

# BMJ Best Practice

## Linfoma não Hodgkin

A informação clínica correta e disponível exatamente onde é necessária



# Tabela de Conteúdos

<b>Resumo</b>	<b>3</b>
<b>Fundamentos</b>	<b>4</b>
Definição	4
Epidemiologia	4
Etiologia	4
Fisiopatologia	5
Classificação	6
<b>Prevenção</b>	<b>10</b>
Prevenção secundária	10
<b>Diagnóstico</b>	<b>11</b>
Caso clínico	11
Abordagem passo a passo do diagnóstico	11
Fatores de risco	14
Anamnese e exame físico	16
Exames diagnóstico	17
Diagnóstico diferencial	20
Critérios de diagnóstico	22
<b>Tratamento</b>	<b>24</b>
Abordagem passo a passo do tratamento	24
Visão geral do tratamento	30
Opções de tratamento	36
Novidades	77
<b>Acompanhamento</b>	<b>80</b>
Recomendações	80
Complicações	81
Prognóstico	82
<b>Diretrizes</b>	<b>85</b>
Diretrizes de diagnóstico	85
Diretrizes de tratamento	86
<b>Recursos online</b>	<b>88</b>
<b>Referências</b>	<b>89</b>
<b>Aviso legal</b>	<b>102</b>

## Resumo

- ◇ A história clínica depende do tipo de linfoma e do estágio na apresentação.
- ◇ O diagnóstico é confirmado por amostragem tecidual (por exemplo, linfonodo, medula óssea, sangue, pele).
- ◇ O linfoma difuso de grandes células B é o tipo mais comum de linfoma.
- ◇ O tratamento baseia-se no subtipo histológico e na gravidade dos sintomas na apresentação.
- ◇ O esquema de quimioterapia mais comumente usado é o rituximabe, ciclofosfamida, doxorrubicina, vincristina e prednisolona a cada 21 dias (R-CHOP 21).

## Definição

Os linfomas não Hodgkin (LNH) constituem um grupo heterogêneo de malignidades do sistema linfoide.[1] Essa heterogeneidade (>30 entidades) advém das funções do braço linfoide do sistema imunológico, que utiliza vários tipos de linfócitos que defendem o organismo contra ameaças externas (infecciosas) e internas (neoplásicas). As células linfoides malignas conservam muitas qualidades das células normais equivalentes (células B para produzir imunoglobulinas; células T para mover-se para sítios extranodais, como a pele e o sistema nervoso central). Em algumas situações, a fronteira entre leucemias e linfomas é tênue, como na leucemia linfocítica aguda e no linfoma linfoblástico agudo, bem como na leucemia linfocítica crônica e no linfoma linfocítico de pequenas células. Tudo depende da presença relativa de uma fase sólida (linfoma) versus uma fase circulante (leucemia).

## Epidemiologia

No Reino Unido, 13,682 pessoas foram diagnosticadas com linfoma não Hodgkin (LNH) em 2015.[3] Nos EUA, estima-se que aproximadamente 74,680 novos casos de LNH e 19,910 mortes causadas por LNH ocorram em 2018.[4] Nos EUA, estima-se que o LNH seja o sétimo tipo de câncer diagnosticado com mais frequência e a nona principal causa de morte relacionada ao câncer.[4] Ele acomete mais homens que mulheres e é mais comum em pessoas brancas que em pessoas negras ou hispânicas. O LNH é menos comum em populações asiáticas, nas quais prevalece o subtipo de células T. A incidência de linfomas aumenta com a idade. Eles são incomuns antes dos 50 anos de idade. Os parentes de primeiro grau dos pacientes com LNH têm aproximadamente 1.7 vez mais risco de desenvolver LNH.[5]

A incidência do LNH aumentou em cerca de 4% ao ano da década de 1970 até 1998. Desde 1998, essa incidência se estabilizou, possivelmente porque a incidência de linfomas relacionados à síndrome de imunodeficiência adquirida (AIDS) em homens diminuiu. [National Cancer Institute: Surveillance Epidemiology and End Results program]

