

UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARANÁ

ANA MARIA DELLA ROCCA

LINFOMA DE BURKITT:
REVISÃO SISTEMÁTICA DA EFICÁCIA E SEGURANÇA DOS TRATAMENTOS
QUIMIOTERÁPICOS E ESTUDO EPIDEMIOLÓGICO DOS FATORES
PROGNÓSTICOS, DE RISCO E SOBREVIDA GLOBAL

CURITIBA

2020

ANA MARIA DELLA ROCCA

LINFOMA DE BURKITT:
REVISÃO SISTEMÁTICA DA EFICÁCIA E SEGURANÇA DOS TRATAMENTOS
QUIMIOTERÁPICOS E ESTUDO EPIDEMIOLÓGICO DOS FATORES
PROGNÓSTICOS, DE RISCO E SOBREVIVÊNCIA GLOBAL

Dissertação apresentada ao curso de Pós-Graduação em Ciências Farmacêuticas, Setor de Ciências da Saúde, Universidade Federal do Paraná, como requisito parcial à obtenção do título de Mestre em Ciências Farmacêuticas.

Orientador: Prof. Dr. Roberto Pontarolo
Coorientadores: Prof. Dr. Fernando Fernandez-Llimos
Prof.^a Dr.^a Luana Lenzi

CURITIBA

2020

Rocca, Ana Maria Della

Linfoma de Burkitt [recurso eletrônico]: revisão sistemática da eficácia e segurança dos tratamentos quimioterápicos e estudo epidemiológico dos fatores prognósticos, de risco e sobrevida global / Ana Maria Della Rocca – Curitiba, 2020.

Dissertação (mestrado) – Programa de Pós-Graduação em Ciências Farmacéuticas. Setor de Ciências da Saúde, Universidade Federal do Paraná, 2020.

Orientador: Professor Dr. Roberto Pontarolo

Coorientador: Professor Dr. Fernando Fernandez-Llimos

Coorientadora: Professora Dra. Luana Lenzi

1. Linfoma de Burkitt. 2. Revisão sistemática. 3. Antineoplásicos. 4. Estudo observacional. 5. Programa de SEER. I. Pontarolo, Roberto. II. Fernandez-Llimos, Fernando. III. Lenzi, Luana. IV. Universidade Federal do Paraná. V. Título.

CDD 616.99419



MINISTÉRIO DA EDUCAÇÃO
SETOR DE CIÊNCIAS DA SAÚDE
UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARANÁ
PRÓ-REITORIA DE PESQUISA E PÓS-GRADUAÇÃO
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO CIÊNCIAS
FARMACÊUTICAS - 40001016042P8

TERMO DE APROVAÇÃO

Os membros da Banca Examinadora designada pelo Colegiado do Programa de Pós-Graduação em CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS da Universidade Federal do Paraná foram convocados para realizar a arguição da dissertação de Mestrado de **ANA MARIA DELLA ROCCA** intitulada: **Linfoma de Burkitt: revisão sistemática da eficácia e segurança dos tratamentos quimioterápicos e estudo epidemiológico dos fatores prognósticos, de risco e sobrevida global**, sob orientação do Prof. Dr. ROBERTO PONTAROLO, que após terem inquirido a aluna e realizada a avaliação do trabalho, são de parecer pela sua APROVAÇÃO no rito de defesa.

A outorga do título de mestre está sujeita à homologação pelo colegiado, ao atendimento de todas as indicações e correções solicitadas pela banca e ao pleno atendimento das demandas regimentais do Programa de Pós-Graduação.

CURITIBA, 17 de Fevereiro de 2020.

ROBERTO PONTAROLO

Presidente da Banca Examinadora (UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARANÁ)

YANNA DANTAS RATTMANN

Avaliador Externo (UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARANÁ)

HELENA HIEMISCH LOBO BORBA

Avaliador Externo (UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARANÁ)

Dedico esta dissertação aos meus pais, os quais sempre estão ao meu lado incentivando a ir atrás dos meus sonhos e objetivos, bem como a não esmorecer, mesmo quando algumas adversidades surgem nos nossos caminhos. Esta mais nova conquista não é somente minha, mas de vocês também! Obrigada por compartilharem esta etapa comigo.

AGRADECIMENTOS

Agradeço a Deus por ter me proporcionado saúde, força e fé para chegar até aqui, bem como pela proteção de todos os meus passos.

Agradeço aos meus pais, Maurício e Maria das Graças, por todo o incentivo aos meus estudos e crescimento profissional, e por nunca medirem esforços para isto. Vocês são a base de tudo o que sou e conquistei.

Agradeço ao meu namorado, companheiro e amigo, Bernardo, por estar ao meu lado, seja nos momentos alegres ou tristes. Obrigada por compartilhar sua vida comigo, por sempre me ajudar e torcer pelas minhas conquistas.

Agradeço aos amigos(as) e colegas da turma de Mestrado, do Grupo de Estudos em Avaliação de Tecnologias em Saúde (GEATS) e do Centro de Estudos em Biofarmácia (CEB) da Universidade Federal do Paraná (UFPR), bem como a todos os meus familiares e amigos(as) que desejaram e torceram pelo sucesso desta etapa em minha vida. As confraternizações, conversas e risadas com todos vocês ajudaram a deixar esta caminhada mais leve e inesquecível.

Agradeço ao pessoal do GEATS, que me recebeu de braços abertos para fazer parte deste grupo, sempre dispostos a ensinar e a ajudar. Em especial, agradeço à Fernanda, à Letícia e ao Vinicius, os quais participaram diretamente na elaboração e execução desta pesquisa. Obrigada por toda a colaboração e paciência.

Agradeço às médicas hematologistas, Joanita e Giovanna, do Hospital Universitário da Universidade Federal de Santa Catarina (HU/UFSC), as quais conheci e tive a honra de trabalhar durante a Residência. Obrigada pela disponibilidade em colaborar com esta pesquisa, por todas as sugestões, dúvidas sanadas e ensinamentos repassados.

Agradeço à UFPR pela oportunidade de realizar o Mestrado e a todos(as) os(as) docentes que encontrei neste caminho, bem como à Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES) pela bolsa de estudos concedida durante este período do Mestrado.

Por fim, agradeço ao meu orientador, Prof. Roberto, e aos meus coorientadores, Prof. Fernando e Prof.^a Luana, por terem aceitado o convite de me orientarem no Mestrado. Obrigada por toda a paciência, incentivo, ideias, aprendizados e ensinamentos repassados durante estes anos.

“A persistência é o caminho do êxito”

Charles Chaplin

NOTAS DO AUTOR

A presente dissertação foi estruturada com algumas ressalvas na sua formatação, sendo elas:

- ✓ Divisão da dissertação em três capítulos, com o objetivo de facilitar a organização, leitura e interpretação das informações expostas, tornando-a mais dinâmica e compreensível;
- ✓ Escolha do sistema numérico de citação durante o texto, indicado como uma das possibilidades pelo *Manual de Normalização de Documentos Científicos de acordo com as normas da ABNT* (2017), do Sistema de Bibliotecas da Universidade Federal do Paraná (pg. 80). O principal motivo decorreu da numerosa quantidade de referências presentes neste trabalho, objetivando facilitar a leitura do mesmo;
- ✓ As siglas de termos internacionalmente reconhecidos e comuns à área, que não possuem uma tradução oficialmente reconhecida para o português ou que não são frequentemente utilizadas nesta língua, foram mantidas em inglês para evitar interpretações equivocadas. Excetua-se esta aplicação para a sigla da Organização Mundial da Saúde (do inglês, *World Health Organization* – WHO), mantida na língua estrangeira para correlacionar e facilitar a compreensão com outros termos presentes neste trabalho;
- ✓ As listas de ilustrações e tabelas estão divididas e numeradas por capítulos, com o objetivo de tornar a leitura mais dinâmica. O mesmo se aplica para os apêndices.

RESUMO

O linfoma de Burkitt (LB) é um câncer hematológico agressivo e pode ocorrer na forma leucêmica (linfoma/leucemia de Burkitt – L/LB), sendo o tumor de mais rápido crescimento em humanos. Esta dissertação objetivou avaliar o perfil clínico dos tratamentos quimioterápicos utilizados no LB e compreender os principais fatores prognósticos e de risco associados à doença que impactam na sobrevida global dos pacientes. Uma revisão sistemática (RS) de estudos intervencionais avaliando pacientes diagnosticados com LB (Classificação da Organização Mundial da Saúde dos Tumores de Tecidos Hematopoiéticos e Linfoides – 2008 ou posterior) e sob quimioterapia foi realizada. Pesquisou-se estudos publicados a partir de 2008 com buscas realizadas no *PubMed*, *Scopus* e *Web of Science*, além de buscas manuais e na literatura cinzenta. A qualidade metodológica destes foi avaliada pela escala *Newcastle-Ottawa*. Um total de 1.358 estudos foi recuperado, dos quais nove foram incluídos na RS, abrangendo 544 pacientes. As variantes epidemiológicas entre os pacientes foram: LB esporádico (LBs) (44,5%), LB endêmico (LBe) (47,2%) e LB associado à imunodeficiência (LBi) (8,3%). Conforme os protocolos quimioterápicos, quatro grupos foram criados: embasados no “CODOX-M/IVAC” (n = 4 estudos), no “EPOCH” (n = 1 estudo) e no “BFM” (n = 1 estudo), além dos utilizados em países africanos (n = 3 estudos). A maioria dos estudos possuiu qualidade moderada. Empírica e qualitativamente, observou-se um potencial dos protocolos “DA-EPOCH-R”, com sobrevida global (OS) em 7 anos de 100% (IC 95%, 82-100), seguido do “HDR + LD into the CODOX-M/IVAC” (OS – 2 anos, 84%) ou do “RD-CODOX-M/IVAC”, com sobrevida livre de progressão (PFS) em quatro anos de 92% (IC 95%, 77-100), para os adultos com LBs; para as crianças, o “BFM-NHL-90-like” demonstrou excelentes resultados (OS – 3 anos, 90%). Para o LBi, o “SC-EPOCH-RR” apresentou bom perfil terapêutico (OS – 6 anos, 90%; IC 95%, 60-98), enquanto o “Malawi 2012-2014” (OS – 1 ano, 73%; EP, ± 6,2%) pode ser o de escolha no LBe. Os principais eventos adversos foram hematológicos. Posteriormente, um estudo de coorte retrospectiva, por meio do Programa *Surveillance, Epidemiology, and End Results* (SEER), foi realizado com pacientes diagnosticados com L/LB entre 2008-2016. Análises estatísticas (descritiva, bivariada, regressão logística binária, sobrevida por Kaplan-Meier e fatores de risco para a ocorrência de cânceres antes e depois do L/LB) foram conduzidas. No total, 3.094 pacientes foram incluídos, estimando-se incidência de 3,9 casos por 1.000.000 de habitantes (EP, ± 0,1; IC 95%, 3,8-4,1). A mediana da idade foi de 45 anos (IQR, 22,0-62,0), com picos de incidência na infância e vida adulta. Pior prognóstico e taxas de sobrevida ocorreram com o avançar da idade, raça negra, envolvimento do sistema nervoso central, estadiamento avançado, não realização de cirurgia do sítio primário do tumor, radioterapia e não realização de quimioterapia. Cânceres de ânus, fígado, traqueia, linfomas, leucemia linfocítica aguda e sarcoma de Kaposi podem ter se comportado como fatores de risco para o desenvolvimento do L/LB; enquanto o L/LB possivelmente se comportou como fator de risco para a ocorrência de cânceres de cólon, tireoide, linfoma de Hodgkin, leucemia mieloide aguda e sarcoma de Kaposi.

Palavras-chaves: Linfoma de Burkitt. Revisão Sistemática. Antineoplásicos. Estudo Observacional. Programa de SEER.

ABSTRACT

Burkitt lymphoma (BL) is an aggressive hematological cancer that can be manifested in the leukemic form (Burkitt lymphoma/leukemia – BL/L), being the fastest growing tumor in humans. This study aimed to evaluate the clinical profile of chemotherapy utilized in BL treatment and to comprehend the main prognostic and risk factors associated to BL that have in impact in the patients global survival. A systematic review (SR) of interventional studies evaluating patients diagnosed with BL (World Health Organization Classification of Tumors of Hematopoietic and Lymphoid Tissues criteria – 2008 or later) and under chemotherapy was performed. Only studies published after 2008 were included. The search was performed on PubMed, Scopus and Web of Science, in addition to manual search and gray literature. The methodological quality was assessed with Newcastle-Ottawa scale. In total, 1,358 studies were found and nine of them were included in the SR. Five hundred forty-four patients were included. BL epidemiological variants among patients were: sporadic BL (BLs) (44.5%), endemic BL (BLe) (47.2%) and immunodeficiency-associated BL (LBi) (8.3%). In the light of chemotherapy protocols, four groups were formed: based on “CODOX-M/IVAC” (n = 4 studies), “EPOCH” (n = 1 study) and “BFM” (n = 1 study), in addition to those used in African countries (n = 3 studies). Most studies had moderated quality. Empirically and qualitatively, there was a potential for protocols: “DA-EPOCH-R”, with an overall survival (OS) in 7 years of the 100% (95% CI, 82-100), followed by “HDR + LD into the CODOX-M/IVAC” (OS-2 years, 84%) or “RD-CODOX-M/IVAC”, with a progression-free survival (PFS) in 4 years of the 92% (95% CI, 77-100), for adults with BLs; in pediatric patients, the “BFM-NHL-90-like” showed excellent outcomes (OS-3 years, 90%). For BLi, the “SC-EPOCH-RR” showed a good therapeutic profile (OS-6 years, 90%; 95% IC, 60-98), whereas the “Malawi 2012-2014” (OS-1 year, 73%; SE, ± 6.2%) could be the protocol of choice in BLe. The main adverse events were hematological. Posteriorly, a retrospective cohort study using the Surveillance, Epidemiology, and End Results (SEER) Program was performed with patients diagnosed with BL/L between 2008-2016 period. Statistical analyzis (descriptive, bivariate, binary logistic regression, Kaplan-Meier survival and risk factors for the occurrence of cancers before and after BL/L) were performed. A total of 3,094 patients were included [incidence: 3.9 cases per 1,000,000 (SE, ± 0.1; 95% IC, 3.8-4.1). Median age was 45 years (IQR, 22.0-62.0), with incidence peaks in childhood and adulthood. Worst prognosis and lower survival ratio were associated with older ages, black race, central nervous system involvement, advanced staging, no surgery of the primary cancer site, radiotherapy and no chemotherapy. Anal cancer, liver cancer, trachea cancer, lymphomas, acute lymphocytic leukemia, and Kaposi sarcoma could be risk factors for BL/L occurrence. On the other hand, BL/L possibly behaved as risk factor for the occurrence of colon and thyroid cancer, Hodgkin lymphoma, acute myeloid leukemia and Kaposi sarcoma.

Keywords: Burkitt Lymphoma. Systematic Review. Antineoplastic Agents. Observational Study. SEER Program.

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

CAPÍTULO 1 – REVISÃO DA LITERATURA E ESCOPO GERAL.....	20
FIGURA 1.1 – ESQUEMA GERAL DA HEMATOPOESE.....	23
FIGURA 1.2 – REPRESENTAÇÃO ESQUEMÁTICA DOS (A) DIFERENTES ESTÁGIOS DE DESENVOLVIMENTO DAS CÉLULAS B; E DAS (B) CORRELAÇÕES DE ALGUMAS NEOPLASIAS DE CÉLULAS B COM ESTES ESTÁGIOS.....	25
FIGURA 1.3 – ESTADIAMENTO <i>ANN ARBOR</i> DE LINFOMAS.....	26
FIGURA 1.4 – APRESENTAÇÃO DE DOIS CASOS CLÍNICOS DE LINFOMA DE BURKITT EM CRIANÇAS AFRICANAS.....	31
FIGURA 1.5 – CÉLULA DE BURKITT.....	36
FIGURA 1.6 – TRANSLOCAÇÃO CROMOSSÔMICA CARACTERÍSTICA DO LINFOMA DE BURKITT ENVOLVENDO O GENE <i>MYC</i> (CROMOSSOMO 8) E O GENE <i>IGH</i> (CROMOSSOMO 14).....	37
FIGURA 1.7 – APRESENTAÇÃO GERAL DOS ESTUDOS EPIDEMIOLÓGICOS.....	51
QUADRO 1.1 – PRINCIPAIS CARACTERÍSTICAS, VANTAGENS E DESVANTAGENS DOS ESTUDOS EPIDEMIOLÓGICOS.....	52
FIGURA 1.8 – PIRÂMIDE TRADICIONAL DAS EVIDÊNCIAS CIENTÍFICAS....	57
FIGURA 1.9 – PROPOSTA PARA A PIRÂMIDE DA HIERARQUIA DAS EVIDÊNCIAS.....	58
CAPÍTULO 2 – TRATAMENTOS QUIMIOTERÁPICOS PARA O LINFOMA DE BURKITT – REVISÃO SISTEMÁTICA DE ESTUDOS INTERVENCIONAIS.....	65
FIGURA 2.1 – FLUXOGRAMA DA SELEÇÃO DOS ESTUDOS PARA A REVISÃO SISTEMÁTICA DE ESTUDOS INTERVENCIONAIS SOBRE OS TRATAMENTOS QUIMIOTERÁPICOS UTILIZADOS NO LINFOMA DE BURKITT (ATUALIZAÇÃO EM 29/01/2020).....	76
FIGURA 2.2 – RESUMO DOS PRINCIPAIS RESULTADOS ENCONTRADOS NA REVISÃO SISTEMÁTICA DE ESTUDOS INTERVENCIONAIS SOBRE A EFICÁCIA E SEGURANÇA* DOS TRATAMENTOS QUIMIOTERÁPICOS PARA O LINFOMA DE BURKITT.....	106
CAPÍTULO 3 – LINFOMA/LEUCEMIA DE BURKITT – ESTUDO EPIDEMIOLÓGICO ATRAVÉS DO PROGRAMA <i>SURVEILLANCE, EPIDEMIOLOGY, AND END RESULTS (SEER)</i>.....	111
FIGURA 3.1 – HISTOGRAMA DA DISTRIBUIÇÃO DOS CASOS DE LINFOMA/LEUCEMIA DE BURKITT DE ACORDO COM A IDADE DO PACIENTE AO DIAGNÓSTICO.....	120
FIGURA 3.2 – QUANTIDADE DE PACIENTES VIVOS E DE ÓBITOS CONSTATADOS POR ANO DE DIAGNÓSTICO (2008 A 2016) DA COORTE POPULACIONAL COM LINFOMA/LEUCEMIA DE BURKITT.....	130
FIGURA 3.3 – FLUXOGRAMA DA COLETA DE DADOS NO PROGRAMA SEER E SUA ORGANIZAÇÃO PARA AS ANÁLISES DE SOBREVIVÊNCIA DOS PACIENTES COM LINFOMA/LEUCEMIA DE BURKITT.....	137

FIGURA 3.4 –	SOBREVIDA GLOBAL DA COORTE POPULACIONAL COM LINFOMA/LEUCEMIA DE BURKITT.....	138
FIGURA 3.5 –	GRÁFICOS DAS CURVAS DE SOBREVIDA DOS PACIENTES COM LINFOMA/LEUCEMIA DE BURKITT DE ACORDO COM AS VARIÁVEIS SIGNIFICATIVAS* (A) FAIXA ETÁRIA, (B) RAÇA, (C) SÍTIO PRIMÁRIO, (D) ESTADIAMENTO <i>ANN ARBOR</i> , (E) CIRURGIA DE SÍTIO PRIMÁRIO, (F) RADIOTERAPIA E (G) QUIMIOTERAPIA.....	143
FIGURA 3.6 –	FLUXOGRAMA DA COLETA DE DADOS NO PROGRAMA SEER E SUA ORGANIZAÇÃO PARA AS ANÁLISES DOS FATORES DE RISCO DA OCORRÊNCIA DE CÂNCERES ANTES E DEPOIS DO LINFOMA/LEUCEMIA DE BURKITT.....	150

LISTA DE TABELAS

CAPÍTULO 1 – REVISÃO DA LITERATURA E ESCOPO GERAL.....	20
TABELA 1.1 – MODIFICAÇÃO <i>COTSWOLDS</i> DO SISTEMA DE ESTADIAMENTO <i>ANN ARBOR</i>	26
TABELA 1.2 – SISTEMA DE ESTADIAMENTO LUGANO PARA OS LINFOMAS.....	27
TABELA 1.3 – SISTEMA DE ESTADIAMENTO <i>MURPHY (ST JUDE)</i> PARA OS LINFOMAS NÃO HODGKINS PEDIÁTRICOS.....	28
TABELA 1.4 – <i>ECOG PERFORMANCE STATUS</i>	29
TABELA 1.5 – PROTOCOLOS QUIMIOTERÁPICOS <i>CODOX-M/IVAC</i> E <i>HYPER-CVAD</i> , AMBOS ASSOCIADOS AO RITUXIMABE.....	43
TABELA 1.6 – EXEMPLOS DE SISTEMAS DE CLASSIFICAÇÕES DAS MALIGNIDADES HEMATOLÓGICAS.....	49
CAPÍTULO 2 – TRATAMENTOS QUIMIOTERÁPICOS PARA O LINFOMA DE BURKITT – REVISÃO SISTEMÁTICA DE ESTUDOS INTERVENCIONAIS.....	65
TABELA 2.1 – CARACTERÍSTICAS BASAIS DOS ESTUDOS INCLUÍDOS NA REVISÃO SISTEMÁTICA.....	81
TABELA 2.2 – ESQUEMA GERAL DOS TRATAMENTOS QUIMIOTERÁPICOS REALIZADOS PELOS ESTUDOS INCLUÍDOS NA REVISÃO SISTEMÁTICA.....	84
TABELA 2.3 – APRESENTAÇÃO GERAL DOS PROTOCOLOS QUIMIOTERÁPICOS REALIZADOS POR OITO ESTUDOS INCLUÍDOS NA REVISÃO SISTEMÁTICA.....	87
TABELA 2.4 – APRESENTAÇÃO GERAL DA FASE DE INDUÇÃO DO PROTOCOLO QUIMIOTERÁPICO “ <i>BFM-NHL-90-LIKE</i> ”, REFERENTE AO ESTUDO DE MASCHAN ET AL. (2019).....	91
TABELA 2.5 – RESULTADOS DE EFICÁCIA E SEGURANÇA DOS ESTUDOS INCLUÍDOS NA REVISÃO SISTEMÁTICA.....	93
TABELA 2.6 – AVALIAÇÃO DA QUALIDADE METODOLÓGICA DOS ESTUDOS NÃO RANDOMIZADOS INCLUÍDOS NA REVISÃO SISTEMÁTICA (ESCALA <i>NEWCASTLE-OTTAWA^a</i>).....	107
CAPÍTULO 3 – LINFOMA/LEUCEMIA DE BURKITT – ESTUDO EPIDEMIOLÓGICO ATRAVÉS DO PROGRAMA <i>SURVEILLANCE, EPIDEMIOLOGY, AND END RESULTS (SEER)</i>.....	111
TABELA 3.1 – CARACTERÍSTICAS SOCIODEMOGRÁFICAS DOS PACIENTES COM LINFOMA/LEUCEMIA DE BURKITT.....	119
TABELA 3.2 – CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS DOS PACIENTES COM LINFOMA/LEUCEMIA DE BURKITT.....	123
TABELA 3.3 – CARACTERÍSTICAS DE DIAGNÓSTICO E TRATAMENTO DOS PACIENTES COM LINFOMA/LEUCEMIA DE BURKITT.....	126
TABELA 3.4 – ANÁLISE BIVARIADA PARA AS VARIÁVEIS CATEGÓRICAS.....	128
TABELA 3.5 – VARIÁVEIS MANTIDAS NO MODELO FINAL DA REGRESSÃO LOGÍSTICA BINÁRIA.....	132

TABELA 3.6 –	SOBREVIDA DOS PACIENTES COM LINFOMA/LEUCEMIA DE BURKITT DE ACORDO COM AS VARIÁVEIS CATEGÓRICAS DE INTERESSE.....	139
TABELA 3.7 –	SOBREVIDA DOS PACIENTES COM LINFOMA/LEUCEMIA DE BURKITT DE ACORDO COM O ESTADIAMENTO ANN ARBOR E TRATAMENTO.....	147
TABELA 3.8 –	RESULTADOS SIGNIFICATIVOS ($p < 0,05$) DAS ANÁLISES DOS FATORES DE RISCO PARA A OCORRÊNCIA DE CÂNCERES ANTES (ANTECEDENTES) E DEPOIS (SUBSEQUENTES) DO LINFOMA/LEUCEMIA DE BURKITT.....	152
TABELA 3.9 –	ANÁLISES DOS FATORES DE RISCO PARA A OCORRÊNCIA DE TUMORES ANTES (ANTECEDENTES) E DEPOIS (SUBSEQUENTES) DO LINFOMA/LEUCEMIA DE BURKITT, DE ACORDO COM A VARIÁVEL “EXCLUÍDO DA IARC” PARA CÂNCER PRIMÁRIO PELAS REGRAS INTERNACIONAIS.....	157

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

AIDS	- Síndrome da Imunodeficiência Adquirida (do inglês, <i>Acquired Immunodeficiency Syndrome</i>)
BFM	- <i>Berlin-Frankfurt-Münster</i> (vincristina, ifosfamida, metotrexato, citarabina, etoposídeo, ciclofosfamida, doxorrubicina e betametasona)
CHOP	- Ciclofosfamida, doxorrubicina, vincristina e prednisona
CODOX-M/IVAC	- Ciclofosfamida, vincristina, doxorrubicina, metotrexato, etoposídeo, ifosfamida e citarabina
DFS	- Sobrevida livre de doença (do inglês, <i>disease-free survival</i>)
DNA	- Ácido desoxirribonucleico (do inglês, <i>deoxyribonucleic acid</i>)
DP	- Desvio padrão
EA	- Evento adverso
EBV	- Vírus <i>Epstein-Barr</i> (do inglês, <i>Epstein-Barr Virus</i>)
ECNR	- Ensaio clínico não randomizado
ECOG	- <i>Eastern Cooperative Oncology Group</i>
ECR	- Ensaio clínico randomizado
EFS	- Sobrevida livre de eventos (do inglês, <i>event-free survival</i>)
EP	- Erro padrão
EPOCH	- Etoposídeo, prednisona, vincristina, ciclofosfamida e doxorrubicina
EUA	- Estados Unidos da América
HIV	- Vírus da Imunodeficiência Humana (do inglês, <i>Human Immunodeficiency Virus</i>)
HR	- <i>Hazard ratio</i>
Hyper-CVAD	- Ciclofosfamida, vincristina, doxorrubicina, dexametasona, metotrexato e citarabina
IARC	- Agência Internacional de Pesquisa em Câncer (do inglês, <i>International Agency for Research on Cancer</i>)
IC	- Intervalo de confiança

ICD-O-3	- Classificação Internacional de Doenças para Oncologia – 3ª edição (do inglês, <i>International Classification of Diseases for Oncology – 3rd edition</i>)
INCA	- Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva
IQR	- Intervalo interquartil
IV	- Intravenoso(a)
IT	- Intratecal
L/LB	- Linfoma/leucemia de Burkitt
LB	- Linfoma de Burkitt
LBe	- Linfoma de Burkitt endêmico
LBi	- Linfoma de Burkitt associado à imunodeficiência
LBs	- Linfoma de Burkitt esporádico
LDGCB	- Linfoma difuso de grandes células B
LDGCB/LB	- Linfoma de células B, inclassificável, com características intermediárias entre o linfoma difuso de grandes células B e linfoma de Burkitt
LDH	- Lactato desidrogenase
LH	- Linfoma de Hodgkin
LLA	- Leucemia linfocítica aguda
LMA	- Leucemia mieloide aguda
LMB	- <i>Lymphome Malins B</i> (ciclofosfamida, citarabina, metotrexato, doxorrubicina, etoposídeo, vincristina, prednisolona e hidrocortisona)
LNH-B	- Linfoma não Hodgkin de células B
LNH	- Linfoma não Hodgkin
LR	- <i>Likelihood Ratio</i>
MA	- Meta-análise
máx.	- máximo
MBE	- Medicina baseada em evidências
mín.	- mínimo
MO	- Medula óssea
n.º	- número
NCCN	- <i>National Comprehensive Cancer Network</i>

NICE	- <i>National Institute for Health and Care Excellence</i>
NOS	- Escala <i>Newcastle-Ottawa</i> (do inglês, <i>Newcastle-Ottawa Scale</i>)
Obs.	- Observação
OR	- <i>Odds ratio</i>
OS	- Sobrevida global (do inglês, <i>overall survival</i>)
p. ex.	- por exemplo
PFS	- Sobrevida livre de progressão (do inglês, <i>progression-free survival</i>)
PICOS	- Participantes, Intervenções, Comparações, Desfechos e Desenho de estudo (do inglês, <i>Participants, Interventions, Comparisons, Outcomes e Study Design</i>)
PRI	- Câncer primário pelas regras internacionais
PRISMA	- <i>Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses</i>
PROSPERO	- <i>International prospective register of systematic reviews</i>
RoB	- <i>Risk of Bias assessment tools</i>
RR	- Risco relativo
RS	- Revisão sistemática
SCP	- Segundo câncer primário
SEER	- <i>Surveillance, Epidemiology, and End Results</i>
SNC	- Sistema nervoso central
SPSS®	- <i>Statistical Package for the Social Sciences</i>
TGI	- Trato gastrointestinal
TNM	- “T” (<i>Primary Tumor</i> – do português, tumor primário), “N” (<i>Regional Lymph Nodes</i> – do português, linfonodos regionais) e “M” (<i>Distant Metastasis</i> – do português, metástase)
vs.	- <i>versus</i>
WHO	- Organização Mundial da Saúde (do inglês, <i>World Health Organization</i>)
WHOc	- Classificação da Organização Mundial da Saúde dos Tumores de Tecidos Hematopoiéticos e Linfoides (do inglês, <i>World Health Organization Classification of Tumors of Haematopoietic and Lymphoid Tissues</i>)

SUMÁRIO

CAPÍTULO 1: REVISÃO DA LITERATURA E ESCOPO GERAL.....	20
1.1	INTRODUÇÃO21
1.2	REVISÃO DA LITERATURA23
1.2.1	Linfomas.....23
1.2.1.1	Linfoma de Hodgkin (LH)29
1.2.1.2	Linfoma não-Hodgkin (LNH).....30
1.2.2	Linfoma de Burkitt (LB).....31
1.2.2.1	História e origem31
1.2.2.2	Variantes epidemiológicas, epidemiologia e características clínicas32
1.2.2.2.1	Linfoma de Burkitt endêmico (LBe).....34
1.2.2.2.2	Linfoma de Burkitt esporádico (LBs)34
1.2.2.2.3	Linfoma de Burkitt associado à imunodeficiência (LBi)35
1.2.2.3	Diagnóstico e características celulares relacionadas36
1.2.2.4	Tratamentos38
1.2.2.4.1	Quimioterapia38
1.2.2.4.2	Outras modalidades de tratamento: radioterapia e cirurgia45
1.2.2.5	Cofatores microbiológicos no linfoma de Burkitt.....45
1.2.2.6	Medidas de desfechos clínicos na oncologia47
1.2.3	Sistemas de classificações das malignidades hematológicas48
1.2.4	Estudos epidemiológicos.....50
1.2.5	Medicina baseada em evidências (MBE)55
1.2.5.1	Revisão sistemática (RS) e meta-análise (MA)58
1.2.6	Programa <i>Surveillance, Epidemiology, and End Results</i> (SEER).....61
1.3	JUSTIFICATIVA.....63
1.4	OBJETIVOS64
1.4.1	Objetivo geral64
1.4.2	Objetivos específicos64
CAPÍTULO 2: TRATAMENTOS QUIMIOTERÁPICOS PARA O LINFOMA DE BURKITT – REVISÃO SISTEMÁTICA DE ESTUDOS INTERVENCIONAIS.....	65
2.1	INTRODUÇÃO66
2.2	OBJETIVOS68
2.2.1	Objetivo geral68
2.2.2	Objetivos específicos68

2.3	MÉTODOS	69
2.3.1	Critérios de elegibilidade	69
2.3.2	Estratégia de busca.....	71
2.3.3	Seleção dos estudos e extração dos dados	71
2.3.4	Avaliação da qualidade metodológica dos estudos	72
2.3.5	Síntese de resultados.....	75
2.4	RESULTADOS E DISCUSSÃO.....	76
2.4.1	Características basais dos estudos incluídos	77
2.4.2	Características dos tratamentos quimioterápicos	83
2.4.3	Resultados de eficácia e segurança.....	92
2.4.3.1	Protocolos quimioterápicos baseados no protocolo CODOX-M/IVAC.....	94
2.4.3.2	Protocolo quimioterápico baseado no protocolo EPOCH	96
2.4.3.3	Protocolo quimioterápico baseado no protocolo BFM	98
2.4.3.4	Protocolos quimioterápicos conduzidos em países africanos.....	100
2.4.4	Avaliação da qualidade metodológica	107
2.4.5	Limitações do estudo	109
2.5	CONCLUSÃO	110
CAPÍTULO 3: LINFOMA/LEUCEMIA DE BURKITT – ESTUDO EPIDEMIOLÓGICO ATRAVÉS DO PROGRAMA <i>SURVEILLANCE, EPIDEMIOLOGY, AND END RESULTS</i> (SEER).....		111
3.1	INTRODUÇÃO	112
3.2	OBJETIVOS	113
3.2.1	Objetivo geral	113
3.2.2	Objetivos específicos	113
3.3	MÉTODOS	114
3.3.1	Desenho do estudo, fonte de dados e seleção da coorte.....	114
3.3.2	Variáveis	115
3.3.3	Análises estatísticas.....	115
3.3.3.1	Epidemiologia descritiva.....	116
3.3.3.2	Análise bivariada	116
3.3.3.3	Regressão logística binária	116
3.3.3.4	Análise de sobrevida por Kaplan-Meier.....	117
3.3.3.5	Fatores de risco	118
3.4	RESULTADOS E DISCUSSÃO.....	119
3.4.1	Epidemiologia descritiva da população estudada.....	119

3.4.1.1	Características gerais e sociodemográficas	119
3.4.1.2	Características clínicas	121
3.4.1.3	Características de diagnóstico e tratamento	125
3.4.2	Fatores prognósticos	127
3.4.3	Análise de sobrevida.....	136
3.4.3.1	Análise de sobrevida de acordo com o tratamento e estadiamento da doença.....	146
3.4.4	Fatores de risco	149
3.4.5	Limitações do estudo	158
3.5	CONCLUSÃO	159
	REFERÊNCIAS.....	160
	APÊNDICES.....	176
	APÊNDICE 2.1 – ESTRATÉGIAS DE BUSCAS UTILIZADAS NAS BASES DE DADOS ELETRÔNICAS PARA A REALIZAÇÃO DA REVISÃO SISTEMÁTICA.....	177
	APÊNDICE 2.2 – REFERÊNCIAS COMPLETAS DOS ESTUDOS PRIMÁRIOS INCLUÍDOS NA REVISÃO SISTEMÁTICA.....	179
	APÊNDICE 2.3 – ESTUDOS EXCLUÍDOS DA REVISÃO SISTEMÁTICA APÓS A LEITURA NA ÍNTEGRA.....	180
	APÊNDICE 3.1 – COLETA DAS VARIÁVEIS NO SOFTWARE SEER*STAT v.8.3.5.....	189
	APÊNDICE 3.2 – VARIÁVEIS EXTRAÍDAS DO SOFTWARE SEER*STAT v.8.3.5 E SUAS RESPECTIVAS DEFINIÇÕES.....	191
	APÊNDICE 3.3 – REAGRUPAMENTO DAS VARIÁVEIS EXTRAÍDAS DO SOFTWARE SEER*STAT v.8.3.5.....	197
	APÊNDICE 3.4 – COLETA DE DADOS NO SOFTWARE SEER*STAT v.8.3.5 PARA A ANÁLISE DOS FATORES DE RISCO (CÂNCERES ANTES DO LINFOMA/LEUCEMIA DE BURKITT).....	203
	APÊNDICE 3.5 – COLETA DE DADOS NO SOFTWARE SEER*STAT v.8.3.5 PARA A ANÁLISE DOS FATORES DE RISCO (CÂNCERES DEPOIS DO LINFOMA/LEUCEMIA DE BURKITT).....	204
	APÊNDICE 3.6 – RESULTADOS NÃO SIGNIFICATIVOS (p > 0,05) DAS ANÁLISES DOS FATORES DE RISCO PARA A OCORRÊNCIA DE CÂNCERES ANTES E DEPOIS DO LINFOMA/LEUCEMIA DE BURKITT....	205

CAPÍTULO 1:

REVISÃO DA LITERATURA E ESCOPO GERAL

1.1 INTRODUÇÃO

O termo câncer – ou neoplasia maligna ou tumor maligno – refere-se a um conjunto com mais de 100 doenças que têm em comum o crescimento desordenado de células anormais com capacidade invasiva.¹ Fatores genéticos e ambientais contribuem para o desenvolvimento destas doenças, consideradas um problema de saúde pública mundial.²

Em 2016, 57 milhões de mortes ocorreram em todo o mundo, sendo 41 milhões devido a doenças não transmissíveis. Destas, os cânceres ocuparam a segunda posição em taxas de mortalidade (9 milhões), atrás apenas das doenças cardiovasculares (17,9 milhões).^{3,4} Como consequência, os gastos com a assistência médica relacionada a tais malignidades representam um grande impacto econômico. Em 2015, os valores estimados foram de US\$ 80,2 bilhões somente nos Estados Unidos da América (EUA);⁵ em 2010, a Organização Mundial da Saúde (WHO) (do inglês, *World Health Organization*) estimou os custos totais em US\$ 1,16 trilhões.⁴

De forma global, os três cânceres mais comuns em 2018 foram os de pulmão (com 2,09 milhões de casos novos), mama (2,09 milhões) e colorretal (1,80 milhões). O grupo dos linfomas não Hodgkin (LNHs) configura uma classe de tumores raros que corresponderam a 509.590 casos novos nesse período.^{4,6} Neste grupo, está incluído o linfoma de Burkitt (LB), um câncer hematológico de células linfóides pertencente ao subgrupo dos linfomas agressivos de células B.^{7,8}

O LB possui três variantes epidemiológicas: a endêmica, de ocorrência na África equatorial e com incidência de 5-10 casos por 100.000 habitantes; a esporádica, que ocorre em todo o mundo, com incidência de 2-3 casos por 1.000.000 de habitantes; e a associada à imunodeficiência, comum em indivíduos convivendo com o vírus da imunodeficiência humana (HIV) (do inglês, *Human Immunodeficiency Virus*), incidindo em 6 a cada 1.000 casos de Síndrome da Imunodeficiência Adquirida (AIDS) (do inglês, *Acquired Immunodeficiency Syndrome*). Estas variantes diferem quanto às perspectivas geográficas, epidemiológicas e clínicas, mas podem ser similares em relação à morfologia, imunofenótipo e fatores genéticos.⁹⁻¹¹

Nas últimas décadas, diferentes sistemas de classificação para os tumores hematológicos, incluindo o LB, foram propostos, iniciando com o de *Rappaport* (1956) e culminando no da WHO (classificação atualmente recomendada),¹² a qual apresenta versões publicadas nos anos de 2001¹³ e 2008,¹⁴ tendo sido esta última atualizada

em 2016.^{9,15} Isso ocorre devido a publicação de novas pesquisas e descobertas na área, que por vezes alteram o entendimento da fisiopatologia dessas doenças e culminam na necessidade de repadronização dos critérios diagnósticos.

Apesar de apresentar um caráter agressivo, sendo considerado o tumor de mais rápido crescimento em humanos, o LB é quimiossensível aos tratamentos quimioterápicos, fornecendo excelentes taxas de remissão e sobrevida da doença a longo prazo. O prognóstico é favorável para a maioria dos pacientes, mas para aqueles que são idosos ou apresentam recidiva da doença, o mesmo é pobre.^{11,16-18}

Os protocolos quimioterápicos, formados por uma combinação de diferentes agentes antineoplásicos, são elaborados por grupos de pesquisa na área e indicados, geralmente, por órgãos ou instituições internacionais reconhecidos, como o *National Comprehensive Cancer Network* (NCCN) e o *National Institute for Health and Care Excellence* (NICE). Atualmente, mais de uma dezena de protocolos quimioterápicos estão disponíveis para o LB, variando desde pequenas modificações na posologia até alterações mais intensas do esquema terapêutico e da combinação dos agentes antineoplásicos. Um exemplo é o protocolo CODOX-M/IVAC (ciclofosfamida, vincristina, doxorrubicina, metotrexato, etoposídeo, ifosfamida e citarabina).¹⁹⁻²¹

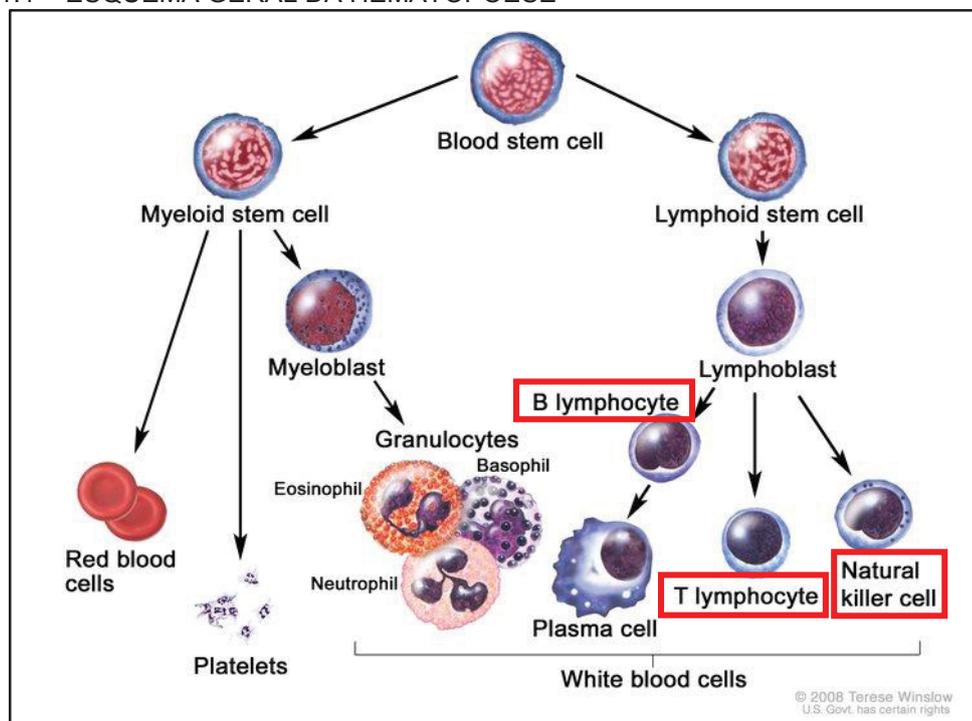
Entretanto, poucas evidências robustas estão disponíveis na literatura científica envolvendo comparações entre o perfil de eficácia e segurança dos protocolos quimioterápicos utilizados no tratamento do LB, principalmente em pacientes diagnosticados de acordo com as recomendações das classificações mais recentes. A condução de estudos do tipo revisão sistemática (RS) e meta-análise (MA) pode contribuir com tomadas de decisão em saúde orientadas às necessidades dos pacientes e no desenvolvimento de novos protocolos clínicos. Além disso, a execução de estudos epidemiológicos, como os estudos do tipo coorte e transversais, podem auxiliar na identificação da distribuição de uma determinada doença em uma população e na elucidação de fatores prognósticos, taxas de sobrevida e de interferentes sociais e clínicos, como fatores de risco.^{22,23}

1.2 REVISÃO DA LITERATURA

1.2.1 Linfomas

Os linfomas representam um grupo diversificado de neoplasias hematológicas que afetam os linfócitos, células do sistema imunológico. Tais doenças se dividem em diferentes subtipos, dependendo da origem celular do linfócito e do seu estágio de maturação.²⁴ Deste modo, os linfomas (antigamente denominados de linfossarcomas) são definidos como um grupo heterogêneo de neoplasias clonais de linfócitos que surgem dos subconjuntos de células B, T ou *natural killer*, nos seus mais distintos estágios de maturação. Estes linfócitos sofreram mutações que conferiram vantagens de crescimento e sobrevivência em comparação aos seus homólogos celulares normais.²⁵ Na FIGURA 1.1, pode-se observar um esquema geral da hematopoese, com destaque para as células envolvidas no desenvolvimento dos linfomas.

FIGURA 1.1 – ESQUEMA GERAL DA HEMATOPOESE



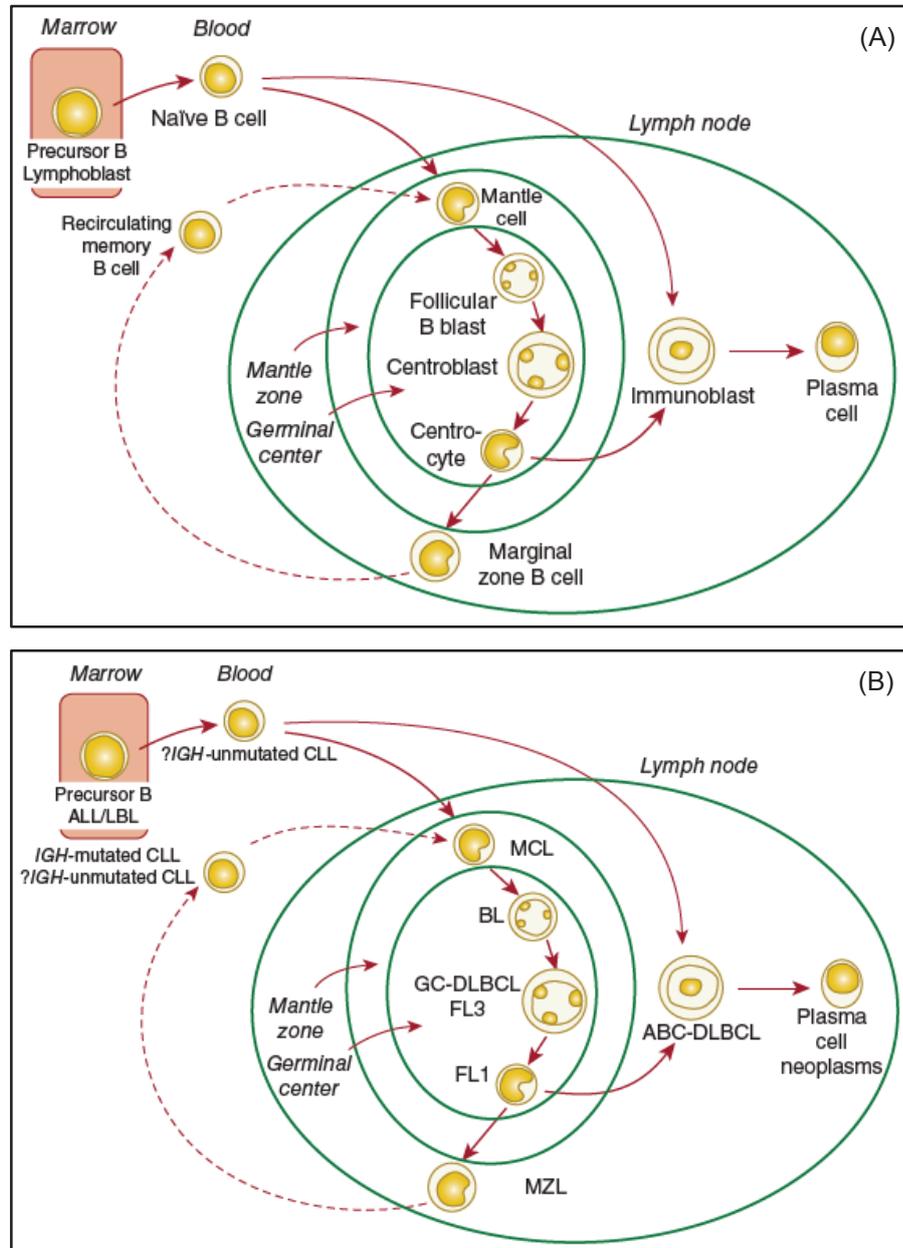
FONTE: Adaptado de NATIONAL CANCER INSTITUTE (2008).²⁶

NOTA: O desenho ilustra as etapas pelas quais uma célula-tronco sanguínea passa para se tornar uma célula vermelha, plaqueta ou célula branca do sangue. Uma célula-tronco mieloide se torna uma célula vermelha do sangue, uma plaqueta ou um mieloblasto, o qual se torna um granulócito (os tipos de granulócitos são eosinófilos, basófilos e neutrófilos). Uma célula-tronco linfóide se torna um linfoblasto e, depois, torna-se um linfócito B, um linfócito T ou uma célula *natural killer*. Um linfócito B pode se tornar uma célula plasmática.

Normalmente, os linfomas se apresentam na forma de um “tumor sólido”. No entanto, dependendo da situação, eles podem invadir o sangue e ocasionar a denominada “fase leucêmica”. Geralmente, as células linfoides malignas que culminam no surgimento dos linfomas se originam e ficam restritas nos linfonodos (gânglios linfáticos), o que caracteriza o acometimento nodal e produz o quadro de adenopatia. Elas também podem se originar de tecidos linfáticos localizados em outros sítios (acometimento extranodal), com capacidade de afetar qualquer parte do organismo. Ademais, essas neoplasias podem estar localizadas ou espalhadas no momento do diagnóstico. Resumidamente, os linfomas se dividem em dois grandes grupos principais, mediante os aspectos morfológicos, imunofenotípicos, genético-moleculares e clínico-epidemiológicos: linfomas de Hodgkin (LHs) e os LNHS.^{25,27,28}

A mais recente classificação da WHO sobre as neoplasias linfoides, denominada Classificação da Organização Mundial da Saúde dos Tumores de Tecidos Hematopoiéticos e Linfoides (WHOC) (do inglês, *World Health Organization Classification of Tumors of Haematopoietic and Lymphoid Tissues*) abrange diversas entidades (definitivas ou provisórias) sobre o título de “neoplasias maduras de células B”.^{9,15,24} Neste grupo, há alguns linfomas considerados agressivos, os quais diferem nas características biológicas, patológicas e clínicas. Exemplos de linfomas de células B agressivos são: linfoma difuso de grandes células B (LDGCB), linfoma de células B de alto grau e LB.²⁹ A FIGURA 1.2 (A) ilustra os diferentes estágios de desenvolvimento da célula B, enquanto a FIGURA 1.2 (B) correlaciona as neoplasias de células B com estes estágios.

FIGURA 1.2 – REPRESENTAÇÃO ESQUEMÁTICA DOS (A) DIFERENTES ESTÁGIOS DE DESENVOLVIMENTO DAS CÉLULAS B; E DAS (B) CORRELAÇÕES DE ALGUMAS NEOPLASIAS DE CÉLULAS B COM ESTES ESTÁGIOS



FONTE: Adaptado de GASCOYNE, SKINNIDER (2016).³⁰

NOTAS: (A) Os precursores de linfoblastos B se diferenciam na medula óssea em células B maduras que circulam no sangue e colonizam a zona do manto dos folículos linfoides. Mediante a estimulação de algum antígeno, as células podem se diferenciar diretamente em imunoblastos (resposta imune primária precoce) ou entrar na reação do centro germinativo (respostas imunes primária e secundária tardias). No centro germinativo, as células passam por uma transformação e progridem para a forma de grandes centroblastos, seguido para pequenos centrócitos. Estas células se diferenciam em células plasmáticas secretoras de anticorpos por meio de um estágio de imunoblasto ou em células B de memória que podem recircular ou se localizarem na zona marginal dos folículos linfoides.

LEGENDA: ABC-DLBCL, linfoma difuso de grandes células B do tipo células B ativadas; ALL/LBL, leucemia linfoblástica aguda/linfoma linfoblástico; BL, linfoma de Burkitt; CLL, leucemia linfocítica crônica; FL1, linfoma folicular grau 1; FL3, linfoma folicular grau 3; GC-DLBCL, linfoma difuso de grandes células B do tipo centro germinativo; MCL, linfoma de células do manto; MZL, linfoma da zona marginal.

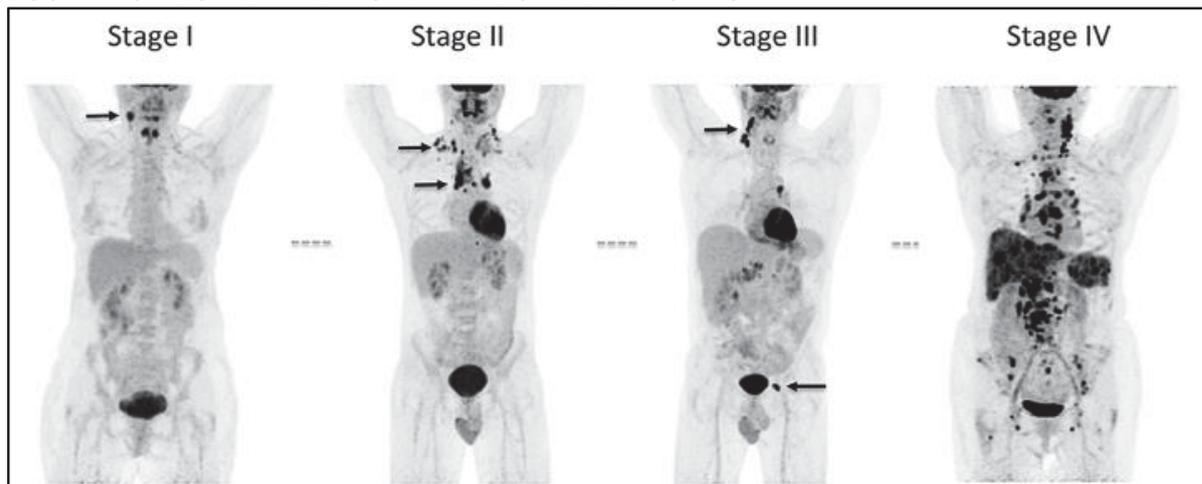
Em relação ao estadiamento dos linfomas, o sistema *Ann Arbor* foi primeiramente desenvolvido e utilizado aos LHs, tendo a aplicação estendida aos LNHs. Neste, os pacientes são divididos em quatro estágios e subclassificados em grupos A e B com base na presença de febre ($> 38,3^{\circ}\text{C}$), perda de peso e suores noturnos encharcados.²⁵ Após um encontro de especialistas em *Cotswolds*, o sistema foi modificado, culminando na “modificação *Cotswolds* do sistema de estadiamento *Ann Arbor*”. Este manteve a estrutura do estadiamento original em relação aos quatro estágios, porém adicionou informações sobre o significado prognóstico da doença *bulky* (doença volumosa ou massa, designada com X) e sobre regiões do envolvimento linfonodal (designação E), além de incorporar a tomografia computadorizada no estadiamento clínico.^{31,32} A TABELA 1.1 apresenta as definições deste estadiamento e a FIGURA 1.3 ilustra cada um desses estágios.

TABELA 1.1 – MODIFICAÇÃO COTSWOLDS DO SISTEMA DE ESTADIAMENTO ANN ARBOR

Estágio	Área de envolvimento
I	Grupo único de linfonodos
II	Vários grupos de linfonodos no mesmo lado do diafragma
III	Vários grupos de linfonodos em ambos os lados do diafragma
IV	Vários sítios extranodais ou linfonodos e doença extranodal
X	<i>Bulk</i> $> 10\text{ cm}$
E	Extensão extranodal ou única, sítio isolado de doença extranodal
A/B	Sintomas B: perda de peso $> 10\%$, febre, suores noturnos encharcados

FONTE: HERNANDEZ-ILIZALITURRI (2019).³¹

FIGURA 1.3 – ESTADIAMENTO ANN ARBOR DE LINFOMAS



FONTE: EL-GALALY, GORMSEN, HUTCHINGS (2018).³³

NOTAS: Imagens de PET/CT de quatro pacientes com LH na apresentação inicial. As setas pretas indicam o envolvimento de linfonodos acima do diafragma nos estágios I e II, e acima e abaixo do diafragma no estágio III. O paciente com doença em estágio IV na posição mais à direita apresenta envolvimento extensivo do osso e da medula óssea, além de envolvimento nodal.

LEGENDA: LH, linfoma de Hodgkin; PET/CT, tomografia de emissão de pósitrons/tomografia computadorizada.

Atualmente, recomenda-se a aplicação da Classificação de Lugano para o estadiamento de linfomas, a qual provém da *11th International Conference on Malignant Lymphoma*, realizada em Lugano/Suécia no ano de 2011, com a participação de diferentes especialidades médicas. Este sistema pode ser aplicado tanto para os LHs como para os LNHS³⁴ e é demonstrado na TABELA 1.2.

TABELA 1.2 – SISTEMA DE ESTADIAMENTO LUGANO PARA OS LINFOMAS

Estágio ^a	Envolvimento ^b	Status Extranodal
Pouco desenvolvido		
I	Um linfonodo ou um grupo de linfonodos (grupo nodal) adjacentes envolvidos	Lesões extranodais únicas sem envolvimento nodal
II	Dois ou mais grupos de linfonodos (grupos nodais) envolvidos, no mesmo lado do diafragma	Envolvimento nodal em estágio I ou II, com extensão extranodal limitada e contígua
II bulky ^c	Como o II (acima), mas com doença bulky	N/A
Avançado		
III	Envolvimento de linfonodos (grupos nodais) de ambos os lados do diafragma ^d ; linfonodos acima do diafragma, com envolvimento do baço	N/A
IV	Envolvimento difuso de um órgão visceral não contíguo com um local nodal envolvido	N/A

FONTE: Adaptado de CHESON et al. (2014);³⁴ PRESS, LICHTMAN (2016).²⁵

NOTAS: ^aOs estágios são refinados ainda mais para pacientes com LH, designando a presença ou não dos “sintomas B”: febre superior a 38,3°C, sudorese noturna ou perda de peso inexplicável de mais de 10% da massa corporal em seis meses. As recomendações atuais desencorajam utilizar as designações “A” e “B” no estadiamento dos pacientes com LNH, pois tais recursos não conferem informação prognóstica independente. ^bA extensão da doença é avaliada por imagens de tomografia de emissão de pósitrons/tomografia computadorizada para linfomas ávidos por 2-fluorodeoxiglicose e por tomografia computadorizada para as histologias não ávidas. ^cMassa nodal ≥ 10 cm ou maior do que um terço do diâmetro transtorácico em qualquer nível de vértebras torácicas, como determinado pela tomografia computadorizada, considera-se doença bulky para LH. Não há consenso para o tamanho bulky nos LNHS, com a sugestão que 6 cm pode ser ótimo para linfoma folicular. Tamanhos entre 6 e 10 cm têm sido defendidos para a definição de bulk para LDGCB. Atualmente, recomenda-se registrar a medida mais longa pela tomografia computadorizada e não utilizar a marcação “X” para designar doenças bulky. A doença estágio II bulky pode ser considerada tanto doença limitada ou avançada, dependendo da histologia e fatores prognósticos associados. ^dAmígdalas, anel de Waldeyer e baço são considerados tecidos nodais neste sistema de estadiamento.

LEGENDA: LDGCB, linfoma difuso de grandes células B; LH, linfoma de Hodgkin; LNH, linfoma não Hodgkin; N/A, não aplicável.

No entanto, estes sistemas de estadiamento focam nos pacientes adultos com linfoma. Para os pacientes pediátricos com LNH é frequentemente utilizado o sistema de estadiamento proposto por *Murphy e Hustu* em 1980,³⁵ conhecido também como estadiamento *St Jude*. No entanto, na *Third International Childhood, Adolescent and Young Adult non-Hodgkin lymphoma Symposium*, ocorrido na Alemanha (2009), desenvolveu-se uma revisão do sistema de estadiamento de LNHS pediátricos.^{9,36}

Pelo fato de alguns estudos que serão apresentados no *Capítulo 2* desta dissertação trazerem o sistema de estadiamento *Murphy*, o mesmo é demonstrado na TABELA 1.3 para melhor entendimento.

TABELA 1.3 – SISTEMA DE ESTADIAMENTO *MURPHY (ST JUDE)* PARA OS LINFOMAS NÃO HODGKINS PEDIÁTRICOS

Estágio	Características
I	-Um único tumor (extranodal) ou uma única área anatômica (nodal), com exclusão do mediastino ou abdômen.
II	-Um único tumor (extranodal) com envolvimento de linfonodo regional; -Duas ou mais áreas nodais no mesmo lado do diafragma; -Dois tumores únicos (extranodais) com ou sem envolvimento de linfonodo regional, no mesmo lado do diafragma; -Um tumor primário do TGI (geralmente, área íleocecal), com ou sem envolvimento de linfonodos mesentéricos associados. ^a
III	-Dois tumores únicos (extranodais) em lados opostos do diafragma; -Duas ou mais áreas nodais acima e abaixo do diafragma; -Todos os tumores intratorácicos primários (mediastinal, pleural, tímico); -Toda doença intra-abdominal primária extensa; ^a -Todos os tumores paraespinais ou epidurais, independentemente de outros locais com tumores.
IV	-Qualquer uma das opções acima com envolvimento inicial do SNC e/ou da medula óssea. ^b

FONTE: Adaptado de MURPHY, HUSTU (1980);³⁵ ROOLEN et al. (2015).³⁶

NOTAS: ^aÉ feita uma distinção entre o linfoma do TGI aparentemente localizado *versus* a doença intra-abdominal extensa, devido ao padrão de sobrevivência bastante diferenciado após a terapia apropriada. A doença em estágio II é tipicamente limitada a um segmento do intestino e geralmente apresenta apenas os linfonodos mesentéricos associados, além de que o tumor primário pode ser completamente removido por excisão. A doença em estágio III geralmente exibe disseminação para áreas para-aórtica e retroperitoneal, por meio de implantes e placas no mesentério ou peritônio, ou por infiltração direta de estruturas adjacentes ao tumor primário. Podem estar presentes ascites e não é possível uma ressecção completa do tumor. ^bSe inicialmente ocorrer o envolvimento da medula óssea, o número de células anormais deve ser $\leq 25\%$ em um aspirado normal da medula com uma imagem de sangue periférico normal.

LEGENDA: SNC, sistema nervoso central; TGI, trato gastrointestinal.

Por fim, uma ferramenta muito utilizada na oncologia para medir como a doença impacta nas habilidades diárias da vida do paciente (denominadas por médicos e pesquisadores como *performance status* do paciente) é a WHO *performance status*, também conhecida como ECOG *performance status* (TABELA 1.4). Esta ferramenta foi desenvolvida pelo *Eastern Cooperative Oncology Group* (ECOG) (publicada em 1982) na forma de uma escala com cinco diferentes graus. Ela descreve o desempenho do paciente para realizar atividades de autocuidado, atividades diárias e sua capacidade física (p. ex. caminhar, trabalhar). A ECOG *performance status* é também utilizada mundialmente por pesquisadores que desenvolvem ensaios clínicos que visam novos tratamentos, permitindo-os acompanhar os efeitos destes no estado dos pacientes.³⁷

TABELA 1.4 – ECOG *PERFORMANCE STATUS*

Grau	ECOG <i>performance status</i>
0	Totalmente ativo, capaz de realizar todas as suas atividades sem restrição (<i>performance</i> como na pré-doença)
1	Restrito à atividades fisicamente extenuantes, mas possui capacidade para realizar trabalhos de natureza leve ou sedentária (p. ex. trabalhos de escritório)
2	Capaz de realizar todas as atividades de autocuidado, mas incapaz de realizar qualquer atividade de trabalho; o paciente fica em pé aproximadamente 50% das horas em que está acordado
3	Capaz de realizar somente atividades de autocuidado limitadas; o paciente está confinado ao leito ou cadeiras em mais de 50% das horas em que está acordado
4	Completamente incapaz de realizar quaisquer atividades de autocuidado; o paciente está totalmente confinado ao leito ou à cadeira
5	Óbito

FONTE: Adaptado de *EASTERN COOPERATIVE ONCOLOGY GROUP* (2019).³⁷

LEGENDA: ECOG, *Eastern Cooperative Oncology Group*.

