Grande do Sul. **Saúde e Sociedade**. 2023 32(3), e210365pt. doi: 10.1590/S0104-12902023210365pt.

FERREIRA, JVS., BANDEIRA, GLS., SAGICA, TP., CONCEIÇÃO, CM., SOUZA, NO., COSTA, MSCR., RAMOS, AMPC. Satisfação com os cuidados de enfermagem de pacientes oncológicos em uso de antineoplásicos ambulatorial. **Cogitare Enfermagem**. 2023. 28, e90006. <https://doi.org/10.1590/ce.v28i0.90006>.

FRONTZEK F, STAIGER AM, WULLENKORD R, GRAU M., *et al.* Molecular profiling of EBV associated diffuse large B-cell lymphoma. **Leukemia**. 2023 Mar;37(3):670-679. doi: 10.1038/s41375-022-01804-w.

HANS CP, WEISENBURGER DD, GREINER TC, *et al.* Confirmation of the molecular classification of diffuse large B-cell lymphoma by immunohistochemistry using a tissue microarray. **Blood** 2004;103:275–82.

HARHAY MO, HALPERN SD, HARHAY JS, OLLIARO PL. Health care waste management: a neglected and growing public health problem worldwide. **Tropical Medicine & International Health**. 2009 Nov;14(11):1414-7. doi: 10.1111/j.1365-3156.2009.02386.x.

HUO YJ, XU PP, FU D, YI HM, HUANG YH, WANG L, WANG N, JI MM., *et al.* Molecular heterogeneity of CD30+ diffuse large B-cell lymphoma with prognostic significance and therapeutic implication. **Blood Cancer Journal**. 2022 Mar 29;12(3):48. doi: 10.1038/s41408-022-00644-2.

INSTITUTO BRASILEIRO DE GEOGRAFIA E ESTATÍSTICA. **Panorama de cidades**. Joinville, Santa Catarina, 2024. Disponível em: <https://cidades.ibge.gov.br/brasil/sc/joinville/panorama>; acesso em janeiro de 2024.

INSTITUTO NACIONAL DE CÂNCER. **Registros de câncer de base populacional**. Estatísticas de câncer. Disponível para consulta em: <https://www.gov.br/inca/pt-br/assuntos/cancer/numeros/registros/base-populacional>; acesso em janeiro de 2024.

JAFFE ES. Diagnosis and classification of lymphoma: Impact of technical advances. **Seminars in Hematology**. 2019 Jan;56(1):30-36. doi: 10.1053/j.seminhematol.2018.05.007.

LIU, Y, BARTA, SK. Diffuse large B-cell lymphoma: 2019 update on diagnosis, risk stratification, and treatment. **American Journal of Hematology**. 2019; 94: 94: 604–616.

LYNNHTUN K, RENTHAWA J, VARIKATT W. Detection of MYC rearrangement in high grade B cell lymphomas: correlation of MYC immunohistochemistry and FISH analysis. **The Journal of the Royal College of Pathologists of Australasia**. 2014 Apr;46(3):211-5. doi: 10.1097/PAT.000000000000076.

MALPICA L, MARQUES-PIUBELLI ML, BELTRAN BE, CHAVEZ JC, MIRANDA RN, CASTILLO JJ. EBV-positive diffuse large B-cell lymphoma, not otherwise specified: 2022 update on diagnosis, risk-stratification, and management. **American Journal of Hematology**. 2022 Jul;97(7):951-965. doi: 10.1002/ajh.26579.

MARTELLI M, *et al.* Diffuse large B-cell lymphoma. **Critical Reviews in Oncology/Hematology**. 2013. <http://dx.doi.org/10.1016/j.critrevonc.2012.12.009>.

MATTOS RA. Princípios do Sistema Único de Saúde (SUS) e a humanização das práticas de saúde. **Interface (Botucatu)**. 2009;13:771–80. doi: 10.1590/S1414-32832009000500028.

MELCHARDT T, EGGLE A, GREIL R. How I treat diffuse large B-cell lymphoma. **ESMO Open**. 2023 Feb;8(1):100750. doi: 10.1016/j.esmoop.2022.100750.

PAPAGEORGIU SG, THOMOPOULOS TP, LIASKAS A, VASSILAKOPOULOS TP. Monoclonal Antibodies in the Treatment of Diffuse Large B-Cell Lymphoma: Moving beyond Rituximab. **Cancers (Basel)**. 2022 Apr 10;14(8):1917. doi: 10.3390/cancers14081917.