Nos EUA, as taxas de incidência (a cada 100,000 pessoas) de subtipos de LNH importantes foram relatadas como sendo:[6]

- Linfoma difuso de grandes células B (LDGCB): 7
- Linfoma folicular: 3.4
- Linfoma de células do manto: 0.8
- Linfoma da zona marginal: 1.8
- Linfoma anaplásico sistêmico de grandes células T (quinase do linfoma anaplásico [ALK]+): 0.2
- Linfoma de Burkitt e linfoma Burkitt-like: 0.4
- Linfoma primário do sistema nervoso central (LDGCB): 0.3
- Linfoma de efusão primária/linfoma de cavidades corporais: <0.1
- Linfoma de células T angioimunoblástico: 0.1.

## Etiologia

O linfoma não Hodgkin (LNH) é associado a vírus e bactérias:

- Vírus Epstein-Barr (EBV) com linfoma de Burkitt[11]
- EBV com linfoma primário do sistema nervoso central relacionado a AIDS[12]
- EBV com linfoma de células T/Natural Killer tipo nasal[13]

- Vírus da hepatite C (HCV) com linfoma da zona marginal esplênico[14]
- HCV com linfoma difuso de grandes células B[15]
- Vírus linfotrópico de células T humanas tipo 1 com linfoma de células T[16]
- Herpes-vírus humano tipo 8 com linfoma de efusão primária/cavidades corporais em pacientes com vírus da imunodeficiência humana (HIV)[17]
- Helicobacter pylori com linfoma gástrico do tecido linfoide associado à mucosa (MALT)[18]
- Borrelia burgdorferi com linfoma MALT (tipo cutâneo)[19]
- Coxiella burnetii com linfoma não Hodgkin de células B.[20]

O LNH é uma doença do sistema imunológico e, por isso, foi associado a distúrbios autoimunes, como síndrome de Sjögren, artrite reumatoide, lúpus eritematoso sistêmico e doença celíaca.[21] [22] [23] [24]

O LNH foi associado tanto a estados de imunodeficiência adquirida, como imunodeficiência comum variável e pós-transplante de órgãos, bem como síndromes de imunodeficiência hereditária, como a síndrome de Wiskott-Aldrich, ataxia-telangiectasia, síndrome de Chediak-Higashi e síndrome de Klinefelter.[25] [26] [27] [28] [29] [30]

Vários fatores ambientais, como pesticidas e herbicidas à base de fenóxidos, têm sido mencionados na literatura como associados ao LNH em agricultores.[31] [32]

Os implantes mamários foram associados ao aumento do risco de linfoma anaplásico de grandes células, mas o risco absoluto é baixo (taxa de incidência estimada de 1 em 3817 pacientes a 1 em 30,000).[8] [9] [10] A maioria dos casos de linfoma anaplásico de grandes células associado a implante mamário (BIA-ALCL) ocorreu com implantes texturizados, mas há relatos de BIA-ALCL com implantes de superfície lisa.[7] A classificação das neoplasias linfoides da Organização Mundial da Saúde revisada em 2016 inclui uma classificação provisória para BIA-ALCL.[2]

## Fisiopatologia

### Linfoma de células B

- O fenótipo maligno no LNH se deve a um acúmulo em várias etapas de aberrações genéticas que conferem uma vantagem de crescimento e expansão de uma população monoclonal de linfócitos malignos.
- As células B normais têm origem e amadurecem na medula óssea (compartimento tecidual linfoide central). Elas saem da medula óssea para passar por diferenciação subsequente nos tecidos linfoides secundários, como os linfonodos e o baço, e continuam desempenhando sua função nesses tecidos (compartimento tecidual linfoide periférico).
- Os linfomas de células B podem surgir durante os diferentes estágios de maturação da célula B como resultado de mutações genéticas anormais e representam os equivalentes malignos dessas células B de maturação normal. Por exemplo, as mutações anormais podem ocorrer no estágio das células precursoras embrionárias e originar subtipos correspondentes de leucemia linfoide aguda. Da mesma forma, células B imaturas, células B maduras virgens (nunca expostas ao antígeno) e células B maduras ativadas por antígenos podem se transformar em vários tipos de LNH, como linfoma de Burkitt, linfoma difuso de grandes células B e linfoma de células do manto.
- Em termos de transformação de linfoma folicular para de células grandes, 84% das células de linfoma folicular transformadas são do fenótipo de células B semelhantes às do centro germinativo, ao passo que 16% são do fenótipo de células B não semelhantes às do centro germinativo (ABC). A