1.2.1.1 Linfoma de Hodgkin (LH)

De acordo com a morfologia e imuno-histoquímica, o LH é subdividido em linfócito nodular predominante e clássico, o qual acomete 95% dos casos e apresenta como diagnóstico histológico, mas não patognomônico, o reconhecimento das células de *Reed-Sternberg*. Estas células possuem um núcleo bilobulado com nucléolos eosinofílicos proeminentes separados por um espaço livre da membrana nuclear espessada. As células cancerosas são rodeadas por um infiltrado inflamatório reativo, com linfócitos, eosinófilos, neutrófilos, histiócitos e células plasmáticas.^{38,39}

A apresentação clínica típica do LH são as linfonodomegalias, febre, suores noturnos, perda de peso e prurido. Os linfonodos frequentemente afetados são os da área cervical (60% dos casos), seguidos pelos mediastinais (20%). O LH pode atingir locais extranodais, sendo os mais comuns a medula óssea (MO), seguido de pulmões, fígado e músculos.⁴⁰

Segundo a Agência Internacional de Pesquisa em Câncer (IARC) (do inglês, *International Agency for Research on Cancer*) ligada à WHO, o número de novos casos em 2018 de LH em todo o mundo foi de 79.990.⁶ Em relação ao Brasil, o Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva (INCA) estimou para cada ano do biênio 2018-2019 o número de 2.530 casos novos de LH no país.⁴¹

1.2.1.2 Linfoma não-Hodgkin (LNH)

Os LNHs se apresentam como um espectro diverso de cânceres do sistema imune, sendo que 85-90% destas neoplasias são derivadas de linfócitos originários de células B, enquanto o restante deriva das células T e *natural killer*. Devido aos diferentes comportamentos clínicos observados, é adequado dividi-los em dois grupos: indolentes e agressivos. Os pacientes com LNH indolente (p. ex. linfoma folicular) apresentam uma sobrevida de muitos anos, porém eles são geralmente incuráveis. Por outro lado, os pacientes com LNH agressivo (p. ex. LDGCB) apresentam uma sobrevida de semanas a meses se não tratados, mas têm características de serem quimiossensíveis e frequentemente curáveis.^{8,25}

Os diversos subtipos de LNHs existentes decorrem da heterogeneidade das características dos achados clínicos, morfológicos, patológicos, imunofenotípicos, genéticos e moleculares.^{8,15} No geral, os sinais e sintomas comumente observados são o acometimento de linfonodos periféricos, muitas vezes assimétrico. Linfonodos retroperitoneais e mesentéricos também são atingidos. O trato gastrointestinal (TGI) é o sítio extranodal mais envolvido depois da MO. Febre, sudorese noturna e perda de peso ocorrem, mas são menos frequentes do que no LH.²⁷

Recentemente, tem-se demonstrado a associação de fatores de risco com o desenvolvimento de certos subtipos de LNHs. Exemplos são a bactéria *Helicobacter pylori* para o linfoma de tecido linfoide associado à mucosa gástrica; vírus *Epstein-Barr* (EBV) (do inglês, *Epstein-Barr Virus*) para o LB, assim como o HIV relacionado ao LB associado à imunodeficiência; vírus das hepatites B e C para o LDGCB; e herpes vírus humano-8 associado ao sarcoma de Kaposi.^{8,25}

Em 2018, a IARC informou que 509.590 casos novos de LNH ocorreram em todo o mundo.⁶ No Brasil, o INCA estimou para 2018-2019 a ocorrência de 10.180 casos novos de LNHs para cada ano.⁴¹ O acometimento por subtipos dos linfomas de células B se constitui em LDGCB (30%), linfoma folicular (25%), linfoma linfocítico pequeno/leucemia linfocítica crônica (7%), linfoma de tecido linfoide associado à mucosa gástrica (7%), linfoma de células do manto (5%), linfoma de células B da zona marginal nodal (< 1,5%), linfoma/leucemia de Burkitt (L/LB) (1,5%), linfoma plasmablastico (< 1%), entre outros.²⁵

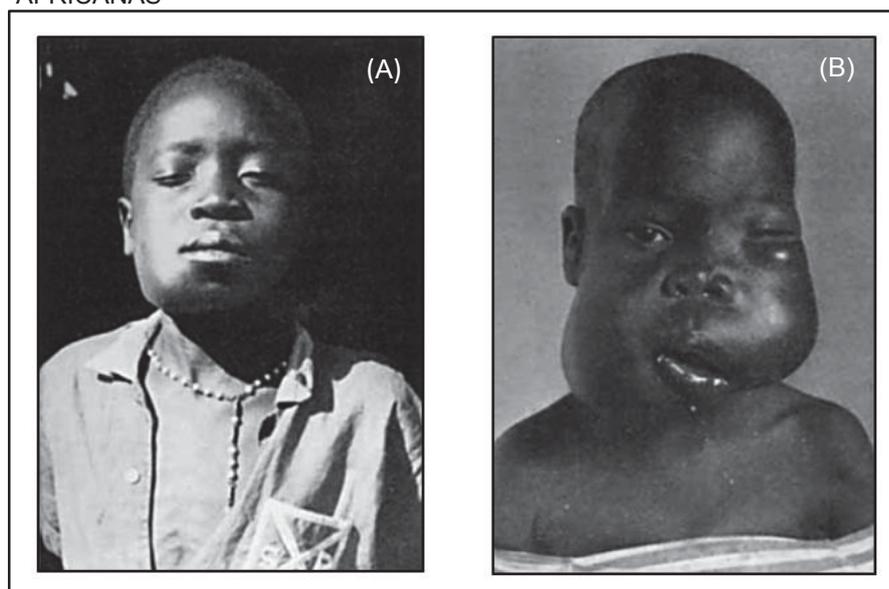
1.2.2 Linfoma de Burkitt (LB)

1.2.2.1 História e origem

Em Uganda, no início do século XX, o médico Sir Albert Cook, juntamente com outros médicos que trabalhavam nas regiões Ocidental, Oriental e Central da África, observaram a alta frequência de tumores na mandíbula de crianças e linfomas infantis. Nessa época, outros estudos também demonstraram a ocorrência de diferentes tumores malignos (p. ex. carcinoma hepático, tumor de Kaposi, melanoma, neuroblastoma, tumor de glândula salivar mista) em diversas regiões da Nigéria.^{11,42}

Em 1958, o médico irlandês Dennis Burkitt apresentou casos de sarcomas que envolviam a mandíbula de crianças africanas, no Hospital de Mulago (Kampala, Uganda). Posteriormente, a doença foi denominada de LB. Estes tumores infantis de mandíbula eram considerados raros e por isso chamaram a atenção do médico. A maioria dos casos incidia sobre crianças entre 2-7 anos de idade, com rápido crescimento tumoral, distorção grosseira da face e, às vezes, com a presença de tumores abdominais,⁴³ conforme apresentado na FIGURA 1.4.

FIGURA 1.4 – APRESENTAÇÃO DE DOIS CASOS CLÍNICOS DE LINFOMA DE BURKITT EM CRIANÇAS AFRICANAS



FONTE: Adaptado de BURKITT (1958).⁴³

NOTAS: (A) Sexo masculino, 11 anos, oito semanas após o aparecimento do tumor. Sarcoma envolvendo somente um segmento da mandíbula (lado direito). Paciente se queixava de dores abdominais desde março/1957 e em janeiro/1958 relatou o tumor na mandíbula. Apresentou aumento do fígado e foi constatada uma grande massa tumoral entre os rins. (B) Sexo masculino, 3 anos, oito semanas após o aparecimento do tumor. Sarcoma envolvendo todos os quatro seguimentos da mandíbula. Paciente também apresentou tumor no testículo esquerdo.

Inicialmente, a doença foi designada como um sarcoma que atingia a mandíbula.⁴³ Depois, ela foi definida como um tumor maligno linfático que poderia atingir também outras regiões do corpo.⁴⁴ Notou-se uma distribuição geográfica da doença (mediante zonas de altitude, precipitação da chuva e temperatura), inferindo que o LB poderia ser o primeiro tumor maligno induzido por algum tipo de vírus, que seria transmitido por mosquito.⁴⁵ Muitos aspectos fazem do LB uma doença única e excêntrica, possuindo um papel importante na compreensão da tumorigênese. Este linfoma foi o primeiro tumor humano a ser associado com vírus, demonstrado em experimentos com linhagens de linfoblastos a partir do tumor de Burkitt, em que foi encontrado um vírus semelhante ao *herpes simplex* quanto à estrutura, mas diferente em tamanho. Posteriormente, este vírus ficou conhecido como EBV.⁴⁶

Outras experiências prévias demonstraram uma marcação de banda extra na parte distal do braço longo do cromossomo 14 (14q+) nas células do LB. Nesta época, foi difícil dizer se a banda representava uma duplicação do seguimento dentro do próprio cromossomo 14, ou se era uma duplicação invertida do seguimento distal ou uma translocação do seguimento a partir de outro cromossomo.⁴⁷ Posteriormente, demonstrou-se que ocorria uma perda da região distal do braço longo do cromossomo 8 (8q-), e que tal região em falta corresponderia, em tamanho e morfologia, à região extra encontrada no cromossomo 14. Assim, sugeriu-se que a marcação extra no cromossomo 14 corresponderia a uma translocação entre os cromossomos 8 e 14, t(8q-; 14q+), a qual ativaria um oncogene.⁴⁸

Além disso, o LB foi um dos primeiros linfomas a ser relacionado ao HIV. Esta descoberta foi ilustrada em um estudo que coletou dados de mais de 97 mil casos de AIDS relatados aos *Centers for Disease Control and Prevention* dos EUA, de 1981 até 1989. Deste total, mais de 2.800 casos apresentaram LNH, sendo que 590 casos foram de LB. Com estes dados, apontou-se que o LB era mil vezes mais comum na população com AIDS do que na população geral dos EUA.⁴⁹

1.2.2.2 Variantes epidemiológicas, epidemiologia e características clínicas

Ao realizar a comparação com outros tipos de cânceres, observa-se uma falta de precisão nas informações sobre as prevalências dos subtipos das malignidades hematológicas.⁵⁰ No entanto, três variantes epidemiológicas (apresentadas a seguir)

são reconhecidas no LB, diferenciando-se na distribuição geográfica, apresentação clínica, aspectos morfológicos, genética molecular e características biológicas.⁹

No geral, os sítios extranodais são os mais envolvidos nos pacientes com LB, sendo que estes pacientes podem se apresentar com doença *bulky* e os típicos sintomas B devido ao rápido crescimento do tumor, que se dá pelo curto tempo de duplicação (estima-se entre 24-48 horas, sendo considerado o tumor de crescimento mais rápido em humanos). Os pacientes de qualquer uma das três variantes estão em risco para o envolvimento do sistema nervoso central (SNC). Cerca de 70% dos pacientes se apresentam nos estadiamentos avançados (III ou IV), e 30% nos limitados (I ou II). Os fatores prognósticos adversos para o LB incluem: estadiamento avançado, envolvimento da MO e do SNC, tumor não ressecado > 10 cm de diâmetro e níveis séricos elevados de lactato desidrogenase (LDH).^{9,11,18}

O paciente com LB recebe a classificação de baixo risco quando apresenta níveis normais de LDH, ou está em estágio I e com lesão abdominal completamente ressecada, ou possui uma massa única extra-abdominal < 10 cm. Já a classificação de alto risco ocorre para os pacientes em estágio I e com massa abdominal, ou que possuem massa extra-abdominal > 10 cm, ou são pacientes em estágio II-IV.¹⁹ Porém, algumas definições podem ser diferentes para classificar os pacientes em baixo ou alto risco. É o caso da definição proposta por Mead et al. (2008), segundo a qual para o paciente ser classificado como de baixo risco ele deve apresentar, no mínimo, três dos seguintes *international prognostic index*: LDH normal, WHO *performance status* (ECOG) de 0-1, estadiamento *Ann Arbor* I-II e número de sítios extranodais ≤ 1 . Consequentemente, todos os outros pacientes são considerados de alto risco.⁵¹

Define-se o envolvimento da MO (sítio extranodal) pelo LB quando há mais de 5% de células malignas em um ou mais aspirados ou biópsias de MO. Por outro lado, a variante leucemia de Burkitt ocorre quando há uma infiltração maior que 25% de blastos na MO ou sangue periférico do paciente.^{9,11,52} A leucemia de Burkitt possui aberrações citogenéticas, marcadores de superfície e genética molecular idênticas ao LB. Porém, suas manifestações clínicas são similares a outros subtipos de leucemia linfocítica aguda (LLA).⁵³ Anteriormente, a leucemia de Burkitt era classificada como LLA-L3 pelo sistema de classificação *French-American-British*.¹³

1.2.2.2.1 Linfoma de Burkitt endêmico (LBe)

O LB endêmico (LBe) é frequente na África equatorial e Papua-Nova Guiné, sobrepondo-se às regiões endêmicas em malária, incluindo o Brasil em determinadas localidades. Um pequeno estudo brasileiro apresentou sete casos de LB na região Amazônica do Brasil, sendo que todos possuíam acometimento mandibular e maxilar (sítios de envolvimento frequentes no LBe).^{11,54} Tal variante acomete principalmente as crianças, contribuindo com 30-50% de todos os cânceres infantis nessas regiões africanas, o que torna o LB a malignidade infantil mais comum. O pico de incidência ocorre entre 4-7 anos de idade, sendo cerca de duas vezes mais frequente nos meninos. Na África, o LBe é o principal tipo dentre todos os LNHS e é usualmente associado à infecção pelo EBV.^{9,11,17} A incidência do LBe está entre 5-10 casos por 100.000 habitantes.¹⁰

Em torno de 50-70% dos casos, o LBe se apresenta com uma massa em ossos da mandíbula ou maxila, ou outros ossos faciais. Outras regiões envolvidas são: íleo distal, ceco, omento, gônadas, rins, ossos longos, tireoide, glândulas salivares e mama. A MO está envolvida em menos de 10% dos casos, sendo dificilmente associada à expressão leucêmica. No entanto, geralmente tal envolvimento é uma complicação da recidiva da doença.^{9,52,55}

1.2.2.2.2 Linfoma de Burkitt esporádico (LBs)

O LB esporádico (LBs) é visto em todo o mundo, como na Europa Ocidental e nos EUA, apresentando-se geralmente em crianças e adultos jovens, havendo também um pico de incidência em idosos. O LBs é raro, contabilizando 1-2% de todos os linfomas em adultos na Europa e América do Norte, sendo que nestas regiões o LB corresponde a 30-50% dos linfomas infantis. Sua incidência gira em torno de 2-3 casos por 1.000.000 de habitantes, sendo mais presente em homens do que em mulheres (2-3:1). A mediana da idade de acometimento da doença é 30 anos. Em regiões como América do Sul e norte da África, a incidência do LB está entre aquela observada no LBs em países desenvolvidos e LBe.^{9-11,55}

No Reino Unido, de acordo com dados dos anos de 2004 a 2011, a *Haematological Malignancy Research Network* apresentou uma taxa bruta de incidência para os cânceres hematológicos de 63,2 por 100.000 habitantes por ano.

O LB apresentou uma incidência baixa (< 2) por 100.000 habitantes e uma sobrevida média de aproximadamente cinco anos para 30-70% dos pacientes.⁵⁰ No Brasil, um estudo epidemiológico analisou 234 casos da doença, em todas as regiões do país. Cerca de 61% dos pacientes apresentavam 16 anos de idade ou menos, e o acometimento extranodal ocorreu em quase 68% dos casos (TGI foi o mais envolvido). O envolvimento da mandíbula/maxila ocorreu em dois casos.⁵⁶

Em relação às características clínicas do LBs, o sítio abdominal (muitas vezes com massas, que podem comprimir a medula espinhal) é mais acometido do que as estruturas faciais, caracterizando a disseminação extranodal. O sítio ileocecal está frequentemente envolvido. Ovários, rins e mama (envolvimento associado com a puberdade, gravidez ou lactação) também podem ser envolvidos. A apresentação nodal não é usual; porém, é mais comum em adultos.⁹ O envolvimento da MO ocorre mais comumente do que no LBe, e alguns casos são classificados como leucemia de Burkitt. O envolvimento do SNC está presente ao diagnóstico em 10-20% dos casos.⁵²

1.2.2.2.3 Linfoma de Burkitt associado à imunodeficiência (LBi)

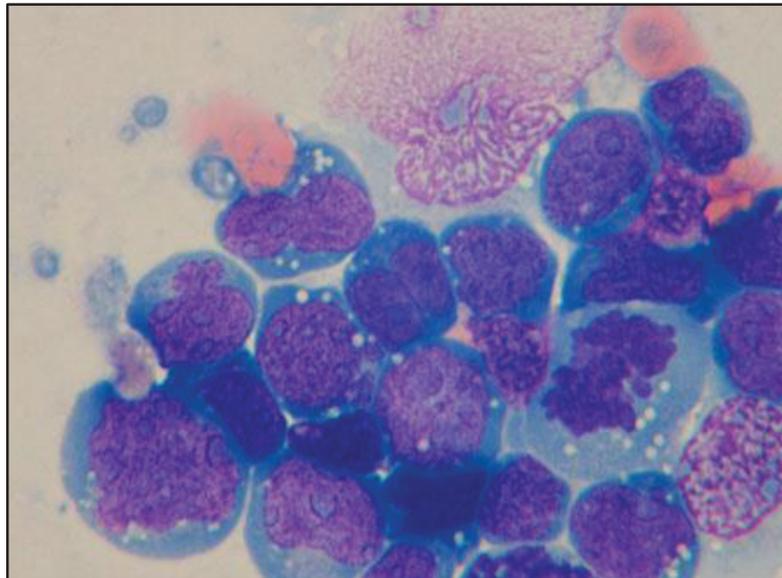
O LB associado à imunodeficiência (LBi) foi identificado na década de 80 em pacientes imunossuprimidos, principalmente nos infectados pelo HIV, sendo mais comum no cenário desta infecção do que em outras formas de imunossupressão. Possui uma incidência em 6 a cada 1.000 casos de AIDS e ocorre em uma mediana de idade de 44 anos. Durante a epidemia de AIDS, houve um aumento significativo da incidência de LB, a qual vem diminuindo devido ao acesso à terapia antirretroviral; porém, o risco aumentado de desenvolvimento de tal neoplasia nesta população persiste. Nos pacientes infectados pelo HIV, o LB aparece no início da progressão da doença (há ainda uma contagem alta das células T CD4+).^{9,10,55,57} De forma menos comum, o LBi pode ocorrer após o transplante de células-tronco ou de órgão sólido.⁵²

Na população geral, o LB compreende 1-2% de todos os LNHS em adultos; porém, na população com HIV, esta condição representa 10-35% dos linfomas “definidores” da AIDS.⁵⁸ No LBi, frequentemente estão envolvidos os sítios nodais, mas é comum a disseminação para os sítios extranodais, tais como SNC (cerca de 20-30% dos casos), MO (cerca de 30%), mama, gônadas e adrenais.^{9,52}

1.2.2.3 Diagnóstico e características celulares relacionadas

O diagnóstico do LB é realizado através de técnicas patológicas, histomorfológicas, citogenéticas, moleculares e imunofenotípicas, assim como parâmetros bioquímicos e exames de imagem.¹¹ O LB é um LNH de células B (LNH-B) altamente agressivo, derivado das células B do centro germinativo do linfonodo. Caracteriza-se por um infiltrado difuso de células monomórficas de tamanho médio e com alto índice de proliferação celular (Ki67 > 95%).^{16,30} Suas células têm cromatina grossa, nucléolos basofílicos proeminentes, citoplasma basofílico e intensa proliferação celular com alta rotatividade, observada pelo aumento da apoptose. Tipicamente, a célula de Burkitt (FIGURA 1.5) possui vesículas citoplasmáticas preenchidas por lipídeo. Ela possui uma aparência de “céu-estrelado” (*starry sky*) devido aos macrófagos disseminados que carregam no interior do seu corpo as células tumorais apoptóticas.^{11,55} Observa-se a possível ocorrência do quadro de síndrome da lise tumoral após o início da terapia, com aumento do marcador bioquímico LDH. Este cenário ocorre devido à morte rápida das células tumorais.^{9,18}

FIGURA 1.5 – CÉLULA DE BURKITT



FONTE: LICHTMAN et al. (2017).⁵⁹

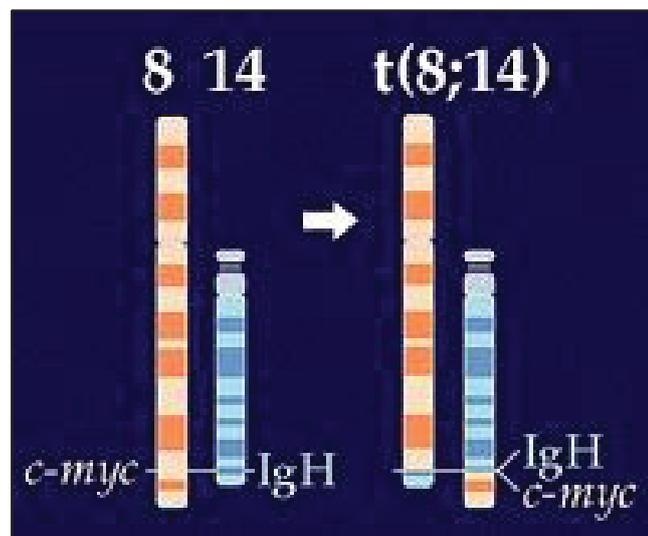
NOTA: Biópsia de linfonodo. Apresentação de células linfoides, com nucléolos proeminentes e frequentes vacúolos citoplasmáticos.

A marca molecular do LB é a translocação cromossômica envolvendo o gene *MYC* no cromossomo 8 e o gene *IGH* no cromossomo 14, resultando na $t(8;14)(q24;q32)$ (FIGURA 1.6), que acomete 70-80% dos pacientes. As translocações

variantes, $t(2;8)(p12;q24)$ e $t(8;22)(q24;q11)$ ocorrem em 10-15% dos casos.^{11,30} Tais translocações levam à desregulação da expressão do oncogene *MYC*, o qual possui um papel essencial no controle do ciclo celular (crescimento e divisão celular, assim como apoptose) e no processo de translocação das cadeias leves e pesadas das imunoglobulinas, além de regular cerca de 10-15% de todos os genes humanos.^{10,11,60}

A translocação *MYC* é um evento oncogênico no LB, sendo altamente característica mas não específica para esta doença.⁶¹ Em aproximadamente 10% dos casos clássicos do LB falta um rearranjo *MYC* identificável. Porém, nenhuma das técnicas atuais utilizadas para diagnosticar alterações genéticas pode excluir inequivocamente todas estas translocações. Assim, a existência de LB sem a translocação *MYC* ainda é um assunto controverso.^{9,15} A análise citogenética (cariotipagem ou *Fluorescent In Situ Hybridization*) detecta os rearranjos característicos do gene *MYC*.⁶²

FIGURA 1.6 – TRANSLOCAÇÃO CROMOSSÔMICA CARACTERÍSTICA DO LINFOMA DE BURKITT ENVOLVENDO O GENE *MYC* (CROMOSSOMO 8) E O GENE *IGH* (CROMOSSOMO 14)



FONTE: NATIONAL CENTER FOR BIOTECHNOLOGY INFORMATION (1998).⁶³

As células do LB são células B maduras, positivas para os marcadores CD19, CD20, CD22, CD79a e PAX5 (antígenos de células B) e CD10 e BCL6 (marcadores do centro germinativo). Também podem ser frequentemente positivas para os marcadores CD38, CD77 e CD43. Geralmente, tais células possuem ausência (ou seja, são negativas) para os marcadores CD5, CD23, CD138, BCL2 e TdT. No entanto, idosos com a variante LBs podem apresentar um imunofenótipo mais variável. Além disso, alguns fenótipos aberrantes são descritos em alguns casos,

como a fraca expressão de *BCL2*. Porém, deve-se ficar atento para uma alta expressão de *BCL2*, pois esta deve sugerir a presença de um ponto de quebra *BCL2* adicional, o que seria consistente com a categoria dos linfomas de células B de alto grau com rearranjos *MYC* e *BCL2* e/ou *BCL6*.^{9,16,55}

1.2.2.4 Tratamentos

1.2.2.4.1 Quimioterapia

A quimioterapia é uma das modalidades terapêuticas utilizadas no tratamento do câncer, sendo geralmente sistêmica e composta por uma combinação de diferentes agentes antineoplásicos (quimioterápicos ou agentes citotóxicos), resultando nos protocolos quimioterápicos. O objetivo desta combinação é atingir diferentes fases do ciclo celular, proporcionar sinergia entre os medicamentos, diminuir o desenvolvimento de resistência a estas drogas e fornecer uma maior resposta por dose administrada. Sua administração se dá em intervalos regulares e, na maioria das vezes, por via intravenosa (IV).^{1,64} Para o linfoma, a quimioterapia é realizada através de ciclos, em que cada ciclo é composto por um determinado número de dias de aplicações de medicamentos. Quando se executam todos esses dias e, após um certo intervalo de tempo, reinicia-se a aplicação dos mesmos medicamentos, há a constituição de um novo ciclo.^{64,65}

Considera-se esta modalidade terapêutica o “padrão-ouro” no tratamento do LB em todos os estágios, devido a sua efetividade e apresentação sistêmica do LB ao diagnóstico. Em qualquer variante epidemiológica deste linfoma, a abordagem terapêutica é semelhante.^{10,66} Devido à rápida proliferação das células malignas do LB, há uma tendência da doença disseminar para o SNC e, portanto, uma quimioterapia profilática para este sítio deve estar presente. Geralmente, utiliza-se metotrexato e citarabina via IV em altas doses, pois ambos apresentam boa penetração no SNC, bem como suas aplicações por via intratecal (IT).^{8,10} Ademais, em função do rápido tempo de duplicação do tumor, os ciclos de quimioterapia geralmente possuem curta duração (aproximadamente cinco dias) e, entre eles, há um intervalo curto de tempo para se evitar a recuperação da população destas células malignas.⁵³

A síndrome da lise tumoral é uma complicação metabólica grave relacionada aos tumores de rápido crescimento, resultante da destruição celular acelerada pela terapia, levando à liberação de conteúdo intracelular. Pode ocorrer hiperuricemia, hipercalemia, hiperfosfatemia, hipocalcemia, acidose metabólica e insuficiência renal. Nesse sentido, muitos protocolos adotam profilaxias baseadas na hidratação do paciente (p. ex. solução salina) e alopurinol ou rasburicase para diminuir os níveis de ácido úrico.⁵⁵

Além desta profilaxia, é comum a indicação de outras pelos protocolos de tratamento. Por exemplo, para a prevenção de náuseas, vômitos e reações anafiláticas em protocolos quimioterápicos com alto potencial emetogênico (> 90%), indica-se quatro dias de tratamento com uma combinação de aprepitanto, ondansetrona e dexametasona, variando nas vias de administração e esquema terapêutico. Para essa prevenção em um protocolo com baixo potencial emetogênico (10-30%), um exemplo é o uso de metoclopramida e difenidramina.⁶⁷

Em relação aos quimioterápicos, estes são representados através de diferentes grupos farmacológicos. Os agentes alquilantes (p. ex. ciclofosfamida, ifosfamida) lesionam e impedem a separação da dupla fita do ácido desoxirribonucleico (DNA) (do inglês, *deoxyribonucleic acid*), resultando na apoptose celular de tecidos de alta replicação. Os antimetabólitos possuem atividade contra a fase S do ciclo celular, inibindo a biossíntese de componentes essenciais para o DNA, e se subdividem em três classes: análogo do ácido fólico (p. ex. metotrexato), antagonistas das pirimidinas (p. ex. fluorouracil, citarabina) e análogos das purinas (p. ex. mercaptopurina, fludarabina). Aqueles derivados de produtos naturais se subdividem em: alcaloides da vinca (p. ex. vincristina, vimblastina), que atuam despolimerizando os microtúbulos e/ou desestabilizando o fuso mitótico (interferem no processo da mitose); derivados da podofilotoxina (p. ex. etoposídeo, teniposídeo), que formam um complexo com a topoisomerase II e o DNA impedindo que as quebras de DNA sejam reparadas; e os antibióticos citotóxicos (antraciclinas) (p. ex. doxorrubicina, mitoxantrona), que intercalam com o DNA (afeta a transcrição e replicação) e formam os complexos citados anteriormente.⁶⁸⁻⁷⁰

Considerando esses mecanismos de ação, cujo objetivo primordial é “atacar” o DNA, sabe-se que a toxicidade relacionada ao esquema terapêutico envolvendo os agentes antineoplásicos consistirá, principalmente, em efeitos hematológicos (frequentemente observados em diferentes graus de mielossupressão – anemia,

leucopenia e trombocitopenia), infecções (fúngicas, bacterianas e virais) e mucosite. Esses eventos são comumente reportados em estudos clínicos.^{11,21}

A adaptação de protocolos quimioterápicos pediátricos em esquemas curtos e intensivos tem demonstrado efetividade em pacientes adultos com LB, alcançando taxas de sobrevida a longo prazo de até 90%. Os tratamentos baseados nesses protocolos mais frequentemente utilizados em adultos com LB são o CODOX-M/IVAC, o alemão BFM (*Berlin-Frankfurt-Münster* – vincristina, ifosfamida, metotrexato, citarabina, etoposídeo, ciclofosfamida, doxorubicina e betametasona) e o francês LMB (*Lymphome Malins B* – ciclofosfamida, citarabina, metotrexato, doxorubicina, etoposídeo, vincristina, prednisolona e hidrocortisona). Os menos intensivos, p. ex. CHOP (ciclofosfamida, doxorubicina, vincristina e prednisona), são mais utilizados em idosos, pois esses geralmente não toleram tratamentos intensivos.^{53,71,72}

Os regimes terapêuticos semelhantes ao CHOP podem reduzir a incidência de complicações hematológicas e infecciosas em pacientes HIV-positivos. No entanto, pacientes com LB respondem pobremente a esta terapia, levando às altas taxas de recidiva. Uma escolha alternativa se dá com o protocolo EPOCH (etoposídeo, prednisona, vincristina, ciclofosfamida e doxorubicina) + rituximabe.^{58,66} A adaptação destes regimes de acordo com a população-alvo tem se tornado cada vez mais comum. Dunleavy et al. (2013) aplicaram o protocolo dose ajustada EPOCH + rituximabe a um grupo de pacientes HIV-negativos, enquanto o protocolo EPOCH em curso de curta duração e doses mais baixas, somado à dose dupla de rituximabe, foi fornecido para os pacientes HIV-positivos. As taxas de sobrevida global (OS) (do inglês, *overall survival*) foram de 100% (mediana do seguimento: 86 meses) para os HIV-negativos e de 90% (mediana do seguimento: 73 meses) para os HIV-positivos.⁷³

A associação do rituximabe aos protocolos quimioterápicos (constituindo a imunoquimioterapia) do LB gerou uma era denominada de pós-rituximabe, geralmente delimitada a partir de 2002. Percebe-se, após esta incorporação, um aprimoramento significativo nos desfechos clínicos da doença.^{74,75} O rituximabe é um anticorpo monoclonal direcionado ao antígeno CD20 presente na superfície dos linfócitos B e de muitas células de LNHS. Assim, é uma terapia alvo que, após a ligação com o antígeno CD20, medeia a lise da célula B, modificando a resposta biológica.⁷⁶

Uma das principais instituições internacionais na área do câncer é a *National Comprehensive Cancer Network* (NCCN), a qual compreende uma aliança entre diversos centros de oncologia dos EUA. No seu *guideline* referente ao tratamento do

LB, informa que o protocolo CHOP não é uma terapia adequada para estes pacientes. Assim, indicam-se os seguintes tratamentos de primeira linha para os pacientes de baixo risco: 3 ciclos de CODOX-M (ciclofosfamida, doxorubicina, vincristina com metotrexato via IT e citarabina seguida por alta dose de metotrexato sistêmico) ± rituximabe (esquema original ou em doses modificadas); mín. de 3 ciclos (com um ciclo adicional além da resposta completa) de dose ajustada EPOCH + rituximabe, contendo metotrexato via IT neste regime; e Hyper-CVAD (ciclofosfamida, vincristina, doxorubicina e dexametasona) alternando com alta dose de metotrexato e citarabina + rituximabe (também inclui terapia via IT). Para os pacientes de alto risco, indica-se o protocolo original ou com modificações nas doses de CODOX-M/IVAC ± rituximabe, além dos mencionados anteriormente (dose ajustada EPOCH e Hyper-CVAD).¹⁹

Embora não existam terapias de segunda linha definitivas para o LB, há dados limitados que sugerem: dose ajustada EPOCH + rituximabe (mín.: 3 ciclos, com um ciclo adicional além da resposta completa) e aplicação de metotrexato via IT; RICE (rituximabe, ifosfamida, carboplatina e etoposídeo) e metotrexato via IT se não tiver recebido anteriormente; RIVAC (rituximabe, ifosfamida, citarabina e etoposídeo) e metotrexato via IT se não tiver recebido anteriormente; RGDP (rituximabe, gencitabina, dexametasona e cisplatina); e alta dose de citarabina + rituximabe.¹⁹

Outra importante instituição internacional relacionada ao serviço de saúde é a *National Institute for Health and Care Excellence* (NICE), do Reino Unido. Seu *guideline* para o tratamento do LB indica que pacientes com a doença de baixo risco devem ser submetidos ao protocolo dose ajustada EPOCH + rituximabe, suplementado com metotrexato via IV e/ou IT. Para os pacientes aptos a tolerar uma quimioterapia intensiva, recomenda-se quatro possíveis protocolos, todos associados ao rituximabe: BFM, CODOX-M/IVAC, Hyper-CVAD e LMB. Por fim, para aqueles que não se demonstrarem aptos à quimioterapia intensiva, recomenda-se protocolos menos intensivos (p. ex. CHOP, dose ajustada EPOCH), associados com rituximabe e administrados com ou sem a suplementação de metotrexato via IV e/ou IT.²⁰

A *Belgian Hematology Society* também publicou seu *guideline* referente ao tratamento do LB. De forma geral, indica-se um regime quimioterápico de baixa intensidade para os idosos (> 75 anos, ou para aqueles < 75 anos e com comorbidades), tais como o protocolo dose ajustada EPOCH + rituximabe. O documento ressalta que os regimes intensivos e de curta duração previnem a disseminação da doença para o SNC, mas são associados a toxicidades

hematológicas e não hematológicas. Por isto, a indicação de tais regimes se dá para pacientes jovens e recém-diagnosticados com LB, ou para aqueles com até 75 anos e em bom estado de saúde, ajustando-se as doses de citarabina e metotrexato. Para os pacientes HIV-positivos e sem comorbidades importantes, protocolos intensivos e de curta duração devem ser a primeira escolha de tratamento. Caso o paciente com esta infecção não apresente tais condições e não tenha o SNC envolvido pela doença, pode-se utilizar o protocolo de ciclo de curta duração EPOCH-R.⁷⁷

Apesar do LB ser altamente agressivo, ele é potencialmente curável, sendo que a quimioterapia intensiva leva a taxas de sobrevida a longo prazo em 70-90% dos casos, com melhores resultados nas crianças do que em adultos.⁹ No entanto, as taxas de sobrevida dos pacientes diferem de acordo com o aspecto econômico do país em que o tratamento é realizado. Taxas altas (inclusive > 90%) ocorrem em crianças e adolescentes com LBs em países de alta renda, os quais possuem suporte para uma quimioterapia intensiva.^{78,79} Pacientes adultos com LB podem alcançar taxas de sobrevida entre 70-90% quando submetidos aos regimes quimioterápicos intensivos de curta duração (p. ex. CODOX-M/IVAC). Além disso, é demonstrado que a incorporação do rituximabe ao tratamento pode melhorar os desfechos.^{8,16,80} No entanto, esta situação não é viável ou segura nos países de baixa renda (p. ex. Malawi, Camarão) devido aos recursos terapêuticos limitados. Assim, estes países necessitam simplificar seus protocolos quimioterápicos, o que gera menores taxas de sobrevida (cerca de 60%).⁸¹⁻⁸³

Além do aspecto financeiro, as condições de vida e históricos individuais (p. ex. educação, qualidade de vida, diferença no acesso aos serviços de saúde) devem ser considerados como fatores interferentes para a viabilidade de um tratamento. Choi et al. (2014) investigaram a influência de fatores socioeconômicos na sobrevida de pacientes com câncer gástrico avançado e constataram que um maior nível educacional (> 6 anos de escolaridade; $p = 0,01$) estava associado a um aumento significativo na sobrevida mediana destes indivíduos.⁸⁴ Outro estudo, com pacientes com câncer colorretal, apontou que as disparidades socioeconômicas, tais como pacientes sem seguro de saúde, renda abaixo da linha da pobreza e desempregados foram correlacionadas a um pior prognóstico.⁸⁵

A título de exemplificação, a TABELA 1.5 apresenta a descrição de dois protocolos quimioterápicos para o tratamento do LB: o protocolo CODOX-M/IVAC e o protocolo Hyper-CVAD, ambos associados ao rituximabe.

TABELA 1.5 – PROTOCOLOS QUIMIOTERÁPICOS CODOX-M/IVAC E HYPER-CVAD, AMBOS ASSOCIADOS AO RITUXIMABE

(continua)

Protocolo	Medicamentos	Esquema terapêutico	Observações
Regime A (CODOX-M)	-Rituximabe	-375 mg/m ² IV em 3h no D1	
	-Ciclofosfamida -Doxorrubicina -Vincristina -MTX	-800 mg/m ² IV no D1 e 200 mg/m ² IV do D2-D5 -50 mg/m ² IV no D1 -2 mg IV bôlus no D1 e D8 -3.000 mg/m ² IV em 24h no D8	-Iniciar folinato de cálcio (192 mg/m ² IV) 36h após o início do MTX, e 12 mg/m ² IV a cada 6h até o MTX atingir nível sérico < 50 nM
CODOX-M/ IVAC + rituximabe (alterar regimes A e B por 2 vezes; total: 4 ciclos)	-Rituximabe	-375 mg/m ² IV em 3h no D1	
	-Ifosfamida	-1.500 mg/m ² IV do D1-D5	
	-Etoposídeo	-60 mg/m ² IV do D1-D5	
	-Citarabina	-2.000 mg/m ² IV a cada 12h no D1 e D2 (total de 4 doses)	
	-MTX	-12 mg IT no D5	
Profilaxia do SNC	-Citarabina	-70mg IT no D1 e D3	
	-MTX	-12 mg IT no D15	
Tratamento com LB em SNC (durante os primeiros 2 ciclos)	-Citarabina (regime A)	-IT no D5	
	-MTX (regime A)	-IT no D17	
	-Citarabina (regime B)	-IT no D7 e D9	
Profilaxia de conjuntivite por citarabina	-Prednisolona 1% (sol. oft.)	-2 gotas em cada olho 4 vezes ao dia e continuada por 48h até o término da infusão	
	-Rituximabe	-375 mg/m ² IV no D1	
Hyper-CVAD + rituximabe Ciclos 1, 3, 5, 7 (ímpares)	-Ciclofosfamida	-300 mg/m ² IV por 3h de 12/12h do D2-D4	-1h antes da ciclofosfamida deve ser iniciado mesna 600 mg/m ² IV por 24h do D2-D4 e completada 12h após a última dose de ciclofosfamida
	-Doxorrubicina	-12,7 mg/m ² IV em 24h contínuo do D5-D7	-Iniciar doxorrubicina 12h após a última dose de ciclofosfamida
	-Vincristina	-1,4 mg/m ² (máximo: 2 mg) IV	-Administrar vincristina 12h após a última dose de ciclofosfamida e repetir no D12 do ciclo
	-Dexametasona	-40 mg IV ou VO do D2-D5 e do D12-D15	

TABELA 1.5 – PROTOCOLOS QUIMIOTERÁPICOS CODOX-M/IVAC E HYPER-CVAD, AMBOS ASSOCIADOS AO RITUXIMABE (conclusão)

Protocolo	Medicamentos	Esquema terapêutico	Observações
Terapia de suporte (profilaxia)	-Filgrastim -Valaciclovir -Fluconazol -Levofloxacino -Rituximabe -MTX	-5 mcg/Kg SC -500 mg VO -100 mg VO -500 mg VO -375 mg/m ² IV no D1 -200 mg/m ² IV no D2 por 2h, seguido de 800 mg/m ² IV por 22h	-Para todos os medicamentos do esquema profilático: administrar diariamente por 10 dias, iniciando 24h a 36h após o fim da infusão de doxorubicina -Antes do início do MTX, a urina deve ser alcalinizada para um pH > 6,8, sendo mantida neste nível até o MTX ser completamente depurado -Terapia de resgate: folinato de cálcio 50 mg VO administrado como resgate do MTX 12h após a infusão deste, seguido de 15 mg VO a cada 6h por 8 doses -Nível sérico de MTX deve ser checado 24 e 48h após o fim da infusão, e doses do folinato de cálcio devem ser aumentadas para 100 mg IV a cada 3h se o nível sérico do MTX > 1 µmol/L ou 0,1 µmol/L em 24 e 48h, respectivamente
Ciclos 2, 4, 6, 8 (pares)			
Profilaxia de conjuntivite por citarabina	-Citarabina -Prednisolona 1% (sol. oft.)	-3.000 mg/m ² IV por 2h a cada 12h no D3 e D4 -2 gotas em cada olho 4 vezes ao dia. Deve ser iniciada no dia da infusão da citarabina e continuada por 7 dias	
Terapia de suporte (profilaxia)	-Filgrastim -Valaciclovir -Fluconazol -Levofloxacino	-5 mcg/Kg SC -500 mg VO -100 mg VO -500 mg VO	-Para todos os medicamentos do esquema profilático: administrar diariamente por 10 dias, iniciando 24h a 36h após o fim da infusão de doxorubicina.

**Hyper-
CVAD +
rituximabe**

FONTE: Adaptado de NETO et al. (2013).⁶⁷

LEGENDA: D, dia; IT, via intratecal; IV, via intravenosa; LB, linfoma de Burkitt; MTX, metotrexato; SC, via subcutânea; SNC, sistema nervoso central; sol. oft., solução oftálmica; VO, via oral.

1.2.2.4.2 Outras modalidades de tratamento: radioterapia e cirurgia

O tratamento radioterápico não desempenha papel no tratamento do LB e o seu uso, mesmo nos estágios limitados da doença, não agrega benefícios adicionais.⁵⁵ Na literatura é possível encontrar informações de que, apesar da irradiação profilática no SNC ser efetiva na LLA e LB, ela é associada com alta toxicidade, causando neoplasias malignas secundárias e sequelas neurofisiológicas (p. ex. mielite transversal, neuropatia periférica severa, deterioração neurológica global).^{86,87}

Há anos, o tratamento cirúrgico era frequentemente realizado nos pacientes com LB para fins diagnósticos e terapêuticos. No entanto, a terapia atual para este linfoma não incorpora a cirurgia de forma rotineira devido à existência e à alta eficácia do tratamento quimioterápico. Além disso, é constatado um aumento na taxa de complicações locais relacionadas com uma cirurgia precoce.²¹ Porém, há exceções. Quando o LB proporciona complicações que exijam uma intervenção cirúrgica imediata (p. ex. obstrução intestinal), o tratamento cirúrgico passa a ser uma opção eficaz de escolha.⁶⁶

1.2.2.5 Cofatores microbiológicos no linfoma de Burkitt

Alguns achados são bem conhecidos ou sugeridos como fatores no processo da patogênese do LB. Um deles engloba os achados epidemiológicos, em que a sobreposição geográfica com a malária é apontada como um fator, pois a incidência do LB se relaciona com a taxa de transmissão desta protozoose. Outro achado é a infecção precoce pelo EBV. Ambos estão onipresentes no cinturão de linfomas na região africana e são responsáveis por ocasionarem a hiperplasia das células B. Em todos os pacientes com LBe, o genoma do EBV está presente em mais de 95% das células neoplásicas; por outro lado, na variante LBs, cerca de 40% dos casos são positivos para o EBV. Assim, sugere-se que tanto o EBV como o *Plasmodium falciparum* (protozoário da malária) são fatores responsáveis para a ocorrência do LBe, corroborando o conceito de patogênese da doença polimicrobiana. Porém, não é descartada a possibilidade de outros agentes (p. ex. arbovírus) estarem envolvidos.^{9,52,88}

Dentre as possíveis arboviroses, destaca-se a febre *chikungunya*, transmitida pelo mosquito *Aedes Aegypti*. O estudo de van den Bosch e Lloyd (2000) demonstrou a associação desta arbovirose como fator de risco para a ocorrência do LBe em crianças do Malawi, na região africana. Constatou-se que os pacientes com LBe foram significativamente mais propensos de serem soropositivos para os anticorpos do vírus *chikungunya* do que os pacientes classificados como controles hospitalares (OR, 2,36; IC 95%, 1,28-4,56; $p = 0,002$) ou locais (OR, 2,28; IC 95%, 1,14-5,07; $p = 0,009$).⁸⁹

Há mais de cinco décadas foi descrita uma possível associação do LBe com fatores climáticos, inferindo que algum vetor poderia ser o responsável pela transmissão da doença e algum vírus o agente responsável.⁹⁰ Hoje se sabe que os genes latentes do EBV são necessários para a persistência do genoma viral nas células B (e possivelmente em outros tipos celulares) ao longo da vida do indivíduo.⁸⁸ Sugere-se que uma das funções do EBV no LBe é bloquear a apoptose em células B com translocação *MYC* por meio de proteínas específicas relacionadas ao vírus, como a EBNA1 (única proteína latente do EBV consistentemente expressada no LBe). Soma-se a isto a participação do *P. falciparum* em uma possível reativação do EBV a partir das células B latentes infectadas, levando à liberação do vírus e infecção de células B *naïve*. Consequentemente, as células ficam disponíveis para a translocação *MYC* e bloqueio da apoptose.^{11,91}

Outra grande descoberta foi a demonstração de que o *P. falciparum* induz a mutação no DNA e a quebra de suas fitas duplas por induzir a ativação da enzima citidina desaminase. Em funções normais, esta enzima realiza a hipermutação somática e recombinação dos genes de imunoglobulinas que ocorrem nas células B no centro germinativo do linfonodo. Porém, ocasionalmente ela muda seus alvos, podendo se direcionar aos oncogenes. Geralmente, tais mutações são reparadas, mas se observou em modelos animais que quando a citidina desaminase está desregulada a mesma se torna um fator de risco para o desenvolvimento de linfomas, incluindo a translocação *MYC* do LBe.⁹²

Outros achados sugerem que este parasita absorve seletivamente a vitamina A do hospedeiro, levando a uma desestabilização das membranas celulares e, assim, ele consegue invadir as células sanguíneas vermelhas. Desta forma, episódios repetidos de malária expõem os tecidos dos indivíduos afetados a “explosões” de doses potencialmente tóxicas de vitamina A, principalmente em tecidos adiposos (p. ex. cérebro e tecido linfático). Isto pode ativar uma infecção latente pelo EBV, levando

à ativação de genes responsivos aos retinóides e, conseqüentemente, ao aumento da replicação viral, indução da expansão das células B do centro germinativo, expressão da citidina desaminase induzida por ativação e translocação *c-MYC*.¹⁷

Por fim, há a correlação do HIV com o desenvolvimento do LB, a qual ocorre em indivíduos infectados pelo HIV que ainda apresentam alta carga celular T CD4+. Por isto, sugere-se que a imunossupressão não é em si a causa desta malignidade. Na infecção pelo *P. falciparum* e pelo HIV ocorre uma estimulação antigênica crônica. Sugere-se que este vírus induza uma ativação desregulada da citidina desaminase e ativação permanente das células B.¹¹ Também, pelo fato do HIV deprimir o sistema imunológico, pode ocorrer um aumento da prevalência da malária nestes indivíduos nas regiões propícias, predispondo ao LB. Ademais, os quadros de imunodeficiências por HIV ou malária podem reativar e expandir as células B infectadas pelo EBV, aumentando a carga deste vírus nos indivíduos infectados pelo HIV.^{17,88}

1.2.2.6 Medidas de desfechos clínicos na oncologia

Em oncologia, medidas de desfechos clínicos que fornecem informações sobre a ocorrência de eventos como morte e progressão da doença e o momento em que esses eventos ocorrem são importantes para avaliar a eficácia de um tratamento. A seguir, apresentam-se algumas destas medidas, com suas respectivas definições:^{93,94}

- Sobrevida global (OS) (do inglês, *overall survival*): sua taxa reflete a porcentagem de pessoas em um estudo (ou grupo de tratamento) que permaneceram vivas dentro de um certo período de tempo, contado após a data de diagnóstico ou do início do tratamento. A OS é o desfecho mais confiável e preferido em oncologia, pois mede diretamente o benefício clínico de um tratamento, além de ser precisa na mensuração (documentada pela data da morte), o que evita o viés de análise;
- Sobrevida livre de progressão (PFS) (do inglês, *progression-free survival*): reflete o período de tempo durante e após o tratamento de um câncer, no qual o paciente vive com esta doença, mas não apresenta piora. Tendenciosidades podem ocorrer na sua avaliação,

pois dependerá de como a progressão da doença foi avaliada (p. ex. tempo de visita e avaliação de imagens);

- Sobrevida livre de eventos (EFS) (do inglês, *event-free survival*): compreende o período de tempo após o término de um tratamento primário em que o paciente permanece livre de determinados eventos (p. ex. recidiva da doença, aparecimento de certos sintomas), os quais o tratamento tinha a pretensão de impedir;
- Sobrevida livre de doença (DFS) (do inglês, *disease-free survival*): é o período após o término de um tratamento primário em que o paciente sobrevive sem quaisquer sinais ou sintomas desta doença. Também é conhecida como sobrevida livre de recidiva (do inglês, *relapse-free survival*). Este é um desfecho adequado para avaliar os tratamentos com intenção curativa, pois um longo tempo livre de doença pode significar a cura;
- Remissão: subdivide-se em remissão completa, quando todos os sinais e sintomas do câncer desapareceram, mesmo que a doença ainda esteja presente no organismo; e em remissão parcial, quando há o desaparecimento de alguns sinais e sintomas do câncer em questão;
- Recidiva: identifica o retorno do câncer, ou o retorno de seus sinais e sintomas, após certo período de melhora.

1.2.3 Sistemas de classificações das malignidades hematológicas

O diagnóstico das neoplasias hematológicas deve ser baseado em aspectos clínicos, morfológicos, imunofenotípicos e/ou genéticos, não havendo um “padrão-ouro”, mas sim, que deve ocorrer uma combinação destes aspectos.⁹ Diversos sistemas de classificações das malignidades hematológicas foram propostos nas últimas décadas devido às novas descobertas na área.¹² A TABELA 1.6 apresenta alguns desses sistemas de classificações, com suas respectivas características.

TABELA 1.6 – EXEMPLOS DE SISTEMAS DE CLASSIFICAÇÕES DAS MALIGNIDADES HEMATOLÓGICAS

Nome	Ano	Características
<i>Rappaport</i>	1956 ^a	-Baseado em padrões de crescimento, tamanho e forma das células dos linfomas; -Correlaciona a morfologia com os achados clínicos; -Desenvolvido antes da classificação dos linfócitos em B ou T; -Foi um marco importante (sistema mais utilizado nos EUA).
<i>Lukes and Collins</i>	1974	-Incorporou a morfologia em subtipos imunológicos; -Dividiu os LNHS: células B, T, histiocíticas e não classificáveis.
<i>FAB</i>	1976-1989	-Baseado na morfologia das células da medula óssea e do sangue periférico (reações citoquímicas podem ser acrescentadas); -Inclui três tipos para classificação: de LLAs (subtipos L1-L3), de LMAs (subtipos M0-M7) e síndromes mielodisplásicas; -A apresentação leucemia de Burkitt era conhecida como “L3-LLA” ou “LLA de células B maduras”.
<i>Kiel</i>	1980-1990	-Baseado na morfologia celular e na relação com as células linfóides normais; -Mais popular na Europa.
<i>Working Formulation</i>	1982	-Dividiu os linfomas: baixo, médio e alto grau; difuso ou nodular; células de tamanho pequeno, grande ou misto; -Não considerou somente o fenótipo, mas também a taxa de progressão do linfoma.
<i>REAL</i>	1994 ^b	-Integrou características clínicas, morfológicas, imuno-histoquímicas, genéticas e moleculares; -Distinguiu as malignidades linfóides em três categorias principais: linfoma de células B, T e Hodgkin; -Excluiu: neoplasias histiocíticas; classificação de tumores por grau (mesma entidade pode apresentar ambos os tipos); -Proposta pelo <i>International Lymphoma Study Group</i> , consistindo em um marco importante.
<i>WHOc</i>	2001, 2008, 2016	-Baseado nos princípios da classificação <i>REAL</i> ; -Dividiu as neoplasias mediante sua linhagem de origem: mieloide, linfóide, histiocítica/dendrítica e mastócito; -As doenças foram definidas pela patologia, morfologia, imunofenótipo, características genéticas, moleculares e clínicas; - Classificação atualmente recomendada ; -Proposta pela WHO e apresenta três versões, sendo a de 2016 uma atualização da versão de 2008.

FONTE: Adaptado de BENNETT et al. (1976);⁹⁵ JAFFE et al. (2001);¹³ PRESS, LICHTMAN (2016);²⁵ SWERDLOW et al. (2008,¹⁴ 2016,¹⁵ 2017⁹); SANGLE (2019)¹².

NOTAS: ^aRevisado em 1966. ^bRevisado em 1995.

LEGENDA: FAB, *French-American-British* classification; LLA, leucemia linfocítica aguda; LMA, leucemia mieloide aguda; REAL, *Revised European American Lymphoma*; WHO, Organização Mundial da Saúde (do inglês, *World Health Organization*); WHOc, Classificação da Organização Mundial da Saúde dos Tumores e Tecidos Hematopoiéticos e Linfóides (do inglês, *World Health Organization Classification of Tumors of Haematopoietic and Lymphoid Tissues*).

A WHOc mudou significativamente ao longo dos anos. Especificamente para o LB, importantes modificações ocorreram nas suas versões, principalmente na de 2008, levando a uma maior padronização desta neoplasia. Na WHOc 2001, havia uma variante morfológica atípica inserida dentro da categoria do LB, denominada “linfoma *Burkitt-like*” (do inglês, *Burkitt-like lymphoma*), podendo ser traduzido para o português como “linfoma tipo Burkitt”. Esta apresentava maior pleomorfismo no tamanho e forma nuclear em relação ao LB clássico, nucléolos mais proeminentes e menos numerosos,

e o termo deveria ser utilizado para os casos com comprovada ou forte evidência da translocação *MYC*.¹³ No entanto, na WHOc 2008 esta variante foi separada do LB e realocada em uma nova entidade, denominada “linfoma de células B, inclassificável, com características intermediárias entre o linfoma difuso de grandes células B e linfoma de Burkitt” (LDGCB/LB).¹⁴ Este se apresenta como um linfoma com fenótipo de centro germinativo semelhante ao LB, mas com características citológicas atípicas para ser classificado como tal. Pode ter translocações *MYC* e *BCL2* (linfoma “*double-hit*”) e um curso clínico mais agressivo.⁹⁶

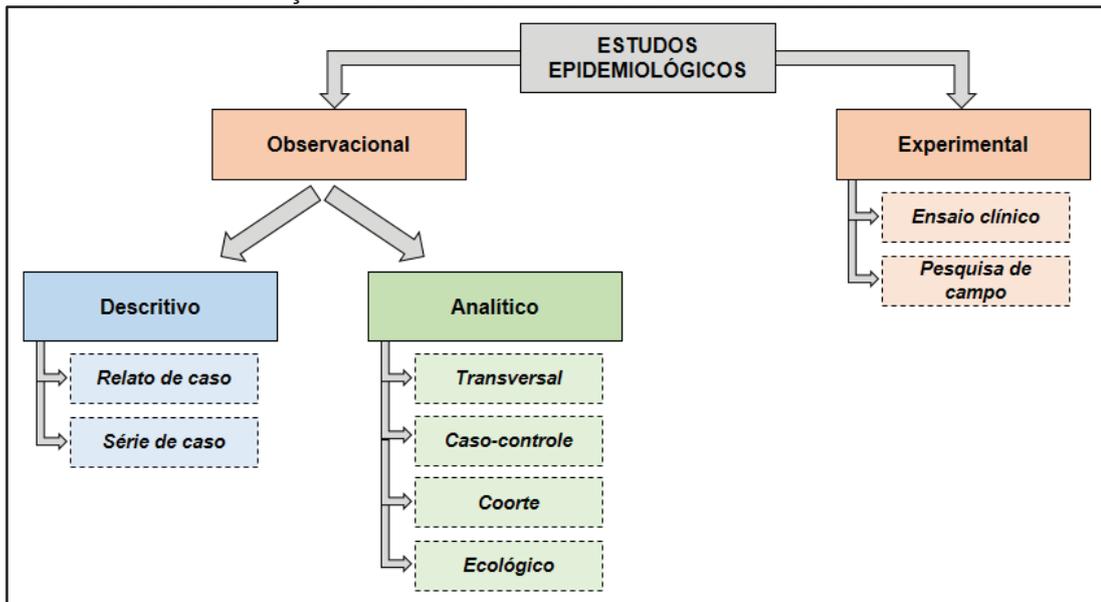
Na WHOc 2016, o LDGCB/LB foi reclassificado para a entidade “linfoma de células B de alto grau”, podendo ter rearranjos *MYC* e *BCL2* e/ou *BCL6* (linfomas “*double-hit*” ou “*triple-hit*”), os quais geralmente têm curso clínico mais agressivo e de pior prognóstico em relação ao LB.^{9,15,80} Também ocorreu a criação da entidade provisória “linfoma tipo Burkitt com aberração 11q” (do inglês, *Burkitt-like lymphoma with 11q aberration*), que se assemelha morfológica e fenotipicamente ao LB, como também ao seu perfil de expressão gênica, mas difere pela falta do rearranjo *MYC*, e possui alterações no cromossomo 11q.^{9,15} Ainda não está claro se o LB sem a translocação *MYC* representa uma entidade única, ou se esta translocação pode se encontrar alterada por mecanismos alternativos.⁵²

1.2.4 Estudos epidemiológicos

A epidemiologia é aplicada no controle dos problemas de saúde por estudar a distribuição da doença (ou eventos relacionados à saúde) em uma determinada população, além de entender os fatores que influenciam tal distribuição. Dentre seus objetivos estão: identificar a etiologia ou a causa de uma doença e os seus fatores de risco, determinar a extensão da doença naquela comunidade, compreender a história natural e os fatores prognósticos da doença, avaliar os modelos preventivos e terapêuticos do sistema de saúde e prover o desenvolvimento de políticas públicas sobre questões ambientais, genéticas, de prevenção e de promoção da saúde.⁹⁷

Os estudos epidemiológicos primários se dividem em estudos experimentais (ou intervencionais), em que o pesquisador determina a intervenção e intercede como parte do desenho de estudo; e observacionais (de “mundo real”), nos quais o pesquisador não atua (não determina a intervenção) sobre os participantes, mas observa as relações entre os fatores e desfechos^{98,99} (FIGURA 1.7).

FIGURA 1.7 – APRESENTAÇÃO GERAL DOS ESTUDOS EPIDEMIOLÓGICOS



FONTE: A autora (2019).

Os estudos observacionais descritivos são caracterizados por descrever um ou mais casos e apresentar um padrão para certa doença nas populações, além de funcionarem como geradores de hipóteses para possíveis relações entre a exposição e a doença. Já os analíticos envolvem coleta e análise de dados mais completa, têm maior controle para os fatores de confusão e estabelecem melhores relações de causa e efeito, podendo identificar medidas preventivas. Por outro lado, os estudos intervencionais tentam isolar apenas o efeito da exposição, de modo que o pesquisador aplica um tratamento ou modifica a exposição mediante condições controladas. Assim, avaliam-se os efeitos de tais procedimentos sobre determinado desfecho (que pode ser uma doença ou qualquer característica do grupo estudado).^{23,100}

Além disso, os estudos podem ser classificados mediante o papel que o tempo apresenta na coleta dos dados. Estudos retrospectivos ocorrem quando os dados são coletados do passado (p. ex. registros em prontuários ou em bases de dados, solicitação ao paciente para se lembrar das exposições passadas), não demonstrando tão facilmente a temporalidade e se tornando mais susceptíveis aos vieses (principalmente ao de memória). Já nos prospectivos, os participantes são acompanhados ao longo do tempo e os dados vão sendo coletados ao longo da exposição, o que representa menor risco de viés e uma correlação temporal mais forte, podendo apontar com maior certeza que a exposição precedeu a doença ou condição de saúde.⁹⁹ O QUADRO 1.1 apresenta, no geral, os tipos de estudos epidemiológicos.

QUADRO 1.1 – PRINCIPAIS CARACTERÍSTICAS, VANTAGENS E DESVANTAGENS DOS ESTUDOS EPIDEMIOLÓGICOS

(continua)

Estudo epidemiológico	Características	Vantagens	Desvantagens
Observacionais Relato (ou estudo) de caso e Série de casos	<ul style="list-style-type: none"> -Avalia detalhadamente um caso individual (relato de caso) ou um grupo pequeno de indivíduos (série de casos) através da observação direta do(s) paciente(s); -Relata sinais, sintomas, procedimentos, tratamentos, evoluções e desfechos relacionados àquele(s) indivíduo(s). -Os indivíduos não são acompanhados por um intervalo de tempo definido, mas sim selecionados aleatoriamente em um determinado ponto no tempo (como uma "fotografia"); -Determina a prevalência de uma doença ou condição relacionada à saúde de uma população específica (p. ex. idosos); -Não é possível saber se a exposição antecede ou é conseqüência da doença ou condição relacionada à saúde. 	<ul style="list-style-type: none"> -Seu foco está na descrição das características pouco frequentes para aquela condição avaliada; -Pode identificar uma nova doença ou condição até então desconhecida; -Curto tempo de acompanhamento. -Identifica pessoas e características passíveis de intervenção; -Para variáveis que permanecem inalteradas no tempo (p. ex. raça, sexo), pode fornecer evidências de uma associação estatística; -Rápido, fácil e de custo financeiro baixo; -Formula hipóteses. 	<ul style="list-style-type: none"> - Um único indivíduo (relato de caso) ou grupo pequeno de indivíduos (série de casos), elevando o risco de viés (somado ao viés do pesquisador); - Não realiza cálculo de taxas ou medidas de associações. -Determina simultaneamente a exposição e a condição de saúde do indivíduo (efeito); -Fraco para determinar associações do tipo causa-efeito; -Associação temporal não pode ser estabelecida; -Dificuldade de identificação de doenças de curta duração.
Transversal (ou seccional)	<ul style="list-style-type: none"> -Investiga a etiologia de doenças ou de condições relacionadas à saúde, como também avalia ações e serviços de saúde; -Dois grupos de indivíduos são investigados: indivíduos com a doença ou condição (casos) e, para comparação, os indivíduos sem a doença ou o desfecho estudado (controles); -Partem do efeito (doença, condição ou desfecho) para a investigação da causa (exposição); -Determina o OR (razão de chances, do inglês, <i>odds ratio</i>) da exposição entre casos e controles. OR = 1, não há associação entre a exposição ao fator de risco e a doença (ou condição). 	<ul style="list-style-type: none"> -Tempo curto para o desenvolvimento do estudo (seleção dos participantes: após o surgimento da doença); -Custo financeiro baixo; -Possui habilidade para estudar desfechos relativamente raros; -Ausência de riscos para os participantes; -Investigação simultânea de diferentes hipóteses etiológicas. 	<ul style="list-style-type: none"> -Viés de seleção: casos e controles podem diferir sistematicamente, devido a um erro na seleção dos participantes. O grupo controle deve ser escolhido de forma mais idêntica possível ao grupo caso (exceto pela presença da doença ou condição); -Viés de memória: casos e controles podem diferir sistematicamente na sua capacidade de lembrar a história da exposição; -Estuda apenas um desfecho por vez; -Não é prático para o estudo de exposições raras.
Caso-controle			

QUADRO 1.1 – PRINCIPAIS CARACTERÍSTICAS, VANTAGENS E DESVANTAGENS DOS ESTUDOS EPIDEMIOLÓGICOS

(continuação)

Estudo epidemiológico	Características	Vantagens	Desvantagens
Observacionais			
Coorte	<p>-Investiga a etiologia de doenças ou de condições relacionadas à saúde, como também avalia ações e serviços de saúde;</p> <p>-Investiga a história natural das doenças;</p> <p>-Grupo de indivíduos expostos e não expostos a um determinado fator de interesse são identificados e selecionados. Ambos os grupos são acompanhados por um período de tempo para se verificar a incidência da doença (ou condição) entre expostos e não expostos;</p> <p>-A mensuração da exposição antecede o desenvolvimento da doença. Ou seja, parte da causa (exposição) para investigação do efeito (doença, condição ou desfecho);</p> <p>-Pode ser retrospectiva ou prospectiva;</p> <p>-Utiliza o RR como medida de associação.</p>	<p>-Não está sujeito ao viés de memória e nem ao viés de seleção;</p> <p>-Pode estudar vários desfechos simultaneamente;</p> <p>-A associação temporal é mais claramente delimitada;</p> <p>-Possui habilidade para estudar exposições relativamente raras;</p> <p>-Pode calcular estimativas diretas do risco e incidência;</p> <p>-As coortes retrospectivas são mais rápidas e menos dispendiosas que as prospectivas.</p>	<p>-Geralmente, apresenta custo financeiro elevado (prospectiva);</p> <p>-Perda de participantes ao longo do seguimento, principalmente devido ao longo tempo de condução do estudo;</p> <p>-Não é prático para o estudo de desfechos raros;</p> <p>-As coortes retrospectivas podem ser prejudicadas por dados incompletos e pouco confiáveis;</p> <p>-Por envolver coleta de dados de seres humanos, pode haver a necessidade de aprovação pelo Comitê de Ética.</p>
Ecológico	<p>-Compara a ocorrência da doença e a exposição de interesse (correlação) entre grupos de indivíduos e não somente para um único indivíduo.</p>	<p>-Examina associações entre exposição e doença (ou condição) relacionada na coletividade.</p>	<p>-Viés ecológico: uma associação observada entre agregados (grupos de indivíduos) não significa, obrigatoriamente, que ocorra ao nível de cada indivíduo em si.</p>
Experimentais (ou intervencionais)			
Ensaio clínico	<p>-Avalia o impacto de um tratamento ou procedimento (intervenção) sobre um determinado desfecho de interesse;</p> <p>-Em relação à utilização de um grupo de comparação, podem ser controlados (há um grupo controle, o qual geralmente recebe o placebo ou um fármaco já bem aceito) ou não controlados;</p>	<p>-Grande capacidade estatística de demonstrar relação de causa e efeito;</p> <p>-Os ensaios clínicos randomizados e controlados são considerados o “padrão-ouro” de referência dos métodos de pesquisa científica experimental. Teoricamente, a única diferença entre os dois grupos ao longo do estudo é a intervenção;</p>	<p>-Custo financeiro elevado;</p> <p>-Por envolver seres humanos, há a necessidade de aprovação pelo Comitê de Ética e assinatura de TCLE pelo paciente;</p> <p>-No estudo-cego, pode ocorrer o viés do observador, em que há o risco do participante ser influenciado pela interação com o pesquisador;</p>

QUADRO 1.1 – PRINCIPAIS CARACTERÍSTICAS, VANTAGENS E DESVANTAGENS DOS ESTUDOS EPIDEMIOLÓGICOS

		(conclusão)	
Estudo epidemiológico	Características	Vantagens	Desvantagens
Experimentais (ou intervencionais)	-Em relação ao critério de seleção para a entrada dos pacientes no estudo, podem ser randomizados (critério de escolha ao acaso ou aleatória – p. ex. por sorteio, por <i>software</i>) ou não randomizados (critério de escolha por indicação do pesquisador); -Em relação ao cegamento do estudo, podem ser do tipo cego (apenas o participante desconhece onde está alocado, se no grupo experimental ou no controle), duplo-cego (nem os participantes e nem os pesquisadores conhecem em qual grupo os primeiros estão alocados) e triplo-cego (variante do duplo-cego, no qual os demais pesquisadores envolvidos – p. ex. patologistas, radiologistas, laboratoristas, estatísticos – também são cegados).	-A randomização garante que os grupos sejam formados por um processo aleatório de decisão, tornando-os mais homogêneos e livres de vieses de seleção; -O cegamento previne que os resultados sejam influenciados tanto pelo efeito placebo como pelo viés de observação do pesquisador.	-A ausência do grupo controle confere menor qualidade e confiabilidade aos resultados, pois raramente tais estudos são randomizados e nunca delimitados com cegamento; -Mesmo sendo um ECR, a generalização dos resultados pode ser limitada para a comunidade em geral, devido à seleção específica da população participante do estudo.
Ensaios clínicos			
Pesquisa de campo	-Geralmente, é conduzida fora dos laboratórios; -Coleta dados (mediante técnicas observacionais e aplicação de questionários) que possibilita responder aos problemas relacionados aos grupos, comunidades ou instituições (fatos ligados à vida real); -Muito utilizada nas áreas das ciências humanas e sociais.	-Compreende os mais diferentes aspectos de uma determinada realidade.	-Custo financeiro alto e tempo longo de execução; -Subjetivo (depende da interpretação do pesquisador, levando a vieses); -Não há controle das variáveis externas.