PEREIRA, TB., BRANCO, VLR. As estratégias de coping na promoção à saúde mental de pacientes oncológicos: uma revisão bibliográfica. **Revista Psicologia e Saúde**. 2016, vol.8, n.1. doi: 10.20435/2177093X2016104.

PRINCE HM, HUTCHINGS M, DOMINGO-DOMENECH E, EICHENAUER DA, ADVANI R. Anti-CD30 antibody-drug conjugate therapy in lymphoma: current knowledge, remaining controversies, and future perspectives. **Annals of Hematology**. 2023 Jan;102(1):13-29. doi: 10.1007/s00277-022-05054-9.

PURDUM A, TIEU R, REDDY SR, BRODER MS. Direct Costs Associated with elapsed Diffuse Large B-Cell Lymphoma Therapies. **The Oncologist**. 2019 Sep;24(9):1229-1236. doi: 10.1634/theoncologist.2018-0490.

ROH J, CHO H, PAK HK, LEE YS, LEE SW., *et al*. BCL2 super-expressor diffuse large B-cell lymphoma: a distinct subgroup associated with poor prognosis. **Modern Pathology**. 2022 Apr;35(4):480-488. doi: 10.1038/s41379-021-00962-z.

SANCHES APM, MEKARO KS, FIGUEIREDO RM, ANDRÉ SCS. Health-Care Waste: Knowledge of Primary Care nurses. **Revista Brasileira de Enfermagem**. 2018;71(5):2367-75. doi: 10.1590/0034-7167-2017-0244.

SANCHEZ RM, CICONELLI RM. Conceitos de acesso à saúde. **Revista Panamericana de Saúde Pública**. 2012;31(3):260–8. Retrieved from http://www.scielosp.org/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1020-49892012000300012.

SAURA APNS, VALÓTA IAC, SILVA RM, CALACHE ALSC. Factors associated with burnout in a multidisciplinary team of an oncology hospital. **Revista da Escola de Enfermagem da USP**. 2022. doi: 10.1590/1980-220X-REEUSP-2021-0448en.

SEHN LH, BERRY B, CHHANABHAI M, FITZGERALD C, GILL K, HOSKINS P., *et al*. The revised International Prognostic Index (R-IPI) is a better predictor of outcome than the standard IPI for patients with diffuse large B-cell lymphoma treated with R-CHOP. **Blood**. 2007 Mar 1;109(5):1857-61. doi: 10.1182/blood-2006-08-038257.

SEIFERT M, SCHOLTYSIK R, KÜPPERS R. Origin and pathogenesis of B cell lymphomas. **Methods in Molecular Biology**. 2013;971:1-25. doi: 10.1007/978-1-62703-269-8_1.

SILVA, SP. Reciclagem e economia solidária: análise das dimensões estruturais dos empreendimentos coletivos de catadores no Brasil. **IPEA - Texto para Discussão**, n. 2268., disponível em: <<https://bit.ly/36F5tEg>>.

SMITH MJ, FERNANDEZ MAL, BELOT A, QUARTAGNO M, BONAVENTURE A., *et al*. Investigating the inequalities in route to diagnosis amongst patients with diffuse large B-cell or follicular lymphoma in England. **British Journal of Cancer**. 2021 Oct;125(9):1299-1307. doi: 10.1038/s41416-021-01523-6.

STEIN H, WARNKE R, CHAN W, *et al*. Diffuse large B-cell lymphoma, not otherwise specified. In: Swerdlow S, *et al.*, editors. **WHO classification of tumours of haematopoietic and lymphoid tissues**. Lyon, France: IARC; 2017, p. 290–7

SUSANIBAR-ADANIYA S, BARTA SK. 2021 Update on Diffuse large B cell lymphoma: A review of current data and potential applications on risk stratification and management. **American Journal of Hematology**. 2021 May 1;96(5):617-629. doi: 10.1002/ajh.26151.

TERAS LR, DESANTIS CE, CERHAN JR, MORTON LM, JEMAL A, FLOWERS CR. 2016 US lymphoid malignancy statistics by World Health Organization subtypes. **CA: A Cancer Journal for Clinicians**. 2016 Nov 12;66(6):443-459. doi: 10.3322/caac.21357.