presença de translocação do gene BCL2 no diagnóstico do linfoma folicular é menos associada à transformação subsequente do linfoma de grandes células B ABC.[33]

#### Linfoma de células T

- A célula-tronco hematopoiética pluripotente CD34 dá origem a uma célula-tronco comprometida com a linhagem de linfócitos (B e T) da qual as primeiras células T se originam, presumivelmente na medula óssea. Ao contrário das células B, as células T migram precocemente para o timo, onde se desenvolvem em células maduras. No timo, o processo tem início nas células tímicas linfoides que adquirem o receptor de célula T (TCR) alfa, formando o complexo TCR maduro e depois se desenvolvendo em células CD4+/CD8+.[34] A interação entre o TCR e o peptídeo/complexo principal de histocompatibilidade (MHC) gera um comprometimento de se tornarem células CD4+ ou CD8+. Subsequentemente, as células T passam por uma seleção positiva (para reconhecer o MHC do hospedeiro, restrição ao MHC próprio) e por uma seleção negativa (para não se ligarem ao MHC muito fortemente, o que originaria um clone autorreativo, tolerância ao MHC próprio). A partir desse momento, as células T estão prontas para sair do timo. Aquelas que não passam na dupla seleção morrem no timo por apoptose.
- As mutações anormais podem ocorrer em diferentes estágios do desenvolvimento das células T e podem originar diferentes fenótipos malignos.

## Classificação

### Revisão de 2016 da classificação das neoplasias linfoides da Organização Mundial da Saúde[2]

#### Neoplasias de células B maduras

- Leucemia linfocítica crônica/linfoma linfocítico de pequenas células
- Linfocitose de células B monoclonal
- Leucemia prolinfocítica de células B
- Linfoma da zona marginal esplênico
- Leucemia de células pilosas
- Linfoma/leucemia de células B esplênico, não classificável (provisório)
  - Linfoma esplênico difuso da polpa vermelha, de linfócitos B pequenos
  - Variante da leucemia de células pilosas
- Linfoma linfoplasmacítico
  - Macroglobulinemia de Waldenström
- Gamopatia monoclonal de significado indeterminado (MGUS), IgM
- Doenças das cadeias pesadas
  - Doença de cadeia pesada alfa
  - Doença de cadeia pesada gama

- Doença de cadeia pesada mu
- MGUS, IgG/A
- Mieloma de plasmócitos
- Plasmocitoma ósseo solitário
- Plasmacitoma extraósseo
- Doenças de depósito de imunoglobulina monoclonal
- Linfoma de zona marginal extranodal do tecido linfoide associado à mucosa (linfoma do tecido linfoide associado à mucosa [MALT])
- Linfoma de zona marginal nodal
  - Linfoma de zona marginal nodal pediátrico (provisório)
- Linfoma folicular
  - Neoplasia folicular in situ
  - Linfoma folicular do tipo duodenal
- Linfoma folicular do tipo pediátrico
- Linfoma de grandes células B com rearranjo do IRF4 (provisório)
- Linfoma cutâneo primário centrofolicular
- Linfoma de células do manto
  - Neoplasia de células do manto in situ
- Linfoma difuso de grandes células B (LDGCB), sem outra especificação
  - Tipo de células B de centros germinativos
  - Tipo de células B ativadas
- Linfoma de grandes células B rico em células T/histiócitos
- LDGCB primário do sistema nervoso central (SNC)
- LDGCB cutâneo primário, do tipo perna
- Vírus Epstein-Barr (EBV)+ LDGCB, sem outra especificação
- EBV+ úlcera mucocutânea (provisória)
- LDGCB associado à inflamação crônica
- Granulomatose linfomatoide
- Linfoma difuso de grandes células B primário do mediastino (tímico)
- Linfoma intravascular de grandes células B
- Quinase do linfoma anaplásico (ALK)+ linfoma de grandes células B
- Linfoma plasmablástico
- Linfoma de efusão primária
- Herpes-vírus humano tipo 8+ LDGCB, sem outra especificação (provisório)