FONTE: Adaptado de GRIMES, SCHULZ (2002);¹⁰¹ LIMA-COSTA, BARRETO (2003);⁹⁸ GORDIS (2008);⁹⁷ DIPIETRO (2010);¹⁰⁰ FONTELLES (2012a);²³ THIESE (2014).⁹⁹

LEGENDA: ECR, ensaio clínico randomizado; OR, *odds ratio*; RR, risco relativo; TCLE, Termo de Consentimento Livre e Esclarecido.

Todos os estudos observacionais são de temporalidade retrospectiva, com exceção das coortes, que também podem ser prospectivas, enquanto os estudos intervencionais são somente prospectivos.⁹⁹ A coorte prospectiva ocorre quando o pesquisador identifica a população no início do estudo e a acompanha durante o desenvolvimento da pesquisa (denominado “tempo calendário”) até o ponto em que a doença (desfecho) se desenvolve ou não. A maior dificuldade está no tempo de espera (muitas vezes, décadas) para a ocorrência do desfecho. Na coorte retrospectiva, a exposição ao fator de risco e o desfecho já ocorreram antes da pesquisa iniciar. Assim, o pesquisador volta na história do tempo e define um grupo para ser estudado.^{23,97}

O ensaio clínico randomizado (ECR) e controlado é considerado o “padrão-ouro” entre todos os estudos primários, tendo a capacidade de evitar ou reduzir os vieses de seleção e de confusão na pesquisa.¹⁰¹ No entanto, outros desenhos de estudos intervencionais existem, como por exemplo: ensaio clínico não randomizado (ECNR) (há um grupo controle simultâneo ao da exposição, mas a alocação dos pacientes não é randomizada, o que proporciona o risco de viés de seleção), ensaio clínico de braço único (desejável quando há uma quantidade limitada de pacientes, impossibilitando uma randomização ideal para o braço controle; assim, um único grupo recebe a terapia experimental e é acompanhado ao longo do tempo para se observar a resposta); e ensaio clínico de múltiplos braços (há dois ou mais grupos de estudos – intervenção – e o grupo controle).^{99,101-104}

1.2.5 Medicina baseada em evidências (MBE)

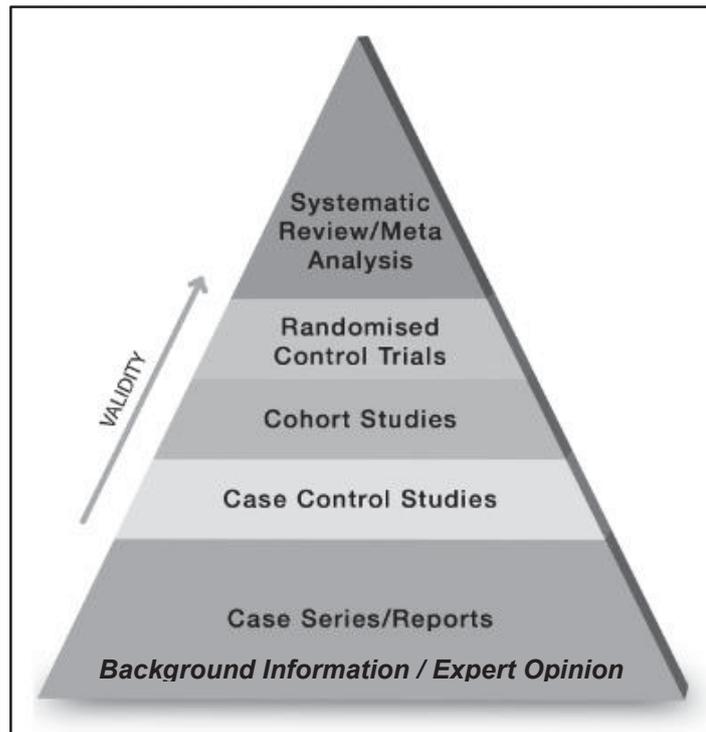
O termo “medicina baseada em evidências” (MBE) não é recente, mas está cada vez mais presente no mundo das pesquisas científicas. Em 1992, afirmava-se que para uma tomada de decisão clínica não era suficiente apenas priorizar a intuição médica, a experiência clínica ou o raciocínio patofisiológico; mas sim, deveria se dar ênfase à avaliação e à análise de evidências da pesquisa clínica. Desta forma surgia a MBE, requerendo dos médicos novas habilidades e mudanças de paradigmas, principalmente quanto às buscas eficientes da literatura científica, aplicação das regras da evidência para avaliação da literatura e utilização destas na prática clínica.¹⁰⁵ Pouco tempo depois, a MBE foi definida como o uso cuidadoso, explícito e criterioso das melhores e mais atuais evidências existentes para a tomada de decisões sobre os cuidados para o paciente. Esta prática deveria integrar a

experiência clínica individual do profissional, as preferências e valores dos pacientes, juntamente com as melhores evidências disponíveis a partir de uma pesquisa sistemática na literatura científica.¹⁰⁶

No entanto, hoje se observa a ascendência de um problema nesta literatura: a recorrência de publicações com baixa qualidade metodológica e fraco nível de evidência. Tal situação pode ser oriunda de pesquisas mal delineadas ou executadas, proporcionando vieses sistemáticos, erros e altos custos financeiros. Todo este processo compromete a tomada de decisões exigidas dos profissionais de saúde, pois a integridade das evidências é cada vez mais questionável, limitando os cuidados realmente eficazes e de valor para o paciente.¹⁰⁷

É visível que a MBE se tornou imprescindível na prática clínica, fornecendo estrutura para o diagnóstico e tratamento de diversas condições de saúde. Cinco passos principais devem ser seguidos para avaliações utilizando a MBE: ter uma questão clínica, encontrar as melhores evidências, avaliar criticamente tais evidências, aplicá-las ao paciente e avaliar o desempenho da decisão tomada.¹⁰⁸ Uma hierarquia dos tipos de estudos de acordo com o nível de evidência é proposta, tradicionalmente apresentada por uma pirâmide (FIGURA 1.8). Há uma ordem crescente no nível da qualidade dos estudos: a base da pirâmide possui estudos básicos (p. ex. relatos e séries de casos, opiniões de especialistas), seguida por estudos de caso-controle e coortes, com ECRs mais ao alto e, no topo, há as revisões sistemáticas (RSs) e meta-análises (MAs).¹⁰⁹

FIGURA 1.8 – PIRÂMIDE TRADICIONAL DAS EVIDÊNCIAS CIENTÍFICAS

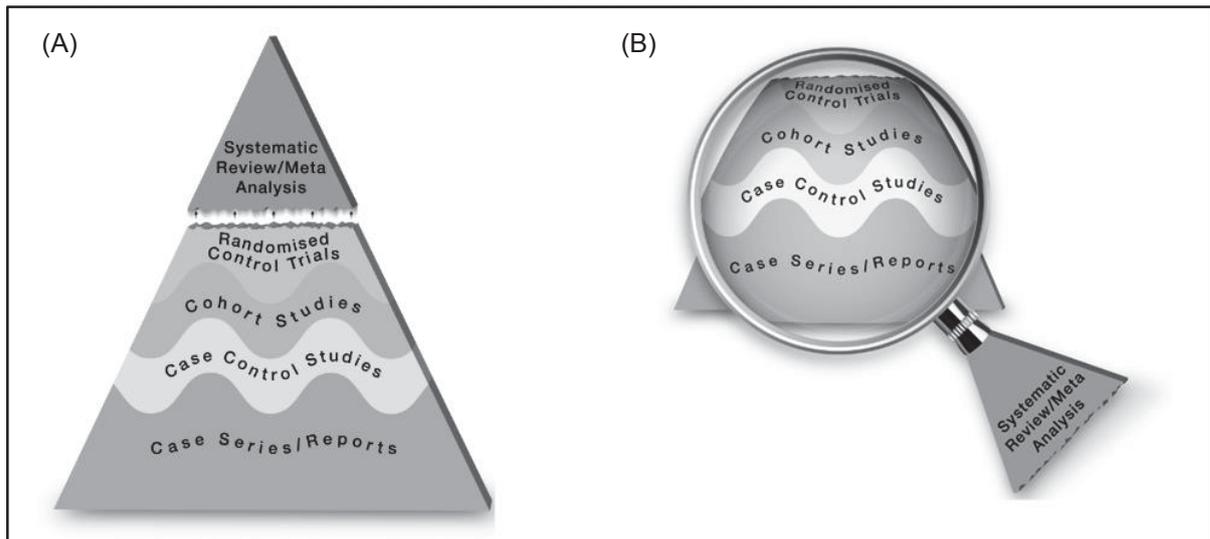


FONTE: Adaptado de MURAD et al. (2016).¹⁰⁹

NOTA: Da base da pirâmide para o topo: informação de base/opinião de especialistas, relatos e séries de casos, estudos de caso-controle, estudos de coorte, ensaios clínicos randomizados, revisões sistemáticas/meta-análises. A seta com direção da base para o topo da pirâmide representa o aumento da validade (nível) da evidência.

Há ainda a proposta de um modelo que considera que a evidência depende de diferentes fatores, incluindo as limitações metodológicas dos diferentes tipos de estudo. As linhas em formas de ondas separando os diferentes tipos de estudos, conforme na FIGURA 1.9 (A), indicam a possibilidade de uma transitividade entre eles, mediante sua metodologia e contexto (p. ex. um estudo observacional bem desenhado e conduzido pode apresentar maior qualidade e evidência do que um ensaio clínico com características opostas; ou, na avaliação de um tratamento para uma determinada doença rara mais informações sobre segurança podem ser encontradas em estudos observacionais do que em ensaios clínicos). Uma segunda modificação é apresentada na FIGURA 1.9 (B), na qual a RS (com ou sem MA) é removida do topo da pirâmide e é visualizada como uma “lupa”, através da qual outros tipos de estudos primários podem ser observados e analisados.¹⁰⁹

FIGURA 1.9 – PROPOSTA PARA A PIRÂMIDE DA HIERARQUIA DAS EVIDÊNCIAS



FONTE: Adaptado de MURAD et al. (2016).¹⁰⁹

NOTA: (A) Linhas separando os desenhos de estudo em formato de onda (recomendações GRADE). As revisões sistemáticas são retiradas da pirâmide. (B) As revisões sistemáticas são como uma lupa, através da qual a evidência é visualizada e analisada.

LEGENDA: GRADE, *Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation*.

1.2.5.1 Revisão sistemática (RS) e meta-análise (MA)

A RS é um estudo crítico e reproduzível das evidências disponíveis sobre uma questão ou assunto específico e que possui o objetivo de identificar, avaliar e sintetizar tais evidências. Utiliza métodos explícitos e sistemáticos, o que minimiza a ocorrência de vieses e proporciona descobertas confiáveis. Dos seus resultados poderão ser retiradas as conclusões para a tomada de decisão na prática clínica. As características de uma RS são: critérios de elegibilidade pré-definidos, metodologia explícita e reproduzível, busca sistemática para tentar identificar todos os estudos que atendem aos critérios de elegibilidade, avaliação da qualidade dos estudos incluídos e apresentação sistemática e sintetizada das características dos mesmos. Além disso, a RS pode ser seguida de MA, conjunto de técnicas quantitativas através de métodos estatísticos que objetiva resumir e combinar os resultados dos estudos selecionados, o que possibilita comparações matemáticas entre eles. Isto fornece estimativas mais precisas dos efeitos dos cuidados de saúde em relação aos resultados dos estudos individuais.^{110,111}

Alguns passos devem ser seguidos para a condução de uma RS^{110,112,113}, sendo eles:

- Formulação da hipótese e, conseqüentemente, da pergunta e protocolo de pesquisa;
- Definição dos critérios de elegibilidade (p. ex. através do acrônimo PICOS – Participantes, Intervenções, Comparações, Desfechos e Desenho de estudo – do inglês, *Participants, Interventions, Comparisons, Outcomes and Study Design*);
- Elaboração da estratégia de busca e localização dos estudos nas bases de dados escolhidas;
- Seleção dos estudos e realização da leitura dos seus títulos e resumos (fase 1);
- Leitura na íntegra (fase 2) dos estudos previamente selecionados na fase 1;
- Extração de dados dos estudos que permaneceram incluídos ao fim da fase 2, bem como a realização da avaliação da qualidade dos mesmos;
- Realização da síntese qualitativa e/ou quantitativa (esta, envolvendo a realização de MA) dos resultados referentes aos estudos incluídos na RS, com a respectiva interpretação destes dados;
- Realização da busca manual por possíveis estudos não captados pelas buscas nas bases de dados eletrônicas, assim como a busca de estudos na literatura cinzenta (não indexada);
- Atualização de todas as buscas realizadas para a condução da RS;
- Divulgação dos resultados encontrados através, principalmente, de publicações científicas.

As etapas de seleção, extração e avaliação da qualidade devem ser realizadas por, no mínimo, dois revisores independentes, sendo que ao final de cada uma dessas etapas se deve realizar reunião de consenso. Caso as discordâncias persistam, um terceiro revisor deve ser consultado.^{110,112,113} A RS deve ser registrada no *International prospective register of systematic reviews* (PROSPERO) (ou em outra plataforma semelhante), uma base de dados internacional com o objetivo de registrar prospectivamente os protocolos das RSs desde o início da sua execução, visando evitar a duplicidade de trabalhos semelhantes e reduzir o viés de reporte (relatório), pois permite a comparação da RS concluída com o que foi planejado no início, através

do seu protocolo. O PROSPERO foi desenvolvido pelo *Centre for Reviews and Dissemination* e é financiado pelo *National Institute for Health Research*.¹¹⁴

Diferentes ferramentas (ou guias) são utilizadas para orientar a execução das pesquisas na área da saúde, variando com o desenho de estudo escolhido, além de sistematizar e elevar a qualidade do estudo em questão, bem como a divulgação dos resultados encontrados. Por exemplo, a ferramenta *Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology* (STROBE) é utilizada para a condução e reporte dos estudos observacionais, enquanto a *Consolidated Standards of Reporting Trials* (CONSORT) é direcionada para os estudos intervencionais.⁹⁹ Para a condução e reporte de RS (com ou sem MA), utiliza-se a ferramenta *Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses* (PRISMA), composta de 27 itens em formato de *checklist* e um fluxograma de quatro fases. O PRISMA não avalia a qualidade dos estudos e sua função está em conduzir e demonstrar os itens que uma RS deve possuir.¹¹² Além disso, a Colaboração *Cochrane*,¹¹⁰ o Instituto *Joanna Briggs*¹¹⁵ e o *EQUATOR Network (Enhancing the QUALity and Transparency Of health Research)*¹¹⁶ são instituições internacionalmente reconhecidas que disponibilizam guias e ferramentas para serem utilizados na condução e avaliação de uma RS.

Por fim, há também ferramentas que são utilizadas para avaliar a validade e qualidade dos estudos primários incluídos na RS. Atualmente, para os ECRs, a Colaboração *Cochrane* desencoraja o uso de escalas (p. ex. escala de *Jadad*) e recomenda a utilização da *Risk of Bias assessment tools*, a qual se encontra na sua 2ª versão (RoB 2). De acordo com esta, as avaliações são feitas por cinco domínios: viés decorrente do processo de randomização, viés devido aos desvios das intervenções pretendidas, viés devido à ausência de dados do desfecho, viés na mensuração do desfecho e viés na seleção do resultado reportado. Cada domínio pode receber como respostas: sim ou provavelmente sim (caracterizando menor risco de viés), não ou provavelmente não (maior risco de viés), não aplicável ou sem informação (outros). É interessante ressaltar que esta ferramenta fornece uma estrutura para avaliar o risco de viés em uma única estimativa (desfecho) de um efeito de intervenção em um ECR.^{110,117}

Para avaliar a qualidade dos estudos não randomizados, incluindo também estudos do tipo caso-controle e coorte, uma das ferramentas recomendadas é a escala *Newcastle-Ottawa* (NOS) (do inglês, *Newcastle-Ottawa scale*), a qual pode ser adaptada conforme a pesquisa desenvolvida. Sua pontuação se dá através de um

“sistema de estrelas”, avaliando três domínios: seleção dos grupos, comparabilidade entre eles e determinação da exposição (caso-controle) ou desfecho (coorte).^{110,118}

A evidência final também pode ser graduada e ter sua força de recomendação avaliada. Isto pode ser feito com o uso da ferramenta GRADE (*Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation*). A qualidade da evidência pode ser classificada em quatro níveis (alto, moderado, baixo e muito baixo), e a força de recomendação pode ser forte ou fraca. Ressalta-se que esta ferramenta deve ser aplicada para cada desfecho a ser analisado.^{119,120}

Atualmente, as RSs com MAs como fontes secundárias de evidência têm um papel de destaque no desenvolvimento de diretrizes clínicas (*guidelines*), sendo frequentemente utilizadas como ponto de partida para a prática clínica.^{112,120} Assim, de forma geral, pode-se dizer que a RS (com ou sem MA) constitui o ponto máximo do nível de evidência da literatura científica (evidências mais robustas e de alta qualidade) por possuírem menor risco de viés e por reunirem informações de diversos estudos primários.^{108,111}

1.2.6 Programa *Surveillance, Epidemiology, and End Results* (SEER)

O Programa *Surveillance, Epidemiology, and End Results* (SEER) consiste em um registro de câncer de base populacional que fornece informações estatísticas sobre os diferentes tipos de câncer nos EUA. Diversas bases de dados constituem esse Programa, o qual é sustentado com o apoio do *National Cancer Institute*. Atualmente, sua abrangência de cobertura está em, aproximadamente, 34,6% da população norte-americana por meio de registros de câncer de base populacional, fornecendo informações demográficas e clínicas dos pacientes, de incidência, de mortalidade e de sobrevida. As doenças são agrupadas e os registros deste Programa são disponibilizados e atualizados anualmente. Atualmente, este Programa é a única fonte abrangente sobre informações de base populacional nos EUA que informa o estágio do câncer no momento do diagnóstico e que fornece informações relacionadas à sobrevida do paciente.¹²¹

Com início de atuação em 1971, alguns objetivos do Programa SEER podem ser destacados: reunir e relatar estatísticas sobre o câncer, monitorar as tendências anuais sobre a incidência do câncer em questão e promover estudos que identifiquem fatores de intervenções no controle do mesmo.¹²² Em relação às variáveis registradas

nas bases de dados deste Programa, citam-se as variáveis demográficas (p. ex. idade ao diagnóstico, sexo, raça, origem espanhol/hispânico, estado civil), clínicas (p. ex. sítio/local do tumor primário, lateralidade, tipo histológico, tamanho do tumor, estadiamento, positividade de linfonodos regionais), de tratamento (p. ex. extensão da cirurgia, realização da radioterapia ou quimioterapia) e desfechos (p. ex. tempo de sobrevida, causas de morte relacionadas ou não ao câncer).¹²³

Quatro combinações de registros SEER estão disponíveis e são comumente utilizadas nas análises estatísticas: SEER 9, SEER 13, SEER 18 e SEER 21. O número representa a quantidade de registros de base populacional incluídos naquela base de dados. Apesar do SEER 21 ser o de maior número, o conjunto das variáveis disponíveis é limitado em relação aos outros, estando elas disponíveis para estatísticas específicas. O SEER 18 (escolhido para esta pesquisa – *Capítulo 3*), por exemplo, é constituído pelos seguintes registros de base populacional: *Alaska Native Tumor Registry, Connecticut, Detroit, Atlanta, Greater Georgia, Rural Georgia, San Francisco-Oakland, San Jose-Monterey, Greater California, Hawaii, Iowa, Kentucky, Los Angeles, Louisiana, New Mexico, New Jersey, Seattle-Puget Sound e Utah*.¹²⁴

De forma semelhante ao que ocorre com outras ferramentas, o Programa SEER também apresenta algumas limitações que devem ser consideradas na execução e interpretação dos estudos que o envolvam. Alguns exemplos envolvem a não disponibilização do registro de algumas variáveis (p. ex. educação e renda; características relacionadas à terapia, como esquema terapêutico; bem como informações sobre comorbidades – p. ex. recidiva do tumor e infecção por determinados agentes, como o HIV); e possível migração dos pacientes para dentro ou fora da área de cobertura geográfica do registro SEER, levando a um prejuízo na investigação de outras neoplasias de ocorrência nesses pacientes.^{125,126}

1.3 JUSTIFICATIVA

O LB é uma doença rara de apresentações e características peculiares. Sua ocorrência é frequente em crianças de países africanos, sobrepondo-se às áreas endêmicas em malária e acometendo comumente a região facial destes pacientes. No entanto, o acometimento de adultos norte-americanos e europeus por este linfoma é incomum e, quando ocorre, os sítios extranodais abdominais são os mais envolvidos. Além disso, descobriu-se uma íntima relação de ocorrência deste linfoma nos pacientes infectados pelo HIV.⁹⁻¹¹

Nesse contexto, a condução de estudos epidemiológicos que busquem compreender a distribuição da doença em uma determinada população, além dos fatores que influenciam essa distribuição (como fatores prognósticos e de risco para a ocorrência de outros cânceres), é essencial para a elaboração de novos protocolos de tratamento e medidas preventivas de saúde pública. Além disso, estudos de coorte retrospectiva têm a capacidade de avaliar o impacto de intervenções terapêuticas a respeito da sobrevida dos pacientes em um período mais longo quando comparados a estudos intervencionais. Na literatura científica é possível encontrar alguns estudos epidemiológicos avaliando diferentes fatores relacionados ao LB.^{74,127,128} Entretanto, são escassos os dados sobre fatores de risco associados ao desenvolvimento de outros tipos de cânceres antes ou após o LB, e seu impacto na sobrevida dos pacientes.

Ademais, considerando a existência de diferentes protocolos quimioterápicos para o LB, com perfis de eficácia e segurança diferentes, a síntese de evidências mais atualizadas e completas sobre o tema, através de métodos objetivos e sistemáticos com minimização de vieses – como RS e MA – é importante para direcionar as tomadas de decisão em saúde em diferentes contextos.

Até onde se conhece, somente duas RSs publicadas compararam o perfil terapêutico de tratamentos quimioterápicos para o LB. Nie et al. (2016) avaliaram a eficácia e a segurança da quimioterapia associada ao rituximabe em comparação com a quimioterapia sozinha para o tratamento do LB,⁷⁵ enquanto Okebe et al. (2011) avaliaram a evidência da quimioterapia, cirurgia, radioterapia e imunoterapia nas crianças com LBe.¹²⁹ Não foram encontrados estudos avaliando comparativamente diferentes protocolos quimioterápicos (associados ou não a outros tratamentos) e que englobassem quaisquer pacientes e variantes epidemiológicas do LB.

1.4 OBJETIVOS

1.4.1 Objetivo geral

Avaliar o perfil clínico dos tratamentos quimioterápicos utilizados para o LB e compreender os principais fatores prognósticos e de risco associados à doença que impactam na sobrevida global dos pacientes.

1.4.2 Objetivos específicos

- Avaliar comparativamente a eficácia e a segurança dos tratamentos quimioterápicos utilizados nos pacientes com LB;
- Avaliar os fatores prognósticos de base populacional no linfoma/leucemia de Burkitt (L/LB), a sobrevida global e os fatores de risco associados a outros tipos de cânceres antes e após o L/LB.

CAPÍTULO 2:

**TRATAMENTOS QUIMIOTERÁPICOS PARA O LINFOMA DE BURKITT –
REVISÃO SISTEMÁTICA DE ESTUDOS INTERVENCIONAIS**

2.1 INTRODUÇÃO

Diferentes sistemas de classificações das malignidades hematológicas já foram propostos, tendo início com o sistema de *Rappaport* (1956) e culminando na classificação indicada atualmente, a da WHO.¹² Esta apresenta três versões (WHOC 2001, 2008 e 2016), sendo a última considerada uma atualização da WHOC 2008 (4ª edição). Essas modificações foram devido principalmente às novas descobertas na área, que modificaram profundamente o entendimento sobre o LB.^{9,13-15}

Na WHOC 2001, havia sido inserida na categoria do LB uma variante morfológica atípica, denominada “linfoma *Burkitt-like*”.¹³ Após, na WHOC 2008, notou-se que esta variante atípica deveria ser enquadrada em uma categoria à parte devido as suas particularidades que a diferenciavam do LB. Assim, estes casos de linfoma *Burkitt-like* foram reclassificados para “LDGCB/LB”.^{14,96} Por fim, a atualização WHOC 2016 criou uma nova categoria, de modo que os casos preenchidos como “LDGCB/LB” foram reclassificados para “linfoma de células B de alto grau”.^{9,15} Assim, com todas as alterações ocorridas, entende-se que a WHOC 2008 proporcionou uma maior padronização dos casos efetivamente considerados como LB.

No campo de tratamento para o LB, considera-se o tratamento quimioterápico o “padrão-ouro” para todos os estágios da doença e que, independentemente da variante epidemiológica, a abordagem terapêutica é semelhante. A quimioterapia apresenta boa efetividade para esta patologia, principalmente pelo fato do LB se apresentar de forma sistêmica ao diagnóstico.^{10,66}

Os protocolos quimioterápicos consistem em uma combinação de diferentes agentes antineoplásicos, em dias e dosagens específicas, compondo ciclos que irão se repetir numa determinada frequência. Instituições internacionais (p. ex. NCCN e NICE), apresentam *guidelines* para o tratamento do LB, sugerindo a utilização de diferentes protocolos (p. ex. CODOX/M/IVAC ± rituximabe).^{19,20} No entanto, estudos demonstram que os protocolos utilizados no tratamento do LB proporcionam diferentes taxas de sobrevida, principalmente pelas condições econômicas do país em que é realizado, assim como a sua estrutura de esquema terapêutico.^{16,78,81,130}

Atualmente, percebe-se que há escassos estudos baseados em evidências sobre a temática do LB, devido à baixa incidência deste linfoma (especialmente, a variante LBs em adultos), bem como pelos diversos sistemas de classificações das malignidades hematológicas existentes, para os quais muitos estudos não utilizam o

sistema atualmente recomendado (WHO). Há uma lacuna na literatura científica em relação a uma RS que traga somente estudos intervencionais e aborde o tratamento quimioterápico (associado ou não a outro tratamento) em qualquer paciente com LB. Conhece-se duas RSs publicadas neste tema, mas que tiveram enfoque no tratamento quimioterápico com e sem rituximabe (englobando estudos intervencionais e observacionais)⁷⁵ ou nas formas de tratamentos como um todo, mas especificamente em crianças com a apresentação LBe.¹²⁹

Nesse contexto, a condução de uma RS atualizada e englobando todos os tratamentos quimioterápicos disponíveis para o LB, independentemente da sua apresentação, é essencial para disponibilizar evidências robustas que possam embasar tomadas de decisão em saúde em diferentes cenários e auxiliar na elaboração ou aperfeiçoamento de protocolos clínicos.

2.2 OBJETIVOS

2.2.1 Objetivo geral

Avaliar comparativamente a eficácia e a segurança dos tratamentos quimioterápicos utilizados nos pacientes com LB.

2.2.2 Objetivos específicos

- Reunir as evidências sobre o perfil de eficácia e segurança dos tratamentos quimioterápicos para o LB, selecionando pacientes classificados de acordo com a WHOc 2008 (ou sua atualização posterior – WHOc 2016);
- Sintetizar os possíveis riscos e benefícios associados a cada protocolo quimioterápico;
- Identificar o tratamento quimioterápico mais apropriado para cada variante epidemiológica do LB;
- Avaliar a qualidade metodológica das evidências encontradas.

2.3 MÉTODOS

Para a realização desta RS, foram seguidas as recomendações da Colaboração *Cochrane*, através do manual internacional de diretrizes metodológicas *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions*,¹¹⁰ e as recomendações do PRISMA através do documento *Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses: The PRISMA Statement*.¹¹² A RS está registrada na base de dados PROSPERO¹³¹ sob o número CRD42019131566.

2.3.1 Critérios de elegibilidade

De acordo com a Colaboração *Cochrane*, antes de dar início a uma pesquisa, deve-se descrever a pergunta a qual tal pesquisa tem o propósito de responder. Este questionamento deve especificar o tipo de participantes, intervenções, comparações, desfechos de interesse e desenho de estudo. Assim, indica-se a utilização do acrônimo PICOS.¹¹⁰ O acrônimo PICOS utilizado neste estudo é apresentado a seguir:

- *Participants* (População)

A população selecionada foi representada por pacientes diagnosticados com LB de acordo com a WHOc 2008 (ou sua atualização posterior – WHOc 2016), independentemente da variante epidemiológica do LB, idade, sexo, raça, comorbidades, tratamentos anteriores e estadiamento da doença.

- *Interventions* (Intervenção)

As intervenções selecionadas foram os tratamentos quimioterápicos (geralmente apresentados na forma de protocolos quimioterápicos) destinados ao tratamento do LB. A quimioterapia poderia estar associada com imunoterapia, radioterapia, cirurgia, ou qualquer outro tratamento.

- *Comparisons* (Comparador)

Os comparadores foram quaisquer outros tratamentos que envolvessem a quimioterapia (geralmente apresentada na forma de protocolos quimioterápicos) destinados ao tratamento do LB, ou placebo, ou ausência de intervenção.

- *Outcomes* (Desfechos)

Os desfechos primários definidos para esta pesquisa foram os desfechos de eficácia de sobrevida global (OS) e sobrevida livre de progressão (PFS). Os desfechos secundários foram remissão completa (CR) e recidiva (relacionados à eficácia), quantidade de óbitos, descontinuações e eventos adversos (EAs) (grau 3 ou 4) (relacionados à segurança).

- *Study Design* (Desenho de estudo)

Para fazerem parte desta RS, os estudos deveriam ser categorizados como intervencionais de qualquer tipo de desenho (p. ex. ECR, ECNR, ensaio clínico de braço único).

Em relação aos critérios de exclusão, determinou-se a não inclusão de estudos nesta RS que apresentassem: pacientes com leucemia de Burkitt (do inglês, *Burkitt leukemia*), com linfoma *Burkitt-like* (do inglês, *Burkitt-like lymphoma*; ou podendo ser traduzido como “linfoma tipo Burkitt”), com LDGCB/LB, com linfoma com rearranjo *MYC* e *BCL2* ou/e *BCL6* (linfoma *double-hit* ou *triple-hit*, respectivamente); pacientes sob esquema de quimioterapia ablativa, utilizada previamente ao recebimento do transplante de células-tronco hematopoiéticas; estudos com somente um paciente com LB; ou estudos publicados em caracteres não-romanos.

Além disso, restringiu-se as buscas dos estudos em relação à data de publicação, de modo que somente os estudos publicados a partir de 2008 foram pesquisados. A razão para tal restrição se deve à WHOc 2008, a qual forneceu uma maior padronização na definição do LB, sendo vista como um limiar para uma classificação mais correta dos pacientes com LB. Ainda, mesmo se os tratamentos quimioterápicos aplicados para o linfoma *Burkitt-like* fossem os mesmos aplicados aos

casos já definidos como LB, considerou-se que poderia ocorrer o surgimento diferenciado de desfechos pelo pior prognóstico associado ao linfoma *Burkitt-like*.

2.3.2 Estratégia de busca

A busca na literatura científica especificada foi realizada em bases de dados eletrônicas: *Scopus*, *Web of Science*, além de buscas realizadas no *PubMed*. Alguns descritores referentes à doença, intervenções e desenho de estudo foram utilizados para a realização das buscas, de acordo com as especificidades de cada base de dados, tais como: 'Burkitt', 'chemotherapy', 'treatment protocol', 'clinical trial', 'random*'. Os operadores booleanos *AND*, *OR* e *NOT* foram utilizados quando necessário. As estratégias de buscas completas aplicadas para cada base de dados eletrônica estão disponíveis no APÊNDICE 2.1.

Também foi realizada a busca manual de outras bibliografias através da consulta nas listas de referências dos estudos incluídos nesta RS, por meio de buscadores comuns (p. ex. *Google Scholar*), e através da literatura cinzenta (não indexada) (p. ex. *ClinicalTrials.gov*). Todas estas buscas realizadas na RS foram atualizadas em 29 de janeiro de 2020.

Os registros encontrados foram importados para o gerenciador de referências *EndNote X7*[®] e, subsequentemente, para planilhas do *Microsoft Office Excel*[®]. Todas as etapas da RS foram conduzidas por dois revisores de maneira independente e cega, com o objetivo de minimizar possíveis vieses. Ao final de cada fase, realizou-se uma reunião de consenso entre os revisores para avaliar as discordâncias possivelmente presentes nessas etapas e decidir em comum acordo o resultado final. Se mesmo assim a discordância persistisse, um terceiro revisor era acionado para resolver o impasse.

2.3.3 Seleção dos estudos e extração dos dados

Após a realização das buscas nas bases de dados eletrônicas citadas anteriormente, prosseguiu-se com a remoção dos artigos em duplicatas. Em seguida, realizou-se a seleção (triagem) destes estudos mediante a leitura dos seus títulos e resumos (fase 1), seguindo os critérios de elegibilidade previamente especificados. A etapa seguinte consistiu na leitura na íntegra (fase 2) dos estudos que permaneceram

após o final da triagem (fase 1). Os estudos que não se enquadraram nos critérios de elegibilidade e objetivos propostos nesta pesquisa foram excluídos.

As informações essenciais dos estudos elegíveis (aqueles incluídos após o término da fase 2) foram extraídas em planilhas previamente elaboradas no *Microsoft Office Excel*[®]. As seguintes variáveis foram coletadas:

- Dados dos estudos: autores, ano de publicação, país de condução do estudo (se não citado na metodologia, considerou-se o local de filiação dos autores), desenho de estudo, financiamento e conflito de interesses;
- Dados basais: tamanho (N) da amostra (considerou-se aqueles pacientes que receberam, no mínimo, uma dose do tratamento proposto), tempo de duração do estudo, tempo de seguimento dos pacientes (denominado também de acompanhamento ou *follow-up*), características sociodemográficas (p. ex. idade) e clínicas (p. ex. estadiamento, comorbidades, acometimento de sítios extranodais) da população estudada;
- Tratamento: protocolo quimioterápico (com apresentação do seu esquema terapêutico), duração do tratamento (quantidade de ciclos), associação com outros tratamentos e realização ou não de tratamentos prévios;
- Eficácia: sobrevida global (OS), sobrevida livre de progressão (PFS), remissão completa e recidiva;
- Segurança: mortes, taxas de descontinuação ao tratamento e eventos adversos (EAs) (grau 3 ou 4).

2.3.4 Avaliação da qualidade metodológica dos estudos

A qualidade de uma RS está diretamente relacionada à qualidade metodológica dos estudos primários incluídos. Atualmente, há diversas ferramentas para a avaliação da qualidade destes estudos, diferindo pelas indicações de acordo com o desenho do estudo primário. Por exemplo, as ferramentas *Risk of bias in non-randomised studies of interventions* (ROBINS-I) e a escala *Newcastle-Ottawa* (NOS) são indicadas para a avaliação de estudos intervencionais não randomizados, enquanto a ferramenta RoB 2 (versão mais recente) é indicada pela *Cochrane* para a avaliação da qualidade de ECRs.^{110,117,118,132}

Na presente RS, como será reportado no tópico “2.4 Resultados e Discussão” foram encontrados apenas estudos intervencionais não randomizados e, portanto, escolheu-se a ferramenta NOS para a avaliação metodológica dos mesmos. Esta etapa foi realizada simultaneamente à extração de dados dos estudos.

A NOS fornece uma pontuação através de um “sistema de estrelas”, permitindo uma avaliação semi-quantitativa da qualidade do estudo. Para os estudos de coorte e caso-controle há uma NOS (para cada) desenvolvida separadamente. A NOS contém oito itens, agrupados em três domínios: seleção dos grupos, comparabilidade entre eles e determinação da exposição (caso-controle) ou desfecho (coorte). Sua pontuação varia entre zero e nove estrelas, de modo que os estudos de mais alta qualidade recebem o máximo de uma estrela para cada item, excetuando-se aquele relacionado à comparabilidade, o qual permite receber duas estrelas.^{110,118}

Nesta pesquisa, utilizou-se a NOS de estudos de coorte, adaptando-a conforme as necessidades e características desta RS. A seguir, são apresentadas as interpretações consideradas para esta escala, conforme seus três domínios e oito itens, os quais apresentam subitens identificados por letras e as respectivas estrelas (*) que podem receber, de acordo com as respostas adaptadas:¹¹⁸

Seleção:

1) Representatividade da coorte exposta:

- a)* estudo multicêntrico (mín.: regiões diferentes do país), há somente pacientes com LB e utilizou a WHOc 2008 ou 2016;
- b)* estudo unicêntrico, há somente pacientes com LB, descreveu a seleção destes e utilizou a WHOc 2008 ou 2016; ou, estudo multicêntrico (mín.: regiões diferentes do país), há pacientes com outros tipos de condições/doenças (mín.: LB > 10 indivíduos) e utilizou a WHOc 2008 ou 2016;
- c) pacientes com LB selecionados por profissionais; ou estudo uni-/multicêntrico, há pacientes com LB ou com outros tipos de doenças/condições e não informou se utilizou a WHOc 2008 ou 2016;
- d) não há a descrição.

2) Seleção da coorte não exposta (“não aplicável”);

3) Determinação da exposição:

- a)* informações retiradas de registros (p. ex. prontuários);
- b)* através de entrevista estruturada;

- c) através de um auto-relato;
- d) não há a descrição;

Obs. Mesmo que o estudo não apresente esta informação, acredita-se que é retirada de registro físico ou eletrônico por se tratarem de pacientes complexos, com exames de diagnóstico e acompanhamento, e difíceis esquemas terapêuticos.

4) Demonstração de que o resultado de interesse não estava presente no início do estudo:

- a)* há a descrição e análise de um desfecho basal (valor inicial) e final;
- b) não há a descrição.

Obs. Mesmo que o estudo não apresente esta informação, acredita-se que todos os pacientes possuam dados basais. Por haver somente pacientes oncológicos, pressupõem-se que nenhum está curado ou com o desfecho de interesse alcançado no início do estudo, pois o maior objetivo do tratamento oncológico é a busca da cura ou o aumento da sobrevida.

Comparabilidade:

5) Comparabilidade de coortes com base no desenho ou análise (“não aplicável”).

Desfecho:

6) Avaliação do resultado:

- a)* há a descrição dos desfechos de eficácia e segurança, na sua totalidade ou quase;
- b)* há a descrição de poucos desfechos de eficácia e segurança (mín.: ter o reporte sobre os EAs);
- c) há a descrição ou dos desfechos de eficácia ou dos de segurança (e não reportar sobre os EAs), independentemente da quantidade; ou, grande parte destes desfechos ou de eficácia ou de segurança não são reportados de forma adequada para a coleta de dados desta pesquisa;
- d) não há a descrição.

7) O acompanhamento (*follow-up*) foi longo o suficiente para que os resultados ocorressem:

- a)* sim;
- b) não.

Obs. Para esta pesquisa, considerou-se adequado um tempo de seguimento de, no mínimo, um ano, pois as falhas do tratamento tendem a ser imediatas ou dentro dos primeiros meses após a conclusão da terapia. Além disso, as recidivas após um ano de *follow-up* após o tratamento do LB são raras.¹³³

8) Adequação do acompanhamento das coortes:

- a)* seguimento completo (não houve perdas de participantes: todos que iniciaram o estudo, também o finalizaram);
- b)* a perda dos participantes foi pequena ($\leq 10\%$) e estão explicadas;
- c) houve maior perda dos participantes ($> 10\%$) ou as perdas não foram explicadas;
- d) não há a descrição.

Com as adaptações necessárias realizadas na NOS para esta pesquisa, a pontuação máxima possível desta escala foi de 6 estrelas, já que os subitens 2 e 5 foram considerados como “não aplicáveis” para os estudos primários desta RS. Assim, a partir de uma divisão simples desta escala em três pontos, pode-se classificar os estudos em: ≤ 2 estrelas, qualidade baixa; de 3 a 4 estrelas, qualidade moderada; e de 5 a 6 estrelas, qualidade alta.

2.3.5 Síntese de resultados

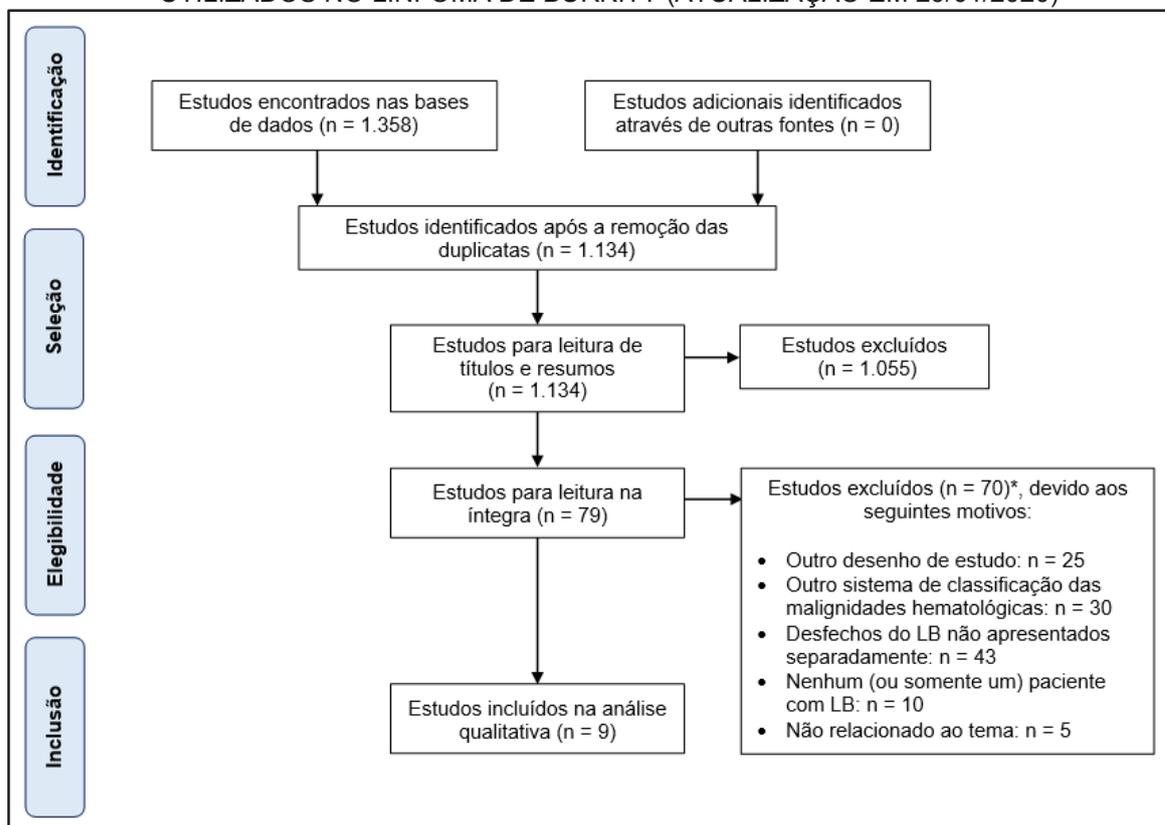
Uma síntese qualitativa dos estudos incluídos foi realizada, considerando os principais desfechos, tratamentos avaliados e subgrupos populacionais. Sempre que possível, análises estatísticas descritivas de frequências (absolutas e relativas) para as variáveis categóricas foram conduzidas. Para as variáveis contínuas, o reporte ocorreu através da medida não paramétrica mediana, com o respectivo intervalo interquartil (IQR) (Q1, 25%; Q3, 75%) ou faixa de valores mínimo e máximo. Quando os estudos informavam, realizou-se o reporte na RS dos valores de intervalo de confiança (IC) 95% e erro padrão (EP) relatados nos respectivos desfechos.

Antecipando os resultados encontrados na RS, não foi possível conduzir MA para os desfechos avaliados em função da pequena quantidade de estudos incluídos, alta heterogeneidade e ausência de comparabilidade.

2.4 RESULTADOS E DISCUSSÃO

As estratégias de busca utilizadas para as pesquisas nas bases de dados eletrônicas recuperaram um total de 1.358 estudos (*PubMed* = 111; *Scopus* = 1.025; *Web of Science* = 222). Destes, 224 foram excluídos como duplicatas. Nenhum estudo foi incluído através da busca manual ou da literatura cinzenta. Todo este processo resultou em 1.134 estudos para a leitura de títulos e resumos (fase 1). Após esta, 1.055 estudos foram excluídos. Os 79 estudos remanescentes entraram para a etapa de leitura na íntegra (fase 2). Em seguida, decidiu-se pela exclusão de 70 estudos por não atenderem aos critérios de elegibilidade anteriormente especificados. Por fim, nove estudos^{73,82,83,133-138} foram incluídos na análise qualitativa, compondo os estudos incluídos ao final da RS. A FIGURA 2.1 apresenta o fluxograma atualizado (buscas atualizadas em 29/01/2020) da RS, enquanto os APÊNDICES 2.2 e 2.3 apresentam, respectivamente, as referências completas dos estudos primários incluídos na RS e os 70 estudos excluídos após a fase 2, com seus respectivos motivos de exclusão.

FIGURA 2.1 – FLUXOGRAMA DA SELEÇÃO DOS ESTUDOS PARA A REVISÃO SISTEMÁTICA DE ESTUDOS INTERVENÇIONAIS SOBRE OS TRATAMENTOS QUIMIOTERÁPICOS UTILIZADOS NO LINFOMA DE BURKITT (ATUALIZAÇÃO EM 29/01/2020)



FONTE: A autora (2020).

NOTA: *Os estudos excluídos apresentam mais do que um motivo de exclusão.

Ao observar o APÊNDICE 2.3 e o fluxograma apresentado na FIGURA 2.1, verifica-se que muitos estudos (n = 30) não foram incluídos porque os pacientes ditos com LB foram classificados mediante os sistemas de classificações das malignidades hematológicas antigos (p. ex. WHOc 2001, *REAL* – do inglês, *Revised European American Lymphoma – Kiel, Working Formulation*). Este cenário demonstra a necessidade de atualização dos estudos nesta área para os mais recentes critérios de classificação propostos internacionalmente para estas malignidades, pois mesmo com a aplicação do corte de datas (visando trazer estudos com as classificações mais recentes), a recorrência por este motivo de exclusão foi alta.

Além disso, uma grande quantidade (n = 43) de estudos foram excluídos por não apresentarem separadamente os desfechos dos pacientes com LB daqueles com outras condições e/ou doenças (p. ex. leucemia de Burkitt, linfoma *Burkitt-like*, LDGCB, outros LNHS). Isto se traduz na falta de estudos intervencionais provendo evidências robustas sobre o efeito de tratamentos exclusivamente com pacientes com LB, bem como a falta de um reporte mais padronizado dos desfechos. Consequentemente, a elaboração de protocolos clínicos e tomadas de decisão em saúde para esses pacientes pode ser prejudicada.

2.4.1 Características basais dos estudos incluídos

No total, 544 pacientes com LB foram incluídos no grupo dos nove estudos intervencionais desta RS, sendo que 436 (80,1%) eram crianças e adolescentes (≤ 18 anos) provindas exclusivamente dos três estudos africanos^{82,83,137} e do único estudo da Rússia e Bielorrússia.¹³⁸ Entre aqueles estudos que reportaram os dados basais somente para os pacientes com LB (n = 350),^{73,82,83,133,134,136,137} a mediana da idade de todos os pacientes foi de 30,5 anos (IQR, 8,0-43,5); e n = 223 (63,7%) pacientes eram do sexo masculino. Em relação à duração do estudo, para os que reportaram, a mediana foi de 24 meses (IQR, 12,0-36,0), enquanto a mediana de duração do *follow-up* foi de 43 meses (IQR, 34,0-73,0).

Nenhum ECR foi incluído nesta RS. Houve seis (66,7%) ECNRs,^{73,82,133,136-138} os quais apresentavam braços distintos de tratamento, principalmente devido ao grau de risco do paciente. Todos os outros três (33,3%) estudos foram classificados como ensaios clínicos de braço único (análises pré-pós).^{83,134,135} De toda a RS, três estudos (33,3%) não reportaram qualquer informação sobre o financiamento. Um estudo

declarou não haver financiamento,¹³⁸ e dentre os cinco que declararam, todos receberam apoio de instituições governamentais ou entidades voluntárias;^{73,133-136} ou seja, nenhum dos estudos foi financiado por indústria farmacêutica. Somente dois estudos (22,2%) declararam possuir conflitos de interesses.^{135,136}

Reconhece-se as dificuldades logísticas para a condução de ensaios clínicos que envolvem pacientes com cânceres raros, como o fato da existência de poucos indivíduos para a constituição de um ensaio clínico, a hesitação da indústria farmacêutica para investir em um mercado pequeno e a complexidade do desenvolvimento de medicamentos custo-efetivos. Além disso, os cânceres raros enfrentam outros desafios: diagnóstico tardio e incorreto, falta de conhecimento clínico e falta de interesse na pesquisa e desenvolvimento de novos medicamentos.¹³⁹

Considerando a literatura científica, duas RSs publicadas anteriormente em 2011 e 2016^{75,129} avaliaram a eficácia e segurança de tratamentos para o LB. Entretanto, ambas não apresentaram limitação quanto ao diagnóstico dos pacientes, podendo ter incluído grupos distintos de indivíduos, de acordo com as classificações mais recentes da WHO. Sendo assim, até onde se tem conhecimento, a presente RS é a primeira sobre o tema a tentar selecionar os pacientes classificados com LB mediante as recomendações da WHOc 2008 (ou atualização posterior – WHOc 2016), objetivando uma melhor padronização dos indivíduos avaliados, evitando assim vieses de evidência indireta da população.

Apesar da restrição de datas aplicadas nesta pesquisa, cinco estudos (55,6%) incluídos^{82,83,136-138} (três de países africanos, um dos EUA e um da Rússia e Bielorrússia) não informaram o sistema de classificação das malignidades hematológicas utilizado. Assim, infere-se pela data de publicação (2008 em diante) a possibilidade de que o sistema utilizado tenha sido o WHOc 2008. Ademais, os outros estudos^{73,133-135} incluídos na RS realizaram uma revisão dos casos e das amostras classificadas anteriormente como LB com patologistas da área e, assim, reclassificaram os casos mediante as orientações da WHOc 2008.

É possível correlacionar a variante epidemiológica predominante do LB que compôs cada estudo, de acordo com a população e país do mesmo, bem como as informações fornecidas pelos estudos. Para os estudos de Corazzelli et al. (2012),¹³⁵ Dunleavy et al. (2013)⁷³ (tratamento: DA-EPOCH-R), Evens et al. (2013)¹³⁶, Maruyama et al. (2010)¹³⁴ e Maschan et al. (2019),¹³⁸ que englobaram, respectivamente, pacientes da Itália, EUA, Japão, Rússia e Bielorrússia, tem-se a variante LB

esporádico (LBs) (n = 242; 44,5%). Enquanto isso, os estudos de Depani et al. (2015)⁸³ (no Malawi), Hesseling et al. (2012)⁸² (em Camarões) e Molyneux et al. (2017)¹³⁷ (no Malawi), todos conduzidos em países africanos, dirigem-se para a variante LB endêmico (LBe) (n = 257; 47,2%). Por fim, a variante LB associado à imunodeficiência (LBi) (n = 45; 8,3%) se fez presente de forma predominante nos estudos de Dunleavy et al. (2013)⁷³ (no braço de tratamento SC-EPOCH-RR) e Noy et al. (2015)¹³³, pois toda a população apresentava infecção pelo HIV.

Os sítios extranodais relatados em cada estudo se correlacionam com as características das variantes epidemiológicas do LB, como também com a idade de acometimento dos pacientes. Nos três estudos africanos (LBe) (n = 257; 47,2%), exclusivamente com crianças e adolescentes (\leq 18 anos), a região da face foi comumente envolvida pelo linfoma (n = 142; 55,2%), relatando-se o envolvimento desta região somente para estes estudos. Além disso, estes foram os únicos que reportaram a positividade da malária em alguns de seus pacientes (n = 46; 17,9%). Já nos estudos que predominaram as variantes LBs e LBi (que totalizaram uma população de 287 pacientes) e que reportaram a informação, n = 163 (56,8%) relataram o envolvimento do TGI/abdômen.

Sabe-se que o LBe é frequente na África equatorial, principalmente em crianças, e apresenta sobreposição às regiões endêmicas em malária. Estabelece-se como seus principais sítios de acometimento os ossos da mandíbula, maxila ou outros faciais. As regiões do TGI (p. ex. íleo distal, ceco) também podem ser acometidas. No LBs (p. ex. que pode ser encontrado na Europa Ocidental e EUA), o sítio abdominal é mais acometido do que as estruturas faciais. O LBi foi identificado em pacientes imunodeprimidos, principalmente nos infectados pelo HIV, sendo mais comum no cenário desta infecção do que em outras formas de imunossupressão.^{9,11,55}

Todos os estudos incluídos apresentaram mais da metade da sua população com estadiamento III-IV, tanto pelo sistema *Ann Arbor* (para adultos) como pelo sistema *St Jude* (também conhecido por estadiamento *Murphy*) (para crianças). Isto possivelmente reflete a predominância de pacientes considerados de alto risco, somado ao fato de apresentarem o acometimento da doença em sítios extranodais. No entanto, outras características não informadas pela maioria dos estudos (p. ex. ECOG *performance status*) podem ser necessárias para esta definição, conforme proposto por Mead et al. (2008).⁵¹

Mais informações sobre as características basais dos nove estudos que compuseram esta RS podem ser visualizadas na TABELA 2.1. Ressalta-se que no estudo de Corazzelli et al. (2012) foi utilizada uma coorte histórica para comparação dos resultados com o grupo intervenção. No entanto, os pacientes (LB, n = 9; LDGCB/LB, n = 11) desta coorte foram tratados entre 1997-2005, enquanto os pacientes do grupo intervenção (RD-CODOX-M/IVAC) foram de 2005-2009.¹³⁵ Por isto, decidiu-se por não apresentar esta coorte histórica neste trabalho.

TABELA 2.1 – CARACTERÍSTICAS BÁSICAS DOS ESTUDOS INCLuíDOS NA REVISÃO SISTEMÁTICA

Autor, ano	País	Desenho do estudo	Prot. QT	Duração do estudo ^a	Duração do follow-up ^b	N ^c	Idade ^d	M	Estadiamento		Comorbidades					Sítios extraneais			
									Ann Arbor (III-IV)	St Jude (III-IV)	HIV	EBV	Malária	TGI/ Abd.	Face	SNC	MO		
^e Corazzelli et al., 2012 ¹³⁵	Itália	EC braço único, fase 2	RD-CODOX-M/IVAC	48	60	15	52 (25-77)	21 (70%)	N/A	21 (70%)	N/A	Não	NR	NR	NR	NR	NR	2 (7%) (LB: 1)	6 (20%)
Depani et al., 2015 ⁸³	Malawi	EC braço único	Malawi 2010	12	NR	70	8 (3-16)	42 (60%)	N/A	47 (67%)	2 (3%) (de 68 ptes)	NR	NR	17 (26%) (de 65 ptes)	33 (47%)	45 (64%)	18 (26%)	6 (9%) (de 68 ptes)	
Dunleavy et al., 2013 ⁷³	EUA	ECNR, fase 2, open-label	DA-EPOCH-R SC-EPOCH-RR	24	86	19	25 (15-88)	13 (68%)	11 (58%)	N/A	Não	5 (28%)	NR	NR	9 (47%)	NR	1 (5%)	3 (16%)	
Evens et al., 2013 ¹³⁶	EUA	ECNR, fase 2, open-label	HDR + LD into the CODOX-M/IVAC	24	34	25 ^f	44 (23-70)	22 (88%)	20 (80%)	N/A	4 (16%)	NR	NR	NR	NR	NR	3 (12%)	8 (32%)	
Hesseling et al., 2012 ⁸²	Camarões	ECNR	Cameroon 2008 BL	12	NR	129	8 (2-17)	77 (60%)	N/A	108 (84%)	3 (3%) (de 103 ptes)	NR	NR	22 (17%)	98 (76%)	64 (50%)	4 (4%) (de 110 ptes)	9 (9%) (de 101 ptes)	
^g Maryuama et al., 2010 ¹³⁴	Japão	EC braço único	Modified CODOX-M/IVAC ± R	NR	40	4	36 (23-40)	2 (50%)	3 (75%)	N/A	Não	2 (50%)	NR	NR	3 (75%)	NR	Não	1 (25%)	
^h Maschan et al., 2019 ¹³⁸	Rússia e Bielorrússia	ECNR	BFM-NHL-90-like	66	43	179	9 (2-18)	179 (77%)	N/A	176 (76%)	NR	NR	NR	145 (62%)	63 (27%)	30 (13%)	7 (13%) (de 45 ptes)	57 (18%)	
Molyneux et al., 2017 ¹³⁷	Malawi	ECNR	Malawi 2012-2014	12	NR	58	7 (2-18)	28 (48%)	N/A	42 (73%)	3 (5%)	NR	7 (13%)	28 (48%)	33 (57%)	16 (27%)	5 (13%) (de 39 ptes)	NR	
Noy et al., 2015 ¹³³	EUA	ECNR, fase 2, open-label	Modified CODOX-M/IVAC-R	24	26	34 ^f	42 (19-55)	30 (88%)	27 (79%)	N/A	34 (100%)	NR	NR	NR	NR	NR	2 (13%) (de 15 ptes)	NR	

FONTE: A autora (2020).

NOTAS: ^aMeses. ^bMediana em meses. ^cConsiderou-se aqueles pacientes que receberam, no mínimo, uma dose do tratamento proposto. ^dMediana em anos (faixa). ^eHá pacientes com LB (n = 15) e LDGCB/LB (n = 15). Os dados basais são referentes a todos os pacientes, com exceção do N (somente aos pacientes com LB). ^fHouve diagnóstico adicional ou posterior, revisão patológica dos casos e/ou variabilidade interobservadores. Todos foram incluídos nas análises, pois os casos quase na sua totalidade foram considerados LB (exceção: um caso com linfoma *double-hit* no estudo de Evens et al., 2013; um caso com linfoma *Burkitt-like* no estudo de Noy et al., 2015). Os dados basais são referentes a todos os pacientes. ^gHá pacientes com LB (n = 4) e LDGCB/LB (n = 11), mas os dados basais apresentados são referentes somente aos pacientes com LB. ^hHá pacientes com LDGCB (n = 32), linfoma medular primário de células B (n = 14), células B maduras – NOS (n = 6) e leucemia de Burkitt (n = 4). Os dados basais são referentes a todos os pacientes, com exceção do N (somente aos pacientes com LB e leucemia de Burkitt). Média em ano (faixa). ⁱCabeça e pescoço. ^jDoença leptomeningea oculta. LEGENDA: Abd., abdômen; BFM, Berlin-Frankfurt-Münster; CODOX-M/IVAC, ciclofosfamida, vincristina, doxorubicina, metotrexato, etoposídeo, ifosfamida e citarabina; DA, dose ajustada; EBV, vírus *Epstein-Barr* (do inglês, *Epstein-Barr virus*); EC, ensaio clínico; ECNR, ensaio clínico não randomizado; EPOCH, etoposídeo, prednisona, vincristina, ciclofosfamida e doxorubicina; EUA, Estados Unidos da América; HDR, alta dose de rituximabe (do inglês, *high-dose rituximab*); HIV, vírus da imunodeficiência humana (do inglês, *Human Immunodeficiency Virus*); LB (ou BL), linfoma de Burkitt (do inglês, *Burkitt lymphoma*); LD, doxorubicina lipossomal (do inglês, *liposomal doxorubicin*); LDGCB/LB, linfoma de células B, inclassificável, com características intermedárias entre o linfoma difuso de grandes células B e linfoma de Burkitt; LDGCB, linfoma difuso de grandes células B; LN (ou NHL), linfoma não Hodgkin (do inglês, *non-Hodgkin lymphoma*); M, medula óssea; N/A, não aplicável; N, quantidade de pacientes; NOS, *not otherwise specified*; NR, não relatado; Prot. QT, protocolo quimioterápico; R, rituximabe; RD, rituximabe e citarabina encapsulada em lipossomas (do inglês, *rituximab and liposome-encapsulated cytarabine*); RR, dose dupla de rituximabe; SC, curso de curta duração (do inglês, *short-course*); SNC, sistema nervoso central; TGI, trato gastrointestinal.