THANDRA KC, BARSOUK A, SAGINALA K, PADALA SA, BARSOUK A, RAWLA P. Epidemiology of Non-Hodgkin's Lymphoma. **Medical Sciences**. 2021 Jan 30;9(1):5. doi: 10.3390/medsci9010005.

WANG SS. Epidemiology and etiology of diffuse large B-cell lymphoma. **Seminars in Hematology**. 2023. doi: 10.1053/j.seminhematol.2023.11.004.

WRIGHT GW, HUANG DW, PHELAN JD, COULIBALY ZA, ROULLAND S., *et al*. A Probabilistic Classification Tool for Genetic Subtypes of Diffuse Large B Cell Lymphoma with Therapeutic Implications. **Cancer Cell**. 2020. doi: 10.1016/j.ccell.2020.03.015.

XAVIER FD, LEVY D, PEREIRA J. Time-to-treatment of diffuse large B-cell lymphoma in São Paulo. **Clinics**. 2014. doi: 10.6061/clinics/2014(05)12.

YANG H, MA M, THOMPSON JR, FLOWER RJ. Waste management, informal recycling, environmental pollution and public health. **The Journal of Epidemiology and Community Health**. 2018 Mar;72(3):237-243. doi: 10.1136/jech-2016-208597.

9. ANEXOS

ANEXO A - Parecer do Comitê de Ética em Pesquisa



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: Expressão do Antígeno de Maturação da Célula B (BCMA) por Imunoistoquímica em Linfoma de Células B

Pesquisador: MANUELLA ZATTAR MEDEIROS

Área Temática:

Versão: 2

CAAE: 60769522.4.0000.8062

Instituição Proponente: ASSOCIACAO BENEFICENTE EVANGELICA DE JOINVILLE

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 5.607.470

Apresentação do Projeto:

As informações elencadas nos campos “Apresentação do projeto”, “Objetivos da Pesquisa” e “Avaliação dos Riscos e Benefícios” foram obtidos dos arquivos informações básicas de pesquisa (PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_PROJETO_1973725.pdf) gerado em 11/08/2022) e projeto detalhado (ProjetoBCMAIHQ.pdf) gerado em 14/07/2022).

Os linfomas de célula B (LCB) correspondem a aproximadamente 5% dos novos diagnósticos de câncer ao ano, e representam a maior parte dos subtipos de linfoma. Nas últimas décadas, o aprimoramento em meios de diagnóstico e tratamento tem oferecido oportunidades de cura ou controle duradouro à maioria destes pacientes. Os subtipos mais comuns de LCB são o Linfoma Difuso de Grandes Células B, Linfoma Folicular, representando mais da metade dos LCB. O antígeno de maturação da célula B (BCMA) é um receptor celular de superfície relacionado com a proliferação, sobrevivência e diferenciação dos linfócitos B e passa a ocorrer invariavelmente quando o linfócito B se compromete com a diferenciação plasmocitária. Enquanto em discrasias plasmocitárias como o mieloma múltiplo (MM) o BCMA é universalmente expresso, e mais recentemente tem sido utilizado como alvo terapêutico, em LCB dados sobre sua expressão e utilidade como alvo terapêutico ainda são escassos. Como a maioria dos LCB ocorre em estágios anteriores ao processo de diferenciação terminal do linfócito B, espera-se uma expressão menos uniforme mas que ainda assim pode representar um alvo terapêutico de grande interesse. A

Endereço: Rua Blumenau, 123

Bairro: AMERICA

UF: SC

Município: JOINVILLE

Telefone: (47)3451-3363

CEP: 89.204-250

E-mail: cep.idhep@donahelena.com.br



Continuação do Parecer: 5.607.470

expressão de BCMA pode ser avaliada através de diferentes técnicas, como imunistoquímica (IHQ), imunofenotipagem por citometria de fluxo e biologia molecular. Considerando o papel da IHQ no diagnóstico de LCB e a preservação do material utilizado para diagnóstico, a utilização desta técnica de forma retrospectiva para determinação do perfil de expressão de BCMA em LCB parece ser a mais promissora. Deste modo, propõe-se a caracterização do perfil de expressão de BCMA em diferentes subtipos de LCB, complementada pela avaliação adicional de outros marcadores já previamente validados neste grupo de doenças, para a consideração deste alvo terapêutico nesta população de pacientes.

Objetivo da Pesquisa:

OBJETIVO GERAL:

Avaliar a expressão de BCMA em linfomas de células B pela técnica IHQ.