- Linfoma de Burkitt
- Linfoma Burkitt-like com aberração de 11q (provisório)
- Linfoma de células B de alto grau, com rearranjos de MYC e BCL2 e/ou BCL6 (provisório)
- Linfoma de células B de alto grau, sem outra especificação
- Linfoma de células B, inclassificável, com características intermediárias entre o linfoma difuso de grandes células B (LDGCB) e o linfoma de Hodgkin clássico

#### Neoplasias de células T e células Natural Killer (NK) maduras

- Leucemia prolinfocítica de células T
- Leucemia linfocítica granular de células grandes tipo T
- Distúrbio linfoproliferativo crônico de células NK (provisório)
- Leucemia agressiva de células NK
- EBV sistêmico+ linfoma de células T na infância
- Distúrbio linfoproliferativo tipo hidroa vaciniforme
- Leucemia/linfoma de células T do adulto
- Linfoma extranodal de células NK/T tipo nasal
- Linfoma de células T associado à enteropatia
- Linfoma intestinal de células T epiteliotrópico monomórfico
- Distúrbio linfoproliferativo de células T indolente do trato gastrointestinal (provisório)
- Linfoma de células T hepatoesplênico
- Linfoma de células T subcutâneo do tipo paniculite
- Micose fungoide
- Síndrome de Sézary
- Distúrbios linfoproliferativos cutâneos primários CD30+ de células T
  - Papulose linfomatoide
  - Linfoma anaplásico cutâneo primário de grande célula
- Linfoma cutâneo primário de células T gama-delta
- Linfoma cutâneo primário agressivo de células T CD8+ citotóxicas epidermotrópicas (provisório)
- Linfoma cutâneo primário acral de células T CD8+ (entidade provisória)
- Distúrbio linfoproliferativo cutâneo primário de pequenas e médias células T CD4+ (provisório)
- Linfoma de células T periférico, sem outra especificação
- Linfoma de células T angioimunoblástico
- Linfoma de células T folicular (provisório)
- Linfoma de células T nodal com fenótipo auxiliar folicular do tipo T (provisório)
- Linfoma anaplásico de grandes células (LAGC), quinase do linfoma anaplásico positivo (ALK+)



- LAGC, ALK-
- LAGC associado a implante mamário (provisório)

## Classificação clínica

### Linfomas agressivos de células B

- LDGCB
- De grandes células B do mediastino
- Primário do sistema nervoso central (SNC) (95% são LDGCB)
- Linfoma de efusão primária/linfoma de cavidades corporais
- De Burkitt e Burkitt-like
- De células do manto

### Linfomas de células T agressivos

- Linfoma de células T associado à enteropatia/linfoma intestinal de células T
- Linfoma de células T periférico
- Subcutâneo do tipo paniculite
- Anaplásico sistêmico
- Angioimunoblástico

### Linfomas de células B indolentes

- Linfoma folicular
- Zona marginal; tipo MALT gástrico

### Linfomas de células T indolentes

- Micose fungoide/síndrome de Sézary
- Linfoma anaplásico cutâneo primário de grande célula

## Prevenção secundária

Para os pacientes com LNH tratados com quimioterapia e/ou rituximabe que são positivos para o antígeno de superfície do vírus da hepatite B (HBV) ou com uma história prévia de hepatite B, independentemente da positividade do antígeno de superfície, recomenda-se que recebam terapia antiviral para evitar a reativação do HBV.<sup>[157] [158]</sup>

Deve-se recomendar aos pacientes rastreamento para HIV (uma vez estabelecido o diagnóstico de linfoma primário do sistema nervoso central ou linfoma de Burkitt). A terapia antirretroviral altamente ativa (HAART) deve ser iniciada em pacientes HIV-positivos.