Quase a totalidade dos estudos (88,9%) relatou o envolvimento extranodal da medula óssea (MO) pelo LB, mas a maioria não especificou o percentual deste envolvimento, o que é crítico para a definição de leucemia de Burkitt. Conforme a WHOc, convencionou-se utilizar o termo linfoma quando o processo está confinado a uma lesão em massa com nenhuma (ou mínima) evidência de envolvimento do sangue periférico ou MO. Se o paciente apresentar a lesão em massa e linfoblastos na MO, a distinção entre leucemia e linfoma é arbitrária. No entanto, muitos protocolos de tratamentos definem um limiar (> 25%) de blastos da doença infiltrando a MO para a definição de leucemia. Ou seja, a MO pode estar envolvida como sítio extranodal de acometimento do LB, mas não necessariamente está associada com a expressão leucêmica. Apesar da associação histórica, o termo “leucemia linfoblástica aguda de células B” não deve ser utilizado para indicar o linfoma/leucemia de Burkitt (L/B).^{9,14}

Assim, três ressalvas são necessárias. No estudo de Dunleavy et al. (2013), dois pacientes HIV-negativos e um HIV-positivo foram alocados no grupo de alto risco, definido como “envolvimento do SNC, ao menos 25% de blastos na MO, ou ambas as características”. Como houve somente um paciente (tratamento: DA-EPOCH-R) que apresentou envolvimento do SNC, infere-se que os outros dois apresentaram envolvimento da MO > 25%, apesar desta informação não estar explícita e não relatar o percentual de envolvimento. Além disso, o estudo apontou o sítio extranodal “MO ou sangue”, sugerindo a ocorrência da leucemia de Burkitt.⁷³

Segundo, no estudo de Maruyama et al. (2010) foi informado que um dos quatro casos de LB apresentou este envolvimento da MO > 25%, levando a pensar na ocorrência de leucemia de Burkitt (porém, o estudo não colocou explicitamente esse termo).¹³⁴ Por esta falta de um reporte claro da ocorrência da variante leucêmica, bem como pelo pequeno número de casos envolvidos, decidiu-se por permanecer com estes estudos incluídos na RS, acreditando que tais casos não iriam proporcionar um peso significativo para os desfechos esperados. Por fim, este raciocínio também foi aplicado para o estudo de Maschan et al. (2019), no qual dentre os 179 pacientes de LB, quatro casos (2,2%) foram confirmados e informados claramente como sendo a variante leucemia de Burkitt.¹³⁸ Porém, devido ao pequeno percentual frente ao tamanho amostral do estudo, percebeu-se que tais casos não influenciariam nos desfechos e, assim, o estudo foi mantido na RS.

2.4.2 Características dos tratamentos quimioterápicos

Com os estudos incluídos nesta RS foi possível criar quatro grupos principais de protocolos quimioterápicos: aqueles embasados no CODOX-M/IVAC (n = 4 estudos)¹³³⁻¹³⁶ e aquele no EPOCH (n = 1 estudo),⁷³ além de um outro utilizar um protocolo embasado no BFM¹³⁸ e outros três apresentarem protocolos aplicados em países africanos.^{82,83,137}

No geral, os protocolos com base no CODOX-M/IVAC variam de 3-4 ciclos por paciente. Diferenciando-se dos demais, os estudos africanos aparentemente consideraram o tratamento em ciclos semanais (incluindo o espaço de tempo necessário para início do próximo ciclo). Observa-se que somente os estudos africanos não associaram o rituximabe à quimioterapia, o que provavelmente está relacionado com a condição financeira dos países da África.

O rituximabe é um anticorpo monoclonal direcionado ao antígeno CD20, o qual se encontra na superfície dos linfócitos B e de muitas células de LNHS (p. ex. LB), consistindo em uma terapia alvo.⁷⁶ Atualmente, a lista da Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos apresenta os preços máximos de medicamentos regulados que podem ser aplicados no Brasil. O medicamento Mabthera®, nome comercial do medicamento referência do rituximabe, é disponibilizado em uma solução para infusão intravenosa na concentração de 10 mg/mL. O preço máximo permitido para venda às farmácias, drogarias e para entes da administração pública é de R\$ 2.736,65 (2 frascos de 10 mL cada) e R\$ 6.831,28 (1 frasco de 50 mL).¹⁴⁰

Considerando uma única aplicação do rituximabe por ciclo quimioterápico, o padrão de peso de 70 Kg e 1,70 m para um indivíduo (proporcionando uma superfície corporal de 1,8 m²) e a dose de 375 mg/m² (utilizada na maioria dos protocolos embasados no CODOX-M/IVAC), seriam necessários 675 mg de rituximabe (67,5 mL da solução) por ciclo para um único paciente. Isto se traduziria, aproximadamente, em um investimento de mais de R\$ 9.500,00 para um único indivíduo.

A TABELA 2.2 apresenta o esquema geral dos tratamentos quimioterápicos realizados por todos estes estudos. Ressalta-se que a quantidade de ciclos nem sempre é fixa, podendo variar conforme a condição clínica do paciente. Mais adiante, uma explicação separada será fornecida ao protocolo quimioterápico do estudo de Maschan et al. (2019) (embasado no BFM), devido às suas particularidades.

TABELA 2.2 – ESQUEMA GERAL DOS TRATAMENTOS QUIMIOTERÁPICOS REALIZADOS PELOS ESTUDOS INCLUIDOS NA REVISÃO SISTEMÁTICA

Prot. embasados em:	Autor, ano	Nº	Prot. QT	Quantidade de ciclos por paciente			Duração de cada ciclo ^b (~ dias)	Associação à imunoterapia	Tratamento prévio
				Baixo risco	Alto risco	Independente do risco OU outro sistema de divisão de risco			
Prot. CODOX-M/IVAC (c/ alterações)	Corazzelli et al., 2012 ¹³⁵	15	RD-CODOX-M/IVAC -RD-CODOX-M -RD-IVAC	N/A	N/A	4 2 (ciclos 1 e 3) 2 (ciclos 2 e 4)	- 8 5	Rituximabe	Diagnóstico inicial incerto: 3 (20%) pctes. receberam um curso de regime semelhante ao R-CHOP antes dos 3 ciclos de RD-IVAC, RD-CODOX-M, RD-IVAC
	Evens et al., 2013 ¹³⁶	25	HDR + LD into the CODOX-M/IVAC -HDR + LD-CODOX-M -HDR-IVAC	3 (Nº = 5) 3 (consecutivos)	4 (Nº = 20) 2 (ciclos 1 e 3) 2 (ciclos 2 e 4)	N/A N/A N/A	- 15 7	Rituximabe	Não
	Maruyama et al., 2010 ¹³⁴	4	Modified CODOX-M/IVAC ± R -R-CODOX-M -R-IVAC	N/A N/A N/A	N/A N/A N/A	4 2 (ciclos 1 e 3) 2 (ciclos 2 e 4)	15 5	Rituximabe	CHOP (1 pcte.), prednisona (1 pcte.) e CFM + DOX (1 pcte.) (total: 3 pctes., 75%)
Prot. EPOCH (c/ alterações)	Noy et al., 2015 ¹³³	34	Modified CODOX-M/IVAC-R -R-CODOX-M -R-IVAC	3 (Nº = 2) 3 (consecutivos)	4 (Nº = 32) 2 (ciclos 1 e 3) 2 (ciclos 2 e 4)	N/A N/A N/A	- 15 5	Rituximabe	Não
	Dunleavy et al., 2013 ⁷³	19	DA-EPOCH-R	N/A	N/A	6-8 (sendo 2 ciclos após CR)	5	Rituximabe	Não
	Maschan, et al., 2019 ¹³⁸	179	SC-EPOCH-RR BFM-NHL-90-like -GR1 -GR2 -GR3 -GR4	N/A - - - -	N/A - - - -	N/A - - - -	N/A - - - -	Rituximabe	Não
Prot. africanos	Depani et al., 2015 ⁸³	70	Malawi 2010	N/A	N/A	4 ^c	1	Não	Não
	129 ^d	Cameroon 2008 BL -Indução -Consolidação GR1 -Consolidação GR2 -Consolidação GR3	N/A N/A N/A N/A N/A	N/A N/A N/A N/A N/A	N/A 3 ^e (N = 129) 1 ^e (N = 18) 2 ^e (N = 58) 3 ^e (N = 45)	1 1 1 1	Não	Não	

TABELA 2.2 – ESQUEMA GERAL DOS TRATAMENTOS QUIMIOTERÁPICOS REALIZADOS PELOS ESTUDOS INCLUIDOS NA REVISÃO SISTEMÁTICA

Prot. embasados em:	Autor, ano	N ^o	Prot. QT	Quantidade de ciclos por paciente			Duração de cada ciclo ^b (~ dias)	Associação à imunoterapia	Tratamento prévio
				Alto risco	Baixo risco	Independente do risco OU outro sistema de divisão de risco			
Prot. africanos	Molyneux et al., 2017 ¹³⁷	58	Malawi 2012-2014 -Estadiamento I-II (SEM doxorubicina) -Estadiamento III-IV (COM doxorubicina)	N/A	N/A	4 ^c	7	Não	Não

FONTE: A autora (2020).

NOTAS: ^aConsiderou-se aqueles pacientes que receberam, no mínimo, uma dose do tratamento proposto. ^bNão foram considerados o intervalo de dias necessários para o início do próximo ciclo, assim como os dias de aplicação do ácido folínico ("resgate" após metotrexato), G-CSF e outros tratamentos de suporte. Considerou-se os dias até a realização do último medicamento da sequência, antes de iniciar a repetição do esquema terapêutico (o que constituiria um novo ciclo). ^cInterpreta-se que os autores do estudo consideraram cada dia de dose dos medicamentos (D1, D8, D15/D18 e D28) como um ciclo semanal. O esquema de tratamento é de 28 dias. ^dO GR não pode ser estabelecido em 8 pacientes que morreram durante o tratamento de indução. ^eInterpreta-se que os autores do estudo consideraram cada dia de dose dos medicamentos como um ciclo semanal. "Indução": D1, D8 e D15. "Consolidação GR1": D29. "Consolidação GR2": D29 e D43. "Consolidação GR3": D29, D43 e D57. LEGENDA: -, aproximadamente; BFM, Berlin-Frankfurt-Münster; CFM, ciclofosfamida; CHOP, ciclofosfamida, doxorubicina, vincristina, prednisona; CODOX-M, ciclofosfamida, doxorubicina, metotrexato; CR, remissão completa (do inglês, *complete remission*); DA, dose ajustada; DOX, doxorubicina; EPOCH, etoposídeo, prednisona, vincristina, ciclofosfamida e doxorubicina; pctes., pacientes; G-CSF, fator estimulante de colônias granulocíticas (do inglês, *granulocytes-colony stimulating factor*); GR, grupo de risco; HDR, alta dose de rituximabe (do inglês, *high-dose rituximab*); IVAC, etoposídeo, ifosfamida e citarabina; LB (ou BL), linfoma de Burkitt (do inglês, *Burkitt lymphoma*); LD, doxorubicina lipossomal (do inglês, *liposomal doxorubicin*); N/A, não aplicável; N, quantidade de pacientes; Prot., protocolos; Prot. QT, protocolos quimioterápicos; R, rituximabe; RD, rituximabe e citarabina encapsulada em lipossomas (do inglês, *liposome-encapsulated cytarabine*); RR, dose dupla de rituximabe; SC, curso de curta duração (do inglês, *short-course*).

A variável “duração de cada ciclo (~ dias)” não considerou o intervalo de dias necessários para o início do próximo ciclo. Isto porque somente dois estudos reportaram esta informação. Corazelli et al. (2012) relataram um intervalo mediano de tempo entre o ciclo 1 (RD-CODOX-M) e ciclo 2 (RD-IVAC) de 22,5 dias (faixa, 15-39), e entre o ciclo 3 (RD-CODOX-M) e ciclo 4 (RD-IVAC) de 25 dias (faixa, 13-33).¹³⁵ Maruyama et al. (2010) reportaram este mesmo parâmetro de medida para os intervalos entre os ciclos 1 e 2 (27 dias; faixa, 19-54), ciclos 2 e 3 (20 dias; faixa, 15-28), e ciclos 3 e 4 (30 dias; faixa, 18-37), sendo os ciclos 1 e 3 o R-CODOX-M, enquanto os ciclos 2 e 4 foram o R-IVAC.¹³⁴ Assim, pode-se considerar semelhante o intervalo de tempos entre os ciclos em ambos os estudos.

Na literatura científica, outro estudo embasado no protocolo CODOX-M/IVAC apresentou similaridade neste intervalo. Nos pacientes de baixo risco, os quais receberam três ciclos consecutivos de CODOX-M, a mediana de dias entre o ciclo 1-2, tanto como 2-3, foi de 22 dias para cada (respectivamente: faixa, 18-32; faixa, 16-54). Para aqueles de alto risco, que receberam quatro ciclos alternados de CODOX-M (ciclos 1 e 3) com IVAC (ciclos 2 e 4), esta medida foi entre os ciclos 1-2, 2-3 e 3-4, respectivamente, de 24,5 (faixa, 16-40), 20 (faixa, 14-41) e 27 dias (faixa, 18-41).¹⁴¹

A TABELA 2.3 descreve, de forma geral e com foco para os medicamentos antineoplásicos, os protocolos quimioterápicos de oito estudos^{73,82,83,133-137} incluídos nesta RS. Na sequência (TABELA 2.4), será abordado separadamente o esquema terapêutico do protocolo “BFM-NHL-90-like”, do estudo de Maschan et al. (2019) devido as suas particularidades e diferenças estruturais.¹³⁸

Os medicamentos relacionados à profilaxia de EAs ou de resgate não foram considerados (p. ex. antieméticos e anti-histamínicos, para profilaxia de náuseas/vômitos e alergia, respectivamente; ácido folínico após metotrexato; fator estimulante de colônias granulocíticas, como o filgrastim). Além disso, as doses apresentadas se referem para cada dia de tratamento. A administração da dose de um medicamento dependerá da condição clínica do paciente, sendo que os estudos geralmente relatam estas observações. Por exemplo: se o paciente estiver com grau de neuropatia ≥ 2 , a vincristina não deve ser administrada; para manter a intensidade do ciclo, o paciente deve apresentar níveis adequados de células sanguíneas (hemácias, leucócitos e plaquetas);¹³⁴ alguns medicamentos (p. ex. doxorrubicina, metotrexato) podem sofrer redução na sua dose devido à idade do paciente (p. ex. crianças, idosos) ou de acordo com o *clearance* de creatinina;^{134,135,137} entre outras.

TABELA 2.3 – APRESENTAÇÃO GERAL DOS PROTOCOLOS QUIMIOTERÁPICOS REALIZADOS POR OITO ESTUDOS INCLUIDOS NA REVISÃO SISTEMÁTICA

Medicamento	Dose e via de administração	Exclusivamente para os protocolos originados do CODOX-M/IVAC		Para os demais protocolos	Prot. CODOX-M/IVAC (c/ alterações)					Prot. EPOCH (c/ alterações)		Prot. africanos			
		CODOX-M (Regime A)			IVAC (Regime B)		Corazzelli et al., 2012 ¹³⁵	Evens et al., 2013 ¹³⁶	Maruyama et al., 2010 ¹³⁴	Noy et al., 2015 ¹³³	Dunleavy et al., 2013 ⁷³		Depant et al., 2015 ⁸³	Hessling et al., 2012 ⁸²	Molyneux et al., 2017 ¹³⁷
Prednisolona	60 mg/m ² , VO		D1-D5										X		
	60 mg/m ² , 2x/dia, VO		D1-D5							X					
Prednisona	60 mg/m ² , 1x/dia, VO		D1-D5								X				
	800 mg/m ² , IV	D1			X	X	X								
	200 mg/m ² , IV	D2-D5			X	X	X								
	750 mg/m ² , IV		D5					X*		X					
	800 mg/m ² , IV	D1, D2													
	40 mg/Kg (máx. 1,6 g), IV		D1								X				
	60 mg/Kg (máx. 2,4 g), IV/VO		D8, D18, D28								X				
Ciclofosfamida	40 mg, IV/VO		D1, D8, D15 (Obs. IND. – tto igual p/ todos em qualquer estadiamento)									X			
	60 mg/Kg, IV/VO		(Obs. CONS. – D29: GR 1; D29, D43: GR 2; D29, D43, D57: GR 3)									X			
	40 mg/Kg (máx. 1,6 g), IV		D1, D15, D28										X		
	60 mg/Kg (máx. 2,4 g), IV		D8										X		
	0,4 mg/m ² (no cap), IV		D1-D4							X	X				
	2 mg, IV	D1, D8							X						
	1,5 mg/m ² (máx. 2 mg), IV	D1, D8									X				
Vincristina	1,5 mg/m ² (máx. 2 mg), IV	D1, D8, D15 (Obs. D15: somente no ciclo 2)										X			
	1,5 mg/m ² (máx. 2 mg), IV		D1, D8, D15, D28									X			
	1,4 mg/m ² (máx. 2 mg), IV		D1, D8, D15, D28									X			
	10 mg/m ² , IV	D1, D8										X			
Doxorrubicina	60 mg/m ²		D15, D28 (Obs. estadiamento III/IV)							X	X		X		
	50 mg/m ² , IV	D1								X			X		

(continua)

TABELA 2.3 – APRESENTAÇÃO GERAL DOS PROTOCOLOS QUIMIOTERÁPICOS REALIZADOS POR OITO ESTUDOS INCLUIDOS NA REVISÃO SISTEMÁTICA

Medicamento	Dose e via de administração	Para os demais protocolos										(conclusão)	
		Exclusivamente para os protocolos originados do CODOX-M/IVAC		Prot. CODOX-M/IVAC (c/ alterações)			Prot. EPOCH (c/ alterações)		Prot. africanos				
		CODOX-M (Regime A)	IVAC (Regime B)	Corazzelli et al., 2012 ¹³⁵	Evens et al., 2013 ¹³⁶	Maruyama et al., 2010 ¹³⁴	Noy et al., 2015 ¹³³	Dunleavy et al., 2013 ⁷³	Depanti et al., 2015 ⁸³	Hessling et al., 2012 ⁸²	Molyneux et al., 2017 ¹³⁷		
Rituximabe	375 mg/m ² , IV	D1 (Obs. 1x/ciclo. Se difícil adm. no D1, pode ser até 3 dias antes do ciclo de QT e a qualquer momento do ciclo)	D1		X*								
Citarabina lipossomal	50 mg, IT	D2 (Obs. Doses adicionais, se env. SNC: D14-ciclo 1; D18-ciclo 2)	D5 (Obs. Doses adicionais, se env. SNC: D14-ciclo 1; D18-ciclo 2)	X									
Metotrexato	12 mg, IT	D15	D5	X									
Citarabina + Prednisona	40 mg + 20 mg, IT	D1, D3 (Obs. Dose adicional citarabina, se env. SNC: D5-ciclo 1)	(Obs. Doses adicionais citarabina, se env. SNC: D7, D9-ciclo 1)		X								
Metotrexato + Prednisona	15 mg + 10 mg, IT	D15 (Obs. Dose adicional metotrexato, se env. SNC: D17-ciclo 1)	D5		X								
Metotrexato + Hidrocortisona	12,5 mg + 12 mg, IT		D1, D8, D18, D28								X		
Metotrexato + Hidrocortisona	12,5 mg + 12 mg, IT		D1, D8, D15, D28										X
Metotrexato + Hidrocortisona	12,5 mg + 12,5 mg, IT		D1, D8, D15 (Obs. IND. – tto. Igual p/ todos em qualquer estadiamento)										X
Citarabina + Metotrexato	50 mg + 12 mg, IT	D1 (Obs. Dose adicional de citarabina IT, se paciente alto-risco – D3)			X								

FONTE: A autora (2020).

NOTAS: *Através de *intravenous piggyback*. ^aNão apresentado o esquema específico de quimioterapia intratecal. ^bAs doses do protocolo DA-EPOCH-R se referem somente ao primeiro ciclo de tratamento, pois o protocolo é farmacodinamicamente dose ajustado de acordo com o *naadir* de neutrófilos e plaquetas. ^cDoxorrubicina, etoposídeo e vincristina: infusão contínua, totalizando 96h. ^dRealizar resgate com ácido fólico. ^eMesna antes, durante e/ou após infusão. ^fUsar colírio de dexametasona.

LEGENDA: adm., administrado(a)/administração; CODOX-M, ciclofosfamida, vincristina, doxorubicina, metotrexato; CONS., consolidação; D, dia; DA, braço de tratamento dose ajustada-EPOCH com rituximabe; env., envolvimento; EPOCH, etoposídeo, prednisona, vincristina, ciclofosfamida e doxorubicina; GR, grupo de risco; IND., indução; IT, via intratecal; IV, via intravenosa; IVAC, etoposídeo, ifosfamida e citarabina; máx., máximo; Obs., observação; p/, para; pcte., paciente; Prot., protocolo(s); SC, braço de tratamento curso de curta duração-EPOCH com dose dupla de rituximabe; SNC, sistema nervoso central; tto., tratamento; VO, via oral.

O termo “linfoma de pequenas células não clivadas” era comumente considerado um sinônimo de LB.¹³ Magrath et al. (1996) desenvolveram o protocolo CODOX-M/IVAC, incorporando de forma alternada o IVAC (ifosfamida, etoposídeo, alta dose de citarabina e metotrexato IT) ao CODOX-M (ciclofosfamida, doxorubicina, vincristina e alta dose de metotrexato) para o tratamento de crianças e adultos de alto risco com este linfoma. Tal protocolo foi revolucionário, pois a taxa de EFS (2 anos) no CODOX-M eram de 56%, enquanto na nova combinação foi de 92%.¹³⁰ A associação do rituximabe a este protocolo é comum, conforme visto na TABELA 2.3.

Diferentes regimes quimioterápicos intensivos e de curta duração foram apresentados por vários grupos de estudos internacionais, culminando em boas taxas de resposta terapêutica. Citam-se como exemplos os do estudo de Murphy et al. (1986),¹⁴² de Patte et al. (1991) (ECR com crianças da *French Pediatric Oncology Society*)¹⁴³ e de Reiter et al. (1992) (estudos do Grupo Europeu *Berlim-Frankfurt-Münster* – BFM),¹⁴⁴ os quais geralmente se baseiam na aplicação de ciclofosfamida fracionada em altas doses, bem como altas doses de metotrexato e citarabina, com quimioterapia profilática para o SNC. O CODOX-M/IVAC é um destes regimes intensivos e de curta duração. Inicialmente descrito por Magrath et al. (1996),¹³⁰ a alta eficácia deste protocolo foi posteriormente confirmada por um grande estudo internacional prospectivo e multicêntrico, que englobou pacientes com LB (exceto o LBe) e mais da metade da população apresentava estadiamento IV *Ann Arbor*.¹⁴¹

Dunleavy et al. (2013) aplicaram um ajuste farmacodinâmico ao protocolo DA-EPOCH-R, de acordo com o *nadir* de neutrófilos e plaquetas. Já o estudo de Evens et al. (2013) apresentou um esquema específico em relação à quimioterapia IT. Este dividiu os pacientes em três blocos e esquemas terapêuticos: de baixo risco (citarabina 70 mg-D1, metotrexato 12 mg-D3, por 3 ciclos consecutivos), de alto risco e sem envolvimento do SNC (citarabina 70 mg-D1 e D3, metotrexato 12 mg-D15, ciclos 1 e 3; e metotrexato 12 mg-D5, ciclos 2 e 4), e de alto risco e com envolvimento do SNC (citarabina 70 mg-D1, D3 e D5, metotrexato 12 mg-D15 e D17, ciclo 1; metotrexato 12 mg-D5, citarabina 70 mg-D7 e D9, ciclo 2; citarabina 70 mg-D1 e D3, metotrexato 12 mg-D15, ciclo 3; e metotrexato 12 mg-D5, ciclo 4).¹³⁶

TABELA 2.4 – APRESENTAÇÃO GERAL DA FASE DE INDUÇÃO DO PROTOCOLO QUIMIOTERÁPICO “BFM-NHL-90-LIKE”, REFERENTE AO ESTUDO DE MASCHAN ET AL. (2019)¹³⁸

Grupos de risco	Citorredução	A0	A1	B1	B2
GR1	Dexametasona, 10 mg/m ² ; D1-D5	Dexametasona, 10 mg/m ² ; D1-D5	-	Dexametasona, 10 mg/m ² ; D1-D5	-
	Ciclofosfamida, 200 mg/m ² ; D1, D2	Vincristina, 1,5 mg/m ² ; D1	-	Vincristina, 1,5 mg/m ² ; D1	-
	-	Ifosfamida, 800 mg/m ² ; D1-D5	-	Ciclofosfamida, 200 mg/m ² ; D1-D5	-
	-	Citarabina, 150 mg/m ² x 4; D4, D5	-	Doxorrubicina, 25 mg/m ² ; D4, D5	-
-	Etoposídeo, 100 mg/m ² ; D4, D5	-	Metotrexato, 1 g/m²/24h; D1	-	
GR2	Dexametasona, 10 mg/m ² ; D1-D5	-	Dexametasona, 10 mg/m ² ; D1-D5	Dexametasona, 10 mg/m ² ; D1-D5	-
	Ciclofosfamida, 200 mg/m ² ; D1, D2	-	Vincristina, 1,5 mg/m ² ; D1	Vincristina, 1,5 mg/m ² ; D1	-
	-	-	Ifosfamida, 800 mg/m ² ; D1-D5	Ciclofosfamida, 200 mg/m ² ; D1-D5	-
	-	-	Citarabina, 150 mg/m ² x 4; D4, D5	Doxorrubicina, 25 mg/m ² ; D4, D5	-
	-	-	Etoposídeo, 100 mg/m ² ; D4, D5	Metotrexato, 1 g/m²/24h; D1	-
-	-	Metotrexato, 1 g/m²/24h; D1	-	-	
GR3-4	Dexametasona, 10 mg/m ² ; D1-D5	Dexametasona, 10 mg/m ² ; D1-D5	-	-	Dexametasona, 10 mg/m ² ; D1-D5
	Ciclofosfamida, 200 mg/m ² ; D1, D2	Vincristina, 1,5 mg/m ² ; D1	-	-	Vincristina, 1,5 mg/m ² ; D1
	-	Ifosfamida, 800 mg/m ² ; D1-D5	-	-	Ciclofosfamida, 200 mg/m ² ; D1-D5
	-	Citarabina, 150 mg/m ² x 4; D4, D5	-	-	Doxorrubicina, 25 mg/m ² ; D4, D5
-	Etoposídeo, 100 mg/m ² ; D4, D5	-	-	Metotrexato, 2 g/m²/24h; D1	

FONTE: A autora (2020).

LEGENDA: D, dia; GR, grupo de risco.

Um estudo anterior,¹⁴⁵ do mesmo grupo de pesquisa e embasado no mesmo protocolo quimioterápico, mas somente com pacientes de estadiamento avançado, apresentou maiores detalhes do esquema quimioterápico aplicado. Ressalta-se que o estudo de Maschan et al. (2019) englobou pacientes de quatro grupos de risco: baixo (grupo de risco 1), intermediário (grupo 2) e avançado (grupos 3-4).¹³⁸

A estratégia de tratamento consistiu em uma fase de citorredução, seguida por seis ciclos (“blocos”) quimioterápicos de múltiplos agentes e de curta duração. A citorredução mais dois blocos quimioterápicos constituíram a fase de indução deste tratamento. Duas doses (no grupo de risco 1 e 2) e quatro doses (no grupo de risco 3 e 4) de rituximabe 375 mg/m² foram adicionadas ao protocolo “BFM-NHL-90-like” 24h antes do primeiro bloco quimioterápico e repetida a cada duas semanas.^{138,145}

Interpreta-se, generalizadamente, que após o término da fase de indução a resposta ao tratamento foi avaliada. Para aqueles que alcançavam uma resposta completa, seguia-se com o esquema AA e BB, os quais eram, respectivamente, os mesmos A1 e B1 apresentados na TABELA 2.4, mas com a incorporação de metotrexato 5 g/m²/24h. Caso o paciente apresentasse uma resposta incompleta, aplicava-se o bloco CC, composto por: dexametasona 20 mg/m², D1-D5; vincristina 1,5 mg/m², D1; citarabina 2 g/m² (x 4 doses), D1 e D2; e etoposídeo 100 mg/m², D3-D5, seguido dos blocos AA e BB.^{138,145} A quantidade de cada um destes blocos, bem como a realização ou não de radioterapia (esta não realizada no SNC), não serão especificadas por causa das diversas especificidades para cada grupo de risco, além de que o foco maior neste trabalho é realizar uma demonstração global do protocolo.

Para aqueles pacientes nos grupos de risco avançados (3-4) que apresentassem tumor residual após o 4° bloco quimioterápico, realizava-se aférese periférica de células-tronco sanguíneas. Caso o tumor estivesse ainda presente no 5-6° bloco quimioterápico, o paciente receberia a segunda linha de tratamento (ICE: ifosfamida, carboplatina e etoposídeo) e transplante autólogo de células-tronco hematopoiéticas. Além disso, a quimioterapia IT (metotrexato, citarabina e dexametasona) também foi administrada conforme a necessidade dos pacientes.¹³⁸

2.4.3 Resultados de eficácia e segurança

Os nove estudos^{73,82,83,133-138} incluídos nesta RS reportaram os desfechos de eficácia e segurança de diferentes formas, levando a uma grande heterogeneidade e dificuldade de comparabilidade entre protocolos. Tais desfechos são apresentados pelos estudos ao longo do *follow-up* e não exatamente ao final do seguimento. A TABELA 2.5 apresenta os principais desfechos, sendo que os dados referem-se somente aos pacientes com LB, inclusive para aqueles estudos^{134,135,138} que trouxeram pacientes com diferentes condições.

TABELA 2.5 – RESULTADOS DE EFICÁCIA E SEGURANÇA DOS ESTUDOS INCLuíDOS NA REVISÃO SISTEMÁTICA

Prot. embasados em:	Autor, ano	Follow-up ^a	Prot. QT	N ^b	Eficácia				Segurança				Neuro-lógico	
					OS (IC 95%)	PFS (IC 95%)	CR	Recidiva	Mortes ^c	Desc. ^d	Hematológicos	EAs (grau 3 ou 4)		TGI
Prot. CODOX-M/IVAC (c/ alterações)	Corazzelli et al., 2012 ¹³⁵	60	RD-CODOX-M/IVAC	15	NR	4-a, 92% (77-100)	15 (100%)	1 (7%)	Não	NR	NR	NR	NR	NR
	Evens et al., 2013 ¹³⁶	34	HDR + LD into the CODOX-M/IVAC	25 ^e (total)	2-a, 84%	2-a, 80%	23 (92%) (final da terapia)	NR	4 (16%)	NR	A.: 17 (68%) N.: 15 (60%) T.: 17 (68%)	NR	NR	NR
	Manuyama et al., 2010 ¹³⁴	40	Modified CODOX-M/IVAC ± R	4	5-a, 75%	5-a, 75%	3 (75%)	1 (25%)	1 (25%)	Não	NR	A.: 4 (100%) N.: 4 (100%) T.: 4 (100%)	NR	NR
Prot. EPOCH (c/ alterações)	Noy et al., 2015 ¹³³	26	Modified CODOX-M/IVAC-R	34 (total) 19 (LB revisão)	1-a, 72% (53-85) 1-a, 78% (51-91)	1-a, 69% (51-82) 1-a, 72 (46-87)	NR -	NR -	11 (32%)	11 (32,4%)	A.: 17 (50%) N.: 16 (47%) T.: 21 (62%)	6 (18%)	NR	7 (21%)
	Dunleavy et al., 2013 ⁷³	86	DA-EPOCH-R	19	7-a, 100% (82-100)	7-a, 95% (75-99)	NR	Não	Não	NR	NR	NR	NR	Prejuízo sensorial: 4 (21%) Prejuízo sensorial: 1 (9%)
Prot. BFM (c/ alterações)	Maschan et al., 2019 ¹³⁸	43	-GR1 e GR2 -GR3 e GR4 -GR3 -GR4	122 NR NR	NR NR 3-a, 88% 3-a, 83%	NR NR NR NR	57 (100%) 110 (90%) NR NR	- - - -	- - - -	- - - -	- - - -	- - - -	- - - -	- - - -
	Depani et al., 2015 ⁸³	NR	Malawi 2010	70	1-a, 62% (44-80)	NR	57 (81%)	20 (29%)	4 (6%)	10 (14%)	A.: 20 (29%) N.: 55 (78%) T.: 3 (4%)	NR	NR	NR
Prot. africanos	Hesseling et al., 2012 ⁸²	NR	Cameroon 2008 BL	129	NR	NR	105 (81%)	26 (20%)	31 (24%)	NR	NR	NR	NR	NR
	Molyneux et al., 2017 ¹³⁷	NR	Malawi 2012-2014	58	1-a, 73% (EP ± 6.2%)	NR	42 (72%)	11 (19%)	7 (12%)	NR	NR	NR	NR	NR

FONTE: A autora (2020).

NOTAS: ^aMediana em meses. ^bConsiderou-se aqueles pacientes que receberam, no mínimo, uma dose do tratamento proposto. ^cMortalidade geral. ^dPerda de follow-up, fuga, progressão e complicações da doença. EAs e não recuperação das contagens celulares. ^eUm paciente com linfoma *double-hit* (MYC e BCL-2). (Amostra total: 34 pacientes (setor de patologia: 33 casos de LB e um de linfoma *Burkitt-like*). Apresentados os desfechos para os 19 (dos 25) casos de LB confirmados pela revisão de patologia central. ^fQuatro (2,2%) pacientes com a variante leucemia de Burkitt. Os desfechos são apresentados em relação ao grupo total (n = 179).

LEGENDA: -a, anos; A., anemia; BFM, Berlin-Frankfurt-Münster; CODOX-M/IVAC, ciclofosfamida, vincristina, doxorubicina, metotrexato, etoposídeo, ifosfamida e citarabina; CR, remissão completa (do inglês, *complete remission*); DA, dose ajustada; Desc., descontinuação; EAs, eventos adversos; EFS, sobrevida livre de eventos (do inglês, *event-free survival*); EP, erro padrão; EPOCH, etoposídeo, prednisona, vincristina, ciclofosfamida e doxorubicina; HDR, alta dose de rituximabe (do inglês, *high-dose rituximab*); IC, intervalo de confiança; LB (ou BL), linfoma de Burkitt (do inglês, *Burkitt lymphoma*); LD, doxorubicina lipossomal (do inglês, *liposomal doxorubicin*); mod., modificado; N., neutropenia; N, quantidade de pacientes; NHL, linfoma não Hodgkin (do inglês, *non-Hodgkin lymphoma*); NR, não relatado; OS, sobrevida global (do inglês, *overall survival*); PFS, sobrevida livre de progressão (do inglês, *progression-free survival*); Prot., protocolos; Prot. QT, protocolos quimioterápicos; R, rituximabe; RD, rituximabe e citarabina encapsulada em lipossomas (do inglês, *rituximab and liposome-encapsulated cytarabine*); RR, dose dupla de rituximabe; SC, curso de curta duração (do inglês, *short-course*); T., trombocitopenia; TGI, trato gastrointestinal.

2.4.3.1 Protocolos quimioterápicos baseados no protocolo CODOX-M/IVAC

Devido à alta taxa de crescimento celular e curto tempo de duplicação do LB, reconhece-se a necessidade de regimes terapêuticos intensivos, com associação de diferentes agentes quimioterápicos e com ciclos de curta duração. No entanto, sabe-se que o protocolo CODOX-M/IVAC (um exemplo de regime terapêutico intensivo) é bastante efetivo e tolerado em crianças e adultos jovens, mas apresenta considerável toxicidade em adultos, idosos e pacientes imunodeficientes. Além disso, causa morbidade a longo prazo em crianças sobreviventes que utilizaram alguns destes agentes quimioterápicos em determinado esquema, em relação aos adultos que não tiveram câncer infantil.^{53,146} Assim, pequenas modificações começaram a ocorrer nesse regime (p. ex. diminuição da dosagem de metotrexato, de 6,7 para 3 g/m²) o que, conseqüentemente, ocasionou um menor reporte de toxicidade nos idosos e manteve, no geral, a eficácia do tratamento, conforme demonstrado por alguns estudos.^{16,51,147}

A realização de modificações e ajustes de dose pode ser observada nos quatro estudos deste bloco, conforme descrito na apresentação dos protocolos na TABELA 2.3. Todos estes apresentaram o CODOX-M/IVAC como eixo central, sendo que a mediana do *follow-up* variou de 26 a 60 meses. A maior taxa de sobrevida global (OS) (84%, em 2 anos) foi observada no estudo de Evens et al. (2013). No entanto, o reporte do IC 95% não foi informado pelos autores. Além disso, este foi o único estudo que incorporou em seu esquema terapêutico uma alta dose de rituximabe (o qual aparenta estar relacionado com os bons desfechos dos pacientes, em comparação aos reportes anteriores) e doxorubicina lipossomal. Este estudo também informou os desfechos de eficácia de acordo com o grupo de risco dos pacientes, sendo os valores de OS e sobrevida livre de progressão (PFS) no período de 2 anos, respectivamente, de 100% e 100% (para os de baixo risco) e 81% e 76% (para os de alto risco).¹³⁶ O estudo de Noy et al. (2015), apesar de ser um ECNR, não reportou os desfechos de eficácia pelo grupo de risco dos pacientes.¹³³

Em uma análise retrospectiva de pacientes com LB tratados de 1992-2009, n = 40 haviam recebido o CODOX-M/IVAC associado ao rituximabe, sendo comparados a outros 47 tratados somente com o CODOX-M/IVAC. De toda a população, 70% possuíam estadiamento avançado e 16% eram HIV-positivo. Ao fim, não ficaram claros os benefícios desta incorporação (total: 4 doses de rituximabe), pois não houve

melhora significativa no resultado do grupo tratado com o anticorpo em relação ao grupo do regime quimioterápico sozinho. Porém, observou-se uma tendência de melhora nas taxas de resposta e sobrevida no grupo com rituximabe (OS aos 23 meses: 73% vs. 68%), sugerindo que talvez maior amostra populacional ou mais doses de rituximabe demonstrassem tal significância.¹⁴⁸

Por outro lado, um ECR multicêntrico comparou a associação do rituximabe ao protocolo CHOP (n = 202) em relação ao mesmo regime sem esta associação (n = 197), em pacientes idosos e com LNH-B agressivo (LDGCB) não tratados. Os resultados foram promissores, com taxas de sobrevida livre de eventos (EFS) e OS significativamente maiores naqueles tratados com o rituximabe ($p < 0,001$ e $p = 0,007$, respectivamente), bem como a taxa de resposta completa (76% vs. 63%; $p = 0,005$) ao tratamento.¹⁴⁹ Posteriormente, um ECR específico aos pacientes com L/LB não tratados (> 18 anos e HIV-negativos) provindos de 45 centros hematológicos franceses, randomizou aqueles que receberiam o protocolo LMB associado ao rituximabe (n = 128) e os que receberiam somente o tratamento quimioterápico (n = 129), ambos estratificados por grupos de risco. A taxa de EFS em um período de três anos foi significativamente maior entre os pacientes que receberam a imunoterapia, sendo de 75% (IC 95%, 66-82) vs. 62% (IC 95%, 53-70) ($p = 0,024$), bem como para a taxa de OS (83% [IC 95%, 75-88] vs. 70% [IC 95%, 62-78]; $p = 0,011$). Com relação à segurança, a ocorrência de EAs não demonstrou diferença entre os dois grupos.¹⁵⁰

Além disso, uma RS com MA demonstrou que a incorporação do rituximabe ao tratamento quimioterápico no LB proporcionou maiores taxas, no período de dois anos, de OS (HR – *hazard ratio*, 0,62; IC 95%, 0,45-0,85; $p = 0,003$), PFS (HR, 0,46; IC 95%, 0,43-0,50; $p < 0,001$) e remissão completa (OR, 3,26; IC 95%, 1,22-8,66; $p = 0,02$). Ademais, o estudo apontou que a adição deste imunoterápico não aumentou as taxas de mortalidade, quando comparado com a quimioterapia isolada.⁷⁵

No entanto, apesar de melhorar significativamente o prognóstico dos pacientes quando incluído no tratamento, outros estudos demonstram que esta imunoterapia também está associada a um maior risco de neutropenia de início tardio, o que leva a quadros de infecções oportunistas. Um exemplo se dá com a ocorrência de leucoencefalopatia multifocal progressiva, uma doença rara, caracterizada pela desmielinização do SNC e que ocorre devido à reativação do vírus latente polioma JC, estando profundamente associada aos pacientes com quadros de intensa imunossupressão.^{151,152}

A maior taxa de PFS (4-anos, 92%; IC 95%, 77-100) foi detectada no estudo de Corazzelli et al. (2012). Aqui, o protocolo CODOX-M/IVAC se diferenciou dos outros pela associação ao rituximabe e utilização de citarabina encapsulada em lipossomas para a quimioterapia intratecal, característica farmacocinética que favoreceu na redução do número de aplicações desta terapia pela metade e manutenção da concentração citotóxica por maior período, quando comparadas com as aplicações de citarabina convencional e metotrexato. Considerou-se eficaz esta profilaxia intratecal, pois a taxa de falha do SNC foi baixa e não houve toxicidade neurológica severa.¹³⁵

Em relação aos desfechos de segurança, o único estudo deste bloco cujos dados não foram possíveis de coletar foi o de Corazzelli et al. (2012), pois apresentaram de forma misturada estes desfechos para todos os participantes do estudo (também incluiu 15 casos de LDGCB/LB). O único desfecho que pode ser extrapolado para os pacientes com LB é que todos apresentaram mielossupressão grau 3-4.¹³⁵ De maneira geral, a trombocitopenia foi o evento adverso (EA) hematológico mais frequente (taxas variando de 62-100%), enquanto a mucosite representou os não hematológicos (taxa de 48%).

Ao todo, cinco casos de EAs cardíacos foram reportados no estudo de Evens et al. (2013) (todos relacionados à redução da fração de ejeção). O estudo concluiu que esta toxicidade cardíaca não pareceu diminuir em comparação com controles históricos. No estudo de Noy et al. (2015), observou-se a maior taxa de mortalidade (32%) (uma por toxicidade relacionada ao tratamento, oito por progressão da doença, uma por infecção fúngica e outra por complicações do HIV). Além disso, este foi o único estudo da RS que relatou algumas descontinuações devido aos EAs (n = 5, por EAs hematológicos, neurológicos e hepático/infeccioso).¹³³ Como o estudo englobou somente pacientes HIV-positivos, a fragilidade imunológica dos mesmos pode ter contribuído para a taxa de mortalidade observada.

2.4.3.2 Protocolo quimioterápico baseado no protocolo EPOCH

O único estudo que representou o protocolo EPOCH nesta RS foi o de Dunleavy et al. (2013), o qual possuiu a mediana de seguimento mais longa entre todos os estudos (DA-EPOCH-R, 86 meses ou sete anos; SC-EPOCH-RR, 73 meses ou seis anos), bem como o período de tempo utilizado nas análises de sobrevida. Além disso, este ECNR apresentou dois braços de tratamento: um exclusivamente

para pacientes HIV-negativos, com o protocolo DA-EPOCH-R (combinação padrão de EPOCH-R – prednisona, rituximabe, etoposídeo, vincristina, doxorubicina e ciclofosfamida – com dose ajustada); e outro especificamente para os pacientes HIV-positivos, com o protocolo SC-EPOCH-RR (combinação de dose curta e curso de curta duração com uma dose dupla de rituximabe – SC-EPOCH-RR).

Este estudo apresentou as melhores respostas terapêuticas para ambas as populações de LB, com taxas de OS e PFS $\geq 90\%$ (podendo alcançar até 100%) e sem recidivas constatadas durante todo o período de acompanhamento. Ressalta-se que durante o tratamento quimioterápico, os pacientes HIV-positivos não fizeram uso da terapia antirretroviral. Ademais, a única morte ocorrida foi de um paciente HIV-positivo, devido a uma leucemia mieloide aguda (LMA).

Assim, este ECNR concluiu que o LB pode ser efetivamente tratado com uma terapia de baixa intensidade. Por outro lado, outros regimes de baixa intensidade não conseguiram demonstrar boas respostas entre os pacientes com LB. Na análise retrospectiva feita por Wåsterlid et al. (2013), o regime CHOP alcançou em dois anos uma taxa de OS de apenas 38,8%.⁷¹

A construção e o uso do protocolo EPOCH foi baseado na otimização da seleção, esquema terapêutico e farmacocinética dos medicamentos que o compõem. Resultados de estudos *in vitro*, como também em relatos de casos, demonstraram que as células tumorais apresentam menor resistência à exposição prolongada e em baixas concentrações dos agentes derivados de produtos naturais (p. ex. doxorubicina, vincristina), quando comparado a uma exposição rápida e em alta concentração. Assim, embasado neste conceito, o protocolo dose ajustada EPOCH foi desenvolvido para tratar pacientes com linfomas de grandes células B, compreendendo, entre outros, uma infusão intravenosa contínua (total de 96h) dos agentes quimioterápicos etoposídeo, vincristina e doxorubicina, demonstrando resultados promissores.^{153,154}

De forma geral, pode-se destacar que as principais diferenças entre este regime terapêutico daqueles observados no grupo de estudos com eixo central no protocolo CODOX-M/IVAC, estão na ausência dos medicamentos metotrexato e citarabina (ambos em altas doses), os quais são muitas vezes considerados essenciais para o controle do LB, porém associados a maior toxicidade do tratamento.²¹ Mais estudos clínicos comparativos, como ECR com maior número amostral, são necessários para confirmar a real necessidade e benefícios (clínico e

econômico) de associação de metotrexato e citarabina nos protocolos quimioterápicos.

Atualmente, um ensaio clínico de fase 3 está em andamento pela *HOVON Foundation* (do inglês, *Haemato Oncology Foundation for Adults in the Netherlands*), registrado no *European Union Clinical Trials Register* sob o n.º 2013-004394-27. O objetivo deste estudo é comparar a eficácia do protocolo quimioterápico CODOX-M/IVAC (associado ao rituximabe) em relação ao protocolo dose ajustada EPOCH (associado, também, ao rituximabe) para os pacientes adultos ou idosos recém-diagnosticados com LB de alto risco. Porém, ainda não há resultados disponíveis sobre este ensaio.¹⁵⁵

Na RS, o maior problema visto em relação ao estudo de Dunleavy et al. (2013) foi o fato de não terem reportado os desfechos de segurança por paciente (com exceção dos EAs neurológicos), mas sim, por ciclos quimioterápicos. Os EAs mais frequentes em relação ao total de ciclos (n = 155) foram: neutropenia absoluta, com *nadir* < 500 células/mm³ (46%) (para os ciclos de DA-EPOCH-R, 52%; para os ciclos de SC-EPOCH-RR, 31%; $p = 0,03$) e com *nadir* < 100 células/mm³ (17%) (DA-EPOCH-R, 17%; SC-EPOCH-RR, 15%; $p = 1,00$), assim como febre e neutropenia necessitando de admissão hospitalar para qualquer paciente (19%) (DA-EPOCH-R, 22%; SC-EPOCH-RR, 10%; $p = 0,11$). Percebe-se que os pacientes tratados com SC-EPOCH-RR apresentaram uma menor proporção destes EAs quando comparados ao grupo dos pacientes que recebeu o DA-EPOCH-R. A mesma tendência se observou nos EAs neurológicos ($p = 0,63$) apresentados na TABELA 2.5.⁷³

2.4.3.3 Protocolo quimioterápico baseado no protocolo BFM

O estudo de Maschan et al. (2019) foi o único a ter um embasamento pelo protocolo quimioterápico Berlin-Frankfurt-Münster (BFM). No período de três anos, uma alta taxa de OS (90%) foi alcançada para os pacientes com LB neste estudo. Inclusive quando estratificados por grupos de risco, aqueles pacientes considerados de alto risco (3-4) também alcançaram valores promissores para a OS (88% e 83%, respectivamente). Além disso, 22 pacientes (12,3%) receberam um 7º bloco adicional de quimioterapia (ICE – ifosfamida, carboplatina e etoposídeo), e apenas oito (4,5%) necessitaram adentrar nesta segunda linha de terapia (ICE) e, posteriormente, receber transplante autólogo de células-tronco hematopoiéticas por terem ainda

apresentado tumor após o 5-6º bloco de quimioterapia.¹³⁸ No entanto, considerou-se que este pequeno número de pacientes não interferiu de forma significativa para os desfechos finais de eficácia encontrados, podendo-se dizer que o protocolo quimioterápico (sem esta segunda linha de tratamento) apresentou ótimas respostas. O mesmo raciocínio se aplica para a explicação da inclusão deste estudo na RS, mesmo apresentando quatro (2,2%) pacientes com leucemia de Burkitt frente ao restante da população com LB (n = 175) do estudo.

Sabe-se que diferentes protocolos quimioterápicos (intensivos e de curta duração) levam a boas taxas de resposta terapêutica. Um exemplo destes é o protocolo BFM, que foi desenvolvido visando uma abordagem adaptada conforme o grupo de risco do paciente, com desescalamento do tratamento mediante as respostas à terapia inicial.⁵² O ensaio clínico de Reiter et al. (1999) apresentou o protocolo NHL-BFM-90, utilizado como base no estudo de Maschan et al. (2019). Os principais pontos de alterações encontrados no estudo mais recente ao anterior se referem à redução ou omissão de metotrexato (de 5 g para 1 g/m²/24h) nos dois primeiros blocos quimioterápicos de indução, bem como a incorporação de rituximabe 375 mg/m².^{138,156} Tais mudanças levaram à confirmação da alta eficácia deste protocolo para crianças com LBs, inclusive em estadiamentos avançados, conforme demonstrado pelos valores de OS (TABELA 2.5).

Três variantes consecutivas (BFM-81, BFM-83 e BFM-86) deste protocolo foram estudadas em crianças com LLA-L3 (ou seja, variante leucemia de Burkitt). Alguns pontos de alterações entre estes tratamentos foram: dose intermediária de metotrexato (500 mg/m² em 24h) no BFM-81, incorporação de dexametasona no BFM-83 e troca da dose intermediária do metotrexato para alta dose (5 g/m² em 24h) no BFM-86. A taxa de remissão completa alcançada pelos três foram, respectivamente, de 91%, 92% e 93%. A EFS estimada em um período de cinco anos foi de 78% (DP 6%) no BFM-86, significativamente maior quando comparada com a mesma análise nos pacientes de BFM-81 (43%; $p < 0,02$) e BFM-83 (50%; $p < 0,03$).¹⁴⁴

Além disso, Maschan et al. (2019) informam que no grupo de n = 122 pacientes com LB em estadiamentos avançados, a EFS (3 anos) apresentou os mesmos valores da OS; ou seja, de 88% no grupo de risco 3 e de 83% no grupo de risco 4.¹³⁸ Tais valores são semelhantes ao estudo de Reiter et al. (1999), que fazendo uso de metotrexato em maiores doses, alcançou uma taxa de EFS (6 anos) de 89% ($\pm 2\%$) nos 322 pacientes com LB ou com a variante leucêmica.¹⁵⁶ Ademais, um

estudo anterior a este, mas com menor tamanho amostral (n = 36 LB), apresentou maior taxa de morte devido às infecções ou distúrbios metabólicos (4,8% vs. < 3,0%).¹⁴⁵

Em relação aos desfechos de segurança, o estudo representante deste bloco não trouxe nenhuma informação sobre os EAs fisiológicos ocorridos devido ao tratamento. No entanto, o referido estudo considerou como EAs: morte tóxica, progressão da doença enquanto em terapia e recidiva. Das 18 mortes (10%) ocorridas entre os pacientes com LB ou leucemia de Burkitt, uma morte foi constatada entre os pacientes dos grupos de risco 1-2, sendo esta classificada como morte tóxica. Por outro lado, as demais 17 mortes ocorreram entre os pacientes dos grupos de risco 3-4 (n = 4, morte tóxica; n = 8, progressão da doença; n = 5, recidiva).¹³⁸ No entanto, tais valores são menores do que os encontrados no estudo de Reiter et al. (1999) com o protocolo NHL-BFM-90, no qual ocorreram 11 mortes relacionadas ao tratamento, ligadas à toxicidade aguda.¹⁵⁶

2.4.3.4 Protocolos quimioterápicos conduzidos em países africanos

Este último grupo contou com três estudos, sendo os mais equiparáveis de toda a RS, por apresentarem homogeneidade entre si mediante diversas características, tais como: duração do estudo de 12 meses; mediana de idade dos participantes entre 7-8 anos; em cada estudo, mais de 65% da população apresentou estadiamento *St Jude* III-IV, bem como a região da face foi envolvida como sítio extranodal em mais de 50% dos casos. No entanto, apesar dessas semelhanças, grande parte dos desfechos de eficácia e segurança destes estudos apresentaram reportes heterogêneos e não padronizados, além de que os tratamentos quimioterápicos entre eles diferiram em pequenas modificações nas dosagens, esquemas terapêuticos ou inclusões de agentes antineoplásicos, conforme apresentados na TABELA 2.3. Todos estes fatores impossibilitaram a realização de uma meta-análise (MA).

Observando a TABELA 2.5, constata-se que as melhores respostas em termos de eficácia, na sua grande maioria, foram com o estudo de Molyneux et al. (2017) (protocolo Malawi 2012-2014). O diferencial deste estudo ocorreu no protocolo quimioterápico, quando em comparação com os outros dois estudos, principalmente ao de Depani et al. (2015) (protocolo Malawi 2010), no qual houve a inclusão de

prednisolona (corticoide) e doxorrubicina (antraciclina; somente para os casos com estadiamento III-IV) para o estudo mais recente, além de modificações específicas nas dosagens dos outros medicamentos similares. Os autores relatam que, apesar da taxa de OS no período de um ano ter sido maior (73%; EP, \pm 6,2%) nos participantes do estudo de Molyneux et al. (2017) em relação aos de Depani et al. (2015) (62%; IC 95%, 44-80), ela não foi estatisticamente significativa, o que provavelmente está relacionado com as sete crianças que vieram a óbito por possível sepse durante a terapia inicial (quatro delas, antes do tratamento com doxorrubicina). Isto diferiu do estudo de Depani et al. (2015), em que somente duas mortes ocorreram antes do tratamento ser finalizado.

Este estudo de Molyneux et al. (2017) também apresentou os desfechos de OS de acordo com o estadiamento dos pacientes, já que aqueles em estadiamento avançado (III-IV) receberam a inclusão de doxorrubicina no protocolo quimioterápico. No período de um ano, as taxas de OS para os estágios I, II e III-IV foram, respectivamente, de 100%, 60% (EP, \pm 15,5%) e 72,2% (EP, \pm 7,5%).¹³⁷

Todos os protocolos quimioterápicos aplicados nestes países africanos (baixa renda) se constituíram em esquemas terapêuticos mais simplificados do que aqueles realizados em países desenvolvidos (alta renda). Estes estudos foram os únicos que não associaram o rituximabe ao tratamento quimioterápico, o que provavelmente está ligado à condição econômica de cada país. Consequentemente, isto contribuiu para as menores taxas de sobrevida.

Porém, não se deve considerar isoladamente a incorporação do rituximabe aos protocolos quimioterápicos como o único determinante para o sucesso do tratamento proposto. Um cenário muito mais complexo deve ser avaliado conjuntamente: as condições socioeconômicas da população em questão. Estudos realizados com pacientes oncológicos já demonstraram a associação existente entre o maior nível educacional do indivíduo e maior aumento na sua sobrevida, bem como a renda financeira baixa e o desemprego como fatores associados a um pior prognóstico destes pacientes.^{84,85}

Alguns estudos comprovam a diferença significativa na sobrevida dos pacientes com LB, de acordo com o *status* socioeconômico do país onde o tratamento é conduzido. As taxas de sobrevida podem ser superiores a 90%, conforme demonstrado pelo estudo multicêntrico internacional de Gerrard et al. (2008). Este recrutou crianças e adolescentes de instituições ligadas à *French Society of Pediatric*

Oncology (da França), *Children's Cancer Group* (dos EUA, Canadá e Austrália) e *United Kingdom Childhood Cancer Study Group* (do Reino Unido). O regime quimioterápico de baixa intensidade COPAD (ciclofosfamida, vincristina, prednisona e doxorrubicina) foi aplicado às crianças com LNH-B, sendo que 40% delas possuíam LB. Todos os casos apresentavam doença localizada (estadiamento I-II) e ressecada (após cirurgia). Em quatro anos, a taxa de EFS foi de 98,3% (IC 95%, 94,0-99,5%), enquanto a de OS foi de 99,2% (IC 95%, 95,8-99,9%).⁷⁸

Os estudos de Depani et al. (2015) e Husseling et al. (2012) apresentados nesta RS também trouxeram como desfechos as taxas de EFS por estadiamento, mas para um período de somente um ano. O primeiro estudo demonstrou taxas para os estadiamentos I, II, III e IV de 100%, 83%, 24% e 32% [taxa global, EFS-1 ano, 45,1% (IC 95%, 32,8-57,4)],⁸³ enquanto o segundo, de 100%, 85%, 60% e 27% (taxa global, EFS-1 ano, 61%),⁸² respectivamente.

Na França, desenvolveu-se o protocolo quimioterápico LMB 89, através de um ECNR pela *French Society of Pediatric Oncology*. Este consistiu em uma combinação de agentes quimioterápicos altamente eficazes, sendo adaptados conforme a carga tumoral e a resposta inicial do paciente, dividindo-o em pré-fase, indução, consolidação e manutenção. Os pacientes incluídos neste estudo possuíam LB, leucemia de Burkitt ou LDGCB. Os resultados foram extremamente promissores, sendo que no período de cinco anos a taxa de OS foi de 92,5% (IC 95%, 90-94%) e a de EFS, 91% (IC 95%, 89-93%).¹⁵⁷

Além disso, protocolos mais intensivos (p. ex. LMB, que inclui altas doses de ciclofosfamida, doxorrubicina e metotrexato) e que necessitam de um alto nível no cuidado de suporte aos pacientes, geralmente não são viáveis de serem aplicados no tratamento de crianças africanas devido às suas condições de desnutrição e presença de outras comorbidades. Este cenário, somado à questão financeira do país, levam estas regiões a simplificarem seus protocolos quimioterápicos, acarretando menores taxas de sobrevida. Um exemplo foi a aplicação de um regime semelhante ao LMB em pacientes pediátricos no Malawi, o que gerou uma EFS (período de um ano) de apenas 52%.⁸¹

Nos países em desenvolvimento, as taxas de sobrevida dos pacientes pediátricos com LB ou outros LNHS também são maiores quando comparados com aqueles de estudos africanos. No Brasil, Klumb et al. (2009) avaliaram a eficácia do protocolo quimioterápico modificado BFM em 85 crianças brasileiras (< 16 anos) com

LNH-B, sendo que 81% delas possuíam LB. A taxa de EFS na mediana de *follow-up* de 43 meses foi de 80% (\pm 4%) para todos os pacientes e de 78% (\pm 5%) para os pacientes em estadiamento *St Jude* III-IV, apresentando boa eficácia mesmo na doença avançada.¹⁵⁸

Outra limitação apontada pelos estudos conduzidos na África se refere aos métodos de diagnóstico utilizados, onde análises imuno-histoquímicas, citogenéticas e moleculares nem sempre estão disponíveis. A WHOc 2008 (e atualização posterior) recomenda que para o diagnóstico das malignidades hematológicas é necessária a combinação de técnicas (p. ex. morfologia, análise genética, imunofenotipagem).^{9,14} Assim, a não utilização de tal combinação para o diagnóstico do LB pode se tornar um viés, resultando, por exemplo, na inclusão de pacientes com a variante leucemia de Burkitt ou de outros linfomas de subtipos histológicos semelhantes ao LB.

Pacientes com estadiamento III-IV e em uso do protocolo Malawi 2010 apresentaram uma taxa de sobrevida livre de doença (DFS) de 28%, enquanto naqueles submetidos ao protocolo Malawi 2012-2014, a taxa foi de 66,3%. Apesar da taxa de remissão completa (CR) ter sido a menor entre os três estudos, menos pacientes recidivaram sob o regime deste último protocolo. Por outro lado, a menor quantidade de pacientes que vieram ao óbito ocorreu no estudo de Depani et al. (2015), sob o regime quimioterápico anterior (Malawi 2010).

Estes fatores também podem estar relacionados com o uso da doxorrubicina, medicamento que apresenta alta eficácia, mas está geralmente associado a maiores toxicidades. As antraciclina (p. ex. doxorrubicina) conseguem se intercalar ao DNA, o que afeta a transcrição e replicação do mesmo. Somado a isto, elas também formam um complexo com a topoisomerase II e DNA, impedindo o reparo das quebras da dupla fita. Ambos os mecanismos culminam na morte celular. Porém, ao lado desta eficácia, há EAs importantes. A mielossupressão é um deles; porém, especificamente relacionado às antraciclina está a geração de radicais livres devido ao grupamento quinona, acarretando o quadro de cardiomiopatia. Esta, por sua vez, é geralmente irreversível e está relacionada com a dose total do medicamento.^{68,70}

Uma RS da *Cochrane* de ECRs e *quasi*-experimentais teve o objetivo de avaliar a evidência de diferentes tratamentos (quimioterapia, cirurgia, radioterapia e imunoterapia) em crianças com a variante LBe. Os achados indicaram uma preferência de esquemas terapêuticos menos agressivos, os quais apresentam menor perfil de EAs. No entanto, um reporte inadequado impediu uma avaliação

metodológica completa dos estudos, assim como as diferentes intervenções entre os estudos impossibilitaram uma MA dos dados. Assim, a evidência sobre a eficácia das intervenções no tratamento do LBe não é forte, pois os estudos foram pequenos, pouco potentes e propensos a erros sistemáticos e aleatórios.¹²⁹

Sobre os desfechos de segurança, somente o estudo de Depani et al. (2015) reportou conforme o esperado (para o total de pacientes durante todo o estudo), com a neutropenia sendo o EA hematológico mais frequente (78%). Um único paciente desenvolveu obstrução intestinal relacionada à constipação e apresentou toxicidade grau 3/4 por vincristina. Os outros dois estudos reportaram a frequência que os EAs ocorreram em cada ciclo de tratamento ou somente para determinado grupo de risco, dificultando a interpretação das informações. No geral, no estudo de Hesseling et al. (2012), a febre e o vômito foram os EAs mais frequentes durante o tratamento de indução; já na consolidação, nos 31 pacientes do grupo de risco 3, 45% apresentaram vômito, 23% febre, 13% mucosite, 6% diarreia e 6% alopecia. Molyneux et al. (2017) reportaram somente a ocorrência do EA leucopenia (grau 3/4), sendo para n = 9 crianças antes do D8, para n = 15 antes do D15 e para n = 12 antes do D28.

Observou-se que a maior taxa de mortalidade (24%) ocorreu no estudo de Hesseling et al. (2012). Destas mortes, n = 13 ocorreram por progressão da doença ou complicações relacionadas ao tratamento, n = 11 foram correlacionadas ao tratamento e n = 7 por infecções (p. ex. malária, tuberculose, pneumonia). Pode-se supor que a maior toxicidade relacionada ao tratamento esteja ligada ao fato de os pacientes terem sido subdivididos em grupos de risco, de modo que o grupo mais crítico recebeu, além da ciclofosfamida aplicada aos outros, um esquema terapêutico mais intensivo com vincristina e metotrexato.