OBJETIVOS ESPECÍFICOS:

Descrever o perfil de expressão de BCMA nos subtipos mais frequentes de linfomas B. Identificar os padrões de expressão IHQ do BCMA na estrutura da célula neoplásica. Relacionar a expressão de BCMA com desfechos desfavoráveis em pacientes com linfomas de células B.

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

RISCOS:

Riscos mínimos, visto que não haverá nenhum tipo de contato direto ou indireto com os pacientes.

BENEFÍCIOS:

São benefícios esperados com esse trabalho a possibilidade de atualização da rotina diagnóstica dos linfomas de células B, o que por sua vez possibilitaria o oferecimento de novas propostas de tratamento para esses mesmos pacientes.

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

Tamanho da amostra: 80 participantes

Previsão de início do estudo: 03/10/2022

Previsão de Término do estudo: 14/08/2023

Infraestrutura: não consta.

Orçamento: R\$ 3.000,00, custos próprios

Patrocinador: não consta.

Endereço: Rua Blumenau, 123

Bairro: AMERICA

UF: SC

Município: JOINVILLE

CEP: 89.204-250

Telefone: (47)3451-3363

E-mail: cep.idhep@donahelena.com.br



Continuação do Parecer: 5.607.470

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

Vide item: "Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações".

Recomendações:

Recomenda-se que ao finalizar a pesquisa o pesquisador responsável deverá enviar ao Comitê de Ética, por meio do sistema: Plataforma Brasil, o Relatório Final, seguindo a RESOLUÇÃO Nº 466, DE 12 DE DEZEMBRO DE 2012.

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

Seguem respostas e análise ética, relacionadas com as pendências anteriormente relatadas, para continuidade do processo:

1. Solicita-se que todos os pesquisadores e profissionais (assistentes) envolvidos no estudo sejam incluídos na Plataforma Brasil, nos campos "Assistente" ou "Equipe de Pesquisa", na Aba 1 – Informações Preliminares, da Plataforma Brasil, bem como a inserção de seus currículos.

Resposta: Os pesquisadores Leonora Zozula Blind Pope e Marcelo Pitombeira de Lacerda foram devidamente incluídos na Plataforma Brasil no campo "Equipe de Pesquisa", bem como seus respectivos currículos Lattes.

Análise: PENDÊNCIA ATENDIDA

2. Tratando-se de um estudo observacional usando dados retrospectivos coletados a partir de revisão de prontuários médicos, solicita-se autorização/anuência do serviço de Arquivamento Médico – SAME do Hospital Dona Helena. (Norma Operacional 001/2013, item 3.3. em b)).

Resposta: Entrado em contato com a responsável pelo SAME do Hospital Dona Helena – Patrícia Laura Lopez Chaves. A mesma está ciente dos termos da pesquisa e autorizou o acesso aos prontuários. Anexado Termo de Autorização do SAME nos documentos enviados.

Análise: PENDÊNCIA ATENDIDA

3. Tratando-se de um estudo com exame imunoistoquímico de casos de linfomas de células B diagnosticados no Laboratório de Anatomia Patológica do Hospital Dona Helena, solicita-se autorização/anuência do coordenador do serviço (se não houver conflito ético) ou por seu representante, demonstrando a existência de infraestrutura necessária, com detalhamento das instalações nas quais se processarão as etapas da pesquisa (Norma Operacional 001/2013, item 3.4. em 3.4.1) 5) e item 3. em 3.3. em h)).

Resposta: Entrado em contato com a responsável pelo LAP do Hospital Dona Helena – Telma Luci

Endereço: Rua Blumenau, 123

Bairro: AMERICA

CEP: 89.204-250

UF: SC

Município: JOINVILLE

Telefone: (47)3451-3363

E-mail: cep.idhep@donahelena.com.br



Continuação do Parecer: 5.607.470

Baumgart Rodrigues de Lima. A mesma está ciente dos termos da pesquisa e dos equipamentos necessários para condução da mesma. Anexado Termo de Autorização da Coordenação do LAP nos documentos enviados.

Análise: PENDÊNCIA ATENDIDA

Considerações Finais a critério do CEP:

Diante do exposto, o Comitê de Ética em Pesquisa do Hospital Dona Helena- CEP/HDH, de acordo com as atribuições definidas na Res. CNS 466/12, manifesta-se pela aprovação do projeto de pesquisa proposto.