## Caso clínico

### Caso clínico #1

Um agricultor de 55 anos apresenta-se com agravamento de dispneia, sudorese noturna, febre, linfadenopatia axilar bilateral e uma perda de peso corporal total de 7.7 kg (12%) em 3 meses. Ele não tem conseguido trabalhar nos últimos dias por causa da fadiga. O exame físico revelou uma massa axilar esquerda de 3.5 cm, linfonodos aumentados nas regiões cervical, axilar e inguinal, esplenomegalia e ausência de hepatomegalia.

### Caso clínico #2

Uma mulher de 56 anos apresenta-se com um nódulo indolor na região cervical direita que vem aumentando lentamente nos últimos 2 anos. Ela diz não ter febre, sudorese noturna nem perda de peso. O exame físico revela adenopatia cervical e axilar bilateral e um baço palpável.

## Abordagem passo a passo do diagnóstico

Os linfomas não Hodgkin (LNHs) constituem um grupo heterogêneo de malignidades com >30 entidades. Consequentemente, o quadro clínico pode variar muito, desde um quadro agudo em linfomas agressivos até um quadro assintomático em linfomas mais indolentes.

O diagnóstico do linfoma não Hodgkin (LNH) leva em conta diferentes fatores: história, exame físico, investigações laboratoriais, exames de diagnóstico por imagem (tomografia computadorizada [TC]/tomografia por emissão de pósitrons [PET]), biópsia tecidual e marcadores celulares obtidos de testes imuno-histoquímicos, citometria de fluxo e testes citogenéticos.

A avaliação patológica é o exame mais específico e sensível para o diagnóstico, mas pode ser difícil em casos complexos.

O LNH pode mimetizar muitos quadros clínicos, sendo difícil distingui-lo de inflamação, hiperplasia benigna, carcinomas, tumores de células germinativas ou melanoma.

Às vezes é necessária uma opinião adicional de um hematopatologista, especialmente quando a história clínica não confere com o diagnóstico patológico, ou em casos de diagnósticos histológicos difíceis, como:

- casos que apresentam características tanto do linfoma difuso de grandes células B (LDGCB) quanto da doença de Hodgkin
- casos que apresentam características tanto do LDGCB quanto do linfoma de Burkitt
- diferenciação de leucemia linfocítica crônica (LLC) versus linfoma de células do manto
- diferenciação de linfoma folicular de alto grau versus LDGCB
- casos que envolvem linfomas de células T.

### Avaliação clínica

A história clínica depende do tipo de linfoma e do estágio na apresentação.

O linfoma agressivo pode apresentar sintomas sistêmicos de febre, sudorese noturna abundante (que obriga os pacientes a trocar de roupa), perda de peso (estado hipermetabólico), mal-estar, dispneia (envolvimento pleural ou pulmonar), tosse (massa mediastinal e/ou linfadenopatia), desconforto abdominal (hepatomegalia, esplenomegalia, linfadenopatia, envolvimento intestinal, obstrução intestinal), cefaleia, alteração do estado mental (envolvimento meníngeo), tontura, ataxia (em razão do envolvimento do sistema nervoso central [SNC]), fadiga (anemia), dor torácica (anemia), dores ósseas, dorsalgia (envolvimento ósseo).

Os sinais podem incluir linfadenopatia, palidez (anemia), púrpura (trombocitopenia), icterícia (insuficiência hepática), hepatomegalia, esplenomegalia, nódulos na pele e exame neurológico anormal.