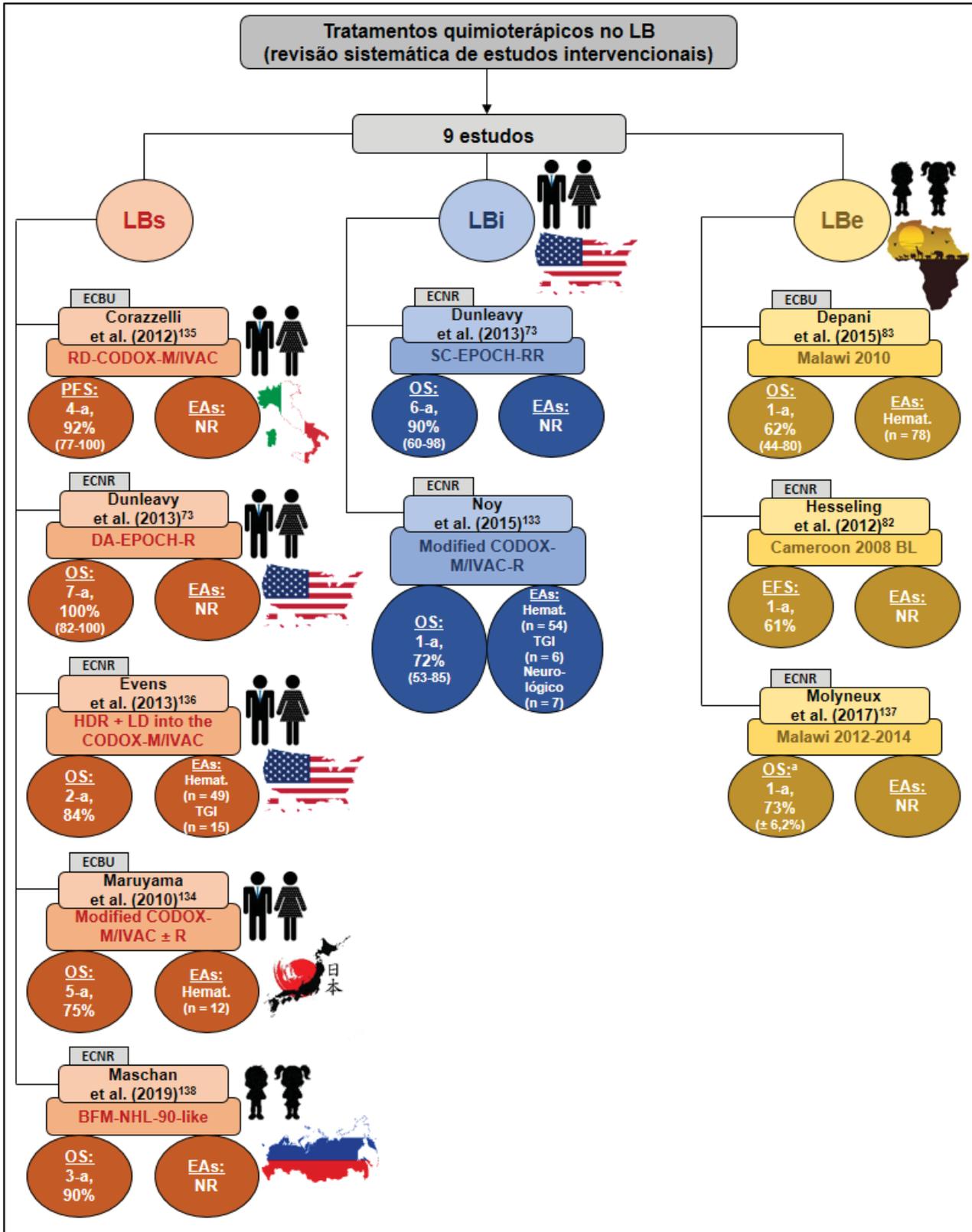
Por fim, para elucidar o motivo da exclusão nesta pesquisa dos pacientes com leucemia de Burkitt, considerou-se o fato de haver protocolos quimioterápicos mais direcionados para tais pacientes. Os protocolos LNH-B 83 e LNH-B 86, desenhados pelo *German Multicenter Study Group* para o tratamento de adultos com LLA (GMALL), também abrangeram aqueles com o subtipo LLA-L3 (leucemia de Burkitt). A OS alcançada (4 anos) por ambos os protocolos foi, respectivamente, de 49% e 51%.^{21,159} Outro estudo contemplou o regime Hyper-CVAD + rituximabe para os pacientes com LB. No entanto, um possível viés foi que a sobrevida pode ter sido

favorecida para o regime em associação, por ter ocorrido uma alta prevalência de pacientes com a variante leucêmica no grupo tratado sem o rituximabe.¹⁶⁰

Além disso, este estudo apontou fatores associados a uma pior sobrevida: diagnóstico da variante leucêmica e maior percentual de blastos da doença na MO do paciente.¹⁶⁰ Atualmente, sabe-se que a WHOc 2008 (e sua atualização posterior – WHOc 2016), consideram o linfoma e a fase leucêmica do LB como uma única entidade biológica, apenas se manifestando de formas diferentes.^{9,14} Porém, devido à possibilidade de desfechos diferenciados ao tratamento, conforme demonstrado com este exemplo da literatura, decidiu-se pela retirada destes pacientes na pesquisa.

A seguir, a FIGURA 2.2 sintetiza os principais resultados encontrados através da presente RS.

FIGURA 2.2 – RESUMO DOS PRINCIPAIS RESULTADOS ENCONTRADOS NA REVISÃO SISTEMÁTICA DE ESTUDOS INTERVENCIONAIS SOBRE A EFICÁCIA E SEGURANÇA* DOS TRATAMENTOS QUIMIOTERÁPICOS PARA O LINFOMA DE BURKITT



FONTE: A autora (2020).

NOTAS: *Os EAs se referem à quantidade de indivíduos em que ocorreram. Um mesmo paciente pode ter apresentado diferentes EAs. Podem constituir os EAs: Hemat. (anemia, neutropenia, trombocitopenia); TGI (mucosite, diarreia, náusea/vômito); neurológicos (prejuízo sensorial). ^aApresentada, entre parênteses, em EP. Os outros desfechos de eficácia estão em IC 95%.
 LEGENDA: -a, anos; LB (ou BL), linfoma de Burkitt (do inglês, *Burkitt lymphoma*); LBe, linfoma de Burkitt endêmico; LBi, linfoma de Burkitt associado à imunodeficiência; LBs, linfoma de Burkitt esporádico; EA, evento adverso; ECBU, ensaio clínico de braço único; ECNR, ensaio clínico não randomizado; EFS, sobrevida livre de eventos (do inglês, *event-free survival*); EP, erro padrão; Hemat., hematológicos; IC, intervalo de confiança; NR, não reportado; OS, sobrevida global (do inglês, *overall survival*); PFS, sobrevida livre de progressão (do inglês, *progression-free survival*); TGI, trato gastrointestinal.

2.4.4 Avaliação da qualidade metodológica

A TABELA 2.6 apresenta a avaliação realizada sobre a qualidade metodológica dos estudos primários incluídos na RS.

TABELA 2.6 – AVALIAÇÃO DA QUALIDADE METODOLÓGICA DOS ESTUDOS NÃO RANDOMIZADOS INCLuíDOS NA REVISÃO SISTEMÁTICA (ESCALA NEWCASTLE-OTTAWA^a)

Autor, ano	Seleção				Comparabilidade	Desfecho		
	1	2	3	4	5	6	7	8
Corazzelli et al., 2012 ¹³⁵	*	N/A	*	*	N/A (coorte histórica)	–	*	*
Depani et al., 2015 ⁸³	–	N/A	*	*	N/A	*	–	–
Dunleavy et al., 2013 ⁷³	*	N/A	*	*	N/A (ambas as coortes receberam intervenção)	–	*	*
Evens et al., 2013 ¹³⁶	–	N/A	*	*	N/A	*	*	–
Hesseling et al., 2012 ⁸²	–	N/A	*	*	N/A	–	–	–
Maruyama et al., 2010 ¹³⁴	–	N/A	*	*	N/A	*	*	–
Maschan, et al., 2019 ¹³⁸	–	N/A	*	*	N/A	–	*	*
Molyneux et al., 2017 ¹³⁷	–	N/A	*	*	N/A	–	–	–
Noy et al., 2015 ¹³³	–	N/A	*	*	N/A	*	*	–

FONTE: A autora (2020).

NOTAS: ^aO símbolo “*” indica que o item está em conformidade com a escala para adquirir a pontuação de estrela, enquanto o símbolo “–” indica que não há informação suficiente ou adequada para avaliá-lo e, assim, o mesmo não adquire a pontuação de estrela. Para maiores explicações, ver tópico 2.3.5 *Avaliação metodológica dos estudos*. Item 1: Representatividade da coorte exposta. Item 2: Seleção da coorte não exposta. Item 3: Determinação da exposição. Item 4: Demonstração de que o resultado de interesse não estava presente no início do estudo. Item 5: Comparabilidade de coortes com base no desenho ou análise. Item 6: Avaliação do resultado. Item 7: O acompanhamento foi longo o suficiente para que os resultados ocorressem. Item 8: Adequação do acompanhamento das coortes.

LEGENDA: N/A, não aplicável.

Pelo critério estabelecido quanto ao número de estrelas e o nível de qualidade dos estudos, pode-se dizer que: n = 2 estudos^{82,137} (22,2%) apresentaram qualidade baixa (1-2 estrelas); n = 5 estudos^{83,133,134,136,138} (55,6%) foram classificados como de

qualidade moderada (3-4 estrelas); e n = 2 estudos^{73,135} (22,2%) apresentaram qualidade alta (5-6 estrelas). As principais limitações encontradas nos estudos foram:

- Baixa representatividade da coorte exposta (seja um estudo uni- ou multicêntrico), pois a informação se os pacientes com LB foram classificados de acordo com a WHOc 2008 (ou atualização posterior – WHOc 2016) foi escassa. Além disso, pacientes com outras doenças/condições podem ter participado dos estudos;^{82,83,134,136-138}
- Os desfechos de segurança (p. ex. EAs) não foram reportados por paciente; ou quando reportados, houve alta heterogeneidade (falta de padronização) (p. ex. quantidade de EAs após cada ciclo);^{73,82,135,137,138}
- O tempo de seguimento (*follow-up*) dos pacientes não foi reportado pelos estudos;^{82,83,137}
- Perdas de pacientes (> 10%) ao longo do *follow-up* (mesmo que explicadas), principalmente devido aos óbitos.^{82,83,133,134,136,137}

Especificamente para o estudo de Noy et al. (2015), interpretou-se que o mesmo não demonstrou boa representatividade da população com LB. Apesar de ser um estudo multicêntrico, somente com pacientes ditos com LB e, aparentemente, utilizar os critérios da WHOc 2008 na classificação dos pacientes, este estudo deixou uma incerteza quanto aos pacientes recrutados serem realmente definidos com LB. Isto porque foi realizada uma revisão patológica de alguns casos (25 dos 34; cerca de 75%) da amostra total, de modo que o diagnóstico de LB foi confirmado em 19; ou seja, outros subtipos histológicos foram identificados (p. ex. LDGCB). Apesar disso, os autores consideraram a amostra total (n = 34) para a análise dos resultados, alegando que ocorreram muitas variações interobservadores na interpretação desta revisão. Ademais, em uma análise de sensibilidade foi demonstrado que os desfechos para os casos de LB confirmados pela revisão não diferiram daqueles de outros tipos.¹³³

Essas limitações metodológicas dos estudos devem ser levadas em consideração quando da interpretação da evidência. Isso porque é possível que a publicação de outras investigações na área venha a modificar as conclusões existentes.

2.4.5 Limitações do estudo

Este estudo apresentou algumas limitações. Primeiro, o limite de datas estabelecido na estratégia de busca (somente estudos com publicação a partir de 2008), somado à obrigatoriedade dos estudos terem utilizado a WHOc 2008 (ou sua atualização posterior – WHOc 2016), culminou em pequena quantidade de estudos incluídos nesta RS. No entanto, tais medidas foram necessárias para garantir uma homogeneidade dos pacientes em termos de diagnóstico. É possível que avaliações considerando outros períodos de publicação apresentem resultados diferentes dos aqui encontrados. Do mesmo modo, a exclusão de pacientes apresentando a variante leucemia de Burkitt durante as etapas de elegibilidade acabou retirando desta RS alguns ensaios clínicos, como o de Ribrag et al. (2016).¹⁵⁰ Entretanto, devido às limitações dos métodos de diagnósticos dos estudos africanos incluídos, é possível que haja na amostra alguns casos variantes de LB que não puderam ser identificados pelos autores.

Além disso, pelo fato de o LB ser um subtipo de LNH-B de baixa incidência em adultos, torna-se difícil a condução de estudos intervencionais para estabelecer um tratamento padronizado nestes pacientes. Ademais, em função da alta heterogeneidade entre os estudos incluídos na RS e a falta de padronização no reporte dos desfechos, não foi possível a realização de MA. Constatou-se que as terapias dos protocolos quimioterápicos são muito diversificadas, apresentando detalhes peculiares, mesmo quando embasadas no mesmo protocolo.

Por fim, na área oncológica e, mais ainda, envolvendo uma doença extremamente agressiva e rara sob determinadas características, é provável que estudos observacionais aportem informações relevantes sobre o efeito dos tratamentos em longo prazo. A restrição inicial da RS somente para estudos intervencionais objetivou comparar os efeitos dos tratamentos em pacientes em ambiente controlado, visando eliminar os fatores confundidores muitas vezes presentes nos estudos observacionais.

2.5 CONCLUSÃO

A reunião da evidência do perfil de eficácia e segurança de tratamentos quimioterápicos para o LB a partir de estudos intervencionais não randomizados demonstrou, de maneira empírica e qualitativa, um potencial promissor dos protocolos: “DA-EPOCH-R” (melhora taxas de OS e PFS), seguido do “HDR + LD into the CODOX-M/IVAC” (melhora de OS) ou do “RD-CODOX-M/IVAC” (melhora de PFS), para os adultos com a variante LBs; para as crianças com tal variante, o “BFM-NHL-90-like” demonstrou excelente resposta em OS. Para os pacientes adultos na sub-população acometida pelo HIV (variante LBi), o “SC-EPOCH-RR” aparenta bom perfil terapêutico, enquanto o protocolo “Malawi 2012-2014” pode ser aplicado para a população pediátrica com LBe. Protocolos simplificados (p. ex. sem rituximabe, com menor quantidade de medicamentos e menos intensivos) parecem ser adequados aos países subdesenvolvidos, nos quais os sistemas de saúde apresentam maiores dificuldades de acesso e financiamento. Os principais EAs relacionados aos protocolos foram os hematológicos, interligados com o próprio tratamento.

A maioria dos estudos apresentou qualidade metodológica moderada, devido principalmente às limitações no próprio desenho do estudo e à falta de padronização no reporte de dados. Esses fatores, aliados à própria característica heterogênea da doença/pacientes – com dificuldades de diagnóstico preciso – e grandes diferenças entre os protocolos quimioterápicos, impossibilitou análises estatísticas adicionais (p. ex. realização de MA) para confirmar os achados. Logo, a interpretação da evidência deve ser feita com cautela frente a uma tomada de decisão em saúde, considerando, entre outros fatores, as características dos pacientes e da doença, disponibilidade das terapias e custos envolvidos.

Nesse contexto, sugere-se ainda a condução de novos ECR bem desenhados e com maior número amostral incluindo somente pacientes com a apresentação LB (classificados de acordo com a WHOc 2008 ou sua atualização posterior), para avaliar diretamente o efeito dos principais protocolos supracitados. Além disso, estudos em longo prazo, reportando adequadamente os desfechos, são necessários para comprovar a segurança destas terapias. Em determinados cenários de saúde, a condução de estudos de custo-efetividade pode ser importante para avaliar a necessidade de inclusão de determinadas terapias nos protocolos quimioterápicos para LB.

CAPÍTULO 3:

**LINFOMA/LEUCEMIA DE BURKITT – ESTUDO EPIDEMIOLÓGICO ATRAVÉS DO
PROGRAMA *SURVEILLANCE, EPIDEMIOLOGY, AND END RESULTS* (SEER)**

3.1 INTRODUÇÃO

A epidemiologia é uma ciência que almeja identificar a etiologia de uma doença e seus fatores prognósticos, de risco e doença; ademais, determina a distribuição da doença naquela comunidade, avalia os modelos preventivos e terapêuticos do sistema de saúde e propõe o desenvolvimento de políticas públicas relacionadas ao tema. É por meio dos estudos epidemiológicos que esta ciência busca alcançar tais objetivos, sendo um exemplo o delineamento do tipo coorte. Além dos objetivos anteriores, este também busca explicar o impacto das intervenções terapêuticas ou fatores individuais na sobrevida.^{22,97}

Assim, o estudo de coorte é uma ferramenta importante que também explica possíveis fatores relacionados aos desfechos de causa e doença e compreende a interferência dos fatores sociais e clínicos no risco da doença.²³ O Programa SEER, ligado ao *National Cancer Institute*, é uma fonte oficial de informações sobre incidência e sobrevida do câncer nos EUA, com diferentes bases de dados. Sua cobertura atual é de, aproximadamente, 34,6% da população dos EUA através de seus registros de câncer de base populacional.¹²¹

É possível encontrar na literatura científica estudos epidemiológicos^{127,161} sobre o linfoma/leucemia de Burkitt (L/LB) que abordaram fatores prognósticos e fatores de risco^{162,163} baseados na população, incluindo idade avançada, raça negra e estadiamento avançado, demonstrando que tais características se comportam para um pior prognóstico dos pacientes. Além disso, avaliou-se na era pós-rituximabe, considerando o período 2002-2008, uma menor mortalidade dos pacientes com L/LB em relação à era avaliada em que o rituximabe ainda não era utilizado (1973-2001) (HR = 0,76; $p < 0,001$).¹⁶¹

No entanto, observa-se neste estudos que poucos registros de câncer de base populacional foram cobertos e uma quantidade reduzida de variáveis foi avaliada. Além disso, pacientes com diferentes classificações de malignidades hematológicas podem ter sido incluídos nas análises, o que pode introduzir heterogeneidade e comprometer a generalização dos resultados. Estudos recentes através do Programa SEER reportaram a ocorrência de outros cânceres a partir de cânceres como de próstata,¹⁶⁴ mama,¹⁶⁵ tireoide¹⁶⁶ e LDGCB.¹⁶⁷ Porém, não há um reporte do L/LB como primeiro câncer atuando como fator de risco para a ocorrência de outros cânceres subsequentes.

3.2 OBJETIVOS

3.2.1 Objetivo geral

Avaliar os fatores prognósticos de base populacional no linfoma/leucemia de Burkitt (L/LB), a sobrevida global e os fatores de risco associados a outros tipos de cânceres antes e após o L/LB.

3.2.2 Objetivos específicos

- Identificar características sociodemográficas, clínicas, de diagnóstico e de tratamento relacionadas ao L/LB;
- Investigar os possíveis fatores prognósticos relacionados ao L/LB;
- Explorar possíveis fatores associados à sobrevida dos pacientes com L/LB;
- Identificar possíveis fatores de risco relacionados a outros cânceres prévios que se comportam como fatores predisponentes para o desenvolvimento do L/LB;
- Avaliar se o L/LB se comporta como um fator de risco para o desenvolvimento de cânceres subsequentes.

3.3 MÉTODOS

3.3.1 Desenho do estudo, fonte de dados e seleção da coorte

Este é um estudo observacional do tipo coorte analítica e retrospectiva. Para a coleta dos dados, utilizou-se uma base de dados do Programa SEER, denominada “*Incidence – SEER 18 Regs Custom Data (with additional treatment fields), Nov 2018 Sub (1975-2016 varying)*”,¹⁶⁸ através do *software* SEER*Stat (v.8.3.5).¹⁶⁹ Para facilitar, esta base será denominada na dissertação de “SEER18 – Sub. Nov/18 (1975-2016)”. Ela representa 18 registros de câncer de base populacional nos EUA, sendo: *Alaska Native Tumor Registry, Connecticut, Detroit, Atlanta, Greater Georgia, Rural Georgia, San Francisco-Oakland, San Jose-Monterey, Greater California, Hawaii, Iowa, Kentucky, Los Angeles, Louisiana, New Mexico, New Jersey, Seattle-Puget Sound e Utah*.¹²⁴ Os dados disponíveis na referida base de dados foram imputados ao *software* SEER*Stat em novembro de 2018 e estavam disponíveis para consulta a partir de abril de 2019, sendo que os últimos dados inseridos eram dos casos de 2016.¹⁶⁸

A seleção da coorte populacional foi feita através do *software* SEER*Stat mediante a inclusão dos pacientes com diagnóstico de L/LB entre os anos de 2008 a 2016. O passo a passo da coleta destas variáveis, assim como para todas as outras variáveis que serão apresentadas a seguir, pode ser visualizado no APÊNDICE 3.1. Especificamente, para o cálculo da estimativa de incidência (taxa bruta) foi utilizada outra base de dados do Programa SEER, denominada “*Incidence – SEER 18 Regs Custom Data (with additional treatment fields), Nov 2018 Sub (2000-2016) <Katrina/Rita Population Adjustment>*”, a qual considera o ajuste da população devido a determinadas situações (p. ex. catástrofes naturais).¹⁷⁰

O objetivo do recorte temporal na coleta dos dados (2008-2016) foi com a intenção de selecionar os pacientes diagnosticado mediante orientações da WHOc 2008 (ou atualização posterior). Assim, esta classificação foi selecionada como limiar para o diagnóstico do paciente devido à falta de consenso em relação ao LB em reportes anteriores. Na WHOc 2001 havia dentro da categoria do LB uma variante morfológica atípica do LB (“linfoma *Burkitt-like*”).¹³ Porém, tal variante foi separada e realocada para outra categoria na versão da WHOc 2008, denominada “LDGCB/LB”.¹⁴ Por sua vez, esta última categoria foi realocada na última versão da WHOc (2016), uma atualização da versão de 2008, para “linfoma de células B de alto grau”.^{9,15}

3.3.2 Variáveis

As variáveis coletadas da base de dados “SEER18 – Sub. Nov/18 (1975-2016)” foram: ano de diagnóstico; câncer primário pelas regras internacionais (PRI); causas de morte por sítio; classificação de morte por causa específica; cirurgia de sítio primário; confirmação de diagnóstico; comportamento (ICD-O-3); estadiamento *Ann Arbor*; estadiamento TNM; estado vital; histologia/comportamento (ICD-O-3); idade ao diagnóstico (anos); número e sequência de quaisquer tumores ocorridos ao longo da vida do paciente; número de identificação do paciente; número total de tumores benignos/*borderline* por paciente; número total de tumores *in situ*/malignos por paciente; origem; quimioterapia; raça; radioterapia; sexo; sítio (ICD-O-3/WHO 2008); sítio primário; e sobrevida (meses). O APÊNDICE 3.2 apresenta todas as variáveis e suas respectivas definições de acordo com o dicionário de variáveis do SEER*Stat¹⁷¹ e do documento de descrição dos registros de dados do Programa SEER.¹⁷²

A variável “faixa etária” foi criada a partir da variável “idade ao diagnóstico (anos)” para aprimorar a interpretação dos dados, sendo composta por quatro faixas etárias: 00-19, 20-39, 40-59 e ≥ 60 anos. Algumas variáveis extraídas foram reagrupadas de acordo com a semelhança dos seus grupos ou pela quantidade do número de eventos nesses grupos. Estas variáveis foram: sítio primário, causas de morte por sítio, cirurgia de sítio primário e radioterapia. O APÊNDICE 3.3 apresenta estas variáveis conforme sua extração original através do *software* SEER*Stat, assim como os reagrupamentos realizados.

3.3.3 Análises estatísticas

Todas as análises estatísticas foram realizadas através do *software Statistical Package for the Social Sciences*[®] (SPSS[®]), versão 20 (SPSS[®], IBM[®], Chicago, Illinois, USA), exceto para a análise dos fatores de risco. Para esta, utilizou-se o cálculo do risco relativo (RR) através do *software* BioEstat[®], versão 5.3 (Pará, Brasil; Maryland, Illinois, USA). Para todas as análises estatísticas realizadas, valores de $p < 0,05$ foram considerados estatisticamente significativos e estimativas pontuais foram mostradas ao longo de um intervalo de confiança (IC) de 95%.

3.3.3.1 Epidemiologia descritiva

As análises referentes à estatística descritiva e inferencial foram realizadas com as variáveis sociodemográficas, clínicas, de diagnóstico e tratamento. As variáveis categóricas foram reportadas como frequências absoluta e relativa. O teste de normalidade de Kolmogorov-Smirnov apresentou uma distribuição não normal das variáveis contínuas, o que explica o uso de medidas não paramétricas, exceto para o número de casos da doença diagnosticados por ano e a estimativa da incidência. As variáveis contínuas de distribuição não normal foram reportadas pela mediana, intervalo interquartil (IQR) (Q1, 25%; Q3, 75%) e faixa de valores mínimo e máximo, enquanto as de distribuição normal foram reportadas através de medidas paramétricas, como média, desvio padrão (DP) e erro padrão (EP).

3.3.3.2 Análise bivariada

Na análise bivariada, as variáveis independentes foram testadas para uma possível correlação com a variável “estado vital” (desfechos “vivos” e “óbitos”). Para a realização desta análise exploratória, utilizou-se a função “*Custom Tables*” do software SPSS®, também conhecida como análise pela tabela 2x2. Os testes estatísticos utilizados foram: teste-z de comparação de proporções entre colunas, teste qui-quadrado de Pearson (variáveis categóricas) e teste Mann-Whitney U (variáveis contínuas). Os valores da TABELA 3.4 foram os oriundos das proporções entre as linhas, sendo sinalizado com * os valores significativos pelo teste-z.

3.3.3.3 Regressão logística binária

Para a realização desta análise, escolheu-se como variável dependente a variável binária (categórica) “estado vital” (“vivos” e “óbitos” – este último, o desfecho de interesse), considerando os óbitos a partir de qualquer causa (não somente a partir do L/LB). Diferentes variáveis independentes providas da análise bivariada com valores de p distintos foram testadas exaustivamente em diversos modelos estatísticos da regressão logística. Desta forma, foi possível escolher o melhor modelo estatístico de regressão logística com suas respectivas variáveis inseridas.

Para a escolha das variáveis independentes que entraram no modelo inicial da regressão logística (consideradas possíveis preditores para mortalidade no L/LB), estabeleceram-se alguns requisitos: valor de p até 0,25 na análise bivariada e resultado válido no teste qui-quadrado de Pearson. Também se considerou, de acordo com a literatura, as possíveis relações biológicas entre as variáveis e os desfechos. O corte de valor estabelecido no valor de p em até 0,25 foi baseado na literatura.¹⁷³

Estes possíveis fatores preditores foram estimados pelo *odds ratio* (OR), que avalia a razão de chances para um determinado evento (neste caso, o óbito) ocorrer. O modelo estatístico aplicado foi o de *Backward Likelihood Ratio* (LR), um modelo de construção passo a passo que inicia com a inclusão de todas as variáveis neste modelo e, após ponderações estatísticas, retira individualmente as variáveis não significativas em cada passo, retornando após todos os ciclos para um modelo final ajustado. Foram testadas como fatores preditores as variáveis independentes relacionadas às características sociodemográficas, clínicas, de diagnóstico e de tratamento que previamente preencheram os pré-requisitos estabelecidos nas análises bivariadas iniciais. Os resultados do modelo foram considerados através da estatística de *Wald*.

3.3.3.4 Análise de sobrevida por Kaplan-Meier

Para a realização das análises de sobrevida, utilizou-se uma variável específica fornecida pelo *software* SEER*Stat, denominada “classificação de morte por causa específica”. Esta variável informa as mortes atribuídas especificamente ao câncer de diagnóstico (neste caso, o L/LB), a quantidade de mortes ocorridas por quaisquer outras causas e a quantidade de vivos. Assim, foi possível organizar esta variável em dois grupos: “mortes atribuíveis a este câncer – L/LB” e “censurados”. Neste trabalho se considera “sobrevida” o tempo desde a entrada do indivíduo no estudo (no caso, o ano de diagnóstico da doença) até a ocorrência do evento de interesse (no caso, o óbito devido ao L/LB) ou até a censura (neste caso, vivos ou mortes devido a qualquer causa).

Definiu-se como tempo a sobrevida em meses, enquanto o evento considerado foram as “mortes atribuíveis a este câncer – L/LB” (codificação 1 no SPSS®). Os testes estatísticos utilizados foram o de *Log Rank*, *Breslow* e *Tarone-Ware*. Os resultados foram expressos na média estimada de sobrevida, com gráficos

das curvas de sobrevida para as variáveis de resultados significativos. Respeitando as mesmas regras mencionadas anteriormente, foi investigada a sobrevida levando em consideração a correlação do tratamento (cirurgia de sítio primário, radioterapia e quimioterapia) e o estadiamento da doença (estadiamento *Ann Arbor*).

3.3.3.5 Fatores de risco

Para a análise dos fatores de risco, a variável “número e sequência de quaisquer tumores ocorridos ao longo da vida do paciente” foi escolhida, selecionando-se somente o primeiro e segundo câncer que ocorreram na vida do paciente, tanto para os “casos” (L/LB) como para os “controles” (outros tipos de cânceres, que não o L/LB), com o objetivo de evitar a influência de outros cânceres que ocorreram na vida deste indivíduo (em sequências diferentes) na interpretação dos resultados dos fatores de risco.

De acordo com a IARC, um câncer classificado como “primário” (ou seja, PRI) é aquele que se origina em um sítio ou tecido primário e não é uma extensão, nem uma recorrência, e nem uma metástase.¹⁷⁴ Por outro lado, um câncer considerado como “não” para PRI se refere ao contrário desta definição. Por fim, uma doença classificada como “excluído da IARC” para PRI se deve ao seu comportamento, pois é um tumor benigno ou um tumor *in situ* não-bexiga.¹⁷² As análises dos fatores de risco avaliaram quais cânceres primários ocorreram antes do L/LB (segundo câncer na vida do paciente) e que potencialmente podem ter se comportado como fatores de risco para o desenvolvimento desta malignidade hematológica. De forma similar, também foi analisado se o L/LB (primeiro câncer na vida do paciente) potencialmente se comportou como um fator de risco para o surgimento de outros cânceres depois, os quais podem ser classificados como segundo câncer primário (SCP) ou câncer secundário.

SCP é definido como um “novo câncer primário que ocorre em uma pessoa que já teve câncer no passado” (sim – PRI), enquanto um câncer secundário é definido como “câncer que se espalhou (metástase) do local onde começou pela primeira vez para outra parte do corpo, com o mesmo tipo de câncer que o câncer (primário) original” (não – PRI).⁹³ Os APÊNDICES 3.4 e 3.5 apresentam o passo a passo para a execução da análise dos fatores de risco, tanto para os casos de cânceres anteriores ao L/LB como para os casos posteriores, respectivamente.

3.4 RESULTADOS E DISCUSSÃO

3.4.1 Epidemiologia descritiva da população estudada

3.4.1.1 Características gerais e sociodemográficas

No período de 2008 a 2016, um total de 3.094 pacientes foram diagnosticados com L/LB nos EUA, fornecendo uma média de $343,8 \pm 29,9$ casos novos da doença por ano. Baseado no cálculo do *software* SEER*Stat através da base de dados específica selecionada¹⁷⁰ e considerando a coorte populacional de pacientes com L/LB que constituiu este estudo, a incidência estimada da doença durante este período apresentou uma taxa de 3,9 casos por 1.000.000 de habitantes (EP, $\pm 0,1$; IC 95%, 3,8-4,1). A sobrevida mediana da coorte populacional total foi de 19 meses (IQR, 4,25-57,0; faixa, 0-107). Durante este seguimento, 1.907 (61,6%) pacientes permaneceram vivos e 1.187 (38,4%) evoluíram para o óbito. A TABELA 3.1 apresenta as frequências absolutas e relativas das características sociodemográficas de todos esses indivíduos.

TABELA 3.1 – CARACTERÍSTICAS SOCIODEMOGRÁFICAS DOS PACIENTES COM LINFOMA/LEUCEMIA DE BURKITT

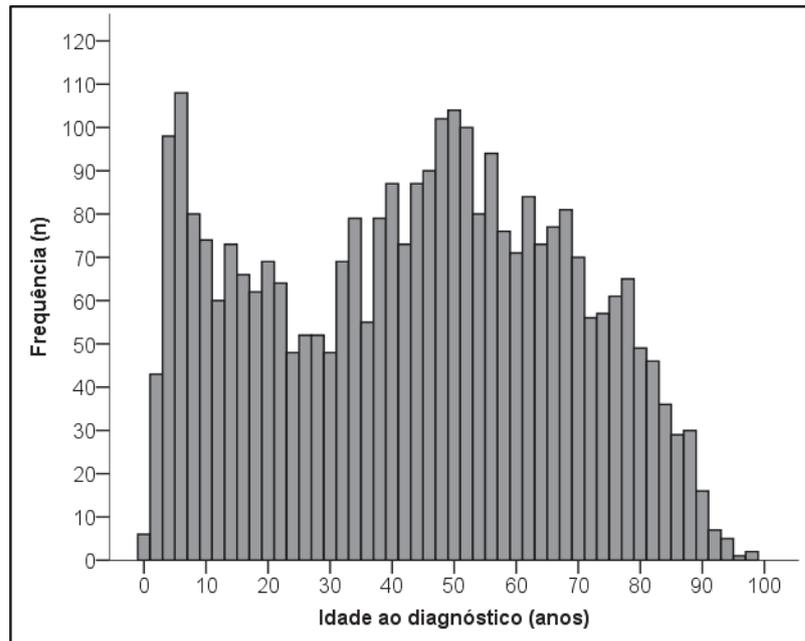
Variável	n	%
Faixa etária (anos)		
00-19	702	22,7
20-39	633	20,5
40-59	887	28,7
≥ 60	872	28,2
Sexo		
Masculino	2.255	72,9
Feminino	839	27,1
Raça		
Branco	2.458	79,4
Negro	326	10,5
Outros ^a	284	9,2
Desconhecido	26	0,8
Origem		
Não-espanhol-hispânico-latino	2.451	79,2
Espanhol-hispânico-latino	643	20,8

FONTE: A autora (2019).

NOTA: ^aÍndios Americanos/Nativos do Alasca. Ilhéus da Ásia/Pacífico.

A mediana da idade destes pacientes no momento do diagnóstico foi de 45 anos (IQR, 22,0-62,0; faixa, 0-97). Constatou-se dois picos de incidência do L/LB de acordo com a faixa etária: um entre 05-09 anos (n = 231; 7,5%) e outro entre 45-49 anos (n = 240; 7,8%). A FIGURA 3.1 ilustra essa distribuição.

FIGURA 3.1 – HISTOGRAMA DA DISTRIBUIÇÃO DOS CASOS DE LINFOMA/LEUCEMIA DE BURKITT DE ACORDO COM A IDADE DO PACIENTE AO DIAGNÓSTICO



FONTE: A autora (2019).

Esses dois picos de incidência etária estão de acordo com achados na literatura. Nos EUA, os LNHS estão entre os cânceres pediátricos mais comuns e os subtipos LB (19%), linfoma difuso de grandes células (10%) e linfoma linfoblástico (20%) são os mais frequentes.¹⁷⁵ Por outro lado, somente 1-2% dos linfomas em adultos que ocorrem na Europa e na América do Norte correspondem ao subtipo LBs.¹¹ De acordo com o Centro de Informações sobre Doenças Genéticas e Raras do *National Institutes of Health* dos EUA, o LB é enquadrado como doença do sangue e câncer raro.¹⁷⁶

Mais de 70% dos casos de L/LB nesta coorte ocorreram em pacientes < 60 anos de idade. Sabe-se que o LBs é a malignidade da infância e de adultos jovens, com uma idade mediana de 30 anos, enquanto a variante associada ao HIV é a malignidade de adultos, com uma idade mediana de 44 anos.¹⁰ Infelizmente, a informação de comorbidades (p. ex. HIV) não é fornecida pelo Programa SEER, o que impossibilitou correlações com esta variável. Outro estudo epidemiológico semelhante a este, que também utilizou o mesmo registro de base populacional, porém com pacientes diagnosticados com LB entre 1998 e 2009, obteve uma mediana de idade ao diagnóstico de 49 anos (faixa, 20-99 anos).¹²⁷

O L/LB apresentou uma proporção de 2,7:1 em relação ao acometimento entre homens e mulheres. Este achado apresenta similaridade com o de outros

estudos realizados em diferentes países, como no Brasil,⁵⁶ EUA,¹²⁷ Suécia e Dinamarca⁷¹. A proporção de brancos para negros foi registrada em 7,5:1. Considerando que os casos desta coorte populacional é oriunda de uma base de dados norte-americana, explica-se a maior proporção de brancos com a doença. A mesma explicação pode ser extrapolada para a origem, de modo que a maior parte da população norte-americana é de origem não-espanhol-hispânico-latino.

3.4.1.2 Características clínicas

A coorte populacional deste estudo pode ser considerada LBs devido a algumas explicações. O Programa SEER é composto por um conjunto de registros de câncer de base populacional americana¹²¹ e sabe-se que este subtipo ocorre predominantemente na América do Norte e na Europa.¹¹ O contrário ocorre com o LBe, encontrado principalmente na Papua Nova Guiné e África subsaariana, além de ser relacionado com regiões endêmicas em malária e com o EBV.^{10,177}

Segundo a Classificação Internacional de Doenças para Oncologia – 3ª edição (ICD-O-3) (do inglês, *International Classification of Diseases for Oncology – 3rd edition*), e de acordo com a WHOc 2008, 2.685 (86,8%) pacientes foram diagnosticados com LB (ICD-O-3: 9687/3), dos quais 1.849 (59,8%) possuíam apresentação nodal e 836 (27,0%), extranodal. Complementando o grupo total de pacientes, 409 (13,2%) foram diagnosticados com leucemia de células de Burkitt (ICD-O-3: 9826/3), compreendida como uma LLA. Todos os casos de L/LB apresentaram um comportamento maligno, segundo a ICD-O-3. Apenas nove pacientes possuíam, além do L/LB, um outro tumor considerado benigno ou *borderline*.

Quase 60% dos pacientes com LB apresentaram o linfoma na sua forma nodal, contrariando o que é informado pela WHOc 2008 e WHOc 2016, que afirmam que o LB é mais comumente encontrado em sítios extranodais.^{9,14} Um estudo chinês reportou pacientes com LBs com maior envolvimento da doença em sítios extranodais,¹⁷⁸ enquanto um estudo espanhol mostrou os linfonodos como as áreas mais frequentemente envolvidas nesta doença.¹⁷⁹ Estudos epidemiológicos similares ao que é apresentado aqui mostram que a apresentação nodal no LB é comum nas populações americanas.^{74,127}

A WHOc 2016 informa que o envolvimento nodal é considerado raro na variante LBe e LBs, mas é frequente no LBi e que até quando não há envolvimento

nodal, os linfonodos não envolvidos podem estar cercados pelo tumor.⁹ Talvez tais diferenças encontradas ocorrem devido à influência da raça, etnia e origem do paciente no envolvimento do local primário do LBs. Além disso, talvez exista um número considerável de pacientes infectados pelo HIV nesta coorte populacional; porém, devido à falta desta informação pelo Programa SEER, não é possível afirmar.

Deve-se ficar atento quanto às mudanças ocorridas nos últimos anos sobre as classificações das malignidades hematológicas. Os casos classificados como linfoma *Burkitt-like* na WHOc 2001¹³ foram reclassificados para LDGCB/LB na WHOc 2008,¹⁴ a qual foi subsequentemente reclassificada para linfoma de células B de alto grau na WHOc 2016.^{9,15} Esta última categoria, por sua vez, pode conter os rearranjos *MYC* e *BCL2* e/ou *BCL6* (linfomas ‘*double-hit*’ ou ‘*triple-hit*’), geralmente apresentando um curso clínico mais agressivo e de pior prognóstico em relação ao LB.^{9,15,80}

O Programa SEER também reconhece que a compreensão das neoplasias linfoides evoluiu muito nos últimos 50 anos, culminando nos diferentes sistemas de classificação existentes, principalmente para os LNHS. Assim, o Programa recomenda utilizar a variável “recodificação dos subtipos de linfoma” (*Lymphoma subtype recode*), baseada no ICD-O-3 e atualizada para a WHOc 2008, para os dados de pesquisa do SEER 1973-2010 (submissão em novembro de 2012) e versões posteriores.¹⁸⁰ No entanto, essa informação não deixa claro se a reclassificação dos casos anteriores a 2008 foi realizada pelo Programa SEER. Considerando que para isto seria necessário um histórico completo do paciente, indo além das informações existentes na base de dados, tal reclassificação poderia não ser confiável.

Além disso, o dicionário do *software* SEER*Stat ressalta que para essa variável os casos diagnosticados antes de 2001 não foram codificados na ICD-O-3, mas sim convertidos, podendo não apresentar a mesma especificidade dos casos diagnosticados após 2000, os quais foram codificados diretamente na ICD-O-3.¹⁷¹ Desta forma, a restrição de datas (2008-2016) aplicada nesta pesquisa teve a intenção de prevenir que casos classificados de forma errônea como LB entrassem neste estudo, o que poderia enviesar os resultados encontrados.

Outras características clínicas dos pacientes com L/LB estão expostas na TABELA 3.2, com suas respectivas frequências.

TABELA 3.2 – CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS DOS PACIENTES COM LINFOMA/LEUCEMIA DE BURKITT

	(continua)	
Variável	n	%
Sítio primário^a		
Linfonodos	1.798	58,1
Sistemas hematopoiético e reticuloendotelial	467	15,1
TGI e órgãos anexos	433	14,0
Lábios, cavidade oral e faringe	112	3,6
Pele, ossos, articulações, cartilagem articular e outros tecidos/locais	98	3,2
Mama e órgãos genitais feminino e/ou masculino	43	1,4
Olhos, adnexa, cérebro e outras partes do SNC	36	1,2
Sistema respiratório, cardíaco e órgãos anexos	32	1,0
Glândulas tireoide e adrenal	31	1,0
Sistema urinário	15	0,5
Desconhecido, outros e sítios mal definidos	29	0,9
Estadiamento <i>Ann Arbor</i>^b		
Estágio I	448	14,5
Estágio II	373	12,1
Estágio III	270	8,7
Estágio IV	1.248	40,3
Outros ^c	755	24,4
Estadiamento TNM^d		
Estágio I	6	0,2
Estágio II	2	0,1
Estágio III	4	0,1
Estágio IV	13	0,4
Estágio IA	30	1,0
Estágio IB	11	0,4
Estágio IIA	23	0,7
Estágio IIB	10	0,3
Estágio IIIA	17	0,5
Estágio IIIB	7	0,2
Estágio IVA	49	1,6
Estágio IVB	58	1,9
Outros ^c	2.864	92,6
Causas de morte por sítio^a		
Vivos ^e	1.907	61,6
Doenças onco-hematológicas	803	26,0
Outras infecções e septicemia	202	6,5
Doenças do coração e tecidos relacionados	32	1,0
TGI e órgãos anexos	29	0,9
Outros cânceres (malignos e benignos)	15	0,5
Sistema respiratório	14	0,5
Cérebro, sistema nervoso e tecidos relacionados	12	0,4
Sistema urinário e próstata	11	0,4
Outras causas	55	1,8
Não disponível/desconhecido ^e	14	0,5
N.º total de tumores <i>in situ</i>/malignos por paciente		
1	2.668	86,2
2	344	11,1
3	69	2,2
4	12	0,4
5	1	0,03

TABELA 3.2 – CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS DOS PACIENTES COM LINFOMA/LEUCEMIA DE BURKITT

Variável	n	(conclusão)
		%
N.º e sequência de quaisquer tumores ocorridos ao longo da vida do paciente		
Somente um primário	2.648	85,6
1º tumor de dois ou mais primários	123	4,0
2º tumor de dois ou mais primários	267	8,6
3º tumor de três ou mais primários	50	1,6
4º tumor de quatro ou mais primários	6	0,2

FONTE: A autora (2019).

NOTA: ^aVariável reagrupada (ver APÊNDICE 3.3). ^bCasos diagnosticados até o ano de 2015. ^cBranco, desconhecido, não aplicável. ^dCasos diagnosticados a partir do ano de 2016. ^eCódigos que não indicam causas de morte, porém são demonstrados na análise desta variável pelo *software* SEER*Stat.

LEGENDA: N.º, número; SNC, sistema nervoso central; TGI, trato gastrointestinal; TNM, T (*Primary Tumor* – tumor primário), N (*Regional Lymph Nodes* – linfonodos regionais), M (*Distant Metastasis* – metástase).

O TGI e seus anexos foram o segundo sítio extranodal mais altamente envolvidos pelo LB. Sítios primários como pele, mama, SNC e glândulas tiveram menos do que 5% de envolvimento em cada um. O LBs apresenta um importante envolvimento do abdômen (afeta até 5% dos casos de LNH do TGI na população norte-americana), seguido pelo envolvimento da cabeça e pescoço, nasal, orofaringe ou tonsilas.^{11,181} Sítios como mediastino, SNC, pele, testículos, mama e glândula da tireoide são raramente afetados.^{10,11} Cerca de um quinto dos pacientes com L/LB apresentam infiltração da medula óssea, podendo alguns destes serem casos de leucemia de Burkitt (infiltração > 25% de blastos).¹¹

O estadiamento *Ann Arbor* é internacionalmente conhecido como o estadiamento de linfomas. Para os registros até o ano de 2015, o Programa SEER utilizou essa ferramenta para os casos de L/LB. No entanto, os casos registrados a partir do ano de 2016, com submissão na base de dados em novembro de 2018, foram estadiados de acordo com a 7ª edição do sistema TNM: “T” (*Primary Tumor* – tumor primário), “N” (*Regional Lymph Nodes* – linfonodos regionais) e “M” (*Distant Metastasis* – metástase).¹⁸² Por isso, apenas 230 pacientes (7,4%) de toda a coorte populacional pesquisada (n = 3.094) possuem informações de estadiamento TNM registradas. Devido a este motivo, optou-se por utilizar apenas os dados do estadiamento *Ann Arbor* para as futuras análises estatísticas.

Mais de 40% dos pacientes com LB neste estudo foram enquadrados no estadiamento IV *Ann Arbor*, que é o mais agressivo. De acordo com Liu et al. (2019), é difícil encontrar casos de LB nos estadiamentos limitados (I e II). O estudo destes pesquisadores, que também fizeram uso do Programa SEER, envolveu uma coorte

extensa de pacientes com diagnóstico da doença desde 1983 a 2014. Durante todo este período, apenas 1.929 pacientes possuíam a doença no estadiamento I/II.⁷⁴ Além disso, durante o seguimento desta coorte populacional, mais da metade da população permaneceu viva. Nos óbitos, as causas por sítio incluíram tanto as causas ocorridas por câncer como para outras causas não-câncer. Observa-se que para os pacientes com L/LB a principal causa de morte foi por doenças onco-hematológicas, seguida por quadros de infecções e sepse, o que pode estar relacionado ao quadro imunossupressor do tratamento radioterápico e/ou quimioterápico.

Na coorte populacional pesquisada, 85,6% (n = 2.648) dos pacientes apresentaram somente um tumor, ou seja, o próprio L/LB. Porém, ao se observar a quantidade dos registros encontrados para o número total dos tumores *in situ*/malignos por paciente (n = 1), encontra-se uma diferença de 20 casos a mais em relação à variável “n.º e sequência de quaisquer tumores ocorridos ao longo da vida do paciente” (somente um). Apesar da definição desta última variável informar que se observa todos os tumores ocorridos ao longo da vida do paciente, independentemente se ocorreram antes da instalação do Programa SEER,¹⁷² pode-se levantar algumas hipóteses: de que esses 20 casos tenham ocorrido antes do início de registros no Programa SEER e, devido a alguma falha operacional, eles não foram computados; ou que tais cânceres possam ter ocorrido após a data máxima de inserção dos dados na referida base de dados do Programa SEER, não sendo assim computados.

3.4.1.3 Características de diagnóstico e tratamento

A quimioterapia foi a abordagem de tratamento mais utilizada para os pacientes com L/LB neste estudo, compreendendo 87,4% destes, enquanto a cirurgia no sítio (local) primário ou radioterapia foi relatada em 19,8% e 5,9% dos casos, respectivamente. As explicações sobre tais frequências serão demonstradas no tópico a seguir (3.4.2 *Fatores prognósticos*), juntamente com os resultados da regressão logística binária. A TABELA 3.3 apresenta as frequências das características relacionadas ao diagnóstico e tratamento dos pacientes com L/LB.

TABELA 3.3 – CARACTERÍSTICAS DE DIAGNÓSTICO E TRATAMENTO DOS PACIENTES COM LINFOMA/LEUCEMIA DE BURKITT

Variável	n	%
Ano de diagnóstico		
2008	356	11,5
2009	394	12,7
2010	357	11,5
2011	323	10,4
2012	338	10,9
2013	379	12,2
2014	317	10,2
2015	326	10,5
2016	304	9,8
Confirmação de diagnóstico		
Histologia positiva	2.443	79,0
Histologia positiva e imunofenotipagem e/ou estudos genéticos positivos	531	17,2
Citologia esfoliativa positiva, sem histologia positiva	74	2,4
Teste laboratorial/estudo de marcadores positivo	9	0,3
Somente diagnóstico clínico	4	0,1
Radiografia sem confirmação microscópica	3	0,1
Desconhecido	30	1,0
Cirurgia de sítio primário^a		
Sim (destruição, ressecção, outros tipos)	614	19,8
Não	1.973	63,8
Desconhecido	507	16,4
Radioterapia^a		
Sim	182	5,9
Não/desconhecido	2.912	94,1
Quimioterapia		
Sim	2.705	87,4
Não/desconhecido	389	12,6

FONTE: A autora (2019).

NOTA: ^aVariável reagrupada (ver APÊNDICE 3.3).

Na confirmação de diagnóstico, o método histológico foi o mais frequente, com quase 80% dos casos. Apesar das versões mais recentes da WHOc indicarem também a utilização de métodos imunofenotípicos e genéticos para o diagnóstico do LB,^{9,14} a taxa de pacientes deste estudo que apresentaram tais métodos foi de aproximadamente 17%. Por não ter estes dados disponíveis no Programa SEER, pode-se supor que isto ocorra por questões financeiras, devido aos custos elevados desses métodos e pela organização do sistema de saúde americano (empresarial: seguro-saúde baseado). Tal sistema se caracteriza por ser excludente, onde pagadores públicos e privados compram os serviços de saúde de prestadores sujeitos a regulamentações impostas pelos governos federal, estaduais e locais, bem como por organizações reguladoras privadas.¹⁸³

Sabe-se que a confirmação de diagnóstico do LB deve ser realizada patologicamente por características biológicas, imunofenotípicas e genéticas. No entanto, os exames de imagem (p. ex. tomografia computadorizada, ultrassom,

ressonância magnética, tomografia por emissão de pósitrons) também apresentam papel importante, podendo identificar situações emergentes, avaliar a resposta ao tratamento e apontar possíveis complicações durante o curso clínico da doença.⁶⁶ É importante frisar que no LB é recomendado um diagnóstico diferencial com outros subtipos de LNHS (p. ex. linfoma *Burkitt-like*, LDGCB, linfoma de células do manto blastoides, linfoma linfoblástico de células B, sarcoma mieloide, linfoma *double-hit*), devido a sua semelhança em diversos aspectos.^{8,55}

3.4.2 Fatores prognósticos

Em relação aos fatores prognósticos relacionados às variáveis contínuas, verificou-se que a variável “idade ao diagnóstico” apresentou diferença estatisticamente significativa entre os desfechos, com uma mediana de 33 anos (IQR, 13-51; faixa, 0-94) entre as pessoas que permaneceram vivas até o final do seguimento deste estudo e de 59 anos (IQR, 44-73; faixa, 3-97) ($p < 0,001$) entre os óbitos constatados. A mediana do tempo de sobrevivência foi de 44 meses (18-75; faixa, 0-107) para aqueles pacientes que permaneceram vivos até o final de 2016 e de quatro meses (IQR, 1-10; faixa, 0-102) ($p < 0,001$) para aqueles que foram a óbito. A mediana do número total de tumores *in situ*/malignos por paciente foi 1 (IQR, 1-1; faixa, 1-4) e 1 (IQR, 1-1; faixa, 1-5) entre os pacientes vivos e mortos, respectivamente ($p < 0,001$). Observa-se que a diferença entre os grupos ocorreu entre as faixas (valores mínimo e máximo). Além disso, interpreta-se para esta última variável apresentada que $< 25\%$ dos pacientes (em ambos os grupos) apresentaram mais do que um tumor durante a sua vida.

A TABELA 3.4 a seguir apresenta os resultados obtidos através da análise bivariada para as variáveis categóricas. Os grupos “desconhecido” (variáveis: raça, confirmação de diagnóstico e cirurgia de sítio primário) e “outros (branco, desconhecido, não aplicável)” (variável: estadiamento *Ann Arbor*) foram excluídos na execução da análise bivariada, pois se entende que não agregariam valor na interpretação dos resultados e que, caso permanecessem na análise, poderiam confundir a interpretação dos resultados e valor de p obtido, o qual é gerado pela comparação entre grupos de uma variável. Em seguida, a FIGURA 3.2 apresenta a distribuição da quantidade total de casos de L/LB ($n = 3.094$) ao longo dos anos (2008-2016) constatados nesta pesquisa, com os respectivos óbitos ocorridos.

TABELA 3.4 – ANÁLISE BIVARIADA PARA AS VARIÁVEIS CATEGÓRICAS

(continua)

Variáveis	Estado vital		p ^a	
	Vivos – n (%)	Óbitos – n (%)		
Variáveis sociodemográficas				
Faixa etária (anos)	00-19	652 (92,9)*	50 (7,1)	< 0,001
	20-39	467 (73,8)*	166 (26,2)	
	40-59	484 (54,6)	403 (45,4)*	
	≥ 60	304 (34,9)	568 (65,1)*	
Sexo	Masculino	1.413 (62,7)	842 (37,3)	0,055
	Feminino	494 (58,9)	345 (41,1)	
Raça ^b	Negros	176 (54,0)	150 (46,0)*	0,013
	Branços	1.534 (62,4)*	924 (37,6)	
	Outros ^c	173 (60,9)	111 (39,1)	
Origem	Espanhol-hispânico-latino	441 (68,6)*	202 (31,4)	< 0,001
	Não-espanhol-hispânico-latino	1.466 (59,8)	985 (40,2)*	
Variáveis clínicas				
Sítio (ICD-O-3/WHO 2008)	LLA	249 (60,9)	160 (39,1)	0,780
	LNH – Extranodal	509 (60,9)	327 (39,1)	
	LNH – Nodal	1.149 (62,1)	700 (37,9)	
Sítio primário ^d	Lábios, cavidade oral e faringe	93 (83,0)*	19 (17,0)	< 0,001
	TGI e órgãos anexos	278 (64,2)	155 (35,8)	
	Sistema respiratório e cardíaco e órgãos anexos	17 (53,1)	15 (46,9)	
	Pele, ossos, articulações, cartilagem articular e outros tecidos/sítios	56 (57,1)	42 (42,9)	
	Sistema hematopoiético e reticuloendotelial	274 (58,7)	193 (41,3)	
	Mama e órgãos genitais feminino/masculino	24 (55,8)	19 (44,2)	
	Sistema urinário	9 (60,0)	6 (40,0)	
	Olhos, adnexa, cérebro e outras partes do SNC	15 (41,7)	21 (58,3)*	
	Glândulas (tireoide e adrenal)	23 (74,2)	8 (25,8)	
	Linfonodos	1.102 (61,3)	696 (38,7)	
	Desconhecido, outros e sítios mal definidos	16 (55,2)	13 (44,8)	
	Histologia/comportamento (ICD-O-3)	9826/3: Leucemia de células de Burkitt	249 (60,9)	
9687/3: Linfoma de Burkitt		1.658 (61,8)	1.027 (38,2)	
Estadiamento <i>Ann Arbor</i> ^{e,f}	Estágio I	314 (70,1)*	134 (29,9)	< 0,001
	Estágio II	271 (72,7)*	102 (27,3)	
	Estágio III	185 (68,5)*	85 (31,5)	
	Estágio IV	649 (52,0)	599 (48,0)*	
N.º e sequência de quaisquer tumores ocorridos ao longo da vida do paciente	Somente um primário	1.717 (64,8)*	931 (35,2)	< 0,001 ^g
	1º tumor de dois ou mais primários	71 (57,7)	52 (42,3)	
	2º tumor de dois ou mais primários	95 (35,6)	172 (64,4)*	
	3º tumor de três ou mais primários	20 (40,0)	30 (60,0)*	
	4º tumor de quatro ou mais primários	4 (66,7)	2 (33,3)	
PRI ^h	Não	24 (39,3)	37 (60,7)*	< 0,001
	Sim	1.883 (62,1)*	1.150 (37,9)	

TABELA 3.4 – ANÁLISE BIVARIADA PARA AS VARIÁVEIS CATEGÓRICAS

(conclusão)

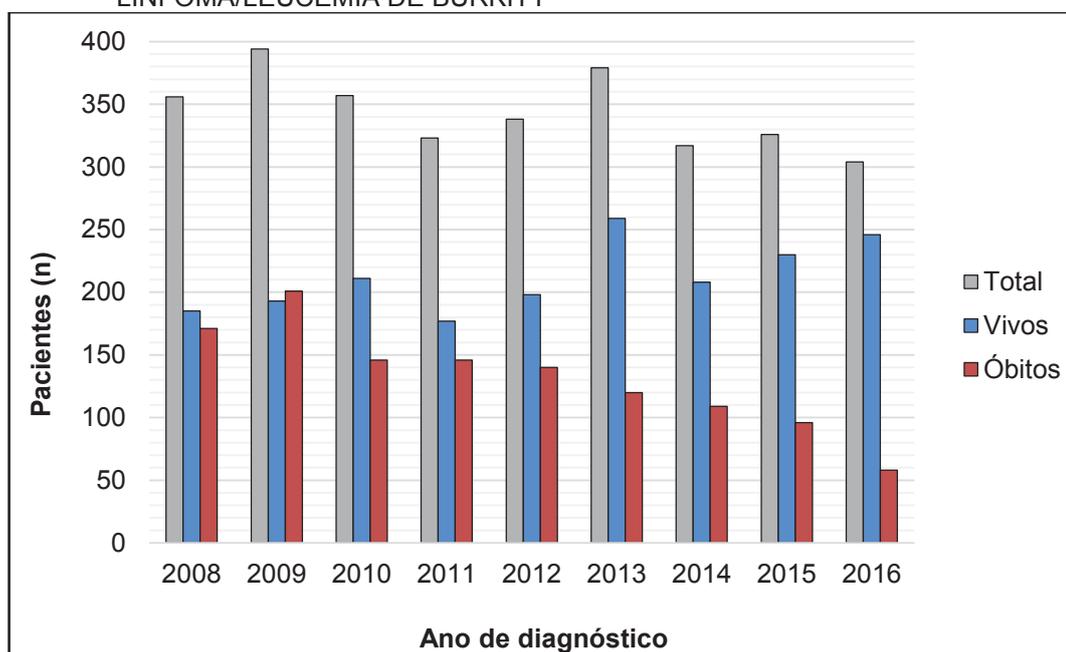
Variáveis	Estado vital		p ^a	
	Vivos – n (%)	Óbitos – n (%)		
Variáveis de diagnóstico e tratamento				
Ano de diagnóstico	2008	185 (52,0)	171 (48,0)*	< 0,001
	2009	193 (49,0)	201 (51,0)*	
	2010	211 (59,1)	146 (40,9)	
	2011	177 (54,8)	146 (45,2)*	
	2012	198 (58,6)	140 (41,4)	
	2013	259 (68,3)*	120 (31,7)	
	2014	208 (65,6)	109 (34,4)	
	2015	230 (70,6)*	96 (29,4)	
	2016	246 (80,9)*	58 (19,1)	
	Confirmação de diagnóstico ^b	Somente diagnóstico clínico	1 (25,0)	
Histologia positiva e imunofenotipagem e/ou estudos genéticos positivos		359 (67,6)*	172 (32,4)	
Citologia esfoliativa positiva, sem histologia positiva		45 (60,8)	29 (39,2)	
Histologia positiva		1.486 (60,8)	957 (39,2)*	
Teste laboratorial/ estudo de marcadores positivo		4 (44,4)	5 (55,6)	
Radiografia sem confirmação microscópica		1 (33,3)	2 (66,7)	
Cirurgia de sítio primário ^{b,d}	Não	1.170 (59,3)	803 (40,7)*	< 0,001
	Sim (destruição, ressecção, outros tipos)	447 (72,8)*	167 (27,2)	
Radioterapia ^d	Não/desconhecido	1.831 (62,9)*	1.081 (37,1)	< 0,001
	Sim	76 (41,8)	106 (58,2)*	
Quimioterapia	Não/desconhecido	82 (21,1)	307 (78,9)*	< 0,001
	Sim	1.825 (67,5)*	880 (32,5)	

FONTE: A autora (2019).

NOTA: *Resultado significativo para o teste z (categoria com maior proporção na coluna). ^aValor de *p* oriundo do teste de qui-quadrado de Pearson (*p* significativo < 0,05). ^bO grupo “desconhecido” foi excluído desta análise. ^cÍndios Americanos/Nativos do Alasca. Ilhéus da Ásia/Pacífico. ^dVariável reagrupada (ver APÊNDICE 3.3). ^eCasos diagnosticados até o ano de 2015. ^fO grupo “outros” (branco, desconhecido, não aplicável) foi excluído desta análise. ^gMais de 20% das células nesta subtabela apresentam contagens inferiores a 5. Os resultados do teste qui-quadrado podem ser inválidos. ^hRegras internacionais oriundas da *International Agency for Research on Cancer* (IARC).

LEGENDA: ICD-O-3, Classificação Internacional de Doenças para Oncologia – 3ª edição (do inglês, *International Classification of Diseases for Oncology – 3th edition*); LLA, leucemia linfocítica aguda; LNH, linfoma não-Hodgkin; PRI, câncer primário pelas regras internacionais; SNC, sistema nervoso central; TGI, trato gastrointestinal; WHO 2008, Classificação da Organização Mundial da Saúde dos Tumores de Tecidos Hematopoiéticos e Linfóides – 2008 (do inglês, *World Health Organization Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues – 2008*).

FIGURA 3.2 – QUANTIDADE DE PACIENTES VIVOS E DE ÓBITOS CONSTATADOS POR ANO DE DIAGNÓSTICO (2008 A 2016) DA COORTE POPULACIONAL COM LINFOMA/LEUCEMIA DE BURKITT



FONTE: A autora (2019).

De uma forma geral, a diferença entre pacientes vivos vs. óbitos aumentou ao longo dos anos de 2008 a 2016, com a ocorrência de um número significativamente menor de óbitos ao longo deste período. Destaca-se que alguns estudos grandes, os quais almejavam mudanças nos tratamentos aplicados ao L/LB, foram realizados no mundo durante este período. A partir do regime original de Magrath,¹³⁰ alguns estudos após 2008 executaram a aplicação de diferentes regimes de doses-modificadas de CODOX-M/IVAC, os quais poderiam ser com ou sem rituximabe ou de acordo com subpopulações específicas com L/LB, e todos eles mostraram resultados excelentes, refletindo no aumento da sobrevida destes pacientes.^{51,133,135,136} Além disso, diferentes regimes quimioterápicos de EPOCH + rituximabe foram realizados na forma de uma terapia de menor intensidade para subpopulações com L/LB com ou sem HIV, alcançando resultados promissores em relação à sobrevida.⁷³

Ao observar os resultados apresentados na análise bivariada, é possível constatar que algumas variáveis preencheram os requisitos previamente informados (p até 0,25 e resultado válido pelo teste qui-quadrado de Pearson) para que pudessem entrar na regressão logística binária. Tais variáveis foram as seguintes: faixa etária, sexo, raça, origem, sítio primário, estadiamento *Ann Arbor*, PRI, cirurgia de sítio primário, radioterapia, quimioterapia e número total de tumores *in situ*/malignos por paciente. Assim, pode-se dizer que a análise bivariada se comporta como uma análise

exploratória (de triagem), a qual procura evidências que possam ser inseridas na análise de regressão logística.

O modelo de regressão logística possui a vantagem de analisar diferentes variáveis independentes mediante uma variável dependente. Na análise executada, ao considerar somente a constante do modelo, a regressão logística binária no método de seleção passo a passo de Backward LR iniciou o modelo a partir de 61,6%; ou seja, o modelo sozinho explica 61,6% das mortes ocorridas. Após a inclusão das variáveis mencionadas anteriormente, o modelo final da regressão é capaz de prever 73,9% das mortes, mantendo as variáveis que estão apresentadas na TABELA 3.5 (7 das 11 inicialmente inseridas, excluindo somente as variáveis sexo, origem, PRI e número total de tumores *in situ*/malignos por paciente). Ou seja, as variáveis apresentadas foram as que se comportaram como fatores predisponentes para a ocorrência do óbito na população com L/LB, sendo o valor de OR a chance de o desfecho “óbito” ocorrer naquele grupo em relação ao de referência de cada variável.

Ressalta-se que os grupos “desconhecido” (variáveis: raça e cirurgia de sítio primário) e “outros” (branco, desconhecido, não aplicável) (variável: estadiamento *Ann Arbor*) foram mantidos nesta análise por alguns motivos. Ao informar uma célula vazia na planilha de dados (interpretado como *missing* pelo sistema), todos os indivíduos com dados faltantes (células em branco) são excluídos do modelo estatístico, resultando em diminuição do tamanho da amostra. Por exemplo, se o grupo “outros” da variável estadiamento *Ann Arbor* ($n = 755$) fosse retirado, o modelo estatístico da regressão logística interpretaria 2.339 pacientes como tamanho total da coorte populacional, e não mais os 3.094. Ou seja, somente entram no modelo os casos que contenham todas as células da planilha de dados preenchidas para todas as variáveis.

Além disso, a permanência destes grupos não interfere nos valores de OR e IC fornecidos pela análise, pois tais medidas são obtidas pela comparação de cada grupo individual em relação ao grupo de referência estabelecido para cada variável (conforme indicado na TABELA 3.5); ou seja, há uma independência dentro do modelo, analisando grupo a grupo em relação à categoria de referência pré-estabelecida. Ainda, o valor de p é dado para cada grupo dentro de uma variável, diferentemente do que ocorre nas análises bivariadas apresentadas neste trabalho. Também se interpreta que estes grupos pertencem à variável e representam a realidade dos dados, sendo compostos por um determinado número de pacientes da coorte populacional deste estudo.