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_PROJETO_1973725.pdf	11/08/2022 11:14:18		Aceito
Outros	Resposta_CEP.pdf	11/08/2022 11:13:41	MANUELLA ZATTAR MEDEIROS	Aceito
Outros	CartaRepostaaoParecerCEP.docx	11/08/2022 11:13:17	MANUELLA ZATTAR MEDEIROS	Aceito
Declaração de Instituição e Infraestrutura	Termo_SAME.pdf	11/08/2022 11:12:42	MANUELLA ZATTAR MEDEIROS	Aceito
Declaração de Instituição e Infraestrutura	Anuencia_LAP.pdf	11/08/2022 11:12:22	MANUELLA ZATTAR MEDEIROS	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	ProjetoBCMAIHQ.pdf	14/07/2022 19:16:41	MANUELLA ZATTAR MEDEIROS	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	JustificativaTCLE.pdf	14/07/2022 19:15:55	MANUELLA ZATTAR MEDEIROS	Aceito
Declaração de Pesquisadores	DeclaracaoMPL.pdf	14/07/2022 19:13:57	MANUELLA ZATTAR MEDEIROS	Aceito
Declaração de Pesquisadores	DeclaracaoLZBP.pdf	14/07/2022 19:13:43	MANUELLA ZATTAR MEDEIROS	Aceito
Declaração de Pesquisadores	DeclaracaoMZM.pdf	14/07/2022 19:13:33	MANUELLA ZATTAR MEDEIROS	Aceito
Declaração de Instituição e Infraestrutura	DeclaracaoanuenciaLZBP.pdf	14/07/2022 19:13:20	MANUELLA ZATTAR MEDEIROS	Aceito

Endereço: Rua Blumenau, 123

Bairro: AMERICA

CEP: 89.204-250

UF: SC

Município: JOINVILLE

Telefone: (47)3451-3363

E-mail: cep.idhep@donahelena.com.br



Continuação do Parecer: 5.607.470

Declaração de Instituição e Infraestrutura	AnuenciaHDH.pdf	14/07/2022 19:13:07	MANUELLA ZATTAR MEDEIROS	Aceito
Folha de Rosto	FolhaderostoCEP.pdf	14/07/2022 18:18:28	MANUELLA ZATTAR MEDEIROS	Aceito

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

JOINVILLE, 26 de Agosto de 2022

Assinado por:
MICHELI CORAL ARRUDA
(Coordenador(a))

Endereço: Rua Blumenau, 123
Bairro: AMERICA **CEP:** 89.204-250
UF: SC **Município:** JOINVILLE
Telefone: (47)3451-3363 **E-mail:** cep.idhep@donahelena.com.br

ANEXO B – Ficha técnica imunoistoquímica

IMUNOISTOQUÍMICA		FT LAP 057	Revisão 00	Pag 1 de 2
Responsável	Nome	Data	Setor	Rubrica
Elaborador	Adriana Oliveira	17/09/23	LAP	
Aprovador	Leonora Pope	17/09/23	LAP	
Edição Inicial:		Próxima Revisão:		

Imunoistoquímica é o processo de detecção da expressão de proteínas localizadas nas células dos tecidos utilizando o princípio antígeno / anticorpo.

MÉTODO:

Imunoistoquímica Ventana Benchmark GX

REAGENTES:

CD20

CD3

CD10

BCL2

CD30

CD5

CD23

CD21

CD45

BCL6

Ki-67

Kit de detecção Ultra View

Flúidos volumosos

Ez Prep

LCS

SSC

Reaction Buffer

CCI

IMUNOISTOQUÍMICA	FT LAP 057	Revisão 00	Pag 2 de 2
-------------------------	-------------------	-------------------	-------------------

TÉCNICA:

- Fazer os controles positivos com lâminas (TOMO);
- Cortar o material conforme a FT LAP 037, porém, sempre utilizar água destilada no banho maria;
- Realizar os cortes conforme solicitado previamente pelo médico, mergulhando a lâmina somente uma vez na água;
- Deixar as lâminas em temperatura ambiente, no mínimo, 10 minutos para secagem.
- Seguir o protocolo da Roche ® “Como iniciar uma corrida”, localizado na lateral do equipamento;
- Lavar com sabão neutro 3 vezes;
- Deixar 3 minutos em água corrente;
- Passar no álcool e xilol;
- Montar com entellan e lamínula.