TABELA 3.5 – VARIÁVEIS MANTIDAS NO MODELO FINAL DA REGRESSÃO LOGÍSTICA BINÁRIA

Variáveis		N total	N óbitos (%)	β	EP	Wald ^a	p^b	OR ^c (IC 95%)	
(continua)									
Faixa etária (anos)									
00-19*		702	50 (7,1)	-	-	358,78	< 0,001	-	
20-39		633	166 (26,2)	1,43	0,18	62,47	< 0,001	4,17 (2,93-5,95)	
40-59		887	403 (45,4)	2,19	0,17	165,33	< 0,001	8,97 (6,42-12,53)	
≥ 60		872	568 (65,1)	2,99	0,17	299,41	< 0,001	19,81 (14,13-27,79)	
Raça									
Branco*		2.458	924 (37,6)	-	-	33,04	< 0,001	-	
Negros		326	150 (46,0)	0,70	0,14	23,87	< 0,001	2,01 (1,52-2,65)	
Outros ^d		284	111 (39,1)	0,08	0,16	0,26	0,613	1,08 (0,80-1,47)	
Desconhecido		26	2 (7,7)	-2,31	0,79	8,55	0,003	0,10 (0,02-0,47)	
Sítio primário^e									
Lábios, cavidade oral e faringe*		112	19 (17,0)	-	-	20,00	0,029	-	
TGI e órgãos anexos		433	155 (35,8)	0,26	0,32	0,69	0,405	1,30 (0,70-2,43)	
Sistema respiratório e cardíaco e órgãos anexos		32	15 (46,9)	0,91	0,53	2,99	0,084	2,48 (0,88-6,96)	
Pele, ossos, articulações, cartilagem articular e outros tecidos/sítios		98	42 (42,9)	0,62	0,38	2,63	0,105	1,85 (0,88-3,93)	
Sistema hematopoiético e reticuloendotelial		467	193 (41,3)	-0,25	1,11	0,05	0,824	0,78 (0,09-6,87)	
Mama e órgãos genitais feminino/masculino		43	19 (44,2)	0,56	0,46	1,53	0,216	1,76 (0,72-4,31)	
Sistema urinário		15	6 (40,0)	-0,05	0,65	0,01	0,936	0,95 (0,26-3,42)	
Olhos, adnexa, cérebro e outras partes do SNC		36	21 (58,3)	1,33	0,50	7,14	0,008	3,79 (1,43-10,08)	
Glândulas (tireoide e adrenal)		31	8 (25,8)	-0,52	0,53	0,96	0,327	0,60 (0,21-1,68)	
Linfonodos		1.798	696 (38,7)	0,34	0,30	1,32	0,251	1,41 (0,78-2,55)	
Desconhecido, outros e sítios mal definidos		29	13 (44,8)	-1,25	1,20	1,10	0,295	0,29 (0,03-2,98)	
Estadiamento Ann Arbor^f									
Estágio I*		448	134 (29,9)	-	-	68,29	< 0,001	-	
Estágio II		373	102 (27,3)	0,02	0,18	0,02	0,895	1,02 (0,71-1,47)	
Estágio III		270	85 (31,5)	0,32	0,20	2,49	0,114	1,37 (0,93-2,04)	
Estágio IV		1.248	599 (48,0)	0,74	0,14	26,69	< 0,001	2,10 (1,58-2,78)	
Outros ^g		755	267 (35,4)	-0,25	0,18	1,96	0,161	0,77 (0,54-1,11)	
Cirurgia de sítio primário^e									
Sim (destruição, ressecção, outros tipos)*		614	167 (27,2)	-	-	11,59	0,003	-	
Não		1.973	803 (40,7)	0,39	0,13	9,31	0,002	1,47 (1,15-1,89)	
Desconhecido		507	217 (42,8)	1,94	1,07	3,28	0,07	6,99 (0,85-57,28)	

TABELA 3.5 – VARIÁVEIS MANTIDAS NO MODELO FINAL DA REGRESSÃO LOGÍSTICA BINÁRIA

Variáveis	N total	N óbitos (%)	β	EP	Wald ^a	p ^b	OR ^c (IC 95%)	(conclusão)
Radioterapia^e								
Não/desconhecido*	2.912	1.081 (37,1)	-	-	-	-	-	-
Sim	182	106 (58,2)	0,86	0,18	23,90	< 0,001	2,36 (1,67-3,32)	
Quimioterapia								
Sim*	2.705	880 (32,5)	-	-	-	-	-	-
Não/desconhecido	389	307 (78,9)	1,81	0,15	138,35	< 0,001	6,14 (4,54-8,30)	
CONSTANTE DO MODELO	-	-	-3,86	0,35	123,33	< 0,001	0,02 (-)	

FONTES: A autora (2019).

NOTAS: *Grupo de referência. ^aTeste estatístico utilizado pelo modelo e que fornece a importância da contribuição de cada variável neste modelo. ^bValor de p a partir do modelo estatístico de *Backward Likelihood Ratio* (p significativo < 0,05). ^cValor de OR (*odds ratio*) significa a chance de o desfecho “óbito” ocorrer naquele grupo em relação ao grupo de referência de cada variável. ^dÍndios Americanos/Nativos do Alasca. Ilhéus da Ásia/Pacífico. ^eVariável reagrupada (ver APÊNDICE 3.3). ^fCasos diagnosticados até o ano de 2015. ^gBranco, desconhecido, não aplicável.

LEGENDA: β , coeficiente de regressão; EP, erro padrão; IC, intervalo de confiança; OR, *odds ratio*; SNC, sistema nervoso central; TGI, trato gastrointestinal.

Na análise dos dados apresentados na TABELA 3.5, observa-se que os valores do EP de todas as variáveis independentes apresentadas permaneceram na faixa entre 0,001 – 5,0, indicando ausência de multicolinearidade nos dados.¹⁸⁴ Além disso, é possível deduzir que este modelo final de regressão logística binária aumentou em 12,3% a taxa de acerto na previsão do desfecho óbito, sendo que as variáveis que permaneceram incluídas ao final foram capazes de prever (classificar corretamente) 73,9% dos casos de óbitos na população com L/LB. Assim, caso este modelo seja usado como uma ferramenta preditiva para novos pacientes, ele terá a capacidade de prever assertivamente o desfecho de 73,9% dos pacientes com base nessas variáveis.

O método de *Backward* coloca todas as variáveis iniciais no modelo e a cada passo que ele executa exclui aquelas que não alcançarem um valor de p significativo. Assim, a estatística de probabilidade $-2 \text{ Log likelihood}$ (logaritmo da verossimilhança) aumenta a cada passo, o que indica uma melhora do modelo final quando comparado a sua versão inicial, enquanto os valores de R-quadrado de *Cox & Snell* e de *Nagelkerke* diminuem. Tais características foram encontradas no modelo estatístico realizado nesta regressão logística binária. No último passo do modelo, o valor de R-quadrado de *Cox & Snell* fornece uma estimativa da variância mínima e o valor de R-quadrado de *Nagelkerke* da variância máxima, que pode ser predita a partir da combinação das variáveis integrantes do modelo final.¹⁸⁴ De acordo com a estatística realizada, o modelo pode explicar no mínimo 28,2% e no máximo 38,3% da variância dos casos de óbitos.

Todos esses achados, de forma combinada, apontam para a aceitação deste modelo final como um modelo significativo de regressão logística. A escolha do “estado vital” como a variável dependente teve como objetivo considerar as mortes ocorridas por qualquer causa e não somente aquelas devidas ao L/LB. Assim, considerou-se o cenário de mundo real em que o paciente com este câncer poderia estar inserido, pois tal indivíduo pode ser influenciado por causas diretas e indiretas de morte (p. ex. doenças onco-hematológicas ou outro câncer maligno ou benigno de ocorrência antes ou após o L/LB; infecções, septicemia, ou doenças do coração ou do sistema respiratório que podem ser decorrentes do tratamento realizado para o L/LB). Um dos objetivos de um estudo de coorte é analisar as possíveis associações entre os fatores de risco preditores dos desfechos, bem como estimar a incidência destes ao longo do tempo. Fica à escolha do pesquisador definir o tempo inicial e final do

seguimento da coorte populacional, como também as variáveis de interesse a serem coletadas.²³

Com os resultados obtidos através da regressão logística binária, algumas discussões podem ser realizadas. Observa-se que altas proporções de pacientes vivos podem ser encontradas entre os pacientes com idade de 0-39 anos, enquanto as maiores proporções de óbitos ocorrerem naqueles acima de 40 anos de idade. Os resultados encontrados mostram que a idade é um fator prognóstico forte para os desfechos relacionados ao estado vital no L/LB. Foram demonstrados valores estatisticamente significantes para todas as faixas etárias, com um valor de OR de aproximadamente o dobro a cada aumento de faixa. Além disso, enfatiza-se por meio de outros estudos que os idosos com esta doença apresentam um pior prognóstico.^{127,161}

Os indivíduos negros com L/LB apresentaram mais chances de morrer do que os indivíduos brancos, e aspectos financeiros podem estar envolvidos nessa situação. Um estudo que envolveu pacientes idosos com LNH observou que os indivíduos afroamericanos apresentaram menor nível educacional, de renda e de *status* socioeconômico do que os indivíduos caucasianos. Conseqüentemente, a proporção de pacientes em tratamento quimioterápico foi menor entre os negros e o *status* socioeconômico mais pobre foi associado significativamente com um maior risco de mortalidade.¹⁸⁵ Como ponto negativo, o Programa SEER não fornece tais informações socioeconômicas, impossibilitando correlações desta variável com outras.

Além disso, é possível inferir que pelo fato de os EUA não possuírem um sistema público de saúde universal, os seguros de saúde sejam mais comuns entre os indivíduos brancos. Talvez os países que possuam um sistema público de saúde bem estabelecido (p. ex. Brasil, Canadá, Reino Unido) possam trazer resultados interessantes relacionados ao *status* socioeconômico do paciente com L/LB e a raça. No entanto, alguns estudos têm demonstrado que um pior prognóstico ocorre aos negros, independentemente do *status* socioeconômico. Há a hipótese de que os negros possam apresentar um fator de suscetibilidade ao hospedeiro, semelhante ao que é observado nos casos de LBe associados à malária e ao EBV na África.¹²⁷

Em relação ao sítio primário de acometimento pelo L/LB, o único OR significativo para a ocorrência do desfecho morte foi para pacientes com sítio primário de envolvimento para olho, adnexa, cérebro e outras partes do SNC. Sabe-se que os pacientes com L/LB possuem alto risco para o envolvimento do SNC e que o

tratamento profilático neste sítio é muito vantajoso. Antes da implementação dessa terapia, o risco de recaída do SNC era entre 30-50% nesta população.⁸⁶ Para o estadiamento do LB, observou-se mais chances do desfecho “óbito” ocorrer naqueles pacientes em estágio mais avançado (IV). Costa *et al.* (2013) encontraram que os estágios avançados (III e IV) de LB tiveram um *hazard ratio* de 1,99 (IC 95%, 1,73-2,30; $p < 0,001$) e de 1,90 (IC 95%, 1,65-2,19; $p < 0,001$) nas análises de regressão univariada e multivariada, respectivamente, em comparação ao estadiamento limitado (I e II).¹⁶¹

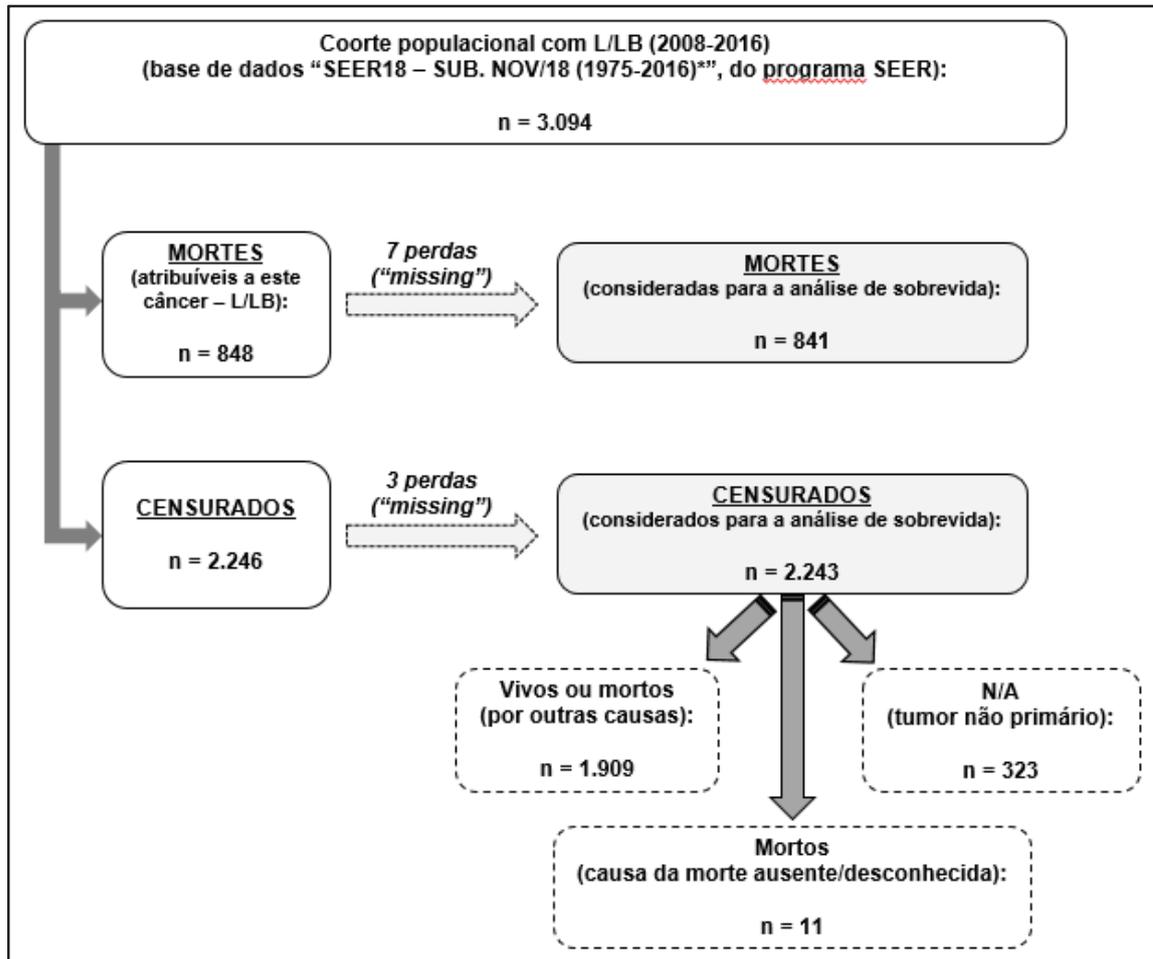
Sobre os tratamentos realizados nos pacientes com L/LB desta coorte populacional, resultados instigantes foram encontrados. Constatou-se que os pacientes que não foram submetidos ao tratamento quimioterápico apresentaram uma chance consideravelmente alta para a ocorrência do desfecho óbito (OR, 6,14; IC 95%, 4,54-8,30; $p < 0,001$) quando comparados aos pacientes que receberam quimioterapia. O oposto ocorreu para o tratamento radioterápico: pacientes que foram submetidos à radioterapia apresentaram 2,36 vezes a chance de o óbito ocorrer em relação aos que não realizaram este tratamento (IC 95%, 1,67-3,32; $p < 0,001$).

A quimioterapia é a base de suporte da terapia para o L/LB devido a sua efetividade, principalmente pelo fato desta doença se apresentar difundida ao diagnóstico.⁶⁶ Por outro lado, há algumas décadas já tem sido demonstrado que a irradiação profilática no SNC não adiciona benefício algum às crianças com LB.¹⁸⁶ Em outro estudo mais recente, foi observado que a irradiação profilática no SNC aparenta ser efetiva na LLA e no LB; no entanto, ela é associada com alta toxicidade, causando neoplasias malignas secundárias e sequelas neurofisiológicas.⁸⁶ Geralmente, o tratamento cirúrgico não é realizado para o L/LB, exceto quando a doença apresenta determinadas complicações (p. ex. obstrução intestinal), tornando-se necessário esse tipo de intervenção.^{66,187}

3.4.3 Análise de sobrevida

Na análise de sobrevida, verificou-se que 848 pacientes morreram devido ao L/LB, constituindo o grupo “mortes” (atribuíveis a este câncer – L/LB), enquanto 2.246 pacientes constituíram o grupo “censurados”, composto tanto por pacientes vivos como mortos por quaisquer outras causas que não L/LB. A FIGURA 3.3 abaixo ilustra esta etapa.

FIGURA 3.3 – FLUXOGRAMA DA COLETA DE DADOS NO PROGRAMA SEER E SUA ORGANIZAÇÃO PARA AS ANÁLISES DE SOBREVIDA DOS PACIENTES COM LINFOMA/LEUCEMIA DE BURKITT



FONTE: A autora (2019).

NOTA: *Nome completo da base de dados utilizada dentro do Programa SEER denomina-se "Incidence – SEER 18 Regs Custom Data (with additional treatment fields), Nov 2018 Sub (1975-2016 varying)".

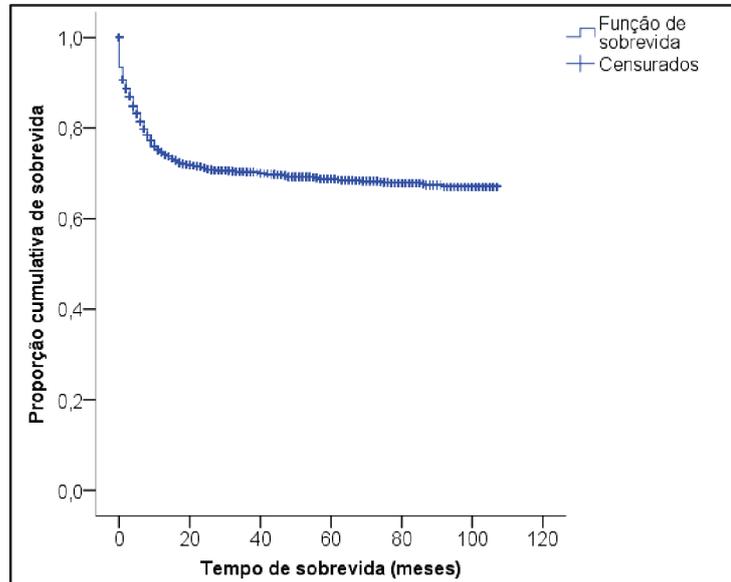
LEGENDA: L/LB, linfoma/leucemia de Burkitt; N/A, não aplicável; SEER, *Surveillance, Epidemiology, and End Results*.

Dez pacientes foram considerados como perdas (*missing*) pelo *software* SEER*Stat no momento da análise de sobrevida. Isto ocorreu porque estes pacientes não possuíam a informação sobre seus meses de sobrevida registrados na base de dados populacional utilizada do Programa SEER, ficando impedidos de entrarem na respectiva análise. Dessa forma, a análise de sobrevida foi calculada sobre uma coorte populacional de 3.084 pacientes.

A sobrevida global (OS) é uma taxa de sobrevida que considera todas as variáveis envolvidas na população em questão (p. ex. idade, sexo, raça, estadiamento da doença, realização de algum tratamento ou não) para o seu cálculo. Neste estudo, a OS encontrada para a coorte populacional com L/LB apresentou uma média

estimada em 75,67 meses [EP, \pm 0,91 (IC 95%, 73,89-77,45)]. A curva da OS pode ser visualizada na FIGURA 3.4.

FIGURA 3.4 – SOBREVIDA GLOBAL DA COORTE POPULACIONAL COM LINFOMA/LEUCEMIA DE BURKITT



FONTE: A autora (2019).

Ao se considerar a OS para subgrupos conforme características específicas, diferentes resultados podem ser observados (TABELA 3.6). Ressalta-se que o valor da OS diferiu para as variáveis “raça”, “estadiamento *Ann Arbor*” e “cirurgia de sítio primário” devido à exclusão de alguns grupos destas variáveis (explicados adiante). Na FIGURA 3.5, pode-se observar as curvas de sobrevivida para aquelas variáveis que apresentaram valores de p significativos. Além disso, as explicações apresentadas anteriormente na análise da regressão logística (tópico 3.4.2 *Fatores prognósticos*) também se aplicam para a interpretação dos resultados encontrados nesta análise de sobrevivida.

TABELA 3.6 – SOBREVIVÊNCIA DOS PACIENTES COM LINFOMA/LEUCEMIA DE BURKITT DE ACORDO COM AS VARIÁVEIS CATEGÓRICAS DE INTERESSE (continua)

Variável	N total (N eventos ^a)	Média ^b		Valor de p ^c	Valor de p ^d	Valor de p ^e
		Estimativa	EP (IC 95%)			
Variáveis sociodemográficas						
Faixa etária (anos)						
00-19	701 (39)	100,61	0,99 (98,67-102,56)			
20-39	633 (135)	82,84	1,82 (79,28-86,40)			
40-59	884 (323)	66,69	1,76 (63,24-70,13)	< 0,001	< 0,001	< 0,001
≥ 60	866 (344)	58,08	1,98 (54,19-61,97)			
Total (global)	3.084 (841)	75,67	0,91 (73,89-77,45)			
Sexo						
Masculino	2.248 (591)	76,76	1,05 (74,70-78,83)			
Feminino	836 (250)	72,76	1,78 (69,26-76,26)	0,074	0,175	0,117
Total (global)	3.084 (841)	75,67	0,91 (73,89-77,45)			
Raça ^f						
Negros	325 (113)	67,12	2,96 (61,32-72,93)			
Branco	2.450 (647)	76,62	1,01 (74,64-78,60)			
Outros (Índios Americanos/Nativos do Alasca. Ilhéus da Ásia/Pacífico)	283 (79)	74,83	2,95 (69,05-80,62)	0,006	0,010	0,008
Total (global)	3.058 (839)	75,49	0,91 (73,70-77,28)			
Origem						
Espanhol-hispânico-latino	640 (166)	77,29	1,96 (73,44-81,14)			
Não-espanhol-hispânico-latino	2.444 (675)	75,29	1,02 (73,28-77,29)	0,494	0,693	0,609
Total (global)	3.084 (841)	75,67	0,91 (73,89-77,45)			

TABELA 3.6 – SOBREVIVÊNCIA DOS PACIENTES COM LINFOMA/LEUCEMIA DE BURKITT DE ACORDO COM AS VARIÁVEIS CATEGÓRICAS DE INTERESSE (continuação)

Variável	N total (N eventos ^a)	Média ^b		Valor de p ^c	Valor de p ^d	Valor de p ^e
		Estimativa	EP (IC 95%)			
Variáveis clínicas						
LLA	409 (112)	71,60	2,84 (66,03-77,18)			
LNH – Extranodal	835 (223)	76,18	1,75 (72,76-79,61)	0,937	0,657	0,902
LNH - Nodal	1.840 (506)	75,95	1,16 (73,68-78,22)			
Total (global)	3.084 (841)	75,67	0,91 (73,89-77,45)			
Lábio, cavidade oral e faringe	112 (14)	93,43	3,38 (86,82-100,05)			
TGI e órgãos anexos	432 (107)	78,62	2,37 (73,98-83,26)			
Sistema respiratório e cardíaco e órgãos anexos	32 (12)	65,39	8,76 (48,22-82,57)			
Pele, ossos, articulações, cartilagem articular e outros tecidos/sítios	98 (25)	77,30	5,06 (67,39-87,20)			
Sistema hematopoiético e reticuloendotelial	467 (136)	69,48	2,71 (64,16-74,79)			
Mama e órgãos genitais feminino/masculino	43 (11)	75,06	7,43 (60,50-89,61)	0,001	0,002	0,002
Sistema urinário	15 (4)	73,04	11,06 (51,38-94,71)			
Olho, adnexa, cérebro e outras partes do SNC	36 (16)	50,42	10,02 (30,77-70,07)			
Glândulas (tireoide e adrenal)	31 (4)	90,11	6,44 (77,50-102,72)			
Linfonodos	1.789 (505)	75,10	1,19 (72,77-77,42)			
Desconhecido, outros e sítios mal definidos	29 (7)	70,11	8,83 (52,81-87,41)			
Total (global)	3.084 (841)	75,67	0,91 (73,89-77,45)			

TABELA 3.6 – SOBREVIVÊNCIA DOS PACIENTES COM LINFOMA/LEUCEMIA DE BURKITT DE ACORDO COM AS VARIÁVEIS CATEGÓRICAS DE INTERESSE (continuação)

Variável	N total (N eventos ^a)	Média ^b		Valor de p ^c	Valor de p ^d	Valor de p ^e
		Estimativa	EP (IC 95%)			
Variáveis clínicas						
9826/3: Leucemia de células de Burkitt	409 (112)	71,60	2,84 (66,03-77,18)			
Histologia/ comportamento (ICD-O-3)	2.675 (729)	75,99	0,97 (74,09-77,88)	0,755	0,466	0,785
Total (global)	3.084 (841)	75,67	0,91 (73,89-77,45)			
Estágio I	447 (84)	86,92	1,96 (83,07-90,77)			
Estágio II	373 (70)	86,74	2,17 (82,48-91,00)			
Estádiamo III	270 (56)	84,78	2,63 (79,63-89,93)	< 0,001	< 0,001	< 0,001
Estádiamo IV	1.248 (452)	67,08	1,48 (64,18-69,97)			
Total (global)	2.338 (662)	76,17	1,00 (74,20-78,14)			
Variáveis de tratamento						
Não	1.972 (578)	73,63	1,15 (71,37-75,88)			
Cirurgia de sítio primário ^{f,g}	614 (118)	85,40	1,77 (81,93-88,87)	< 0,001	< 0,001	< 0,001
Total (global)	2.586 (696)	76,44	0,98 (74,53-78,36)			
Não/desconhecido	2.902 (763)	76,78	0,93 (74,96-78,60)			
Radioterapia ^g	182 (78)	59,23	3,95 (51,49-66,97)	< 0,001	0,002	< 0,001
Total (global)	3.084 (841)	75,67	0,91 (73,89-77,45)			

TABELA 3.6 – SOBREVIVÊNCIA DOS PACIENTES COM LINFOMA/LEUCEMIA DE BURKITT DE ACORDO COM AS VARIÁVEIS CATEGÓRICAS DE INTERESSE (conclusão)

Variáveis de tratamento	Variável	N total (N eventos ^a)	Média ^b		Valor de p ^c	Valor de p ^d	Valor de p ^e
			Estimativa	EP (IC 95%)			
	Não/desconhecido	379 (194)	39,48	3,18 (33,24-45,72)			
	Quimioterapia Sim	2.705 (647)	79,97	0,92 (78,17-81,76)	< 0,001	< 0,001	< 0,001
	Total (global)	3.084 (841)	75,67	0,91 (73,89-77,45)			

FONTE: A autora (2019).

NOTA: ^aMortes ocorridas devido ao linfoma/leucemia de Burkitt. ^bA estimativa é limitada ao maior tempo de sobrevivência se for censurada. O valor da sobrevivência é fornecido em meses. ^cValor de p oriundo do teste Log-Rank (Mantel-Cox) (p significativo < 0,05). ^dValor de p oriundo do teste Breslow (Wilcoxon Generalizado) (p significativo < 0,05). ^eValor de p oriundo do teste Tarone-Ware (p significativo < 0,05). ^fGrupo “desconhecido” foi excluído desta análise de sobrevivência. ^gVariável reagrupada (ver APÊNDICE 3.3). ^hCasos diagnosticados até o ano de 2015. ⁱGrupo “outros (branco, desconhecido, não aplicável)” foi excluído desta análise de sobrevivência.

LEGENDA: EP, erro padrão; IC, intervalo de confiança; ICD-O-3, Classificação Internacional de Doenças para Oncologia – 3ª edição (do inglês, *International Classification of Diseases for Oncology* – 3rd edition); LH, linfoma de Hodgkin; LLA, leucemia linfocítica aguda; LNH, linfoma não-Hodgkin; SNC, sistema nervoso central; TGI, trato gastrointestinal; WHO 2008, Classificação da Organização Mundial da Saúde dos Tumores de Tecidos Hematopoiéticos e Linfóides – 2008 (do inglês, *World Health Organization Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues* – 2008).

FIGURA 3.5 – GRÁFICOS DAS CURVAS DE SOBREVIDA DOS PACIENTES COM LINFOMA/LEUCEMIA DE BURKITT DE ACORDO COM AS VARIÁVEIS SIGNIFICATIVAS* (A) FAIXA ETÁRIA, (B) RAÇA, (C) SÍTIO PRIMÁRIO, (D) ESTADIAMENTO *ANN ARBOR*, (E) CIRURGIA DE SÍTIO PRIMÁRIO, (F) RADIOTERAPIA E (G) QUIMIOTERAPIA

(continua)

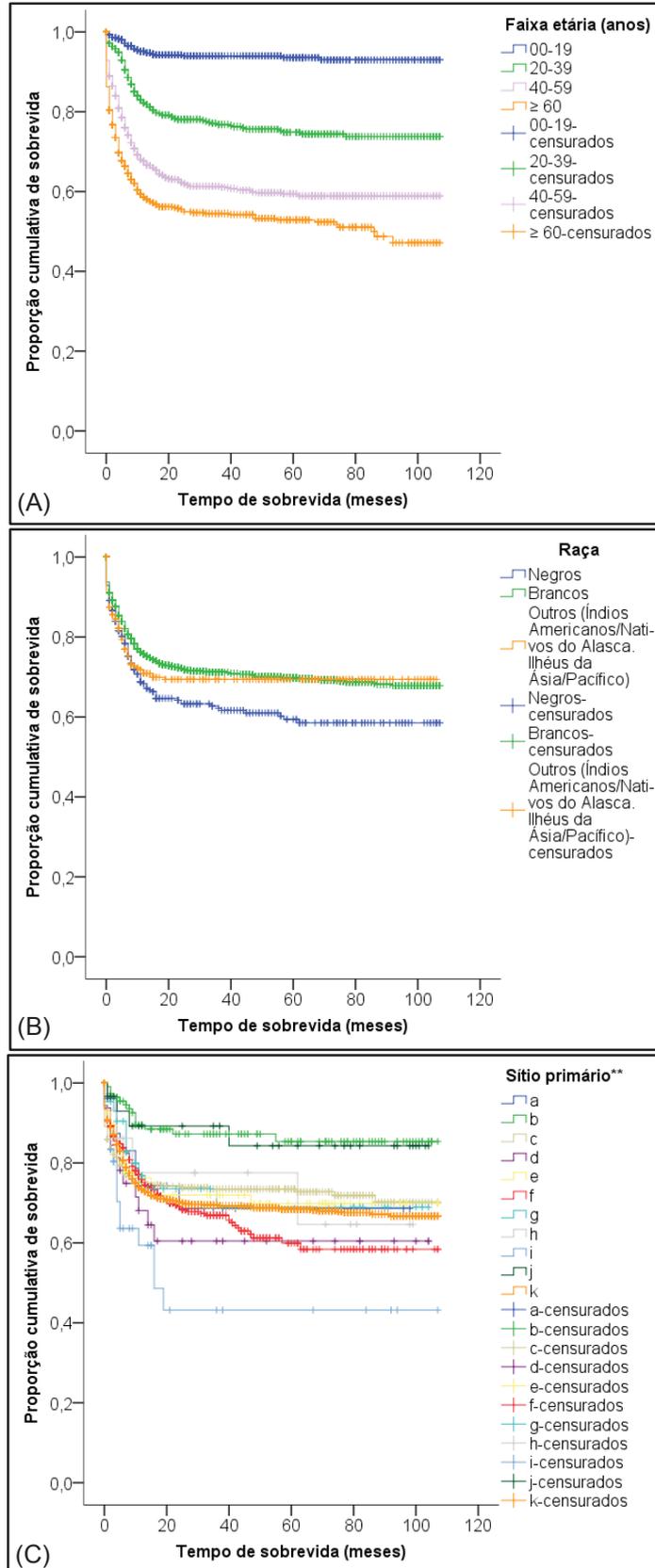
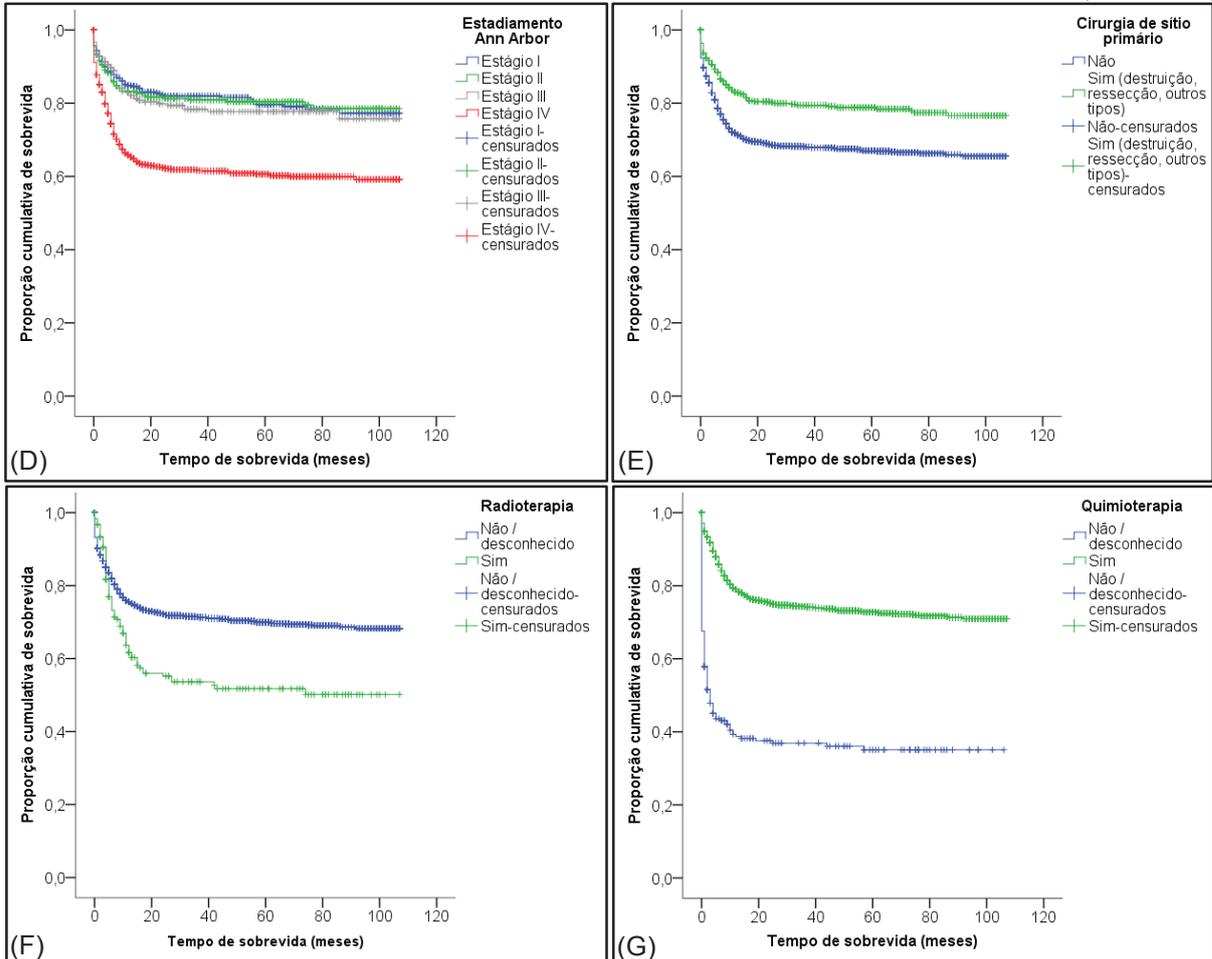


FIGURA 3.5 – GRÁFICOS DAS CURVAS DE SOBREVIDA DOS PACIENTES COM LINFOMA/LEUCEMIA DE BURKITT DE ACORDO COM AS VARIÁVEIS SIGNIFICATIVAS* (A) FAIXA ETÁRIA, (B) RAÇA, (C) SÍTIO PRIMÁRIO, (D) ESTADIAMENTO *ANN ARBOR*, (E) CIRURGIA DE SÍTIO PRIMÁRIO, (F) RADIOTERAPIA E (G) QUIMIOTERAPIA

(conclusão)



FONTE: A autora (2019).

NOTAS: *Variáveis significativas ($p < 0,05$) para todos os três testes estatísticos realizados (Log-Rank, Breslow e Tarone-Ware). **Legenda dos grupos da variável “sítio primário” foi substituída na figura, devido ao espaço limitado, pelas respectivas letras e significados: ^aDesconhecido, outros e sítios mal definidos. ^bLábio, cavidade oral e faringe. ^cTGI e órgãos anexos. ^dSistema respiratório e cardíaco e órgãos anexos. ^ePele, ossos, articulações, cartilagem articular e outros tecidos/sítios. ^fSistema hematopoiético e reticuloendotelial. ^gMama e órgãos genitais feminino/masculino. ^hSistema urinário. ⁱOlho, adnexa, cérebro e outras partes do SNC. ^jGlândulas (tireoide e adrenal). ^kLinfonodos.

Os grupos “desconhecido” (variáveis: raça e cirurgia de sítio primário) e “outros (branco, desconhecido, não aplicável)” (variáveis: estadiamento *Ann Arbor*) foram excluídos da análise de sobrevivência. Isto porque eles não impactam nos resultados numéricos dos valores relacionados à sobrevivência, mas sim o valor de p referente aos testes estatísticos, os quais realizam a comparação entre os grupos de uma mesma variável. Assim, optou-se por retirá-los para evitar interpretações equivocadas dos resultados, uma vez que não são relevantes para a comparação.

Além disso, algumas variáveis (p. ex. n.º e sequência de quaisquer tumores ocorridos ao longo da vida do paciente, PRI e estadiamento TNM) não foram incluídas nesta análise por não apresentarem eventos em um ou mais dos seus grupos, impossibilitando o cálculo de sobrevida. A variável “confirmação de diagnóstico” não foi analisada, pois na análise bivariada demonstrou um resultado inválido no teste qui-quadrado que poderia ser justificado pelo baixo número de eventos.

Os estudos de coorte podem ser utilizados na oncologia para a análise de sobrevida através da obtenção de dados de prontuários médicos (coleta direta) ou em bases de dados (dados secundários) de base hospitalar ou populacional; esta última, exemplificada pelo Programa SEER. Os registros de base populacional coletam dados de todos os casos de cânceres verificados em uma população de área geográfica específica e produzem indicadores de incidência, prevalência e sobrevida. Na análise de sobrevida por registro de base populacional, o período de tempo analisado é aquele decorrente entre o diagnóstico da doença e o óbito. Assim, esta análise informa a probabilidade de um paciente estar vivo após determinado período de tempo; reflete a história natural da doença; rastreia, organiza e verifica a qualidade dos serviços de saúde.¹⁸⁸

A análise de sobrevida pelo método de Kaplan-Meier é um método descritivo que não utiliza intervalos de tempo fixos, pois as mortes não ocorrem com igual período de tempo. Assim, determinam-se os intervalos pelo aparecimento de uma falha/ocorrência (p. ex. morte devido ao L/LB). O número de óbitos em cada intervalo deve ser um e a probabilidade de sobrevida é calculada toda vez que uma ocorrência é registrada. Os pacientes censurados são considerados como perda, sendo aqueles que morreram por qualquer outra causa (que não devido à doença de interesse), levando a um tempo de observação incompleto. Por estes motivos, compreende-se o porquê destas curvas de sobrevida apresentarem um formato de escada com degraus desnivelados e irregulares, com diferentes comprimentos. Cada ocorrência do evento (morte) marca o término de um intervalo e o início de outro, proporcionando uma queda imediata na probabilidade de sobrevida em relação a do intervalo anterior, sendo os períodos de tempo entre as ocorrências livres de morte.^{188,189}

Em relação aos resultados apresentados na TABELA 3.6, observa-se que sexo, origem, sítio de acometimento e histologia/comportamento não influenciaram significativamente a OS destes pacientes. Tais resultados eram esperados após a

análise dos fatores prognósticos (regressão logística binária), na qual essas variáveis não permaneceram no modelo final (ou sequer entraram para a análise).

Com os avanços no tratamento quimioterápico para o LB, a OS esperada para estes pacientes tem melhorado continuamente. Os pacientes < 19 anos apresentam melhor prognóstico, com uma OS de 87% em cinco anos (diagnósticos entre o período de 2002 a 2008). Por outro lado, os idosos e aqueles com a doença em estadiamentos mais avançados apresentam pior prognóstico. Nos pacientes > 60 anos com LB, constatou-se uma OS de 33% em cinco anos no mesmo período de diagnóstico.^{66,161} Uma RS com MA apontou que a incorporação do rituximabe aos protocolos quimioterápicos pode estar associada com um benefício significativo à sobrevida dos pacientes com LB, sem proporcionar aumento da mortalidade em comparação à quimioterapia sozinha.⁷⁵

3.4.3.1 Análise de sobrevida de acordo com o tratamento e estadiamento da doença

Outro ponto interessante é analisar a sobrevida dos pacientes de acordo com a fase do estadiamento da doença em que eles se encontram, correlacionando com os tratamentos realizados (cirurgia do sítio primário, radioterapia e quimioterapia). Estes resultados são apresentados na TABELA 3.7.

TABELA 3.7 – SOBREVIVÊNCIA DOS PACIENTES COM LINFOMA/LEUCEMIA DE BURKITT DE ACORDO COM O ESTADIAMENTO ANN ARBOR^{a,b} E TRATAMENTO

Variável	N total (N eventos ^c)	Média ^d		Valor de p ^e	Valor de p ^f	Valor de p ^g
		Estimativa	EP (IC 95%)			
CIRURGIA DE SÍTIO PRIMÁRIO^{h,i}						
Estadiamento <i>Ann Arbor</i> – Estágio I	258 (58) 186 (24) 444 (82)	82,74 93,66 87,28	2,79 (77,27-88,20) 2,54 (88,68-98,64) 1,96 (83,45-91,12)	0,005	0,003	0,003
Estadiamento <i>Ann Arbor</i> – Estágio II	244 (56) 127 (14) 371 (70)	82,31 94,19 86,66	2,88 (76,66-87,96) 2,97 (88,37-100,01) 2,18 (82,39-90,94)	0,006	0,005	0,005
Estadiamento <i>Ann Arbor</i> – Estágio III	218 (45) 52 (11) 270 (56)	84,86 83,82 84,78	2,92 (79,13-90,59) 5,88 (72,30-95,35) 2,63 (79,63-89,93)	0,999	0,903	0,961
Estadiamento <i>Ann Arbor</i> – Estágio IV	997 (363) 181 (63) 1.178 (426)	66,88 69,39 67,26	1,65 (63,64-70,12) 3,79 (61,96-76,81) 1,52 (64,29-70,23)	0,531	0,478	0,502
RADIOTERAPIA^h						
Estadiamento <i>Ann Arbor</i> – Estágio I	407 (71) 40 (13) 447 (84)	88,28 68,62 86,92	2,01 (84,35-92,22) 7,12 (54,67-82,57) 1,96 (83,07-90,77)	0,027	0,023	0,022
Estadiamento <i>Ann Arbor</i> – Estágio II	354 (62) 19 (8) 373 (70)	88,07 57,84 86,74	2,18 (83,81-92,34) 10,03 (38,17-77,50) 2,17 (82,48-91,00)	0,011	0,033	0,020
Estadiamento <i>Ann Arbor</i> – Estágio III	260 (54) 10 (2) 270 (56)	84,72 82,00 84,78	2,68 (79,47-89,98) 12,65 (57,21-106,79) 2,63 (79,63-89,93)	0,958	0,899	0,961
Estadiamento <i>Ann Arbor</i> – Estágio IV	1.174 (408) 74 (44) 1.248 (452)	68,72 35,68 67,08	1,51 (65,76-71,68) 5,02 (25,83-45,52) 1,48 (64,18-69,97)	< 0,001	0,002	< 0,001
QUIMIOTERAPIA						
Estadiamento <i>Ann Arbor</i> – Estágio I	50 (18) 397 (66) 447 (84)	57,42 89,72 86,92	7,36 (43,00-71,84) 1,94 (85,93-93,51) 1,96 (83,07-90,77)	< 0,001	< 0,001	< 0,001

(continua)

TABELA 3.7 – SOBREVIVÊNCIA DOS PACIENTES COM LINFOMA/LEUCEMIA DE BURKITT DE ACORDO COM O ESTADIAMENTO ANN ARBOR^{a,b} E TRATAMENTO (conclusão)

Variável	N total (N eventos ^c)	Média ^d		Valor de p ^e	Valor de p ^f	Valor de p ^g
		Estimativa	EP (IC 95%)			
QUIMIOTERAPIA						
Estadiamento <i>Ann Arbor</i> – Estágio II	39 (21) 334 (49) 373 (70)	33,79 91,51 86,74	8,62 (16,89-50,70) 2,04 (87,52-95,50) 2,17 (82,48-91,00)	< 0,001	< 0,001	< 0,001
Estadiamento <i>Ann Arbor</i> – Estágio III	24 (14) 246 (42) 270 (56)	26,36 89,04 84,78	7,96 (10,76-41,97) 2,51 (84,13-93,96) 2,63 (79,63-89,93)	< 0,001	< 0,001	< 0,001
Estadiamento <i>Ann Arbor</i> – Estágio IV	142 (87) 1.106 (365) 1.248 (452)	24,58 71,50 67,08	4,76 (15,25-33,91) 1,51 (68,55-74,45) 1,48 (64,18-69,97)	< 0,001	< 0,001	< 0,001

FONTE: A autora (2019).

NOTA: ^aGrupo “outros (branco, desconhecido, não aplicável)” foi excluído desta análise de sobrevida. ^bCasos diagnosticados até o ano de 2015. ^cConsidera-se “eventos” as mortes ocorridas devido ao linfoma/leucemia de Burkitt. ^dA estimativa é limitada ao maior tempo de sobrevivência se for censurada. O valor da sobrevida é fornecido em meses. ^eValor de p oriundo do teste Log-Rank (Mantel-Cox) (p significativo < 0,05). ^fValor de p oriundo do teste Breslow (Wilcoxon Generalizado) (p significativo < 0,05). ^gValor de p oriundo do teste Tarone-Ware (p significativo < 0,05). ^hVariável reagrupada (ver APÊNDICE 3.3). ⁱGrupo “desconhecido” foi excluído desta análise de sobrevida. ^jDestruição, ressecção, outros tipos.

Observando os resultados apresentados na TABELA 3.7, verifica-se que a realização do tratamento cirúrgico do sítio primário apresentou diferença estatisticamente significativa somente para os pacientes com estadiamentos limitados (I e II). A literatura informa que, geralmente, a intervenção cirúrgica não é realizada, mesmo para os casos com a doença localizada. Porém, quando o LB gera complicações, como uma obstrução intestinal, há a indicação e necessidade desta intervenção de forma imediata.⁶⁶

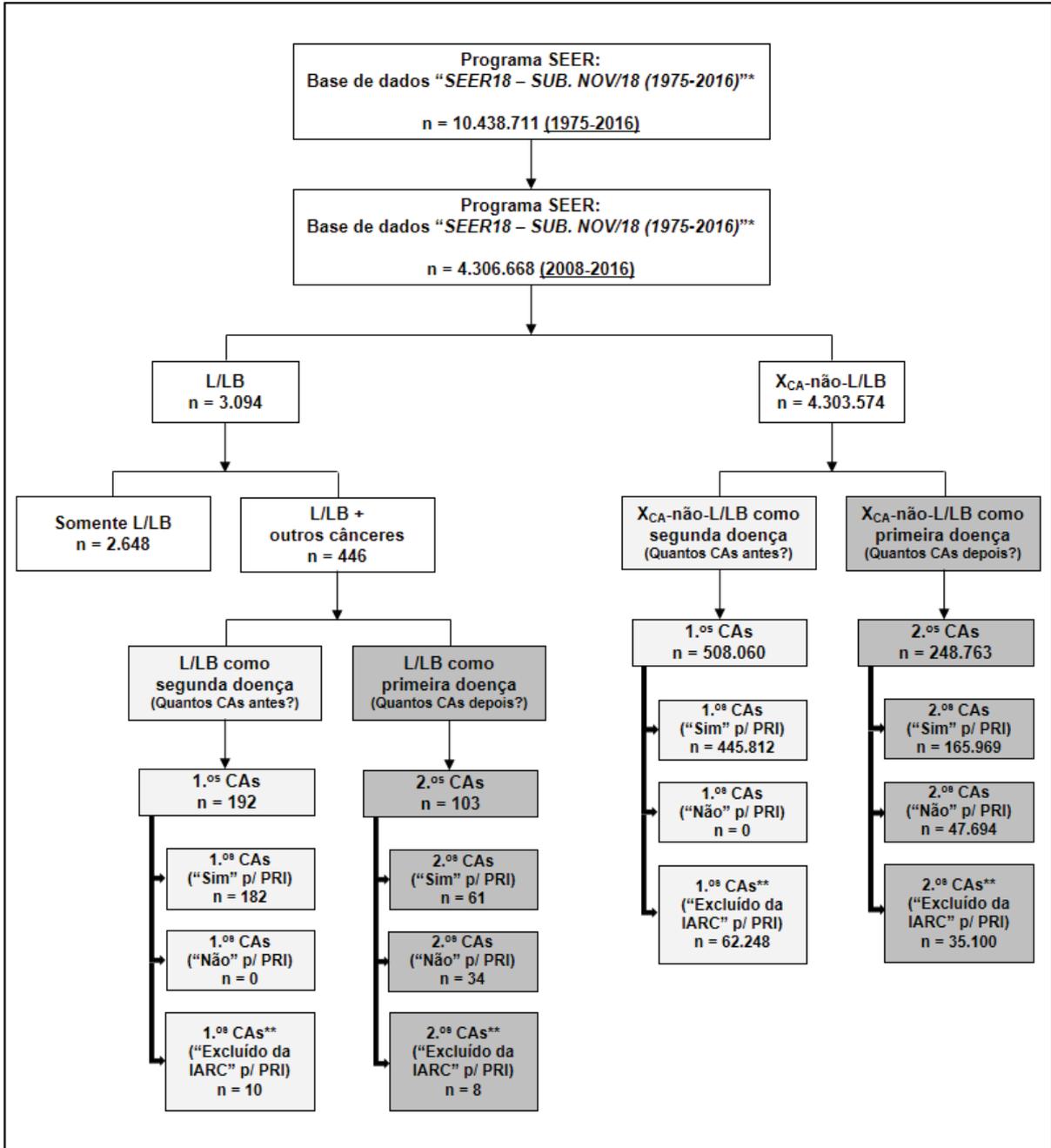
De acordo com Liu et al. (2019), que estudaram a tendência na sobrevida de pacientes com LB em estágios I e II (chamados de estágios limitados), a realização de radioterapia não melhorou a OS destes pacientes, o que também foi identificado para os resultados encontrados nesta dissertação, inclusive para os pacientes em estadiamento mais avançado. Uma das possíveis explicações é que este tratamento é aplicado somente a um pequeno número de pacientes com doença *bulky*, a qual apresenta um pior prognóstico.⁷⁴ Assim, o tratamento radioterápico não desempenha papel no tratamento do LB e o seu uso, mesmo nos estágios limitados da doença, não agrega benefícios adicionais.⁵⁵

Por fim, é bem estabelecido o fato de a quimioterapia ser o “padrão-ouro” no tratamento do LB. Mesmo sendo um tumor altamente agressivo, a terapia com regimes quimioterápicos compostos por múltiplos agentes antineoplásicos tem demonstrado excelentes taxas de remissão da doença a longo prazo, assim como taxas altas de sobrevida tanto em crianças como em adultos.⁵⁵ Outras explicações sobre o impacto do tratamento no LB já foram apresentadas anteriormente (tópico 3.4.2 *Fatores prognósticos*).

3.4.4 Fatores de risco

A seguir, a FIGURA 3.6 ilustra o caminho percorrido para a coleta dos dados que, subsequentemente, foram utilizados nas análises de fatores de risco.

FIGURA 3.6 – FLUXOGRAMA DA COLETA DE DADOS NO PROGRAMA SEER E SUA ORGANIZAÇÃO PARA AS ANÁLISES DOS FATORES DE RISCO DA OCORRÊNCIA DE CÂNCERES ANTES E DEPOIS DO LINFOMA/LEUCEMIA DE BURKITT



FONTE: A autora (2019).

NOTA: *Nome completo da base de dados: "Incidence – SEER 18 Regs Custom Data (with additional treatment fields), Nov 2018 Sub (1975-2016 varying)". **No lugar de "CAs", leia-se "tumores", pois uma doença classificada como "excluído da IARC" para PRI se deve ao seu comportamento, pois é um tumor benigno ou um tumor *in situ* não-bexiga.¹⁷²

LEGENDA: 1.^{os}, primeiros; 2.^{os}, segundos; CAs, cânceres; L/LB, linfoma/leucemia de Burkitt; p/, para; PRI, câncer primário pelas regras internacionais; SEER, "Surveillance, Epidemiology, and End Results"; X_{CA}-não-L/LB, qualquer outro câncer que não linfoma/leucemia de Burkitt.

Conforme apresentado anteriormente, a coorte populacional incluída neste estudo foi constituída por 3.094 pacientes com L/LB, os quais foram identificados

pelos diferentes números de registros de identificação. Deste grupo, 446 pacientes possuíam mais do que um registro de câncer. Esta informação pode ser confirmada com a variável “número e sequência de quaisquer tumores ocorridos ao longo da vida do paciente” (TABELA 3.2), em que 2.648 pacientes apresentaram somente um único registro de câncer na vida (neste caso, o L/LB). Além disso, esta variável observa os tumores que ocorreram ao longo da vida do paciente, contando todos os tumores relatáveis no ano em que foram diagnosticados, mesmo se eles ocorreram antes da existência do registro ou antes da participação no Programa SEER.¹⁷² Por esta razão, ela foi utilizada nesta coleta de dados.

De forma geral, o L/LB (primeiro câncer na vida do paciente) pode ter se comportado como um fator de risco para a ocorrência de diferentes segundos cânceres primários (SCPs), tais como leucemia mieloide aguda (LMA) (RR, 10,00; IC 95%, 4,97-20,10); sarcoma de Kaposi (RR, 78,30; IC 95%, 29,93-204,85); ânus, canal anal e anorretal (RR, 6,17; IC 95%, 1,58-24,15); e tireoide (RR, 2,49; IC 95%, 1,07-5,77). Os cânceres secundários (“não para PRI”, foram representados pelo LNH (RR, 9,11; IC 95%, 6,62-12,53), sendo os principais subtipos o LDGCB (n = 10) e o linfoma extranodal da zona marginal do tecido linfóide associado à mucosa (n = 3), e pela LLA (RR, 179,84; IC 95%, 102,11-316,73).

Por outro lado, quando o L/LB ocorreu como segundo câncer na vida do paciente, houve cânceres similares e diferentes em relação aos mencionados anteriormente que podem ter se comportado como fatores de risco para a ocorrência do L/LB. Alguns exemplos dos cânceres diferentes foram o de fígado (RR, 4,20; IC 95%, 1,59-11,08); de traqueia, mediastino e outros órgãos respiratórios (RR, 19,91; IC 95%, 2,80-141,75); LNH (RR, 3,39; IC 95%, 2,41-4,77) e LLA (RR, 11,83; IC 95%, 2,97-47,11). A TABELA 3.8 apresenta todos os resultados significativos referentes aos cânceres que ocorreram tanto antes (antecedentes) como depois (subsequentes) ao L/LB. O APÊNDICE 3.6 apresenta os resultados não significativos para esta análise. É interessante observar que alguns cânceres apresentaram ICs largos devido ao pequeno número de eventos ocorridos naquele grupo, e essa amplitude do IC se traduz como uma imprecisão no valor do RR apresentado.

TABELA 3.8 – RESULTADOS SIGNIFICATIVOS ($p < 0,05$) DAS ANÁLISES DOS FATORES DE RISCO PARA A OCORRÊNCIA DE CÂNCERES ANTES (ANTECEDENTES) E DEPOIS (SUBSEQUENTES) DO LINFOMA/LEUCEMIA DE BURKITT

Cânceres antecedentes e subsequentes	1.ºs cânceres – “Sim” p/ PRI ^a (Cânceres antecedentes)				2.ºs cânceres – “Sim” p/ PRI ^a (Cânceres subsequentes)			
	Casos		Controles		Casos		Controles	
	2º-L/LB – n (%) (n = 182)	2º-X _{CA} -não-L/LB – n (%) (n = 445.812)	RR – (IC 95%)	1º-X _{CA} -não-L/LB - n (%) (n = 165.969)	1º-L/LB – n (%) (n = 61)	1º-X _{CA} -não-L/LB - n (%) (n = 165.969)	RR – (IC 95%)	
Cólon, excluindo reto	-	-	-	10.719 (6,46)	8 (13,11)	-	2,03* (1,06-3,87)	
Ânus, canal anal e anorretal	3 (1,65)	1.790 (0,4)	4,11* (1,34-12,62)	882 (0,53)	2 (3,28)	-	6,17* (1,58-24,15)	
Fígado	4 (2,20)	2.333 (0,52)	4,20* (1,59-11,08)	-	-	-	-	
Pulmão e brônquios	4 (2,20)	27.577 (6,19)	0,36* (0,13-0,94)	26.636 (16,05)	3 (4,92)	-	0,31* (0,10-0,92)	
Traqueia, mediastino e outros órgãos respiratórios	1 (0,55)	123 (0,03)	19,91* (2,80-141,75)	-	-	-	-	
Melanoma de pele	4 (2,20)	31.572 (7,08)	0,31* (0,12-0,82)	-	-	-	-	
Mama	14 (7,69)	87.450 (19,62)	0,39* (0,24-0,65)	-	-	-	-	
Nervos cranianos (outro sistema nervoso)	1 (0,55)	313 (0,07)	7,83* (1,10-55,43)	-	-	-	-	
Tireoide	-	-	-	5.465 (3,29)	5 (8,20)	-	2,49* (1,07-5,77)	
Linfoma de Hodgkin	9 (4,95)	2.565 (0,58)	8,59* (4,54-16,27)	483 (0,29)	2 (3,28)	-	11,27* (2,87-44,16)	
Linfoma não-Hodgkin	28 (15,38)	20.204 (4,53)	3,39* (2,41-4,77)	-	-	-	-	
Leucemia mielóide aguda	-	-	-	1.905 (1,15)	7 (11,48)	-	10,00* (4,97-20,10)	
Leucemia linfocítica aguda	2 (1,10)	414 (0,09)	11,83* (2,97-47,11)	-	-	-	-	
Leucemia linfocítica crônica	7 (3,85)	6.026 (1,35)	2,85* (1,38-5,89)	-	-	-	-	

(continua)

TABELA 3.8 – RESULTADOS SIGNIFICATIVOS ($p < 0,05$) DAS ANÁLISES DOS FATORES DE RISCO PARA A OCORRÊNCIA DE CÂNCERES ANTES (ANTECEDENTES) E DEPOIS (SUBSEQUENTES) DO LINFOMA/LEUCEMIA DE BURKITT (conclusão)

Cânceres antecedentes e subsequentes	1.ºs cânceres – “Sim” p/ PRI ^a (Cânceres antecedentes)			2.ºs cânceres – “Sim” p/ PRI ^a (Cânceres subsequentes)		
	Casos	Controles	RR – (IC 95%)	Casos	Controles	RR – (IC 95%)
	2º-L/LB – n (%) (n = 182)	2º-X _{CA} -não-L/LB – n (%) (n = 445.812)		1º-L/LB – n (%) (n = 61)	1º-X _{CA} -não-L/LB - n (%) (n = 165.969)	
Outras leucemias linfocíticas	3 (1,65)	515 (0,12)	14,27* (4,63-43,98)	-	-	-
Aleucêmico, subleucêmico e “NOS”	1 (0,55)	241 (0,05)	10,16* (1,43-72,06)	-	-	-
Sarcoma de Kaposi	9 (4,95)	598 (0,13)	36,87* (19,40-70,05)	4 (6,56)	139 (0,08)	78,30* (29,93-204,85)
Cânceres antecedentes e subsequentes	1.ºs cânceres – “Não” p/ PRI ^a (Cânceres antecedentes)			2.ºs cânceres – “Não” p/ PRI ^a (Cânceres subsequentes)		
Casos	Controles	RR – (IC 95%)	Casos	Controles	RR – (IC 95%)	
2º-L/LB – n (%) (n = 0)	2º-X _{CA} -não-L/LB – n (%) (n = 0)		1º-L/LB – n (%) (n = 34)	1º-X _{CA} -não-L/LB - n (%) (n = 47.694)		
Linfoma não-Hodgkin	-	-	18 (52,94)	2.772 (5,81)	9,11* (6,62-12,53)	
Leucemia linfocítica aguda	-	-	10 (29,41)	78 (0,16)	179,84* (102,11-316,73)	
Leucemia linfocítica crônica	-	-	3 (8,82)	402 (0,84)	10,47* (3,54-30,98)	

FONTE: A autora (2019).

NOTA: *Resultado significativo ($p < 0,05$).^aRegras internacionais a partir da Agência Internacional de Pesquisa em Câncer (do inglês, *International Agency for Research on Cancer – IARC*).

LEGENDA: NOS, não especificados (do inglês, *not otherwise specified*); PRI, câncer primário pelas regras internacionais; RR, risco relativo; X_{CA}-não-L/LB, qualquer outro câncer que não linfoma/leucemia de Burkitt.

Ao realizar uma análise avaliando se determinada doença pode se comportar como um fator de risco para a ocorrência de outra, pode-se utilizar a medida do RR. Este, por sua vez, corresponde à razão entre o risco de adoecer em um grupo de indivíduos expostos ao fator de risco (p. ex. pacientes que tiveram o L/LB) e o risco de adoecer em um grupo de indivíduos não expostos ao mesmo fator de risco (p. ex. pacientes que tiveram qualquer outro câncer que não o L/LB). Assim, estima-se a associação entre a exposição ao fator de risco e o desfecho estudado, demonstrando quantas vezes o risco de desenvolver a doença nos indivíduos expostos é maior em relação aos não expostos. Um valor de RR significativo ocorre quando o IC não contém a razão = 1, informando que em nenhum momento os riscos são iguais.¹⁸⁹

Os SCPs com risco significativo para ocorrência após o L/LB foram as malignidades hematológicas (p. ex. LH, LMA), sarcoma de Kaposi e cânceres que envolveram regiões do TGI e a glândula tireoide. Estes cânceres envolvem sítios que atuam como sítios primários nodais ou extranodais no acometimento pelo LB. Assim, essa situação pode estar relacionada com o desenvolvimento destes cânceres, além de fatores relacionados à doença, ao tratamento, à genética e ao meio.¹¹ A LMA como um SCP pode ser uma complicação tardia da terapia citotóxica realizada para o câncer anterior, denominando-se “neoplasia mieloide relacionada à terapia”. Os agentes quimioterápicos alquilantes e inibidores da topoisomerase II podem ocasionar essa adversidade.¹⁹⁰ Uma MA demonstrou que indivíduos sobreviventes de LNHS possuíam um risco aumentado de, aproximadamente, 2 vezes para a ocorrência de um segundo câncer em comparação com a população geral. Os autores encontraram uma associação devido à exposição ao tratamento, especialmente em relação aos agentes quimioterápicos alquilantes (sozinhos ou associados à radioterapia).¹⁶³

O sarcoma de Kaposi e o L/LB apresentam uma alta proporção entre os indivíduos com HIV/AIDS,¹⁹¹⁻¹⁹³ inclusive para pacientes pediátricos. Uma análise retrospectiva coletou dados de crianças convivendo com HIV em sete unidades oncológicas pediátricas de oito províncias no sul da África. Observou-se que durante o período de coleta (de 1995 a 2009) foram encontrados 220 casos de câncer associados aos pacientes com HIV, em um total de 288 crianças (média de idade: 6 anos). As malignidades mais frequentes foram: sarcoma de Kaposi (97 casos), LB (61 casos) e outros linfomas de células B (47 casos).¹⁹⁴

Apesar da mudança no padrão de cânceres secundários após o sarcoma de Kaposi na era da terapia antirretroviral, os LNHS permanecem entre os principais

destes.¹⁹⁵ Considerando os resultados de cânceres secundários após o L/LB desta pesquisa, observou-se uma situação semelhante, com um risco significativo para a ocorrência de LNHS. Houve também um risco extremamente alto para o desenvolvimento de LLA. Esta situação pode ser relacionada com a variante leucemia de Burkitt, também denominada de “leucemia linfocítica aguda de células B maduras”, a qual contém as mesmas aberrações citogenéticas, marcadores de superfície e genéticas moleculares do que o LB. No entanto, as manifestações clínicas são similares a outros subtipos de LLA.⁵³

Indivíduos tratados para um primeiro câncer na vida apresentam um aumento significativo no risco de desenvolvimento de um SCP quando comparados com a população geral. O estado hormonal, fatores ambientais e genéticos também contribuem para modificar o risco de desenvolvimento de um segundo câncer.¹⁹⁶ Há um risco global de 25% maior para a ocorrência de um SCP naqueles indivíduos que tenham tido um LNH primeiro quando comparados com a população de referência. Fatores confundidores como idade, sexo, estadiamento, tempo de seguimento e quantidade de agentes quimioterápicos e de sessões de radioterapia podem influenciar nos resultados.¹⁶² Assim, precisa-se considerar tais fatores na interpretação dos resultados aqui apresentados.

Alguns cânceres (p. ex. pulmão e brônquios, melanoma de pele e mama) podem ter atuado como fator protetor para o desenvolvimento do L/LB, enquanto o L/LB pode ter se apresentado como fator protetor para a ocorrência de câncer de pulmão e brônquio. No entanto, tais resultados devem ser interpretados com cautela, especialmente porque a análise realizada não considerou os fatores confundidores. Um estudo recente que investigou SCPs em pacientes que tiveram câncer de mama mostrou que as taxas de incidência padronizadas para SCPs nestes pacientes em tratamento com quimioterapia eram mais altas em todas as malignidades, excetuando-se linfoma, mieloma e leucemia linfocítica crônica.¹⁹⁷

Também foi realizada a análise dos fatores de risco para aqueles tumores considerados como “excluídos da IARC” para PRI. Esta definição se remete ao comportamento da doença, pois é um tumor benigno ou *in situ* não-bexiga.¹⁷² De acordo com o dicionário sobre termos de câncer do *National Cancer Institute*, um tumor benigno é definido como “um crescimento que não é câncer, pois não invade tecidos próximos e nem se espalha para outras partes do corpo”. O termo *in situ* se refere àquele tumor “em seu lugar original; p. ex. carcinoma *in situ*, no qual as células

anormais são encontradas apenas no local onde elas se formaram, ou seja, elas não se espalharam”. Por sua vez, a definição de maligno remete a algo “canceroso, em que células malignas podem invadir e destruir tecidos próximos e se espalhar para outras partes do corpo”.⁹³

Conforme observado na TABELA 3.9 (a seguir), os pacientes que tiveram tumor benigno ou *in situ* de próstata ou pênis apresentaram um alto RR para a ocorrência subsequente do LB. Como já mencionado, pelo fato do Programa SEER não fornecer informações sobre quais outras comorbidades atingem os pacientes, é possível que alguma outra doença ou micro-organismo (p. ex. doença infectocontagiosa por HIV) presente no indivíduo proporcione este aumento do RR observado para a ocorrência dos cânceres em órgãos sexuais masculinos e do LB. Os demais resultados desta análise podem ser visualizados na TABELA 3.9.

TABELA 3.9 – ANÁLISES DOS FATORES DE RISCO PARA A OCORRÊNCIA DE TUMORES ANTES (ANTECEDENTES) E DEPOIS (SUBSEQUENTES) DO LINFOMA/LEUCEMIA DE BURKITT, DE ACORDO COM A VARIÁVEL “EXCLUÍDO DA IARC” PARA CÂNCER PRIMÁRIO PELAS REGRAS INTERNACIONAIS

Tumores antecedentes e subsequentes	1.ºs tumores – “Excluído da IARC” p/ PRI ^a (Tumores antecedentes)			2.ºs Tumores – “Excluído da IARC” p/ PRI ^a (Tumores subsequentes)		
	Casos	Controles	RR – (IC 95%)	Casos	Controles	RR – (IC 95%)
	2º-L/LB – n (%) (n = 10)	2º-X _{CA} -não-L/LB – n (%) (n = 62.248)		1º-L/LB – n (%) (n = 8)	1º-X _{CA} -não-L/LB - n (%) (n = 35.100)	
Ânus, anal canal e anorretal	3 (30,00)	1.057 (1,70)	17,67* (6,84-45,62)	4 (50,00)	596 (1,70)	29,45* (14,66-59,15)
Melanoma de pele	4 (40,00)	22.775 (36,59)	1,09 (0,51-2,34)	4 (50,00)	14.472 (41,23)	1,21 (0,61-2,43)
Próstata	1 (10,00)	22 (0,04)	282,95* (42,08- 1.902,71)	-	-	-
Pênis	1 (10,00)	346 (0,56)	17,99* (2,79-115,84)	-	-	-
Rim e pelve renal	1 (10,00)	548 (0,88)	11,36* (1,77-73,06)	-	-	-

FONTE: A autora (2019).

NOTA: *Resultado significativo ($p < 0,05$). ^aRegras internacionais a partir da Agência Internacional de Pesquisa em Câncer (do inglês, *International Agency for Research on Cancer* – IARC).

LEGENDA: PRI, câncer primário pelas regras internacionais; RR, risco relativo; X_{CA}-não-L/LB, qualquer outro câncer que não linfoma/leucemia de Burkitt.

3.4.5 Limitações do estudo

Esta pesquisa apresentou algumas limitações que devem ser consideradas para a interpretação dos resultados. Primeiro, o ponto de corte estabelecido pelo ano de diagnóstico do L/LB restringiu a análise dos fatores de risco para os cânceres que ocorreram após o L/LB, porque este desenvolvimento pode ocorrer em até vários anos após o surgimento e tratamento do primeiro câncer. Assim, o intervalo de 2008-2016 pode ter sido curto para o aparecimento de outras malignidades, não se tornando detectáveis nesse estudo. Como já justificado anteriormente pelos diferentes sistemas de classificação de malignidades hematológicas, essa limitação de datas foi necessária para evitar que casos classificados erroneamente como L/LB entrassem na pesquisa e proporcionassem vieses aos resultados e à interpretação.

Segundo, as variáveis “radioterapia” e “quimioterapia” foram extraídas do *software* SEER*Stat com o grupo “não/desconhecido”. Assim, a falta de informações descritivas sobre essas variáveis dificultou análises adicionais, além de enviesar os resultados encontrados. Isto porque as respostas se limitam por estarem misturadas, impossibilitando distinguir entre aqueles pacientes que realmente não receberam o tratamento daqueles para os quais a informação era desconhecida. A mesma interpretação ocorreu para a variável “causa específica de morte”, a qual apresenta o grupo “ausente/desconhecido”. Terceiro, o uso da variável dependente “estado vital” na regressão logística binária pode ter superestimado os valores de OR por considerar qualquer causa de morte.

Ainda, muitas informações relacionadas ao tratamento (p. ex. nome dos fármacos, esquema posológico, sítio de radiação ou de cirurgia), à doença (p. ex. ocorrência de refratariedade ou recaída) e às comorbidades (p. ex. se o indivíduo possuía HIV ou alguma outra imunodeficiência) não estavam disponíveis mediante o acesso dos pesquisadores no *software* SEER*Stat. Essa situação impossibilitou análises de correlações com as variáveis. Por fim, embora nossa análise dos fatores de risco tenha apresentado algumas características de um estudo “caso-controle”, diversos fatores confundidores e características dos pacientes não foram pareados, o que deve ser considerado na interpretação destes resultados.

3.5 CONCLUSÃO

Através deste estudo, constatou-se a raridade do L/LB na população americana, um acometimento três vezes maior nos homens e uma distribuição bimodal em relação à idade (infância e vida adulta). Mais frequentemente, ocorreu o acometimento nodal pela doença e, dentre os sítios extronadaís, os mais envolvidos foram o sistema hematopoiético e reticuloendotelial (refletindo a leucemia de Burkitt), seguido do TGI. Essencialmente, os pacientes possuíam a forma LB, um terço da população era estadiamento avançado, a histologia foi o diagnóstico mais frequente e a quimioterapia foi preferencialmente escolhida como forma de tratamento.

O avançar da idade (principalmente, idosos), raça negra, envolvimento do SNC, estadiamento avançado, não realização de cirurgia do sítio primário do tumor, radioterapia e não realização de quimioterapia são fatores que estão associados a um pior prognóstico dos pacientes com L/LB, refletindo em piores taxas de sobrevida para estas condições. A sobrevida global média dos pacientes foi estimada em 75,67 meses [EP, \pm 0,91 (IC 95%, 73,89-77,45)].

Cânceres de ânus, fígado, traqueia, LH, LNH, LLA e sarcoma de Kaposi, por exemplo, podem ter se comportado como fatores de risco para o desenvolvimento do L/LB. O “caminho contrário” também foi analisado: possivelmente o L/LB se comportou como um fator de risco para a ocorrência de cânceres como os de cólon (excluindo reto), tireoide, LH, LMA e sarcoma de Kaposi. Assim, diretrizes clínicas de seguimento dos pacientes oncológicos podem ser aperfeiçoadas para incluir um monitoramento mais específico, com exames e olhar clínico direcionados à detecção do câncer com maior risco de ocorrência. Por exemplo, pacientes que tiveram L/LB deveriam acompanhar com maior regularidade a possibilidade de um acometimento *a posteriori* de câncer de cólon ou ânus, canal anal e anorretal. O mesmo vale para pacientes que tiveram, por exemplo, câncer de fígado ou certas malignidades hematológicas, os quais deveriam ter seu seguimento atento para a possibilidade de L/LB *a posteriori*.

Por fim, os resultados apresentados deixam novas perspectivas para futuras pesquisas na área. Sugere-se a realização de mais análises multivariadas com correlações mais extensivas entre as variáveis (p. ex. correlação do estadiamento com a idade e raça do paciente), assim como uma análise de fatores de risco que pareie grande parte das características dos pacientes participantes, objetivando eliminar ou reduzir o viés dos fatores confundidores.

REFERÊNCIAS

1. BRASIL. Ministério da Saúde. Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva (INCA). **ABC do câncer: abordagens básicas para o controle do câncer**. 3. ed. Rio de Janeiro: Inca, 2017.
2. HOCHBERG, M. E.; NOBLE, R. J. A framework for how environment contributes to cancer risk. **Ecology letters**, v. 20, n. 2, p. 117-134, 2017.
3. WORLD HEALTH ORGANIZATION - WHO. **World Health Statistics 2018: monitoring health for the SDGs – Sustainable Development Goals**. Luxembourg: World Health Organization, 2018. Disponível em: <<http://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/272596/9789241565585-eng.pdf?ua=1>>. Acesso em: 14 jun. 2018.
4. WORLD HEALTH ORGANIZATION - WHO. **Home / Newsroom / Fact sheets / Detail / Cancer. 2018**. Disponível em: <<https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/cancer>>. Acesso em: 11 dez. 2019.
5. AMERICAN CANCER SOCIETY - ACS. **Economic Impact of Cancer**. Atlanta, 2018. Disponível em: <<https://www.cancer.org/cancer/cancer-basics/economic-impact-of-cancer.html>>. Acesso em: 14 jun. 2018.
6. INTERNATIONAL AGENCY FOR RESEARCH ON CANCER - IARC. World Health Organization. **Non-Hodgkin Lymphoma**. Disponível em: <<http://gco.iarc.fr/today/data/factsheets/cancers/34-Non-hodgkin-lymphoma-fact-sheet.pdf>>. Acesso em: 11 dez. 2019.
7. RIMSZA, L et al. The clinicopathologic spectrum of mature aggressive B cell lymphomas. **Virchows Arch**, v. 471, n. 4, p. 453-466, 2017.
8. ARMITAGE, J. O. et al. Non-Hodgkin lymphoma. **Lancet**, v. 390, n. 10091, p. 298-310, 2017.
9. SWERDLOW, S. H. et al. **WHO Classification of Tumors of Haematopoietic and Lymphoid Tissues**. 4th ed. (revised). Lyon: International Agency for Research on Cancer (IARC); 2017.
10. DUNLEAVY, K.; LITTLE, R. F.; WILSON, W. H. Update on Burkitt Lymphoma. **Hematol Oncol Clin North Am**, v. 30, n. 6, p. 333-343, 2016.
11. MOLYNEUX, E. M. et al. Burkitt's lymphoma. **Lancet**, v. 379, n. 9822, p. 1234-1244, 2012.
12. SANGLE, N. PathologyOutlines.com. **Lymphoma and plasma cell neoplasms - B cell disorders - Classification systems - Historical**. Disponível em: <<http://www.pathologyoutlines.com/topic/lymphomabcellclassificationhistorical.html>>. Acesso em: 14 out. 2019.

13. JAFFE, E. S. et al. **WHO Classification of Tumours - Pathology and Genetics of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues**. 3rd ed. Lyon: International Agency for Research on Cancer (IARC), 2001.
14. SWERDLOW, S. H. et al. **WHO Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues**. 4th ed. Lyon: International Agency for Research on Cancer (IARC), 2008.
15. SWERDLOW, S. H. et al. The 2016 revision of the World Health Organization classification of lymphoid neoplasms. **Blood**, v. 127, n. 20, p. 2375-2390, 2016.
16. JACOBSON, C.; LACASCE, A. How I treat Burkitt lymphoma in adults. **Blood**, v. 124, n. 19, p. 2913-2920, 2014.
17. MAWSON, A. R.; MAJUMDAR, S. Malaria, Epstein-Barr virus infection and the pathogenesis of Burkitt's lymphoma. **Int J Cancer**, v. 141, n. 9, p. 1849-1855, 2017.
18. CASULO, C.; FRIEDBERG, J. Treating Burkitt Lymphoma in Adults. **Curr Hematol Malig Rep**, v. 10, n. 3, p. 266-271, 2015.
19. NATIONAL COMPREHENSIVE CANCER NETWORK - NCCN. **NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®): B-Cell Lymphomas**. Version 7. 2019. Disponível em: <https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/b-cell.pdf>. Acesso em: 30 dez. 2019.
20. NATIONAL INSTITUTE FOR HEALTH AND CARE EXCELLENCE - NICE. **Non-Hodgkin's lymphoma: diagnosis and management. 1.7 Management of Burkitt lymphoma**. 2016. Disponível em: <<https://www.nice.org.uk/guidance/ng52/chapter/Recommendations#management-of-burkitt-lymphoma>>. Acesso em: 11 dez. 2019.
21. BLUM, K. A.; LOZANSKI, G.; BYRD, J. C. Adult Burkitt leukemia and lymphoma. **Blood**, v. 104, n. 10, p. 3009-3020, 2004..
22. NATURE COMMUNICATIONS EDITORS. Epidemiology is a science of high importance. **Nat Commun**, v. 9, n. 1, p. 1703, 2018.
23. FONTELLES, M. J. **Bioestatística aplicada à pesquisa experimental**. São Paulo: Livraria da Física, 2012.
24. JIANG, M.; BENNANI, N. N.; FELDMAN, A. L. Lymphoma classification update: B-cell non-Hodgkin lymphomas. **Expert Rev Hematol**, v. 10, n. 5, p. 405-415, 2017.
25. PRESS, O. W.; LICHTMAN, M. A. General considerations for lymphomas: Epidemiology, Etiology, Heterogeneity, and Primary Extranodal Disease. In: KAUSHANSKY, K. et al. (Ed.). **Williams Hematology**. 9 ed. New York: McGraw-Hill Education, 2016. p. 1569-1586.

26. NATIONAL CANCER INSTITUTE - NCI. Visuals Online. **Hematopoietic Tree, Plasma Cell**. 2008. Disponível em: <<https://visualsonline.cancer.gov/details.cfm?imageid=7177>>. Acesso em: 14 dez. 2019.
27. HOFFBRAND, A. V.; MOSS, P. A. H. **Fundamentos em Hematologia**. 6 ed. Porto Alegre: Artmed, 2013.
28. MARTINS, M. D. A. et al. **Clínica Médica**. 2 ed. Barueri: Manole, 2016.
29. SZUMERA-CIECKIEWICZ, A. et al. Comprehensive histopathological diagnostics of aggressive B-cell lymphomas based on the updated criteria of the World Health Organisation's 2017 classification. **Pol J Pathol**, v. 69, n. 1, p. 1-19, 2018.
30. GASCOYNE, R. D.; SKINNIDER, B. F. Pathology of lymphomas. In: KAUSHANSKY, K. et al. (Ed.). **Williams Hematology**. 9 ed. New York: McGraw-Hill Education, 2016. p. 1587-1602.
31. HERNANDEZ-ILIZALITURRI, F. J. Medscape. Drugs & Diseases - Oncology - **Hodgkin Lymphoma Staging Medscape**. 2019. Disponível em: <<https://emedicine.medscape.com/article/2007081-overview>>. Acesso em: 14 dez. 2019.
32. LISTER, T. A. et al. Report of a committee convened to discuss the evaluation and staging of patients with Hodgkin's disease: Cotswolds meeting. **J Clin Oncol**, v. 7, n. 11, p. 1630-1636, 1989.
33. EL-GALALY, T. C.; GORMSEN, L. C.; HUTCHINGS, M. PET/CT for Staging; Past, Present, and Future. **Semin Nucl Med**, v. 48, n. 1, p. 4-16, 2018.
34. CHESON, B. D. et al. Recommendations for initial evaluation, staging, and response assessment of Hodgkin and non-Hodgkin lymphoma: the Lugano classification. **J Clin Oncol**, v. 32, n. 27, p. 3059-3068, 2014.
35. MURPHY, S. B.; HUSTU, H. O. A Randomized Trial of Combined Modality Therapy of Childhood Non-Hodgkin's Lymphoma. **Cancer**, v. 45, n. 4, p. 630-637, 1980.
36. ROSOLEN, A. et al. Revised International Pediatric Non-Hodgkin Lymphoma Staging System. **J Clin Oncol**, v. 33, n. 18, p. 2112-2118, 2015.
37. EASTERN COOPERATIVE ONCOLOGY GROUP - ECOG. ECOG-ACRIN cancer research group. Resources. **ECOG Performance Status**. 2019. Disponível em: <<https://ecog-acrin.org/resources/ecog-performance-status>>. Acesso em: 05 jan. 2020.
38. SHANBHAG, S.; AMBINDER, R. F. Hodgkin lymphoma: A review and update on recent progress. **CA Cancer J Clin**, v. 68, n. 2, p. 116-132, 2018.

39. PRESS, O. W. Hodgkin lymphoma. In: KAUSHANSKY, K. et al. (Ed.). **Williams Hematology**. 9 ed. New York: McGraw-Hill Education, 2016. p. 1603-1623.
40. GALLAMINI, A.; HUTCHINGS, M.; RAMADAN, S. Clinical presentation and staging of Hodgkin lymphoma. **Semin Hematol**, v. 53, n. 3, p. 148-154, 2016.
41. BRASIL. Ministério da Saúde. Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva. Coordenação de Prevenção e Vigilância. **Estimativa 2018: Incidência de Câncer no Brasil**. Rio de Janeiro: Inca, 2017.
42. ELMES, B. G.; BALDWIN, R. B. Malignant disease in Nigeria; an analysis of a thousand tumours. **Ann Trop Med Parasitol**, v. 41, n. 3-4, p. 321-328, 1947.
43. BURKITT, D. A sarcoma involving the jaws in African children. **Br J Surg**, v. 46, n. 197, p. 218-223, 1958.
44. O'CONNOR, G. T.; DAVIES, J. N. Malignant tumors in African children, with special reference to malignant lymphoma. **Journal of pediatrics**, v. 56, n. 4, p. 526-535, 1960.
45. DALLDORF, G. et al. An epidemiologic approach to the lymphomas of African children and Burkitt's sarcoma of the jaws. **Perspectives in Biology and Medicine**, v. 7, n. 4, p. 435-449, 1964.
46. EPSTEIN, M. A.; ACHONG, B. G.; BARR, Y. M. Virus particles in cultured lymphoblasts from Burkitt's lymphoma. **Lancet**, v. 1, n. 7335, p. 702-703, 1964.
47. MANOLOV, G.; MANOLOVA, Y. Marker band in one chromosome 14 from Burkitt lymphomas. **Nature**, v. 237, n. 5349, p. 33-34, 1972.
48. ZECH, L. et al. Characteristic chromosomal abnormalities in biopsies and lymphoid-cell lines from patients with Burkitt and non-Burkitt lymphomas. **Int J Cancer**, v. 17, n. 1, p. 47-56, 1976.
49. BERAL, V. et al. AIDS-associated non-Hodgkin lymphoma. **Lancet**, v. 337, n. 8745, p. 805-809, 1991.
50. LI, J. et al. Estimating the prevalence of hematological malignancies and precursor conditions using data from Haematological Malignancy Research Network (HMRN). **Cancer Causes Control**, v. 27, n. 8, p. 1019-1026, 2016.
51. MEAD, G. M. et al. A prospective clinicopathologic study of dose-modified CODOX-M/IVAC in patients with sporadic Burkitt lymphoma defined using cytogenetic and immunophenotypic criteria (MRC/NCRI LY10 trial). **Blood**, v. 112, n. 6, p. 2248-2260, 2008.
52. GASTWIRT, J. P.; ROSCHEWSKI, M. Management of adults with Burkitt lymphoma. **Clin Adv Hematol Oncol**, v. 16, n. 12, p. 812-822, 2018.

53. HOELZER, D. Update on burkitt lymphoma and leukemia. **Clin Adv Hematol Oncol**, v. 7, n. 11, p. 728-729, 2009.
54. REBELO-PONTES, H. A. et al. Burkitt's lymphoma of the jaws in the Amazon region of Brazil. **Med Oral Patol Oral Cir Bucal**, v. 19, n. 1, e32-8, 2014.
55. EVANS, A. G.; FRIEDBERG, J. W. Burkitt Lymphoma. In: KAUSHANSKY, K. et al. (Ed.). **Williams Hematology**. 9 ed. New York: McGraw-Hill Education, 2016. p. 1671-1677.
56. QUEIROGA, E. M. et al. Burkitt lymphoma in Brazil is characterized by geographically distinct clinicopathologic features. **Am J Clin Pathol**, v. 130, n. 6, p. 946-956, 2008.
57. FERRY, J. A. Burkitt's lymphoma: clinicopathologic features and differential diagnosis. **Oncologist**, v. 11, n. 4, p. 375-383, 2006.
58. MEISTER, A. et al. Malignant lymphoma in the HIV-positive patient. **Eur J Haematol**, v. 101, n. 1, p. 119-126, 2018.
59. LICHTMAN, M. A. et al. **Lichtman's Atlas of Hematology**. New York: McGraw-Hill Education, 2017.
60. BEHDAD, A.; BAILEY, N. G. Comprehensive Assessment and Classification of High-Grade B-cell Lymphomas. **Surg Pathol Clin**, v. 9, n. 1, p. 41-54, 2016.
61. OTT, G. Aggressive B-cell lymphomas in the update of the 4th edition of the World Health Organization classification of haematopoietic and lymphatic tissues: refinements of the classification, new entities and genetic findings. **Br J Haematol**, v. 178, n. 6, p. 871-887, 2017.
62. ASTER, J. C.; FREEDMAN, A. Non-Hodgkin Lymphomas and Chronic Lymphocytic Leukemias. In: ASTER, J. C.; BUNN, H. F. (Ed.). **Pathophysiology of Blood Disorders**. 2 ed. New York: McGraw-Hill Education, 2017.
63. NATIONAL CENTER FOR BIOTECHNOLOGY INFORMATION - NCBI. **Genes and Disease**. Bethesda (MD), 1998. Burkitt lymphoma. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK22257/>>. Acesso: 15 dez. 2019.
64. FERRARESI, A. de A. Farmácia clínica na oncologia. In: FERRACINI, F. T. et al. (Coord.). **Farmácia clínica (Manuais de Especialização)**. Barueri: Manole, 2014. p. 187-201.
65. KATZ, A. et al. **Oncologia clínica**. 2 ed. São Paulo: Hospital Sírio-Libanês, 2014.
66. KALISZ, K et al. An update on Burkitt lymphoma: a review of pathogenesis and multimodality imaging assessment of disease presentation, treatment response, and recurrence. **Insights Imaging**, v. 10, n. 1, 56, 2019.

67. NETO, M. C. et al. (Ed.). **Guia de protocolos e medicamentos para tratamento em oncologia e hematologia**. São Paulo: Hospital Albert Einstein, 2013.
68. HILAL-DANDAN, R.; BRUNTON, L. L. **Manual de farmacologia e terapêutica de Goodman & Gilman**. 2 ed. Porto Alegre: Amgh; 2015.
69. ALMEIDA, V. L. D. et al. Câncer e agentes antineoplásicos ciclo-celular específicos e ciclo-celular não específicos que interagem com o DNA: uma introdução. **Quim Nova**, v. 28, n. 1, p. 118-129, 2005.
70. CHABNER, B. A. et al. Agentes citotóxicos. In: BRUNTON, L. L.; CHABNER, B. A.; KNOLLMANN, B. C. (Org.). **As bases farmacológicas da terapêutica de Goodman & Gilman**. 12 ed. Porto Alegre: Amgh, 2012. p. 1677-1729.
71. WASTERLID, T. et al. Impact of chemotherapy regimen and rituximab in adult Burkitt lymphoma: a retrospective population-based study from the Nordic Lymphoma Group. **Ann Oncol**, v. 24, n. 7, p. 1879-1886, 2013.
72. OOSTEN, L. E. M. et al. Treatment of sporadic Burkitt lymphoma in adults, a retrospective comparison of four treatment regimens. **Ann Hematol**, v. 97, n. 2, p. 255-266, 2018.
73. DUNLEAVY, K. et al. Low-intensity therapy in adults with Burkitt's lymphoma. **N Engl J Med**, v. 369, n. 20, p. 1915-1925, 2013.
74. LIU, Z. L. et al. Trends in survival of patients with stage I/II Burkitt lymphoma in the United States: A SEER database analysis. **Cancer Med**, v. 8, n. 3, p. 874-881, 2019.
75. NIE, M. et al. Effect of rituximab on adult Burkitt's lymphoma: a systematic review and meta-analysis. **Ann Hematol**, v. 95, n. 1, p. 19-26, 2016.
76. DRUGS.COM. **Rituxan (rituximab)**. Professional. 2019. Disponível em: <<https://www.drugs.com/pro/rituxan.html>>. Acesso em: 06 jan. 2020.
77. BONNET, C. et al. BHS Guidelines for the treatment of Burkitt's lymphoma. **Belgian Journal of Hematology**, v. 6, n. 2, p. 61-69, 2015.
78. GERRARD, M. et al. Excellent survival following two courses of COPAD chemotherapy in children and adolescents with resected localized B-cell non-Hodgkin's lymphoma: results of the FAB/LMB 96 international study. **Br J Haematol**, v. 141, n. 6, p. 840-847, 2008.
79. PATTE, C. et al. Results of the randomized international FAB/LMB96 trial for intermediate risk B-cell non-Hodgkin lymphoma in children and adolescents: it is possible to reduce treatment for the early responding patients. **Blood**, v. 109, n. 7, p. 2773-2780, 2007.

80. GRIMM, K. E.; O'MALLEY, D. P. Aggressive B cell lymphomas in the 2017 revised WHO classification of tumors of hematopoietic and lymphoid tissues. **Ann Diagn Pathol**, v. 38, p. 6-10, 2019.
81. HESSELING, P. B. et al. Treating Burkitt's lymphoma in Malawi, Cameroon, and Ghana. **Lancet Oncol**, v. 9, n. 6, p. 512-513, 2008.
82. HESSELING, P. B. et al. The Cameroon 2008 Burkitt lymphoma protocol: improved event-free survival with treatment adapted to disease stage and the response to induction therapy. **Pediatr Hematol Oncol**, v. 29, n. 2, p. 119-129, 2012.
83. DEPANI, S. et al. Outcome is unchanged by adding vincristine upfront to the Malawi 28-day protocol for endemic Burkitt lymphoma. **Pediatr Blood Cancer**, v. 62, n. 11, p. 1929-1934, 2015.
84. CHOI, I. K. et al. Influence of socioeconomic status on survival and clinical outcomes in patients with advanced gastric cancer after chemotherapy. **Oncol Res Treat**, v. 37, n. 6, 310-314, 2014.
85. PATEL, A. et al. The role of socioeconomic disparity in colorectal cancer stage at presentation. **Updates Surg**, v. 71, n. 3, p. 523-531, 2019.
86. HILL, Q. A.; OWEN, R. G. CNS prophylaxis in lymphoma: who to target and what therapy to use. **Blood reviews**, v. 20, n. 6, p. 319-332, 2006.
87. LEE, E. J. et al. Brief-duration high-intensity chemotherapy for patients with small noncleaved-cell lymphoma or FAB L3 acute lymphocytic leukemia: results of cancer and leukemia group B study 9251. **J Clin Oncol**, v. 19, n. 20, p. 4014-4022, 2001.
88. MAGRATH, I. Epidemiology: clues to the pathogenesis of Burkitt lymphoma. **Br J Haematol**, v. 156, n. 6, p. 744-756, 2012.
89. van den BOSCH, C.; LLOYD, G. Chikungunya fever as a risk factor for endemic Burkitt's lymphoma in Malawi. *Trans R Soc Trop Med Hyg*, v. 94, n. 6, 704-705, 2000.
90. BURKITT, D. A children's cancer dependent on climatic factors. **Nature**, v. 194, p. 232-234, 1962.
91. GOLDSTEIN, J. A.; BERNSTEIN, R. L. Burkitt's Lymphoma and the Role of Epstein-Barr Virus. **Journal of Tropical Pediatrics**, v. 36, n. 3, p. 114-120, 1990.
92. THORLEY-LAWSON, D. et al. The Link between Plasmodium falciparum Malaria and Endemic Burkitt's Lymphoma-New Insight into a 50-Year-Old Enigma. **PLoS pathogens**, v. 12, n. 1, e1005331, 2016.
93. NATIONAL CANCER INSTITUTE - NCI. NIH. **NCI Dictionary of Cancer Terms**. Disponível em: <<https://www.cancer.gov/publications/dictionaries/cancer-terms>>. Acesso em: 29 out. 2019.

94. BRASIL. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. GUIA N° 03/2015 - Versão 1. **Guia para desfechos para estudos clínicos de medicamentos oncológicos**. 2015. Disponível em: <<http://portal.anvisa.gov.br/documents/10181/2738043/Desfechos+para+estudos+cl%C3%ADnicos+de+medicamentos+oncol%C3%B3gicos.pdf/d56e4459-3f35-452b-a89e-62126ceab2b4>>. Acesso em: 23 jan. 2020.
95. BENNETT, J. M. et al. Proposals for the classification of the acute leukaemias. French-American-British (FAB) co-operative group. **Br J Haematol**, v. 33, n. 4, p. 451-458, 1976.
96. JAFFE, E. S. The 2008 WHO classification of lymphomas: implications for clinical practice and translational research. **Hematology Am Soc Hematol Educ Program**, v. 2009, n. 1, p. 523-531, 2009.
97. GORDIS, L. **Epidemiology**. 4th ed. Philadelphia: Saunders Elsevier, 2008.
98. LIMA-COSTA, M. F.; BARRETO, S. M. Tipos de estudos epidemiológicos: conceitos básicos e aplicações na área do envelhecimento. **Epidemiol Serv Saúde**, v. 12, n. 4, p. 189-201, 2003.
99. THIESE, M. S. Observational and interventional study design types; an overview. **Biochem Med (Zagreb)**, v. 24, n. 2, p. 199-210, 2014.
100. DIPIETRO, N. A. Methods in epidemiology: observational study designs. **Pharmacotherapy**, v. 30, n. 10, p. 973-984, 2010.
101. GRIMES, D. A.; SCHULZ, K. F. An overview of clinical research: the lay of the land. **Lancet**, v. 359, n. 9300, p. 57-61, 2002.
102. EVANS, S. R. Clinical trial structures. **J Exp Stroke Transl Med**, v. 3, n. 1, p. 8-18, 2010.
103. GRIMSHAW, J. et al. Experimental and quasi-experimental designs for evaluating guideline implementation strategies. **Family practice**, v. 17, n. suppl 1, S11-16, 2000.
104. HO, P. M.; PETERSON, P. N.; MASOUDI, F. A. Evaluating the evidence: is there a rigid hierarchy? **Circulation**, v. 118, n. 16, p. 1675-1684, 2008.
105. EVIDENCE-BASED MEDICINE WORKING GROUP. Evidence-based medicine. A new approach to teaching the practice of medicine. **Jama**, v. 268, n. 17, p. 2420-2425, 1992.
106. SACKETT, D. L. et al. Evidence based medicine: what it is and what it isn't. **BMJ**, v. 312, n. 7023, p. 71-72, 1996.
107. HENEGHAN, C. et al. Evidence based medicine manifesto for better healthcare. **BMJ**, v. 357, j2973, 2017.

108. HUNG, B. T. et al. Research trends in evidence-based medicine: a joinpoint regression analysis of more than 50 years of publication data. **PloS one**, v. 10, n. 4, e0121054, 2015.
109. MURAD, M. H. et al. New evidence pyramid. **Evid Based Med**, v. 21, n. 4, p. 125-127, 2016.
110. HIGGINS, J. P. T.; GREEN, S. (Ed.). **Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions Version 5.1.0** [updated March 2011]. The Cochrane Collaboration, 2011. Disponível em: <www.handbook.cochrane.org>. Acesso em: 7 maio 2018.
111. LINARES-ESPINOS, E. et al. Methodology of a systematic review. **Actas Urol Esp**, v. 42, n. 8, p. 499-506, 2018.
112. MOHER, D. et al. Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: the PRISMA statement. **PLoS medicine**, v. 6, n. 7, e1000097, 2009.
113. UMAN, L. S. Systematic reviews and meta-analyses. **J Can Acad Child Adolesc Psychiatry**, v. 20, n. 1, p. 57-59, 2011.
114. INTERNATIONAL PROSPECTIVE REGISTER OF SYSTEMATIC REVIEWS - PROSPERO. **About PROSPERO**. 2020. Disponível em: <<https://www.crd.york.ac.uk/PROSPERO/#aboutpage>>. Acesso em: 08 jan. 2020.
115. AROMATARIS, E.; MUNN, Z. (Ed.) **Joanna Briggs Institute Reviewer's Manual**. The Joanna Briggs Institute. 2017. Disponível em: <<https://reviewersmanual.joannabriggs.org/>>. Acesso em: 28 dez. 2019.
116. ENHANCING THE QUALITY AND TRANSPARENCY OF HEALTH RESEARCH - EQUATOR. **Equator Network - Library. Reporting guideline**. Disponível em: <<https://www.equator-network.org/reporting-guidelines/>>. Acesso em: 28 dez. 2019.
117. STERNE, J. A. C. et al. RoB 2: a revised tool for assessing risk of bias in randomised trials. **BMJ**, v. 366, l4898, 2019.
118. WELLS, G. et al. The Ottawa Hospital. Our Research. **The Newcastle-Ottawa Scale (NOS) for assessing the quality of nonrandomised studies in meta-analyses**. Disponível em: <http://www.ohri.ca/programs/clinical_epidemiology/oxford.asp>. Acesso em: 28 dez. 2019.
119. GUYATT, G. H. et al. GRADE: an emerging consensus on rating quality of evidence and strength of recommendations. **BMJ**, v. 336, n. 7650, p. 924-926, 2008.

120. BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. Departamento de Ciência e Tecnologia. Diretrizes metodológicas : **Sistema GRADE – Manual de graduação da qualidade da evidência e força de recomendação para tomada de decisão em saúde**. Brasília: Ministério da Saúde, 2014.
121. SURVEILLANCE, EPIDEMIOLOGY, AND END RESULTS (SEER) Program. National Cancer Institute. **Overview of the SEER Program**. Disponível em: <<https://seer.cancer.gov/about/overview.html>>. Acesso em: 4 ago. 2019.
122. NATIONAL CENTER FOR BIOTECHNOLOGY INFORMATION - NCBI. **Medical Subject Headings (MeSH). SEER Program**. 1995. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/mesh?Db=mesh&Cmd=DetailsSearch&Term=%22SEER+Program%22%5BMeSH+Terms%5D>>. Acesso em: 18 dez. 2019.
123. PARK, H. S. et al. Overview of the Surveillance, Epidemiology, and End Results database: evolution, data variables, and quality assurance. **Curr Probl Cancer**, v. 36, n. 4, p. 183-190, 2012.
124. SURVEILLANCE, EPIDEMIOLOGY, AND END RESULTS (SEER) Program. National Cancer Institute. **Registry Groupings in SEER Data and Statistics**. Disponível em: <<https://seer.cancer.gov/registries/terms.html>>. Acesso em: 4 ago. 2019.
125. PARK, H. S. et al. Limitations and biases of the Surveillance, Epidemiology, and End Results database. **Curr Probl Cancer**, v. 36, n. 4, p. 216-224, 2012.
126. DUGGAN, M. A. et al. The Surveillance, Epidemiology, and End Results (SEER) Program and Pathology: Toward Strengthening the Critical Relationship. **Am J Surg Pathol**, v. 40, n. 12, e94-e102, 2016.
127. CASTILLO, J. J. et al. Population-based prognostic factors for survival in patients with Burkitt lymphoma: an analysis from the Surveillance, Epidemiology, and End Results database. **Cancer**, v. 119, n. 20, p. 3672-3679, 2013.
128. STEFAN, D. C.; LUTCHMAN, R. Burkitt lymphoma: epidemiological features and survival in a South African centre. **Infect Agent Cancer**, v. 9, n. 19, 2014.
129. OKEBE, J. U. et al. Therapeutic interventions for Burkitt lymphoma in children. **Cochrane Database Syst Rev**, n. 7, Cd005198, 2011.
130. MAGRATH, I. et al. Adults and children with small non-cleaved-cell lymphoma have a similar excellent outcome when treated with the same chemotherapy regimen. **J Clin Oncol**, v. 14, n. 3, p. 925-934, 1996.
131. INTERNATIONAL PROSPECTIVE REGISTER OF SYSTEMATIC REVIEWS - PROSPERO. **Search PROSPERO**. 2019. Disponível em: <<https://www.crd.york.ac.uk/PROSPERO/>>. Acesso em: 14 maio 2019.

132. STERNE, J. A. et al. ROBINS-I: a tool for assessing risk of bias in non-randomised studies of interventions. **BMJ**, v. 355, i4919, 2016.
133. NOY, A. et al. AMC 048: modified CODOX-M/IVAC-rituximab is safe and effective for HIV-associated Burkitt lymphoma. **Blood**, v. 126, n. 2, p. 160-166, 2015.
134. MARUYAMA, D. et al. Modified cyclophosphamide, vincristine, doxorubicin, and methotrexate (CODOX-M)/ifosfamide, etoposide, and cytarabine (IVAC) therapy with or without rituximab in Japanese adult patients with Burkitt lymphoma (BL) and B cell lymphoma, unclassifiable, with features intermediate between diffuse large B cell lymphoma and BL. **Int J Hematol**, v. 92, n. 5, p. 732-43, 2010.
135. CORAZZELLI, G. et al. RD-CODOX-M/IVAC with rituximab and intrathecal liposomal cytarabine in adult Burkitt lymphoma and 'unclassifiable' highly aggressive B-cell lymphoma. **Br J Haematol**, v. 156, n. 2, p. 234-244, 2012.
136. EVENS, A. M. et al. A multicenter phase II study incorporating high-dose rituximab and liposomal doxorubicin into the CODOX-M/IVAC regimen for untreated Burkitt's lymphoma. **Ann Oncol**, v. 24, n. 12, p. 3076-3081, 2013.
137. MOLYNEUX, E. et al. The use of anthracyclines in the treatment of endemic Burkitt lymphoma. **Br J Haematol**, v. 177, n. 6, p. 984-990, 2017.
138. MASCHAN, A. et al. Rituximab and reduced-intensity chemotherapy in children and adolescents with mature B-cell lymphoma: interim results for 231 patients enrolled in the second Russian-Belorussian multicentre study B-NHL-2010M. **Br J Haematol**, v. 186, n. 3, p. 477-483, 2019.
139. PILLAI, R. K.; JAYASREE, K. Rare cancers: Challenges & issues. *Indian J Med Res*, v. 145, n. 1, p. 17-27, 2017.
140. BRASIL. Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA). **Listas de preços de medicamentos. Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos (CMED)**. Disponível em: <http://portal.anvisa.gov.br/documents/374947/2829072/LISTA_CONFORMIDADE_2020_01_v2.pdf/2c8050a4-d420-4dd5-b767-eb8a2d0ad62f>. Acesso em: 29 jan. 2020.
141. MEAD, G. M. et al. An international evaluation of CODOX-M and CODOX-M alternating with IVAC in adult Burkitt's lymphoma: results of United Kingdom Lymphoma Group LY06 study. **Ann Oncol**, v. 13, n. 8, p. 1264-1274, 2002.
142. MURPHY, S. B. et al. Results of treatment of advanced-stage Burkitt's lymphoma and B cell (SIg+) acute lymphoblastic leukemia with high-dose fractionated cyclophosphamide and coordinated high-dose methotrexate and cytarabine. **J Clin Oncol**, v. 4, n. 12, p. 1732-1739, 1986.

143. PATTE, C. et al. High survival rate in advanced-stage B-cell lymphomas and leukemias without CNS involvement with a short intensive polychemotherapy: results from the French Pediatric Oncology Society of a randomized trial of 216 children. **J Clin Oncol**, v. 9, n. 1, p. 123-132, 1991.
144. REITER, A. et al. Favorable outcome of B-cell acute lymphoblastic leukemia in childhood: a report of three consecutive studies of the BFM group. **Blood**, v. 80, n. 10, p. 2471-2478, 1992.
145. SAMOCHATOVA, E. V. et al. Therapy of advanced-stage mature B-cell lymphoma and leukemia in children and adolescents with rituximab and reduced intensity induction chemotherapy (B-NHL 2004M protocol): the results of a multicenter study. **J Pediatr Hematol Oncol**, v. 36, n. 5, p. 395-401, 2014.
146. OEFFINGER, K. C. et al. Chronic health conditions in adult survivors of childhood cancer. **N Engl J Med**, v. 355, n. 15, p. 1572-1582, 2006.
147. LACASCE, A. et al. Modified magrath regimens for adults with Burkitt and Burkitt-like lymphomas: preserved efficacy with decreased toxicity. **Leuk Lymphoma**, v. 45, n. 4, p. 761-767, 2004.
148. BARNES, B. A. et al. Rituximab Added to CODOX-M/IVAC has No Clear Benefit Compared to CODOX-M/IVAC alone in Adult Patients with Burkitt Lymphoma. **Blood**, v. 114, n. 22, Abstract 1667, 2009.
149. COIFFIER, B. et al. CHOP chemotherapy plus rituximab compared with CHOP alone in elderly patients with diffuse large-B-cell lymphoma. **N Engl J Med**, v. 346, n. 4, p. 235-242, 2002.
150. RIBRAG, V. et al. Rituximab and dose-dense chemotherapy for adults with Burkitt's lymphoma: a randomised, controlled, open-label, phase 3 trial. **Lancet**, v. 387, n. 10036, p. 2402-2411, 2016.
151. CARSON, K. R. et al. Progressive multifocal leukoencephalopathy after rituximab therapy in HIV-negative patients: a report of 57 cases from the Research on Adverse Drug Events and Reports project. **Blood**, v. 113, n. 20, p. 4834-4840, 2009.
152. NITTA, E. et al. A high incidence of late-onset neutropenia following rituximab-containing chemotherapy as a primary treatment of CD20-positive B-cell lymphoma: a single-institution study. **Ann Oncol**, v. 18, n. 2, p. 364-369, 2007.
153. LAI, G. M. et al. P-glycoprotein expression and schedule dependence of adriamycin cytotoxicity in human colon carcinoma cell lines. **Int J Cancer**, v. 49, n. 5, p. 696-703, 1991.
154. WILSON, W. H. et al. Dose-adjusted EPOCH chemotherapy for untreated large B-cell lymphomas: a pharmacodynamic approach with high efficacy. **Blood**, v. 99, n. 8, p. 2685-2693, 2002.

155. EUROPEAN UNION CLINICAL TRIALS REGISTER. Register ECT. **Phase III study comparing R-CODOX-M/R-IVAC versus dose-adjusted EPOCH-R (DA-EPOCH-R) for patients with newly diagnosed high risk Burkitt lymphoma.** EudraCT Number: 2013-004394-27. 2020. Disponível em: <<https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2013-004394-27>>. Acesso em: 27 jan. 2020.
156. REITER, A. et al. Improved treatment results in childhood B-cell neoplasms with tailored intensification of therapy: a report of the Berlin-Frankfurt-Münster Group trial NHL-BFM 90. **Blood**, v. 94, n. 10, p. 3294-3306, 1999.
157. PATTE, C. et al. The Societe Francaise d'Oncologie Pediatrique LMB89 protocol: highly effective multiagent chemotherapy tailored to the tumor burden and initial response in 561 unselected children with B-cell lymphomas and L3 leukemia. **Blood**, v. 97, n. 11, p. 3370-3379, 2001.
158. KLUMB, C. E. (Ed.). Long-term outcome of children with B-non-Hodgkin's lymphoma: Results from Brazilian National Cancer Institute. In: **Third International Symposium on Childhood, Adolescent and Young Adult non-Hodgkin's Lymphoma**, Frankfurt, Germany, 2009.
159. HOELZER, D. et al. Improved outcome in adult B-cell acute lymphoblastic leukemia. **Blood**, v. 87, n. 2, p. 495-508, 1996.
160. THOMAS, D. A. et al. Chemoimmunotherapy with hyper-CVAD plus rituximab for the treatment of adult Burkitt and Burkitt-type lymphoma or acute lymphoblastic leukemia. **Cancer**, v. 106, n. 7, p. 1569-1580, 2006.
161. COSTA, L. J. et al. Trends in survival of patients with Burkitt lymphoma/leukemia in the USA: an analysis of 3691 cases. **Blood**, v. 121, n. 24, p. 4861-4866, 2013.
162. ROSSI, C. et al. Risk assessment of second primary cancer according to histological subtype of non-Hodgkin lymphoma. **Leuk Lymphoma**, v. 56, n. 10, p. 2876-2882, 2015.
163. PIRANI, M. et al. Risk for second malignancies in non-Hodgkin's lymphoma survivors: a meta-analysis. **Ann Oncol**, v. 22, n. 8, p. 1845-1858, 2011.
164. MAZZONE, E. et al. Long-term incidence of secondary bladder and rectal cancer in patients treated with brachytherapy for localized prostate cancer: a large-scale population-based analysis. **BJU Int**, v. 124, n. 6, p. 1006-1013, 2019.
165. LIU, J. et al. Problems to affect long-term survival for breast cancer patients: An observational study of subsequent lung/bronchus malignancies. **Medicine**, v. 97, n. 39, e12603, 2018.
166. SHARMA, E. et al. Secondary Salivary Gland Malignancy in Thyroid Cancer: A United States Population Based Study. **J Clin Med Res**, v. 10, n. 7, p. 601-605, 2018.

167. MAJOR, A. et al. Risk and subtypes of secondary primary malignancies in diffuse large B-cell lymphoma survivors change over time based on stage at diagnosis. **Cancer**, v. 126, n. 1, p. 189-201, 2019.
168. SURVEILLANCE, EPIDEMIOLOGY, AND END RESULTS (SEER) PROGRAM. (www.seer.cancer.gov) SEER*Stat Database: **Incidence - SEER 18 Regs Custom Data (with additional treatment fields), Nov 2018 Sub (1975-2016 varying)** - Linked To County Attributes - Total U.S., 1969-2017 Counties, National Cancer Institute, DCCPS, Surveillance Research Program, released April 2019, based on the November 2018 submission.
169. SURVEILLANCE, EPIDEMIOLOGY, AND END RESULTS (SEER) PROGRAM. National Cancer Institute. **SEER*Stat Software - Latest Release: Version 8.3.5** - March 6, 2018. Disponível em: <<https://seer.cancer.gov/seerstat/>>. Acesso em: 19 fev. 2019.
170. SURVEILLANCE, EPIDEMIOLOGY, AND END RESULTS (SEER) PROGRAM. (www.seer.cancer.gov) SEER*Stat Database: **Incidence – SEER 18 Regs Custom Data (with additional treatment fields), Nov 2018 Sub (2000-2016) <Katrina/Rita Population Adjustment>** – Linked To County Attributes – Total U.S., 1969-2017 Counties, National Cancer Institute, DCCPS, Surveillance Research Program, released April 2019, based on the November 2018 submission.
171. SURVEILLANCE, EPIDEMIOLOGY, AND END RESULTS (SEER) PROGRAM. National Cancer Institute. SEER*Stat Databases: November 2018 Submission. **Dictionary of SEER*Stat Variables**. 2019. Disponível em: <<https://seer.cancer.gov/data-software/documentation/seerstat/nov2018/seerstat-variable-dictionary-nov2018.pdf>>. Acesso em: 15 abril 2019.
172. SURVEILLANCE, EPIDEMIOLOGY, AND END RESULTS (SEER) PROGRAM. National Cancer Institute. **Documentation for the ASCII Text Data Files**. 2019. Disponível em: <<https://seer.cancer.gov/data-software/documentation/seerstat/nov2018/TextData.FileDescription.pdf>>. Acesso em: 22 maio 2019.
173. BURSAC, Z. et al. Purposeful selection of variables in logistic regression. **Source Code Biol Med**, v. 3, n. 17, 2008.
174. INTERNATIONAL AGENCY FOR RESEARCH ON CANCER - IARC. World Health Organization (WHO), International Association of Cancer Registries (IACR), European Network of Cancer Registries (ENCR). **International Rules for Multiple Primary Cancers (ICD-O Third Edition)**. Internal Report No. 2004/02. IARC: Lyon, 2004.
175. WARD, E. et al. Childhood and adolescent cancer statistics, 2014. **CA Cancer J Clin**, v. 64, n. 2, p. 83-103, 2014.

176. NATIONAL INSTITUTES OF HEALTH - NIH. **Genetic and Rare Diseases Information Center (GARD)**. 2017. Disponível em: <<https://rarediseases.info.nih.gov/diseases/5973/burkitt-lymphoma>>. Acesso em: 10 dez. 2019.
177. OH, J. K.; WEIDERPASS, E. Infection and cancer: global distribution and burden of diseases. **Ann Glob Health**, v. 80, n. 5, p. 384-392, 2014.
178. YE, Z. et al. Sporadic Burkitt lymphoma in southern China: 12 years' experience in a single institution in Guangzhou. **J Clin Pathol**, v. 64, n. 12, p. 1132-1135, 2011.
179. CARRILLO-CRUZ, E. et al. Role of 18F-FDG-PET/CT in the management of Burkitt lymphoma. **Eur J Haematol**, v. 94, n. 1, p. 23-30, 2015.
180. SURVEILLANCE, EPIDEMIOLOGY, AND END RESULTS (SEER) PROGRAM. National Cancer Institute. **Lymphoma Subtypes Recodes**. Disponível em: <<https://seer.cancer.gov/lymphomarecode/>>. Acesso em: 15 nov. 2019.
181. HOWELL, J. M. et al. Increasing incidence rates, distribution and histological characteristics of primary gastrointestinal non-Hodgkin lymphoma in a North American population. **Can J Gastroenterol**, v. 26, n. 7, p. 452-456, 2012.
182. SURVEILLANCE, EPIDEMIOLOGY, AND END RESULTS (SEER) PROGRAM. National Cancer Institute. **SEER Combined Stage (2016+)**. Disponível em: <<https://seer.cancer.gov/seerstat/variables/seer/ajcc-stage/seer-combined.html>>. Acesso em: 27 set. 2019.
183. RICE, T. et al. United States of America: health system review. *Health Syst Transit*, v. 15, n. 3, p. 1-431, 2013.
184. LENZI, L. **Avaliação da efetividade do oseltamivir no tratamento da nova influenza A (H1N1)**. 2011. 113 p. Dissertação (Mestrado em Ciências Farmacêuticas) - Setor de Ciências da Saúde, Universidade Federal do Paraná, Curitiba, 2011.
185. WANG, M. et al. Ethnic variations in diagnosis, treatment, socioeconomic status, and survival in a large population-based cohort of elderly patients with non-Hodgkin lymphoma. **Cancer**, v. 113, n. 11, p. 3231-3241, 2008.
186. OLWENY, C. L. et al. Cerebrospinal irradiation of Burkitt's lymphoma. Failure in preventing central nervous system relapse. **Acta Radiol Ther Pshy Biol**, v. 16, n. 3, p. 225-231, 1977.
187. AHMED, G. et al. Surgery in perforated pediatric intestinal lymphoma. **Eur J Surg Oncol**, v. 45, n. 2, p. 279-283, 2019.
188. BUSTAMANTE-TEIXEIRA, M. T.; FAERSTEIN, E.; LATORRE, M. D. R. Técnicas de análise de sobrevivência. **Cad Saúde Pública**, v. 18, n. 3, p. 579-594, 2002.

189. FONTELLES, M. J. **Bioestatística aplicada à pesquisa experimental**. São Paulo: Livraria da Física, 2012.
190. McNERNEY, M. E.; GODLEY, L. A.; Le BEAU, M. M. Therapy-related myeloid neoplasms: when genetics and environment collide. **Nat Rev Cancer**, v. 17, n. 9, p. 513-527, 2017.
191. JACOBY, E. et al. Cancer in the HIV/AIDS Population in Iowa, 1991-2015. **J Registry Manag**, v. 46, n. 1, p. 4-14, 2019.
192. JIAMSAKUL, A. et al. Brief Report: Malignancies in Adults Living With HIV in Asia. **J Acquir Immune Defic Syndr**, v. 80, n. 3, p. 301-307, 2019.
193. HORNER, M. J. et al. Frequent HIV and Young Age Among Individuals With Diverse Cancers at a National Teaching Hospital in Malawi. **J Glob Oncol**, v. 4, p. 1-11, 2018.
194. DAVIDSON, A. et al. Malignancies in South African children with HIV. **J Pediatr Hematol Oncol**, v. 36, n. 2, p. 111-117, 2014.
195. MUKHTAR, F. et al. Change in Pattern of Secondary Cancers After Kaposi Sarcoma in the Era of Antiretroviral Therapy. **JAMA Oncol**, v. 4, n. 1, p. 48-53, 2018.
196. ALLAN, J. M.; TRAVIS, L. B. Mechanisms of therapy-related carcinogenesis. **Nat Rev Cancer**, v. 5, n. 12, p. 943-955, 2005.
197. WEI, J. L.; JIANG, Y. Z.; SHAO, Z. M. Survival and chemotherapy-related risk of second primary malignancy in breast cancer patients: a SEER-based study. **Int J Clin Oncol**, v. 24, n. 8, p. 934-940, 2019.

APÊNDICES

APÊNDICE 2.1 – ESTRATÉGIAS DE BUSCAS UTILIZADAS NAS BASES DE DADOS ELETRÔNICAS PARA A REALIZAÇÃO DA REVISÃO SISTEMÁTICA

1. PubMed:

#1 “Burkitt lymphoma”[MH] OR “African Lymphoma”[TIAB] OR Burkitt[TIAB] OR Burkitt’s[TIAB] OR Burkitts[TIAB] OR Burkit[TIAB] OR Burkett[TIAB] OR Burket[TIAB]

#2 chemotherapy[TIAB] OR chemotherapies[TIAB] OR antineoplastic*[TIAB] OR antineoplastic*[TIAB] OR antitumor*[TIAB] OR anticancer[TIAB] OR “massive therapy”[TIAB] OR “treatment regimens”[TIAB] OR “treatment protocol”[TIAB] OR “drug therapy”[MH]

#3 (clinical[TIAB] AND trial[TIAB]) OR “clinical trials as topic”[MH] OR “clinical trial”[PT] OR random*[TIAB] OR “random allocation”[MH] OR intervention*[TIAB]

#1 AND #2 AND #3 = 97 artigos (após atualização: 111 artigos)

Busca atualizada em 29/01/2020, com restrição de data aplicada para estudos publicados a partir de 01/01/2008.

2. Scopus

#1 TITLE-ABS-KEY (“African Lymphoma” OR Burkit* OR Burket*)

#2 TITLE-ABS-KEY (chemotherapy OR chemotherapies OR antineoplastic* OR antineoplastic* OR antitumor* OR anticancer OR “massive therapy” OR “treatment regimens” OR “treatment protocol”)

#3 TITLE-ABS-KEY ((clinical AND trial) OR (clinical AND study) OR random* OR “controlled study” OR “controlled trial”)

#4 TITLE-ABS-KEY (mice OR mouse OR “animal experiment” OR “animal model” OR “in vitro”)

#1 AND #2 AND #3 AND NOT #4 = 934 artigos (após atualização: 1.025 artigos).

Busca atualizada em 29/01/2020, com restrição de data aplicada para estudos publicados a partir de 01/01/2008.

3. Web of Science

#1 TS=(“African Lymphoma” OR Burkitt* OR Burkett*)

#2 TS=(chemotherapy OR chemotherapies OR antineoplastic* OR antineoplastic* OR antitumor* OR anticancer OR “massive therapy” OR “treatment regimens” OR “treatment protocol”)

#3 TS=((clinical AND trial) OR (clinical AND study) OR random* OR “controlled study” OR “controlled trial”)

#1 AND #2 AND #3 = 208 artigos (após atualização: 222 artigos).

Busca atualizada em 29/01/2020, com restrição de data aplicada para estudos publicados a partir de 01/01/2008.

APÊNDICE 2.2 – REFERÊNCIAS COMPLETAS DOS ESTUDOS PRIMÁRIOS INCLUÍDOS NA REVISÃO SISTEMÁTICA

CORAZZELLI, G. et al. RD-CODOX-M/IVAC with rituximab and intrathecal liposomal cytarabine in adult Burkitt lymphoma and 'unclassifiable' highly aggressive B-cell lymphoma. **Br J Haematol**, v. 156, n. 2, p. 234-244, 2012.

DEPANI, S. et al. Outcome is unchanged by adding vincristine upfront to the Malawi 28-day protocol for endemic Burkitt lymphoma. **Pediatr Blood Cancer**, v. 62, n. 11, p. 1929-1934, 2015.

DUNLEAVY, K. et al. Low-intensity therapy in adults with Burkitt's lymphoma. **N Engl J Med**, v. 369, n. 20, p.1915-1925, 2013.

EVENS, A. M., et al. A multicenter phase II study incorporating high-dose rituximab and liposomal doxorubicin into the CODOX-M/IVAC regimen for untreated Burkitt's lymphoma. **Ann Oncol**, v. 24, n. 12, p. 3076-3081, 2013.

HESSELING, P. B. et al. The Cameroon 2008 Burkitt lymphoma protocol: improved event-free survival with treatment adapted to disease stage and the response to induction therapy. **Pediatr Hematol Oncol**, v. 29, n. 2, p. 119-129, 2012.

MARUYAMA, D. et al. Modified cyclophosphamide, vincristine, doxorubicin, and methotrexate (CODOX-M)/ifosfamide, etoposide, and cytarabine (IVAC) therapy with or without rituximab in Japanese adult patients with Burkitt lymphoma (BL) and B cell lymphoma, unclassifiable, with features intermediate between diffuse large B cell lymphoma and BL. **Int J Hematol**, v. 92, n. 5, p. 732-743, 2010.

MASCHAN, A. et al. Rituximab and reduced-intensity chemotherapy in children and adolescents with mature B-cell lymphoma: interim results for 231 patients enrolled in the second Russian-Belorussian multicenter study B-NHL-2010M. **Br J Haematol**, v. 186, n. 3, p. 477-483, 2019.

MOLYNEUX, E. et al. The use of anthracyclines in the treatment of endemic Burkitt lymphoma. **Br J Haematol**, v. 177, n. 6, p. 984-990, 2017.

NOY, A. et al. AMC 048: modified CODOX-M/IVAC-rituximab is safe and effective for HIV-associated Burkitt lymphoma. **Blood**, v. 126, n. 2, p. 160-166, 2015.