ANEXO C – Dados registro câncer INCA - Doenças Linfoproliferativas em Santa Catarina (2012 a 2016)



RCBP FLORIANOPOLIS
Distribuição Doenças Linfoproliferativas

Toda Área de Cobertura por cidades; Período: de 2012 até 2016;

Tipo Histológico	Total de casos			Faixas Etárias																		
	Total	%	Ign.	0-4	5-9	10-14	15-19	20-24	25-29	30-34	35-39	40-44	45-49	50-54	55-59	60-64	65-69	70-74	75-79	80-84	85+	
959 – Linfoma maligno, SOE ou difuso	115	14,92	1	0	0	0	0	1	1	5	10	3	4	13	12	10	19	11	11	5	9	
965-966 – Linfoma de Hodgkin	64	8,30	1	0	1	2	5	10	12	9	6	1	4	4	1	4	1	2	1	0	0	
967-969 – Linfomas de células B maduras	192	24,90	0	1	0	1	3	4	6	10	9	13	17	24	26	17	21	16	12	9	3	
970-971 – Linfomas de células T maduras e NK	17	2,20	0	1	0	0	0	0	1	4	3	0	1	1	1	0	1	2	1	0	1	
972 – Linfoma linfoblástico-células precursoras	5	0,65	0	0	2	0	1	0	0	0	0	1	0	0	0	1	0	0	0	0	0	
973 – Tumores de plasmócitos	109	14,14	1	0	0	0	0	0	1	0	4	3	3	10	5	14	20	21	12	9	6	
975 – Neoplasias de histiócitos e células linfóides acessórias	3	0,39	0	0	1	2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
976 – Doenças imunoproliferativas	1	0,13	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	
980 – Leucemias, SOE	5	0,65	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	1	1	0	0	1	1	
982-983 – Leucemias linfóides	90	11,67	1	9	13	4	2	0	3	3	0	1	2	4	7	10	4	7	6	6	8	
984-993 – Leucemia mielóide	102	13,23	1	1	3	1	2	3	5	5	5	5	7	3	14	13	9	7	9	7	2	
994 – Outras leucemias	15	1,95	0	0	0	1	0	0	0	0	1	0	0	4	0	4	1	2	1	1	0	
995-996 – Alterações mieloproliferativas crônicas	23	2,98	0	0	0	0	0	1	0	1	1	0	0	4	1	3	3	2	4	2	1	
998 – Síndromes mielodisplásicas	30	3,89	0	0	0	1	0	0	0	0	0	1	0	0	1	5	6	6	4	6		
Total Geral	771	100,0	5	12	20	12	13	19	29	38	39	27	39	67	67	78	85	76	63	44	38	

Termo de Autorização para Publicação de Teses e Dissertações

Na qualidade de titular dos direitos de autor da publicação, autorizo a Universidade da Região de Joinville (UNIVILLE) a disponibilizar em ambiente digital institucional, Biblioteca Digital de Teses e Dissertações (BDTD/IBICT) e/ou outras bases de dados científicas, sem ressarcimento dos direitos autorais, de acordo com a Lei nº 9610/98, o texto integral da obra abaixo citada, para fins de leitura, impressão e/ou download, a título de divulgação da produção científica brasileira, a partir desta data 15/04/2024.

1. Identificação do material bibliográfico: () Tese (x) Dissertação () Trabalho de Conclusão

2. Identificação da Tese ou Dissertação:

Autor: Manuella Zattar Medeiros

Orientador: Dr. Marcelo Pitombeira de Lacerda Coorientador: Dr. Paulo Henrique Condeixa de França.

Data de Defesa: 22/03/2024

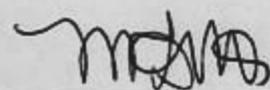
Título: Acesso a métodos para determinação diagnóstica e prognóstica em pacientes com Linfoma Difuso de Grandes Células B na saúde pública e suplementar de Joinville, Santa Catarina.

Instituição de Defesa: Universidade da Região de Joinville - UNIVILLE

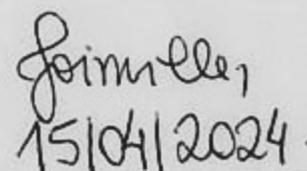
3. Informação de acesso ao documento:

Pode ser liberado para publicação integral (x) Sim () Não

Havendo concordância com a publicação eletrônica, torna-se imprescindível o envio do(s) arquivo(s) em formato digital PDF da tese, dissertação ou relatório técnico.



Assinatura do autor



Local/Data