APÊNDICE 2.3 – ESTUDOS EXCLUÍDOS DA REVISÃO SISTEMÁTICA APÓS A LEITURA NA ÍNTEGRA

Autor, ano	Título do estudo	Motivos para a exclusão
Aydin et al., 2019	FAB LMB 96 Regimen for Newly Diagnosed Burkitt Lymphoma in Children: Single-center Experience	<ul style="list-style-type: none"> -Outro desenho de estudo (observacional retrospectivo) -Outro sistema de classificação das malignidades hematológicas (REAL) -Os desfechos do LB não foram apresentados separadamente dos de outras condições e/ou doenças (leucemia de Burkitt)
Barth et al., 2013	Rituximab pharmacokinetics in children and adolescents with de novo intermediate and advanced mature B-cell lymphoma/leukaemia: a Children's Oncology Group report	<ul style="list-style-type: none"> -Outro sistema de classificação das malignidades hematológicas (REAL) -Os desfechos do LB não foram apresentados separadamente dos de outras condições e/ou doenças (LNHs-B – p. ex. LDGCB, linfoma primário mediastinal de grandes células B)
Bayram et al., 2011	Treatment results of non-Hodgkin's lymphoma cases in Çukurova region of Turkey	<ul style="list-style-type: none"> -Outro desenho de estudo (observacional retrospectivo) -Os desfechos do LB não foram apresentados separadamente dos de outras condições e/ou doenças (linfoma infoblástico, LDGCB)
Belgaumi et al., 2017	Risk-adapted stratification for optimally intensive treatment assignment of pediatric patients with non-Hodgkin lymphoma is an effective strategy in developing countries	<ul style="list-style-type: none"> -Outro desenho de estudo (observacional prospectivo) -Não relacionado ao tema (objetivo maior foi otimizar o sistema de estratificação de risco)
Bilic et al., 2010	CD20 positive childhood B-non Hodgkin lymphoma (B-NHL): morphology, immunophenotype and a novel treatment approach: a single center experience	<ul style="list-style-type: none"> -Outro desenho de estudo (observacional retrospectivo) -Outro sistema de classificação das malignidades hematológicas (REAL e WHOC) -Há somente um paciente com LB
Burkhardt et al., 2011	Non-Hodgkin's lymphoma in adolescents: Experiences in 378 adolescent NHL patients treated according to pediatric NHL-BFM protocols	<ul style="list-style-type: none"> -Outro desenho de estudo (observacional retrospectivo) -Os desfechos do LB não foram apresentados separadamente dos de outras condições e/ou doenças (leucemia de Burkitt)
Cairo et al., 2018	Overall survival of children and adolescents with mature B cell non-Hodgkin lymphoma who had refractory or relapsed disease during or after treatment with FAB/LMB 96: A report from the FAB/LMB 96 study group	<ul style="list-style-type: none"> -Outro sistema de classificação das malignidades hematológicas (REAL e WHOC 2008) -Os desfechos do LB não foram apresentados separadamente dos de outras condições e/ou doenças (linfoma <i>Burkitt-like</i>, leucemia de Burkitt)

(continua)

(continuação)

Autor, ano	Título do estudo	Motivos para a exclusão
Cairo et al., 2012	Advanced stage, increased lactate dehydrogenase, and primary site, but not adolescent age (≥15 years), are associated with an increased risk of treatment failure in children and adolescents with mature B-cell non-Hodgkin's lymphoma: Results of the FAB LMB 96 study	-Outro sistema de classificação das malignidades hematológicas (REAL) -Os desfechos do LB não foram apresentados separadamente dos de outras condições e/ou doenças (linfoma <i>Burkitt-like</i>)
Celkan et al., 2010	Treatment of pediatric Burkitt lymphoma in Turkey	-Outro desenho de estudo (observacional retrospectivo) -Outro sistema de classificação das malignidades hematológicas (Kiel)
Çetingül et al., 2009	Cytoprotective effects of amifostine in the treatment of childhood malignancies	-Outro desenho de estudo (observacional prospectivo)
Choi et al., 2009	Treatment outcome of adult patients with Burkitt lymphoma: Results using the LMB protocol in Korea	-Outro desenho de estudo (observacional retrospectivo) -Outro sistema de classificação das malignidades hematológicas (WHOc 2001)
Duhrsen et al., 2009	Positron emission tomography guided therapy of aggressive non-Hodgkin lymphomas--the PETAL trial	-Não há pacientes com LB
Eldar et al., 2009	Burkitt lymphoma in children: the Israeli experience	-Outro desenho de estudo (observacional retrospectivo) -Outro sistema de classificação das malignidades hematológicas (REAL) -Os desfechos do LB não foram apresentados separadamente dos de outras condições e/ou doenças (linfoma <i>Burkitt-like</i> , leucemia de Burkitt, LDGCB)
Fujita et al., 2011	Results of the Japan Association of Childhood Leukemia Study (JACLS) NHL-98 protocol for the treatment of B-cell non-Hodgkin lymphoma and mature B-cell acute lymphoblastic leukemia in childhood	-Outro sistema de classificação das malignidades hematológicas (WHOc 2001) -Os desfechos do LB não foram apresentados separadamente dos de outras condições e/ou doenças (LNHs-B – p. ex. LDGCB, linfoma primário mediastinal de grandes células B – LLA-B)
Gerrard et al., 2008	Excellent survival following two courses of COPAD chemotherapy in children and adolescents with resected localized B-cell non-Hodgkin's lymphoma: results of the FAB/LMB 96 international study	-Outro sistema de classificação das malignidades hematológicas (REAL) -Os desfechos do LB não foram apresentados separadamente dos de outras condições e/ou doenças (LNHs-B – p. ex. linfoma <i>Burkitt-like</i> , LDGCB)
Gökbuget et al., 2011	Liposomal cytarabine is effective and tolerable in the treatment of central nervous system relapse of acute lymphoblastic leukemia and very aggressive lymphoma	-Os desfechos do LB não foram apresentados separadamente dos de outras condições e/ou doenças (linfoma <i>Burkitt-like</i> , LLA-B)

(continuação)

Autor, ano	Título do estudo	Motivos para a exclusão
Goldman et al., 2014	Rituximab with chemotherapy in children and adolescents with central nervous system and/or bone marrow-positive Burkitt lymphoma/leukaemia: a Children's Oncology Group Report	-Os desfechos do LB não foram apresentados separadamente dos de outras condições e/ou doenças (leucemia de Burkitt)
Goyal et al., 2018	Minimal activity of nanoparticle albumin-bound (nab) paclitaxel in relapsed or refractory lymphomas: results of a phase-I study	-Há somente um paciente com LB
Griffin et al., 2009	A study of rituximab and ifosfamide, carboplatin, and etoposide chemotherapy in children with recurrent/refractory B-cell (CD20+) non-Hodgkin lymphoma and mature B-cell acute lymphoblastic leukemia: a report from the Children's Oncology Group	-Os desfechos do LB não foram apresentados separadamente dos de outras condições e/ou doenças (LLA-B)
Hesseling et al., 2008	Rescue chemotherapy for patients with resistant or relapsed endemic Burkitt's lymphoma	-Outro sistema de classificação das malignidades hematológicas (anterior à WHOc 2008, pois os pacientes participantes deste estudo já haviam sido tratados previamente com outro protocolo – <i>Malawi 2002</i> ou <i>Malawi 2003 Burkitt's lymphoma protocol</i> – durante 2004 a 2006, e o tratamento de resgate – intervenção deste estudo – ocorreu durante 2005 a 2006; além disso, o estudo não citou qualquer possível reclassificação dos pacientes)
Hesseling et al., 2009	Endemic Burkitt lymphoma: a 28-day treatment schedule with cyclophosphamide and intrathecal methotrexate	-Os desfechos do LB não foram apresentados separadamente dos de outras condições e/ou doenças (há casos que não são LB)
Hoelzer et al., 2014	Improved outcome of adult Burkitt lymphoma/leukemia with rituximab and chemotherapy: report of a large prospective multicenter trial	-Outro sistema de classificação das malignidades hematológicas (REAL e WHOc 2001) -Os desfechos do LB não foram apresentados separadamente dos de outras condições e/ou doenças (leucemia de Burkitt)
Horn et al., 2012	Treatment option of bendamustine in combination with rituximab in elderly and frail patients with aggressive B-non-Hodgkin lymphoma: Rational, efficacy, and tolerance	-Outro desenho de estudo (observacional retrospectivo) -Os desfechos do LB não foram apresentados separadamente dos de outras condições e/ou doenças (LDGCB, linfoma folicular) - Há somente um paciente com LB
Intermesoli et al., 2013	High cure rates in Burkitt lymphoma and leukemia: a Northern Italy Leukemia Group study of the German short intensive rituximab-chemotherapy program	-Outro sistema de classificação das malignidades hematológicas (WHOc 2001)
Israëls et al., 2009	Malnutrition and neutropenia in children treated for Burkitt lymphoma in Malawi	-Outro desenho de estudo (observacional prospectivo)

(continuação)

Autor, ano	Título do estudo	Motivos para a exclusão
Jourdain et al., 2015	Outcome of and prognostic factors for relapse in children and adolescents with mature B-cell lymphoma and leukemia treated in three consecutive prospective "Lymphomes Malins B" protocols. A Société Française des Cancers de l'Enfant study	-Outro desenho de estudo (observacional retrospectivo – <i>pool</i> de três estudos intervencionais) -Os desfechos do LB não foram apresentados separadamente dos de outras condições e/ou doenças (LNHs-B – p. ex. LDGCB, linfoma mediastinal de células B)
Kaimila et al., 2017	Salvage chemotherapy for adults with relapsed or refractory lymphoma in Malawi	-Outro desenho de estudo (observacional prospectivo) -Os desfechos do LB não foram apresentados separadamente dos de outras condições e/ou doenças (LNHs-B – p. ex. LDGCB, linfoma plasmablastico, LNH-B agressivo – e LHc)
Kasamon et al., 2013	Brief intensive therapy for older adults with newly diagnosed Burkitt or atypical Burkitt lymphoma/leukemia	-Os desfechos do LB não foram apresentados separadamente dos de outras condições e/ou doenças (leucemia de Burkitt, linfoma <i>Burkitt-like</i>)
Kikuchi et al., 2008	Outcome of childhood B-cell non-Hodgkin lymphoma and B-cell acute lymphoblastic leukemia treated with the Tokyo Children's Cancer Study Group NHL B9604 protocol	-Outro sistema de classificação das malignidades hematológicas (WHOc 2001) -Os desfechos do LB não foram apresentados separadamente dos de outras condições e/ou doenças (LDGCB, LLA-B, LNH-B NOS)
Koechli et al., 2015	Consolidation of first remission using radioimmunotherapy with yttrium-90-ibritumomab-tixetan in adult patients with Burkitt lymphoma	-Outro desenho de estudo (observacional retrospectivo)
Koffi et al., 2010	Results of treatment with CMA, a low intermediate regimen, in endemic Burkitt lymphomas in sub-Saharan Africa: Experience of Côte d'Ivoire	-Outro sistema de classificação das malignidades hematológicas (WHOc 2001)
Kuruville et al., 2017	Selective inhibition of nuclear export with selinexor in patients with non-Hodgkin lymphoma	-Os desfechos do LB não foram apresentados separadamente dos de outras condições e/ou doenças (LNHs-B – p. ex. LDGCB, linfoma folicular -, linfomas de células T) -Há somente um paciente com LB
Lee et al., 2013	Should children with non-Hodgkin lymphoma be treated with different protocols according to histopathologic subtype?	-Outro desenho de estudo (observacional retrospectivo)
Lervat et al., 2014	Head and neck presentations of B-NHL and B-AL in children/adolescents: Experience of the LMB89 study	-Outro sistema de classificação das malignidades hematológicas (REAL e Kiel) -Os desfechos do LB não foram apresentados separadamente dos de outras condições e/ou doenças (LDGCB, LNH-B inclassificável e de alto grau)
Matysiak-Budnik et al., 2013	Primary intestinal B-cell lymphoma: A prospective multicentre clinical study of 91 cases	-Outro desenho de estudo (observacional prospectivo) -Há somente um paciente com LB (nos desfechos)

(continuação)

Autor, ano	Título do estudo	Motivos para a exclusão
McGoldrick et al., 2019	Survival of children with endemic Burkitt lymphoma in a prospective clinical care project in Uganda	-Outro desenho de estudo (observacional prospectivo)
Mead et al., 2008	A prospective clinicopathologic study of dose-modified CODOX-M/IVAC in patients with sporadic Burkitt lymphoma defined using cytogenetic and immunophenotypic criteria (MRC/NCRI LY10 trial)	-Outro sistema de classificação das malignidades hematológicas (WHOC 2001)
Meinhardt et al., 2010	Phase II window study on rituximab in newly diagnosed pediatric mature B-cell non-Hodgkin's lymphoma and Burkitt leukemia	-Outro sistema de classificação das malignidades hematológicas (WHOC 2001) -Os desfechos do LB não foram apresentados separadamente das de outras condições e/ou doenças (leucemia de Burkitt, LDGCB, linfoma primário mediastinal de grandes células B, LNHB diferente de LDGCB/LB, linfoma folicular)
Moyneux et al., 2014	Bezafibrate and medroxyprogesterone acetate in resistant and relapsed endemic Burkitt lymphoma in Malawi; an open-label, single-arm, phase 2 study (ISRCTN34303497)	-Não relacionado ao tema (objetivo maior foi avaliar o tratamento adjunto – bezafibrato e medroxiprogesterona (BaP) – ao invés da quimioterapia em si)
Morel et al., 2010	Comparison of two high-dose cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, and prednisone derived regimens in patients aged under 60 years with low intermediate risk aggressive lymphoma: A final analysis of the multicenter LNH93-2 protocol	-Outro sistema de classificação das malignidades hematológicas (Working Formulation) -Os desfechos do LB não foram apresentados separadamente dos de outras condições e/ou doenças (LDGCB, linfoma de células T, linfoma linfoblástico)
Muringampurath-John et al., 2012	Rituximab-hyperfractionated cyclophosphamide, vincristine, adriamycin and dexamethasone alternating with high-dose cytarabine and methotrexate for aggressive non-Hodgkin lymphoma	-Não há pacientes com LB
Ngoma et al., 2012	Treatment of Burkitt lymphoma in equatorial Africa using a simple three-drug combination followed by a salvage regimen for patients with persistent or recurrent disease	-Os desfechos do LB não foram apresentados separadamente dos de outras condições e/ou doenças (há casos que não são LB)
Nomura et al., 2008	High-grade mature B-cell lymphoma with Burkitt-like morphology: Results of a clinicopathological study of 72 Japanese patients	-Outro desenho de estudo (observacional retrospectivo) -Outro sistema de classificação das malignidades hematológicas (WHOC 2001) -Os desfechos do LB não foram apresentados separadamente dos de outras condições e/ou doenças (linfoma <i>Burkitt-like</i>)
Olson et al., 2013	Phase I clinical trial of valacyclovir and standard of care cyclophosphamide in children with endemic Burkitt lymphoma in Malawi	-Os desfechos do LB não foram apresentados separadamente dos de outras condições e/ou doenças (há casos que não são LB)

(continuação)

Autor, ano	Título do estudo	Motivos para a exclusão
Oriol et al., 2008	High-dose chemotherapy and immunotherapy in adult Burkitt lymphoma: comparison of results in human immunodeficiency virus-infected and noninfected patients	-Outro sistema de classificação das malignidades hematológicas (REAL e WHOC 2001) -Os desfechos do LB não foram apresentados separadamente dos de outras condições e/ou doenças (leucemia de Burkitt)
Pardee et al., 2014	A phase I study of the first-in-class antimitochondrial metabolism agent, CPI-613, in patients with advanced hematologic malignancies	-Os desfechos do LB não foram apresentados separadamente dos de outras condições e/ou doenças (LNHs, LMA, mieloma múltiplo, síndrome mielodisplásica, LH). -Há somente um paciente com LB
Peña-Hernandez et al., 2019	Outcome of pediatric non-Hodgkin lymphoma in Central America: A report of the Association of Pediatric Hematology Oncology of Central America (AHOPCA)	-Outro desenho de estudo (observacional retrospectivo) -Os desfechos do LB não foram apresentados separadamente dos de outras condições e/ou doenças (linfoma de grandes células, não especificado)
Pillon et al., 2016	Detection of prognostic factors in children and adolescents with Burkitt and Diffuse Large B-Cell Lymphoma treated with the AIEOP LNH-97 protocol	-Outro sistema de classificação das malignidades hematológicas (Kiel e REAL)
Pohlen et al., 2011	Efficacy and toxicity of a rituximab and methotrexate based regimen (GMALL B-ALL/NHL 2002 protocol) in Burkitt's and primary mediastinal large B-cell lymphoma	-Outro desenho de estudo (coorte retrospectiva)
Ramos et al., 2018	Safety and Preliminary Efficacy of Vorinostat With R-EPOCH in High-risk HIV-associated Non-Hodgkin's Lymphoma (AMC-075)	-Não há pacientes com LB
Ribera et al., 2013	Dose-intensive chemotherapy including rituximab in Burkitt's leukemia or lymphoma regardless of human immunodeficiency virus infection status: final results of a phase 2 study (Burkimab)	-Os desfechos do LB não foram apresentados separadamente dos de outras condições e/ou doenças (leucemia de Burkitt)
Ribrag et al., 2016	Rituximab and dose-dense chemotherapy for adults with Burkitt's lymphoma: a randomised, controlled, open-label, phase 3 trial	-Os desfechos do LB não foram apresentados separadamente dos de outras condições e/ou doenças (leucemia de Burkitt)
Rizzieri et al., 2014	Improved efficacy using rituximab and brief duration, high intensity chemotherapy with filgrastim support for Burkitt or aggressive lymphomas: Cancer and Leukemia Group B study 10 002	-Os desfechos do LB não foram apresentados separadamente dos de outras condições e/ou doenças (linfoma Burkitt-like, outros linfomas de alto risco)
Samochatova et al., 2014	Therapy of advanced-stage mature b-cell lymphoma and leukemia in children and adolescents with rituximab and reduced intensity induction chemotherapy (B-NHL 2004M protocol): The results of a multicenter study	-Outro sistema de classificação das malignidades hematológicas (WHOC 2001)

(continuação)

Autor, ano	Título do estudo	Motivos para a exclusão
San Roman et al., 2013	Burkitt's lymphoma treatment in a rural hospital in Sierra Leone	-Os desfechos do LB não foram apresentados separadamente dos de outras condições e/ou doenças (há casos que não são LB)
Schmitz et al., 2012	Conventional chemotherapy (CHOEP-14) with rituximab or high-dose chemotherapy (MegaCHOEP) with rituximab for young, high-risk patients with aggressive B-cell lymphoma: An open-label, randomised, phase 3 trial (DSHNHL 2002-1)	-Outro sistema de classificação das malignidades hematológicas (WHOc 2001) -Há somente um paciente com LB
Segot et al., 2015	Liposomal cytarabine in prophylaxis or curative treatment of central nervous system involvement in Burkitt leukemia/lymphoma	-Outro desenho de estudo (observacional retrospectivo)
Sekimizu et al., 2018	Efficacy and safety of administering pediatric treatment to adolescent patients with mature B-cell non-Hodgkin lymphoma within the Japanese Pediatric Leukemia/Lymphoma Study Group clinical trial	-Outro sistema de classificação das malignidades hematológicas (WHOc 2001) -Os desfechos do LB não foram apresentados separadamente dos de outras condições e/ou doenças (linfoma Burkitt-like, LDGCB, linfoma mediastinal de grandes células B, neoplasia de células B maduras NOS)
Shen et al., 2017	Clinical and prognostic analysis of 78 patients with human immuno-deficiency virus associated non-Hodgkin's lymphoma in Chinese population	-Outro desenho de estudo (observacional retrospectivo)
Shiramizu et al., 2011	Minimal disease assessment in the treatment of children and adolescents with intermediate-risk (Stage III/IV) B-cell non-Hodgkin lymphoma: a children's oncology group report	-Os desfechos do LB não foram apresentados separadamente dos de outras condições e/ou doenças (LDGCB, linfoma primário mediastinal de células B) -Não relacionado ao tema (objetivo maior foi testar a viabilidade de avaliação da doença mínima por meio de um conjunto específico de <i>primers</i>)
Smyth et al., 2016	Burkitt leukaemia/lymphoma: R-CODOX-M/R-IVAC remains gold standard treatment in BL	-Outro desenho de estudo (observacional retrospectivo)
Spina et al., 2010	Phase 2 study of intrathecal, long-acting liposomal cytarabine in the prophylaxis of lymphomatous meningitis in human immunodeficiency virus-related non-Hodgkin lymphoma	-Outro sistema de classificação das malignidades hematológicas (WHOc 2001) -Os desfechos do LB não foram apresentados separadamente dos de outras condições e/ou doenças (LDGCB, linfoma plasmablastico, linfoma anaplásico de células grandes)
Tan et al., 2018	Combination antiretroviral therapy accelerates immune recovery in patients with HIV-related lymphoma treated with EPOCH: a comparison within one prospective trial AMC034	-Os desfechos do LB não foram apresentados separadamente dos de outras condições e/ou doenças (LDGCB, linfoma <i>Burkitt-like</i> , linfoma maligno NOS)

(continuação)

Autor, ano	Título do estudo	Motivos para a exclusão
Tauro et al., 2010	Dose-intensified treatment of Burkitt lymphoma and B-cell lymphoma unclassifiable, (with features intermediate between diffuse large B-cell lymphoma and Burkitt lymphoma) in young adults (<50 years): a comparison of two adapted BFM protocols	-Os desfechos do LB não foram apresentados separadamente dos de outras condições e/ou doenças (leucemia de Burkitt, LDGCB/LB)
Traore et al., 2011	Cyclophosphamide monotherapy in children with Burkitt lymphoma: a study from the French-African Pediatric Oncology Group (GFAOP)	-Os desfechos do LB não foram apresentados separadamente dos de outras condições e/ou doenças (linfoma <i>Burkitt-like</i>)
Tsurusawa et al., 2014	Improved treatment results of children with B-cell non-Hodgkin lymphoma: a report from the Japanese Pediatric Leukemia/Lymphoma Study Group B-NHL03 study	-Outro sistema de classificação das malignidades hematológicas (WHOC 2001) -Os desfechos do LB não foram apresentados separadamente dos de outras condições e/ou doenças (linfoma <i>Burkitt-like</i> , leucemia de Burkitt)
Vives et al., 2008	High-dose ifosfamide and etoposide regimen as salvage and mobilization therapy for patients with lymphoma	-Os desfechos do LB não foram apresentados separadamente dos de outras condições e/ou doenças (LDGCB, LH, linfoma de células do manto, linfoma anaplásico, linfoma periférico de células T, linfoma folicular) -Não relacionado ao tema (objetivo maior foi avaliar o tratamento de resgate e mobilização de células hematopoiéticas progenitoras)
Wang et al., 2011	Primary intestinal non-Hodgkin's lymphoma: A clinicopathologic analysis of 81 patients	-Outro desenho de estudo (observacional retrospectivo) -Outro sistema de classificação das malignidades hematológicas (WHOC 2001) -Há somente um paciente com LB
Xicoy et al., 2014	Dose-intensive chemotherapy including rituximab is highly effective but toxic in human immunodeficiency virus-infected patients with Burkitt lymphoma/leukemia: Parallel study of 81 patients	-Outro desenho de estudo (observacional retrospectivo - <i>post hoc</i>) -Outro sistema de classificação das malignidades hematológicas (REAL e WHOC 2001) -Os desfechos do LB não foram apresentados separadamente dos de outras condições e/ou doenças (leucemia de Burkitt)

Autor, ano	Título do estudo	Motivos para a exclusão
Zhao et al., 2015	Safety and efficacy of non-initial rapid infusion of rituximab plus chemotherapy in Chinese patients with CD20+ non-Hodgkin's lymphoma	<p>-Os desfechos do LB não foram apresentados separadamente dos de outras condições e/ou doenças (linfoma folicular, linfoma de células do manto, outros linfomas)</p> <p>-Não relacionado ao tema (objetivo maior foi testar a segurança e eficiência da infusão rápida de rituximabe)</p>

FONTE: A autora (2020).

LEGENDA: LB, linfoma de Burkitt; LDGCB/LB, linfoma de células B, inclassificável, com características intermediárias entre o linfoma difuso de grandes células B e linfoma de Burkitt; LDGCB, linfoma difuso de grandes células B; LH, linfoma de Hodgkin clássico; LLA-B, leucemia linfoblástica aguda de células B; LMA, leucemia mieloide aguda; LNH-B, linfoma não Hodgkin de células B; LNH, linfoma não Hodgkin; NOS, *not otherwise specified*.

(conclusão)

APÊNDICE 3.1 – COLETA DAS VARIÁVEIS NO SOFTWARE SEER*STAT v.8.3.5

(continua)

Passo a passo	Ações
Case listing session – Data tab – Database selection	<ul style="list-style-type: none"> • Incidence – SEER 18 Regs Custom Data (with additional treatment fields), Nov 2018 Sub (1975-2016 varying)
Selection tab	<ul style="list-style-type: none"> • Select: “Known Age” and “Cases in Research Database” • Edit – Case selection: Site and Morphology.Lymphoma subtype recode/WHO 2008 = ‘2(a)2.4 Burkitt lymphoma/leukemia’ AND Race, Sex, Year Dx, Registry, County.Year of diagnosis = ‘2008’, ‘2009’, ‘2010’, ‘2011’, ‘2012’, ‘2013’, ‘2014’, ‘2015’, ‘2016’
Table tab OBS. Variáveis foram adicionadas na coluna	<ul style="list-style-type: none"> • Age at diagnosis (idade ao diagnóstico) (Age at Diagnosis – Age recode with < 1 year olds) • Ann Arbor staging (estadiamento Ann Arbor) (Stage-Other – Lymphoma-Ann Arbor Stage (1983-2015)) • Behavior ICD-O-3 (comportamento) (Site and Morphology – Behavior code ICD-O-3) • Cause of death (causa de morte por sítio) (Cause of Death (COD) and Follow-up – COD to site recode) • Chemotherapy (quimioterapia) (Therapy – Chemotherapy recode (yes, no/unk)) • Diagnostic confirmation (confirmação de diagnóstico) (Site and Morphology – Diagnostic confirmation) • Histology/behavior ICD-O-3 (histologia/comportamento) (Site and Morphology – ICD-O-3 Hist/behav) • Origin (origem) (Race and Age (case data only) – Origin recode NHIA (Hispanic, Non-Hisp)) • Patient ID (n.º de identificação do paciente) (Other – Patient ID) • Primary site (sítio primário) (Site and Morphology – Primary site-labeled) • PIR (câncer primário pelas regras internacionais) (Multiple Primary Fields – Primary by international rules) • Race (raça) (Race, Sex, Year Dx, Registry, County – Race recode (White, Black, Other)) • Radiotherapy (radioterapia) (Therapy – Radiation recode) • Sequence number (n.º e sequência de quaisquer tumores ocorridos ao longo da vida do paciente) (Multiple Primary Fields – Sequence number) • Sex (sexo) (Race, Sex, Year Dx, Registry, County – Sex) • Site ICD-O-3/WHO 2008 (sítio) (Site and Morphology – Site recode ICD-O-3/WHO 2008) • Surgery of primary site (cirurgia de sítio primário) (Therapy – RX Summ-Surg Prim Site (1998+)) • Survival (sobrevida) (Cause of Death (COD) and Follow-up – Survival months) • SEER cause-specific death classification (classificação de morte por causa específica) (Cause of Death (COD) and Follow-up – SEER cause-specific death classification)

(conclusão)

Passo a passo	Ações
<p><i>Table tab</i> (continuação) OBS. Variáveis foram adicionadas na coluna</p>	<ul style="list-style-type: none"> • <i>TNM staging</i> (estadiamento TNM) (<i>Stage-7th edition – Derived SEER Cmb Stg Grp 2016(+)</i>) • <i>Total number of benign/borderline tumors per patient</i> (n.º total de tumores benignos/borderline por paciente) (<i>Multiple Primary Fields – Total number of benign/borderline tumors for patient</i>) • <i>Total number of in situ/malignant tumors per patient</i> (n.º total de tumores <i>in situ</i>/malignos por paciente) (<i>Multiple Primary Fields – Total number of in situ/malignant tumors for patient</i>) • <i>Vital status</i> (estado vital) (<i>Cause of Death (COD) and Follow-up – Vital status recode (study cutoff used)</i>) • <i>Year of diagnosis</i> (ano de diagnóstico)
<p><i>Execute</i></p>	<ul style="list-style-type: none"> • Execução da análise e geração da planilha de dados

FONTE: A autora (2019).

LEGENDA: ICD-O-3, Classificação Internacional de Doenças para Oncologia – 3ª edição (do inglês, *International Classification of Diseases for Oncology – 3rd edition*); PRI, câncer primário pelas regras internacionais; SEER, *Surveillance, Epidemiology, and End Results*; TNM, T (*Primary Tumor – tumor primário*), N (*Regional Lymph Nodes – linfonodos regionais*), M (*Distant Metastasis – metástase*); WHO 2008, Classificação da Organização Mundial da Saúde dos Tumores de Tecidos Hematopoiéticos e Linfóides – 2008 (do inglês, *World Health Organization Classification of Tumors of Haematopoietic and Lymphoid Tissues – 2008*).

APÊNDICE 3.2 – VARIÁVEIS EXTRAÍDAS DO SOFTWARE SEER*STAT v.8.3.5 E SUAS RESPECTIVAS DEFINIÇÕES

(continua)

Variáveis (em inglês, conforme extraídas do software SEER*Stat v. 8.3.5) ^a	Variáveis (em português)	Definição
Age at diagnosis (Year olds)	Idade ao diagnóstico (anos)	
- 0	- 0	Representa a idade do paciente no momento do diagnóstico deste câncer.
(...)	(...)	
- 97	- 97	
-	Faixa etária (anos) ^b	
	- 00-19	Baseia-se na variável "idade ao diagnóstico (anos)".
	- 20-39	
	- 40-59	
	- ≥ 60	
Sex	Sexo	Identifica o sexo do paciente no momento do diagnóstico.
- Male	- Masculino	
- Female	- Feminino	
Race recode (white, black, other)	Raça	Baseia-se nas variáveis de raça e em variáveis do Serviço de Saúde Indiano (Índio Americano/Americano Nativo). Vincula as populações de negros, brancos e outros. É uma variável independente da etnia hispânica.
- Black	- Negros	
- White	- Brancos	
- Other (American Indian/AK Native, Asian/Pacific Islander)	- Outros (Índios Americanos/Nativos do Alasca, Ilhéus da Ásia/Pacífico)	
- Unknown	- Desconhecido	
Origin recode NHIA (Hispanic, Non-Hisp)	Origem	Não é mutualmente exclusivo para brancos, negros, ilhéus da Ásia/Pacífico e Índios Americanos/Nativos do Alasca. Os dados de incidência para hispânicos são baseados no Algoritmo de Identificação Hispânica da NAACCR.
- Spanish-Hispanic-Latino	- Espanhol-hispânico-latino	
- Non-Spanish-Hispanic-Latino	- Não-espanhol-hispânico-latino	
Site recode ICD-O-3/WHO 2008	Sítio (ICD-O-3/WHO 2008)	Baseia-se no sítio primário e na histologia do ICD-O-3, a fim de facilitar as análises dos grupos por sítio/histologia.
- Acute Lymphocytic Leukemia	- LLA	
- NHL – Extranodal	- LNH – Extranodal	
- NHL – Nodal	- LNH – Nodal	

(continuação)

Variáveis (em inglês, conforme extraídas do software SEER*Stat v. 8.3.5)	Variáveis (em português)	Definição
Primary site – labeled (VER APÉNDICE 3.3)	Sítio primário ^c - Lábios, cavidade oral e faringe - TGI e órgãos anexos - Sistema respiratório e cardíaco e órgãos anexos	
	- Pele, ossos, articulações, cartilagem articular e outros tecidos/locais - Sistemas hematopoiético e reticuloendotelial - Mama e órgãos genitais feminino e/ou masculino	Esta variável é composta por vários subgrupos que identificam o sítio em que o tumor primário se originou. Estes sítios são estabelecidos pelos códigos de topografia da ICD-O-3.
	- Sistema urinário - Olhos, adnexa, cérebro e outras partes do SNC - Glândulas tireoide e adrenal - Linfonodos - Desconhecido, outros e sítios mal definidos	
Behavior code ICD-O-3 - Malignant	Comportamento (ICD-O-3) - Maligno	As malignidades com comportamento <i>in situ</i> /2 e malignos/3 são registradas conforme descrito no ICD-O-3. O SEER requer que sejam registrados os tumores intracranianos e do SNC benignos/0 e <i>borderline</i> /1. Refere-se ao 5º dígito do código morfológico ICD-O-3, após a barra (/).
ICD-O-3 Hist/behav - 9826/3: Burkitt cell leukemia - 9687/3: Burkitt lymphoma	Histologia/comportamento (ICD-O-3) - 9826/3: leucemia de Burkitt - 9687/3: linfoma de Burkitt	-
Lymphomas – Ann Arbor Staging (1983-2015) - Stage I - Stage II - Stage III - Stage IV - Blank(s) - Unknown - N/A	Estadiamento Ann Arbor ^d - Estágio I - Estágio II - Estágio III - Estágio IV - Outros (branco, desconhecido, N/A)	Estadiamento amplamente utilizado para o estadiamento anatômico dos LHs e LNHs. A definição dos estágios pode ser encontrada no Manual de Estadiamento do Câncer da AJCC – 7ª edição, ou na União para o Controle Internacional do Câncer. No Programa SEER, se o ano de diagnóstico da doença foi anterior a 1983 ou após 2015, o estadiamento estará em branco.

Variáveis (em inglês, conforme extraídas do software SEER*Stat v. 8.3.5)	Variáveis (em português)	Definição
Derived SEER Cmb Stg Grp (2016+) - 1 (stage I) - 2 (stage II) - 3 (stage III) - 4 (stage IV) - 1A (stage IA) - 1B (stage IB) - 2A (stage IIA) - 2B (stage IIB) - 3A (stage IIIA) - 3B (stage IIIB) - 4A (stage IVA) - 4B (stage IVB) - Blank(s) - 99 (unknown) - Not applicable	Estadiamento TNM ^d - Estágio I - Estágio II - Estágio III - Estágio IV - Estágio IA - Estágio IB - Estágio IIA - Estágio IIB - Estágio IIIA - Estágio IIIB - Estágio IVA - Estágio IVB - Outros (branco, desconhecido, N/A)	Classificação baseada na Classificação TNM de Tumores Malignos (do inglês, <i>TNM Classification of Malignant Tumours</i>), 7 ^a edição. <i>Pode-se definir</i> o sistema TNM como: "T" (<i>Primary Tumor</i> – tumor primário), "N" (<i>Regional Lymph Nodes</i> – linfonodos regionais) e "M" (<i>Distant Metastasis</i> – metástase). No Programa SEER, o registro desta variável iniciou nos dados submetidos a partir de Novembro de 2018.
SEER cause-specific death classification - N/A not first tumor - Alive or dead of other cause - Dead (attributable to this cancer dx) - Dead (missing/unknown COD)	Classificação de morte por causa específica - N/A (tumor não primário) - Vivos ou mortos por outras causas - Mortos atribuíveis a este câncer de diagnóstico - Mortos (causa da morte ausente/desconhecida) Causas de morte por sítio ^c - Doenças onco-hematológicas - Cérebro, sistema nervoso e tecidos rel. - TGI e órgãos anexos - Sistema respiratório - Doenças do coração e tecidos relacionados - Sistema urinário e próstata - Outros cânceres (malignos e benignos) - Outras infecções e septicemia - Outras causas - Vivos - Não disponível/desconhecido	Utilizada para a sobrevida causa-específica, designando que o paciente morreu devido ao câncer dele. É uma medida líquida de sobrevida: representa a sobrevida de uma causa específica de morte na ausência de outras causas de morte. Os indivíduos que morrem de causas diferentes da especificada são considerados censurados.
COD to site recode (VER APÊNDICE 3.3)		Explica diferentes códigos da CID-10 e inclui diferentes causas de morte, seja por câncer ou não-câncer.

Variáveis (em inglês, conforme extraídas do software SEER*Stat v. 8.3.5)	Variáveis (em português)	Definição
Vital status recode (study cutoff used) - <i>Alive</i> - <i>Dead</i>	Estado vital - Vivos - Óbitos	Informa se o paciente se encontra "vivo" ou em "óbito". Qualquer paciente que morre após a data limite de recodificação é recodificado para vivo a partir da data limite.
Sequence number - <i>One primary only</i> - <i>1st of 2 or more primaries</i> - <i>2nd of 2 or more primaries</i> - <i>3rd of 3 or more primaries</i> - <i>4th of 4 or more primaries</i>	N.º e sequência de quaisquer tumores ocorridos ao longo da vida do paciente - Somente um primário - 1º tumor de dois ou mais primários - 2º tumor de dois ou mais primários - 3º tumor de três ou mais primários - 4º tumor de quatro ou mais primários	Descreve o número e a sequência de todos os tumores primários malignos, <i>in situ</i> , benignos e <i>borderlines</i> que ocorrem ao longo da vida de um paciente. O número da sequência pode mudar ao longo da vida útil do paciente. Este número conta todos os tumores relatáveis diagnosticados, mesmo que tenham ocorrido antes da existência do registro ou da participação do registro no Programa SEER.
Primary by international rules - <i>No</i> - <i>Yes</i> - <i>Excluded from IARC multiple primary algorithm due to behavior</i>	Câncer primário pelas regras internacionais - Não - Sim - Excluído da IARC	Variável criada usando as regras internacionais oriundas da IARC. Não inclui tumores benignos ou tumores <i>in situ</i> não-bexiga.
Diagnostic confirmation - <i>Clinical diagnosis only</i> - <i>Post hist AND immunophenotyping AND/OR pos genetic studies</i> - <i>Positive exfoliative cytology, no positive histology</i> - <i>Positive histology</i> - <i>Positive laboratory test/marker study</i> - <i>Radiography without microscopic confirm</i> - <i>Unknown</i>	Confirmação de diagnóstico - Somente diagnóstico clínico - Histologia positiva e imunofenotipagem e/ou estudos genéticos positivos - Citologia esfoliativa positiva, sem histologia positiva - Histologia positiva - Teste laboratorial/estudo de marcadores positivo - Radiografia sem confirmação microscópica - Desconhecido	Registra o método utilizado para confirmar a presença do câncer relatado. Este item de dados não se limita à confirmação no momento do diagnóstico; mas sim, é o método de confirmação utilizado durante todo o curso da doença.

Variáveis (em inglês, conforme extraídas do software SEER*Stat v. 8.3.5)	Variáveis (em português)	Definição
RX Summ--Surg Prim Site (1998+) - 0 (None; no surgical procedure of primary site; diagnosed at autopsy only) - 10-19 (Site-specific codes. Tumor destruction; no pathologic specimen or unknown whether there is a pathologic specimen) - 20-80 (Site-specific codes. Resection; pathologic specimen) - 90 (Surgery, NOS. Surg proced to the primary site was done, but no information type of surg procedure) - 98 (All hematopoietic / reticuloendothelial / immunoproliferative / myeloproliferative disease sites and/or histology, WITH OR WITHOUT surgical treatment; all unknown and ill-defined disease sites, WITH OR WITHOUT surgical treatment; and unknown primaries, except death certificate only) - 99 (Unknown if surgery performed)	Cirurgia de sítio primário ^c - Não - Sim (destruição do tumor, ressecção, outros tipos de cirurgia) - Desconhecido	Descreve um procedimento cirúrgico que remove e/ou destrói o tecido do local primário. Esse procedimento é realizado como parte da investigação inicial ou do primeiro curso de terapia.
Radiation recode - None/Unknown - Refused (1988+) - Recommended, unknown if administered - Radiation, NOS method or source not specified - Beam radiation	Radioterapia ^c - Não/desconhecido - Sim	Informa sobre a realização, ou não, do tratamento radioterápico (radiação) no paciente.
Chemotherapy recode (yes, no/unk) - No/Unknown - Yes	Quimioterapia - Não/desconhecido - Sim	Informa sobre a realização, ou não, do tratamento quimioterápico (quimioterapia) no paciente.
Year of diagnosis - 2008 (...) - 2016	Ano de diagnóstico - 2008 (...) - 2016	O ano de diagnóstico é o ano em que o tumor foi diagnosticado pela primeira vez por um médico, confirmado se clínica ou microscopicamente.

Variáveis (em inglês, conforme extraídas do software SEER*Stat v. 8.3.5)	Variáveis (em português)	Definição
<i>Survival (months)</i>	Sobrevida (meses)	Variável criada usando datas completas, incluindo dias. Reflete a sobrevida do paciente, expressa em meses.
- 0	- 0	
(...)	(...)	
- 107	- 107	
<i>Total number of in situ/malignant tumors for patient</i>	Número total de tumores <i>in situ</i> /malignos por paciente	Contagem total de cânceres (tumores) <i>in situ</i> ou malignos relatados por um paciente, baseado no número máximo de sequência de qualquer tumor <i>in situ</i> ou maligno no SEER até o último ano divulgado. Este valor é o mesmo em todos os tumores para uma pessoa.
- 1	- 1	
(...)	(...)	
- 5	- 5	
<i>Total number of benign/borderline tumors for patient</i>	Número total de tumores benignos ou <i>borderline</i> por paciente	Contagem total de cânceres (tumores) benignos ou <i>borderline</i> relatados por um paciente, baseado no número máximo de sequência de qualquer tumor benigno ou <i>borderline</i> no SEER até o último ano divulgado. Este valor é o mesmo em todos os tumores para uma pessoa.
- 0	- 0	
- 1	- 1	
<i>Patient ID</i>	N.º de identificação do paciente	Número de registro SEER para identificar exclusivamente uma pessoa. Vale ressaltar que uma pessoa pode ter vários tumores registrados, mas terá o mesmo número de identificação do paciente em cada um destes registros

FONTE: Adaptado de SEER (2018,¹⁶⁵ 2019^{164,167,168}).

NOTAS: ^aBase de dados utilizada: "Incidence – SEER 18 Regs Custom Data (with additional treatment fields), Nov 2018 Sub (1975-2016 varying)". ^bVariável criada. ^cVariável reagrupada (ver APÉNDICE 3.3). ^dJunção dos grupos "branco", "desconhecido" e "não aplicável", formando o grupo "outros".
 LEGENDA: AJCC, Comitê Conjunto Americano sobre o Câncer (do inglês, *American Joint Committee on Cancer*); IARC, Agência Internacional de Pesquisa em Câncer (do inglês, *International Agency for Research on Cancer*); CID, Classificação Internacional de Doenças; ICD-O-3, Classificação Internacional de Doenças para Oncologia – 3ª edição (do inglês, *International Classification of Diseases for Oncology – 3rd edition*); LH, linfoma de Hodgkin; LLA, leucemia linfocítica aguda; LNH, linfoma não-Hodgkin; N/A, não aplicável; N.º, número; NAACCR, Instituto Nacional do Câncer e da Associação de Registros de Câncer (do inglês, *North American Association of Central Cancer Registries*); rel., relacionados; SEER, *Surveillance, Epidemiology, and End Results*; SNC, sistema nervoso central; TGI, trato gastrointestinal; TNM, T (*Primary Tumor* – tumor primário), N (*Regional Lymph Nodes* – linfonodos regionais), M (*Distant Metastasis* – metástase); WHO 2008, Classificação da Organização Mundial da Saúde dos Tumores de Tecidos Hematopoiéticos e Linfoides – 2008 (do inglês, *World Health Organization Classification of Tumors of Haematopoietic and Lymphoid Tissues* – 2008).

APÊNDICE 3.3 – REAGRUPAMENTO DAS VARIÁVEIS EXTRAÍDAS DO SOFTWARE SEER*STAT v.8.3.5

Importante: o número entre parênteses no tópico “grupos reagrupados da variável utilizados nesta pesquisa” corresponde aos números dos grupos originais indicados no tópico “grupos da variável de acordo com sua extração a partir do software SEER*Stat” inseridos neste rearranjo realizado.

Obs. Base de dados utilizada: “*Incidence – SEER 18 Regs Custom Data (with additional treatment fields), Nov 2018 Sub (1975-2016 varying)*”.

1. Variável “sítio primário”:

Grupos da variável de acordo com sua extração a partir do software SEER*Stat:

- C80.9-Unknown primary site (0)
- C01.9-Base of tongue, NOS (1)
- C03.0-Upper gum (2)
- C03.9-Gum, NOS (3)
- C05.1-Soft palate, NOS (4)
- C06.0-Cheek mucosa (5)
- C06.2-Retromolar area (6)
- C06.9-Mouth, NOS (7)
- C07.9-Parotid gland (8)
- C08.0-Submandibular gland (9)
- C09.0-Tonsillar fossa (10)
- C09.9-Tonsil, NOS (11)
- C10.8-Overlapping lesion of oropharynx (12)
- C10.9-Oropharynx, NOS (13)
- C11.1-Posterior wall of nasopharynx (14)
- C11.3-Anterior wall of nasopharynx (15)
- C11.9-Nasopharynx, NOS (16)
- C13.9-Hypopharynx, NOS (17)
- C14.0-Pharynx, NOS (18)
- C14.2-Waldeyers ring (19)
- C14.8-Overlapping lesion of lip, oral cavity & pharynx (20)
- C15.5-Lower third of esophagus (21)
- C16.0-Cardia, NOS (22)
- C16.1-Fundus of stomach (23)
- C16.2-Body of stomach (24)
- C16.3-Gastric antrum (25)
- C16.4-Pylorus (26)
- C16.5-Lesser curvature of stomach NOS (27)
- C16.6-Greater curvature of stomach NOS (28)
- C16.8-Overlapping lesion of stomach (29)
- C16.9-Stomach, NOS (30)
- C17.0-Duodenum (31)
- C17.1-Jejunum (32)

- C17.2-Ileum (33)
- C17.8-Overlapping lesion of small intestine (34)
- C17.9-Small intestine, NOS (35)
- C18.0-Cecum (36)
- C18.1-Appendix (37)
- C18.2-Ascending colon (38)
- C18.3-Hepatic flexure of colon (39)
- C18.4-Transverse colon (40)
- C18.5-Splenic flexure of colon (41)
- C18.6-Descending colon (42)
- C18.7-Sigmoid colon (43)
- C18.8-Overlapping lesion of colon (44)
- C18.9-Colon, NOS (45)
- C19.9-Rectosigmoid junction (46)
- C20.9-Rectum, NOS (47)
- C21.0-Anus, NOS (48)
- C22.0-Liver (49)
- C23.9-Gallbladder (50)
- C25.0-Head of pancreas (51)
- C25.1-Body of pancreas (52)
- C25.9-Pancreas, NOS (53)
- C26.0-Intestinal tract, NOS (54)
- C26.8-Overlapping lesion of digestive system (55)
- C26.9-Gastrointestinal tract, NOS (56)
- C30.0-Nasal cavity (57)
- C31.0-Maxillary sinus (58)
- C31.1-Ethmoid sinus (59)
- C31.3-Sphenoid sinus (60)
- C31.8-Overlapping lesion of accessory sinuses (61)
- C31.9-Accessory sinus, NOS (62)
- C34.1-Upper lobe, lung (63)
- C34.2-Middle lobe, lung (64)
- C34.9-Lung, NOS (65)
- C38.0-Heart (66)
- C38.4-Pleura, NOS (67)
- C40.0-Long bones: upper limb, scapula, and associated joints (68)
- C40.2-Long bones of lower limb and associated joints (69)
- C41.0-Bones of skull and face and associated joints (70)
- C41.1-Mandible (71)
- C41.2-Vertebral column (72)
- C41.3-Rib, sternum, clavicle and associated joints (73)
- C41.4-Pelvic bones, sacrum, coccyx and associated joints (74)
- C41.9-Bone, NOS (75)
- C42.1-Bone marrow (76)
- C42.2-Spleen (77)
- C44.3-Skin other/unspec parts of face (78)
- C44.4-Skin of scalp and neck (79)
- C44.6-Skin of upper limb and shoulder (80)
- C44.7-Skin of lower limb and hip (81)
- C48.0-Retroperitoneum (82)

- C48.1-Specified parts of peritoneum (83)
- C48.2-Peritoneum, NOS (84)
- C48.8-Overlapping lesion of retroperiton (85)
- C49.0-Conn, subcutaneous, other soft tis: head, face, neck (86)
- C49.1-Conn, subcutaneous, other soft tis: upr limb, shoulder (87)
- C49.2-Conn, subcutaneous, other soft tis: lower limb, hip (88)
- C49.3-Conn, subcutaneous, other soft tis: thorax (89)
- C49.4-Conn, subcutaneous, other soft tis: abdomen (90)
- C49.5-Conn, subcutaneous, other soft tis: pelvis (91)
- C49.6-Conn, subcutaneous, other soft tis: trunk, NOS (92)
- C49.8-Overlap conn, subcutaneous, and other soft tissues (93)
- C49.9-Conn, subcutaneous and other soft tissues, NOS (94)
- C50.1-Central portion of breast (95)
- C50.2-Upper-inner quadrant of breast (96)
- C50.4-Upper-outer quadrant of breast (97)
- C50.8-Overlapping lesion of breast (98)
- C50.9-Breast, NOS (99)
- C51.8-Overlapping lesion of vulva (100)
- C53.9-Cervix uteri (101)
- C55.9-Uterus, NOS (102)
- C56.9-Ovary (103)
- C57.7-Other specified parts of female genital organs (104)
- C57.8-Overlapping lesion of female genital organs (105)
- C62.1-Descended testis (106)
- C62.9-Testis, NOS (107)
- C64.9-Kidney, NOS (108)
- C67.4-Posterior wall of bladder (109)
- C67.9-Bladder, NOS (110)
- C68.0-Urethra (111)
- C69.6-Orbit, NOS (112)
- C69.9-Eye, NOS (113)
- C71.1-Frontal lobe (114)
- C71.3-Parietal lobe (115)
- C71.4-Occipital lobe (116)
- C71.5-Ventricle, NOS (117)
- C71.6-Cerebellum, NOS (118)
- C71.7-Brain stem (119)
- C71.8-Overlapping lesion of brain (120)
- C71.9-Brain, NOS (121)
- C72.0-Spinal cord (122)
- C72.9-Nervous system, NOS (123)
- C73.9-Thyroid gland (124)
- C74.9-Adrenal gland, NOS (125)
- C76.0-Head, face or neck, NOS (126)
- C76.1-Thorax, NOS (127)
- C76.2-Abdomen, NOS (128)
- C77.0-Lymph nodes of head, face & neck (129)
- C77.1-Intrathoracic lymph nodes (130)
- C77.2-Intra-abdominal lymph nodes (131)
- C77.3-Lymph nodes of axila or arm (132)

- C77.4-Lymph nodes of inguinal region or leg (133)
- C77.5-Pelvic lymph nodes (134)
- C77.8-Lymph nodes of multiple regions (135)
- C77.9-Lymph node, NOS (136)

Grupos reagrupados da variável (utilizados nesta pesquisa):

- Lip, oral cavity and pharynx (1-20)
- Gastrointestinal tract and attachments (21-56)
- Respiratory system and cardiac system, and attachments (57-67)
- Skin, bones, joints, articular cartilage and other tissues/sites (68-75; 78-94)
- Hematopoietic and reticuloendothelial systems (76, 77)
- Breast and female/male genital organs (95-107)
- Urinary system (108-111)
- Eye, adnexa, brain and other parts of central nervous system (112-123)
- Glands (thyroid and adrenal) (124, 125)
- Lymph nodes (129-136)
- Unknown primary site and other ill-defined sites (0; 126-128)

2. Variável “causas de morte por sítio”:

Grupos da variável de acordo com sua extração a partir do software SEER*Stat:

- Alive (0)
- Accidents and adverse effects (1)
- Acute lymphocytic leukemia (2)
- Acute myeloid leukemia (3)
- Aleukemic, Subleukemic and NOS (4)
- Alzheimers (ICD-9 and 10 only) (5)
- Brain and other nervous system (6)
- Breast (7)
- Cerebrovascular diseases (8)
- Chronic liver disease and cirrhosis (9)
- Chronic lymphocytic leukemia (10)
- Chronic obstructive pulmonary disease and allied cond (11)
- Colon excluding rectum (12)
- Diabetes mellitus (13)
- Diseases of heart (14)
- Gallbladder (15)
- Hodgkin lymphoma (16)
- Hypertension without heart disease (17)
- In situ, benign or unknown behavior neoplasm (18)
- Kidney and renal pelvis (19)
- Lung and bronchus (20)
- Melanoma of the skin (21)
- Miscellaneous malignant cancer (22)
- Myeloma (23)
- Nephritis, nephrotic syndrome and nephrosis (24)

- *Non-Hodgkin lymphoma (25)*
- *Other acute leukemia (26)*
- *Other cause of death (27)*
- *Other infectious and parasitic diseases including HIV (28)*
- *Other lymphocytic leukemia (29)*
- *Other myeloid/monocytic leukemia (30)*
- *Pancreas (31)*
- *Pneumonia and influenza (32)*
- *Prostate (33)*
- *Rectum and rectosigmoid junction (34)*
- *Septicemia (35)*
- *Small intestine (36)*
- *State DC not available or state DC available but not COD (37)*
- *Stomach (38)*
- *Suicide and self-inflicted injury (39)*
- *Symptoms, signs and ill-defined condition (40)*
- *Urinary bladder (41)*

Grupos reagrupados da variável (utilizados nesta pesquisa):

- *Oncohematological diseases (2-4; 10, 16, 23, 25, 26, 29, 30)*
- *Brain, other nervous system and related issues (5, 6, 8, 39)*
- *Gastrointestinal tract and attachments (9, 12, 15, 31, 34, 36, 38)*
- *Respiratory system (11, 20, 32)*
- *Heart diseases and related issues (14, 17)*
- *Urinary system and prostate (19, 24, 33, 41)*
- *Other cancers (malignant and benign) (18, 21, 22)*
- *Other infections and septicemia (28, 35)*
- *Other causes (1, 7, 13, 27, 40)*
- *Alive (0)*
- *Not available/Unknown (37)*

3. Variável “cirurgia de sítio primário”:

Grupos da variável de acordo com sua extração a partir do software SEER*Stat:

- *00 - None; no surgical procedure of primary site; diagnosed at autopsy only (0)*
- *10-19 - Site-specific codes. Tumor destruction; no pathologic specimen or unknown whether there is a pathologic specimen (1)*
- *20-80 - Site-specific codes. Resection; pathologic specimen (2)*
- *90 - Surgery, NOS. Surg proced to the primary site was done, but no information type of surg procedure (3)*
- *98 - All hematopoietic / reticuloendothelial / immunoproliferative / myeloproliferative disease sites and/or histology, WITH OR WITHOUT surgical treatment; all unknown and ill-defined disease sites, WITH OR WITHOUT surgical treatment; and unknown primaries, except death certificate only (4)*
- *99 - Unknown if surgery performed (5)*

Grupos reagrupados da variável (utilizados nesta pesquisa):

- No (0)
- Yes (tumor destruction, resection, other types of surgery) (1 to 3)
- Unknown (4, 5)

4. Variável “radioterapia”:**Grupos da variável de acordo com sua extração a partir do *software SEER*Stat*:**

- None/Unknown (0)
- Refused (1988+) (1)
- Recommended, unknown if administered (2)
- Radiation, NOS method or source not specified (3)
- Beam radiation (4)

Grupos reagrupados da variável (utilizados nesta pesquisa):

- None/Unknown (0 to 2)
- Yes (3, 4)

**APÊNDICE 3.4 – COLETA DE DADOS NO SOFTWARE SEER*STAT v.8.3.5
PARA A ANÁLISE DOS FATORES DE RISCO
(CÂNCERES ANTES DO LINFOMA/LEUCEMIA DE BURKITT)**

Importante: Considerar qualquer tipo de câncer que não o L/LB (como primeira doença na vida do paciente) antes de ocorrer o L/LB (como segunda doença).

Passo a passo	Ações
<i>Frequency session – Data tab – Database selection</i>	<ul style="list-style-type: none"> • <i>Incidence – SEER 18 Regs Custom Data (with additional treatment fields), Nov 2018 Sub (1975-2016 varying)</i>
<i>Selection tab</i> OBS. Cada grupo foi utilizado uma vez para cada análise realizada	<ul style="list-style-type: none"> • <i>Session – Person selection – All the persons’ recode</i> • <i>Select:</i> <i>“Known age” and “Cases in research database”</i> • <u>GROUP 2nd-BL/L (“casos”):</u> <i>Site and Morphology.Lymphoma subtype recode/WHO 2008 = ‘2(a)2.4 Burkitt lymphoma/leukemia’ AND Race, Sex, Year Dx, Registry, County.Year of diagnosis = ‘2008’, ‘2009’, ‘2010’, ‘2011’, ‘2012’, ‘2013’, ‘2014’, ‘2015’, ‘2016’ AND Multiple Primary Fields.Sequence number = ‘2nd of 2 or more primaries’, ‘2nd of 2 or more state registry-defined neoplasms’</i> <i>P.S. = means operator “is = to”.</i> • <u>GROUP 2nd-X_{CA}-non-BL/L (“controles”):</u> <i>Site and Morphology. Lymphoma subtype recode/WHO 2008 != ‘2(a)2.4 Burkitt lymphoma/leukemia’ AND Race, Sex, Year Dx, Registry, County.Year of diagnosis = ‘2008’, ‘2009’, ‘2010’, ‘2011’, ‘2012’, ‘2013’, ‘2014’, ‘2015’, ‘2016’ AND Multiple Primary Fields.Sequence number = ‘2nd of 2 or more primaries’, ‘2nd of 2 or more state registry-defined neoplasms’</i> <i>P.S. != means operator “is not = to”.</i>
<i>Table tab</i> OBS. criação de novas variáveis, através de “ <i>Edit merged variable</i> ”	<ul style="list-style-type: none"> • <i>Multiple primary fields.Sequence number = ‘1st of 2 or more primaries’, ‘1st of 2 or more state registry-defined neoplasms’ AND Multiple primary fields.Primary by international rules = ‘Yes’</i> OBS. Variável denominada de “1.ºs cânceres – ‘Sim’ p/ PRI” • <i>Multiple primary fields.Sequence number = ‘1st of 2 or more primaries’, ‘1st of 2 or more state registry-defined neoplasms’ AND Multiple primary fields.Primary by international rules = ‘Excluded from IARC multiple primary algorithm due to behavior’</i> OBS. Variável denominada de “1.ºs cânceres – ‘Excluído da IARC’ p/ PRI”
<i>Table tab</i> OBS. Na coluna, adicionar uma variável por vez para cada análise realizada	<ul style="list-style-type: none"> • <i>Row: “Site recode ICD-O-3/WHO 2008” variable</i> • <i>Column:</i> - “1.ºs cânceres – ‘Sim’ p/ PRI” - “1.ºs cânceres – ‘Excluído da IARC’ p/ PRI”
<i>Execute</i>	<ul style="list-style-type: none"> • Execução da análise e geração da planilha de dados

FONTE: A autora (2019).

LEGENDA: L/LB, linfoma/leucemia de Burkitt; IARC, Agência Internacional de Pesquisa em Câncer (do inglês, *International Agency for Research on Cancer*); ICD-O-3, Classificação Internacional de Doenças para Oncologia – 3ª edição (do inglês, *International Classification of Diseases for Oncology – 3rd edition*); PRI, câncer primário pelas regras internacionais; WHO 2008, Classificação da Organização Mundial da Saúde dos Tumores de Tecidos Hematopoiéticos e Linfóides – 2008 (do inglês, *World Health Organization Classification of Tumors of Haematopoietic and Lymphoid Tissues – 2008*); X_{CA}-não-L/LB, qualquer outro câncer que não o L/LB.

**APÊNDICE 3.5 – COLETA DE DADOS NO SOFTWARE SEER*STAT v.8.3.5
PARA A ANÁLISE DOS FATORES DE RISCO
(CÂNCERES DEPOIS DO LINFOMA/LEUCEMIA DE BURKITT)**

Importante: Considerar qualquer tipo de câncer que não o L/LB (como segunda doença na vida do paciente) depois de ocorrer o L/LB (como primeira doença).

Passo a passo	Ações
<i>Frequency session – Data tab – Database selection</i>	<ul style="list-style-type: none"> • Incidence – SEER 18 Regs Custom Data (with additional treatment fields), Nov 2018 Sub (1975-2016 varying)
<i>Selection tab</i> OBS. Cada grupo foi utilizado uma vez para cada análise realizada.	<ul style="list-style-type: none"> • Session – Person selection – All the persons' recode • Select: "Known age" and "Cases in research database" • GROUP 1st-BL/L ("casos"): Site and Morphology.Lymphoma subtype recode/WHO 2008 = '2(a)2.4 Burkitt lymphoma/leukemia' AND Race, Sex, Year Dx, Registry, County.Year of diagnosis = '2008','2009','2010','2011','2012','2013','2014','2015','2016' AND Multiple Primary Fields.Sequence number = '1st of 2 or more primaries','1st of 2 or more state registry-defined neoplasms' P.S. = means operator "is = to". • GROUP 1st-X_{CA}-non-BL/L ("controles"): Site and Morphology. Lymphoma subtype recode/WHO 2008 != '2(a)2.4 Burkitt lymphoma/leukemia' AND Race, Sex, Year Dx, Registry, County.Year of diagnosis = '2008','2009','2010','2011','2012','2013','2014','2015','2016' AND Multiple Primary Fields.Sequence number = '1st of 2 or more primaries','1st of 2 or more state registry-defined neoplasms' P.S. != means operator "is not = to".
<i>Table tab</i> OBS. criação de novas variáveis, através de "Edit merged variable"	<ul style="list-style-type: none"> • Multiple primary fields.Sequence number = '2nd of 2 or more primaries','2nd of 2 or more state registry-defined neoplasms' AND Multiple primary fields.Primary by international rules = 'Yes' OBS. Variável denominada de "2.ºs cânceres – 'Sim' p/ PRI" • Multiple primary fields.Sequence number = '2nd of 2 or more primaries','2nd of 2 or more state registry-defined neoplasms' AND Multiple primary fields.Primary by international rules = 'No' OBS. Variável denominada de "2.ºs cânceres – 'Não' p/ PRI" • Multiple primary fields.Sequence number = '2nd of 2 or more primaries','2nd of 2 or more state registry-defined neoplasms' AND Multiple primary fields.Primary by international rules = 'Excluded from IARC multiple primary algorithm due to behavior' OBS. Variável denominada de "2.ºs cânceres – 'Excluído da IARC' p/ PRI"
<i>Table tab</i> OBS. Na coluna, adicionar uma variável por vez para cada análise realizada	<ul style="list-style-type: none"> • Row: "Site recode ICD-O-3/WHO 2008" variable • Column: - "2.ºs cânceres – 'Sim' p/ PRI" - "2.ºs cânceres – 'Não' p/ PRI" - "2.ºs cânceres – 'Excluído da IARC' p/ PRI"
<i>Execute</i>	<ul style="list-style-type: none"> • Execução da análise e geração da planilha de dados

FONTE: A autora (2019).

LEGENDA: L/LB, linfoma/leucemia de Burkitt; IARC, Agência Internacional de Pesquisa em Câncer (do inglês, *International Agency for Research on Cancer*); ICD-O-3, Classificação Internacional de Doenças para Oncologia – 3ª edição (do inglês, *International Classification of Diseases for Oncology – 3rd edition*); PRI, câncer primário pelas regras internacionais; WHO 2008, Classificação da Organização Mundial da Saúde dos Tumores de Tecidos Hematopoiéticos e Linfóides – 2008 (do inglês, *World Health Organization Classification of Tumors of Haematopoietic and Lymphoid Tissues – 2008*); X_{CA}-não-L/LB, qualquer outro câncer que não o L/LB.

APÊNDICE 3.6 – RESULTADOS NÃO SIGNIFICATIVOS (p > 0,05) DAS ANÁLISES DOS FATORES DE RISCO PARA A OCORRÊNCIA DE CÂNCERES ANTES E DEPOIS DO LINFOMA/LEUCEMIA DE BURKITT

(continua)

Cânceres antecedentes e subsequentes	1.ºs cânceres – “Sim” p/ PRI ^a (Cânceres antecedentes)				2.ºs cânceres – “Sim” p/ PRI ^a (Cânceres subsequentes)			
	Casos		Controles		Casos		Controles	
	2º-L/LB – n (%) (n=182)	2º-X _{CA} -não-L/LB – n (%) (n=445.812)	RR – (IC 95%)		1º-L/LB – n (%) (n=61)	1º-X _{CA} -não-L/LB – n (%) (n=165.969)	RR – (IC 95%)	
Língua	1 (0,55)	3.948 (0,89)	0,62 (0,09-4,38)		1 (1,64)	1.456 (0,88)	1,87 (0,27-13,06)	
Tonsila	1 (0,55)	2.382 (0,53)	1,03 (0,15-7,26)		-	-	-	
Glândulas salivares	-	-	-		1 (1,64)	582 (0,35)	4,67 (0,67-32,71)	
Esôfago	-	-	-		1 (1,64)	2.035 (1,23)	1,34 (0,19-9,34)	
Estômago	2 (1,10)	3.856 (0,86)	1,27 (0,32-5,04)		1 (1,64)	3.089 (1,86)	0,88 (0,13-6,15)	
Cólon, excluindo reto	6 (3,30)	32.055 (7,19)	0,46 (0,21-1,01)		-	-	-	
Reto e junção retosigmoide	6 (3,30)	12.467 (2,80)	1,18 (0,54-2,59)		1 (1,64)	5.081 (3,06)	0,54 (0,08-3,74)	
Vesícula biliar	1 (0,55)	430 (0,1)	5,70 (0,80-40,32)		-	-	-	
Pâncreas	1 (0,55)	2.111 (0,47)	1,16 (0,16-8,20)		3 (4,92)	5.165 (3,11)	1,58 (0,52-4,77)	
Laringe	1 (0,55)	5.421 (1,22)	0,45 (0,06-3,19)		-	-	-	
Tecido mole, incluindo coração	3 (1,65)	2.649 (0,59)	2,77 (0,90-8,53)		-	-	-	
Melanoma de pele	-	-	-		2 (3,28)	8.526 (5,14)	0,64 (0,16-2,49)	
Mama	-	-	-		1 (1,64)	13.841 (8,34)	0,20 (0,03-1,37)	
Corpo do útero	5 (2,75)	13.908 (3,12)	0,88 (0,37-2,09)		1 (1,64)	4.655 (2,80)	0,58 (0,08-4,08)	
Ovário	1 (0,55)	4.556 (1,02)	0,54 (0,08-3,80)		-	-	-	

Cânceres antecedentes e subsequentes	1.ºs cânceres – “Não” p/ PRI ^a (Cânceres antecedentes)				2.ºs cânceres – “Não” p/ PRI ^a (Cânceres subsequentes)			
	Casos		Controles		Casos		Controles	
	2º-L/LB – n (%) (n=0)	2º-X _{CA} -não-L/LB – n (%) (n=0)	RR – (IC 95%)	RR – (IC 95%)	1º-L/LB – n (%) (n=34)	1º-X _{CA} -não-L/LB – n (%) (n=47,694)	RR – (IC 95%)	RR – (IC 95%)
Próstata	36 (19,78)	77.738 (17,44)	1,13 (0,85-1,52)	1,13 (0,85-1,52)	5 (8,20)	16.220 (9,77)	0,84 (0,36-1,94)	0,84 (0,36-1,94)
Bexiga urinária	9 (4,95)	29.706 (6,66)	0,74 (0,39-1,40)	0,74 (0,39-1,40)	-	-	-	-
Rim e pelve renal	5 (2,75)	15.989 (3,59)	0,77 (0,32-1,82)	0,77 (0,32-1,82)	6 (9,84)	9.290 (5,60)	1,76 (0,82-3,76)	1,76 (0,82-3,76)
Olho e órbita	1 (0,55)	898 (0,2)	2,73 (0,39-19,28)	2,73 (0,39-19,28)	-	-	-	-
Cérebro	-	-	-	-	1 (1,64)	1.475 (0,89)	1,84 (0,26-12,89)	1,84 (0,26-12,89)
Tireoide	4 (2,20)	10.021 (2,25)	0,98 (0,37-2,58)	0,98 (0,37-2,58)	-	-	-	-
Mieloma	1 (0,55)	4.107 (0,92)	0,60 (0,08-4,21)	0,60 (0,08-4,21)	-	-	-	-
Leucemia mielóide crônica	1 (0,55)	1.449 (0,33)	1,69 (0,24-11,94)	1,69 (0,24-11,94)	1 (1,64)	681 (0,41)	4,00 (0,57-27,95)	4,00 (0,57-27,95)
Diversos	7 (3,85)	10.519 (2,36)	1,63 (0,79-3,37)	1,63 (0,79-3,37)	5 (8,20)	6.209 (3,74)	2,19 (0,95-5,08)	2,19 (0,95-5,08)
Mieloma	-	-	-	-	1 (2,94)	902 (1,89)	1,56 (0,23-10,74)	1,56 (0,23-10,74)
Diversos	-	-	-	-	2 (5,88)	812 (1,70)	3,46 (0,90-13,28)	3,46 (0,90-13,28)

FONTE: A autora (2019).

NOTA: ^aRegras internacionais a partir da Agência Internacional de Pesquisa em Câncer (IARC) (do inglês, *International Agency for Research on Cancer*).

LEGENDA: PRI, câncer primário pelas regras internacionais; RR, risco relativo; X_{CA}-não-L/LB, qualquer outro câncer que não linfoma/leucemia de Burkitt.

(conclusão)