Em contraste, pacientes com LNH de baixo grau de malignidade geralmente são assintomáticos ou minimamente sintomáticos.

## Avaliação laboratorial

Exames de sangue de rotina, incluindo hemograma completo com diferencial, esfregaço de sangue, perfil metabólico básico e testes da função hepática. A lactato desidrogenase fornece uma indicação indireta da taxa proliferativa do linfoma. Eles são indicados para todos os pacientes com as seguintes finalidades:

- avaliar a função de múltiplos órgãos, como hepática, renal, hematológica, endócrina
- fornecer uma linha basal importante no acompanhamento futuro da evolução e do tratamento da doença.

Citometria de fluxo e imuno-histoquímica são exames para determinar marcadores tumorais de superfície que ajudam significativamente a determinar o tipo de linfoma. A citometria de fluxo é especialmente útil quando as células malignas são suspensas, como nos derrames pleurais.

A reação em cadeia da polimerase para marcadores tumorais (por exemplo, Bcl1 e Bcl2) e receptor de células T e/ou estudos de rearranjo gênico das imunoglobulinas são exames subsequentes altamente sensíveis; eles são especialmente úteis quando a quantidade de material disponível é muito pequena.

Além disso, a reação em cadeia da polimerase e/ou rearranjo gênico pode ser útil para distinguir o linfoma maligno (clonal) de quadros clínicos benignos (policlonais), como hiperplasia e inflamação.

## Biópsia

É importante obter a biópsia do linfonodo adequado. Ela pode ser excisional ou mediante punção por agulha grossa (core biopsy), mas deve ser feita no linfonodo mais extenso e que esteja mais acessível. Na maioria das vezes, a biópsia por aspiração com agulha fina não é a técnica ideal para o diagnóstico, pois ela não fornece informações sobre a arquitetura do linfonodo.

A biópsia de pele pode ser útil para o diagnóstico de alguns linfomas, por exemplo, para o linfoma cutâneo de células T, ou quando há infiltração cutânea por outros linfomas.

Dependendo do caso, a biópsia de medula óssea com análise patológica/morfológica pode ser útil para estabelecer o diagnóstico, por exemplo, quando a biópsia de linfonodo não é diagnóstica e a medula óssea está envolvida com linfoma. Além disso, esse exame é uma parte importante da investigação do linfoma, pois o envolvimento ósseo por linfoma significa que a doença está no estágio IV. Também pode ser importante saber o grau de envolvimento da medula óssea pelo linfoma antes que alguns tipos de tratamento sejam iniciados, como radioimunoterapia ou transplante de medula óssea.

## Estudos genéticos

Estudos citogenéticos com ou sem análise de hibridização por fluorescência in situ (FISH) podem ser úteis para diagnóstico e prognóstico, pois muitos linfomas apresentam anormalidades cromossômicas (por exemplo, translocações).

A perfilação da expressão gênica pode permitir a descoberta da complexa interação poligênica na patogênese do LNH. Entretanto, neste momento, continua a ser apenas uma ferramenta de investigação.

## Exames por imagem

Com base nas recomendações de consenso desenvolvidas pelos grupos de trabalho clínico e de exames por imagem da conferência internacional de linfomas malignos (classificação de Lugano), a tomografia por emissão de pósitrons com fluordesoxiglucose (FDG-PET)/tomografia computadorizada (TC) é atualmente recomendada como padrão ouro para estadiamento e avaliação de final do tratamento em pacientes com linfomas agressivos e ávidos por FDG, como LDGCB e linfomas foliculares.[35] [36] [37] [38] Para linfomas indolentes como a LLC e linfomas da zona marginal, uma TC do corpo inteiro continua sendo parte da investigação padrão. A função da FDG-PET interina continua sob investigação.[35] [36] [37] [38]

## Outras investigações

Outros estudos que podem ser úteis em alguns linfomas:

- Anticorpo antiantígeno do núcleodo vírus da hepatite B e antígeno de superfície da hepatite B, reação em cadeia da polimerase para ácido desoxirribonucleico (DNA) viral (quando o antígeno de superfície é positivo). A diretriz da American Gastroenterological Association Institute recomenda o uso de anti-HBc, especialmente em pacientes com alto risco de reativação.[39]
- O estado da hepatite B precisa ser determinado antes da quimioterapia, devido ao perigo de reativação do vírus durante a quimioterapia. Os riscos de reativação são especialmente altos para pacientes que recebem quimioterapia à base de rituximabe.
- Anticorpo contra o vírus da hepatite C (anti-HCV) por ensaio de imunoadsorção enzimática (ELISA) ou ensaio de imunotransferência recombinante. Reação em cadeia da polimerase via transcriptase reversa para ácido ribonucleico (RNA) viral (se anticorpo positivo).
- Anticorpo antivírus da imunodeficiência humana (anti-HIV) por ELISA; se positivo, confirmar com Western Blot.
- Eletroforese de proteínas séricas com imunofixação. Isto é especialmente útil para casos suspeitos de macroglobulinemia de Waldenström em que uma imunoglobina monoclonal pode ser detectada e ajuda no diagnóstico.
- Uma punção lombar com análise do líquido cefalorraquidiano é indicada para linfoma de Burkitt, linfoma primário do SNC, linfoma de células B relacionado à síndrome de imunodeficiência adquirida (AIDS) e qualquer linfoma com sinais e/ou sintomas neurológicos. Outras indicações para a punção lombar incluem linfomas com alto risco de comprometimento secundário do SNC, como linfomas agressivos dos seios paranasais, testículos, focos parameningeos, áreas paravertebrais ou medula óssea. A punção lombar é realizada para avaliar o comprometimento do SNC e para fornecer profilaxia intratecal do SNC.

### [VIDEO: Punção lombar diagnóstica em adultos: demonstração animada]

- Colonoscopia (para determinados linfomas: por exemplo, marginal, do manto).

**[VIDEO: Venopunção e flebotomia – Vídeo de demonstração ]**

## Fatores de risco

### Fortes

#### idade >50 anos

- Muito mais comum em pacientes com >50 anos de idade.

#### sexo masculino

- É mais comum em homens.

#### hospedeiro imunocomprometido

- Associado a estados de imunodeficiência, como após o transplante de órgãos.[\[25\]](#) [\[26\]](#) [\[27\]](#) [\[28\]](#)

#### Vírus Epstein-Barr (EBV)

- O EBV está associado ao linfoma de Burkitt, ao linfoma primário do sistema nervoso central relacionado à síndrome de imunodeficiência adquirida (AIDS) e ao linfoma de células T/Natural Killer tipo nasal.[\[11\]](#) [\[12\]](#) [\[13\]](#)

#### vírus linfotrófico de células T humanas tipo 1 (HTLV-1)

- O HTLV-1 foi associado à formação de linfoma de células T.[\[16\]](#)

#### herpes-vírus humano tipo 8

- Um dos agentes causadores do linfoma de efusão primária/linfoma de cavidades corporais em pacientes com o vírus da imunodeficiência humana (HIV).[\[17\]](#)

#### Helicobacter pylori

- Existe uma forte associação entre Helicobacter pylori e o linfoma de tecido linfoide associado à mucosa gástrica.[\[18\]](#)

#### doença celíaca

- O linfoma de células T associado à enteropatia/linfoma intestinal de células T é um linfoma agressivo associado à doença celíaca.[\[24\]](#)

#### vírus da imunodeficiência humana (HIV)

- O linfoma primário do sistema nervoso central é comum em pacientes com HIV/AIDS.[\[12\]](#)

#### vírus da hepatite C (HCV)

- O HCV é associado ao linfoma da zona marginal esplênico e ao linfoma difuso de grandes células B.[\[14\]](#) [\[15\]](#)

#### Síndrome de Sjögren

- O linfoma não Hodgkin (LNH) é uma doença do sistema imunológico, sendo, por isso, associado a distúrbios autoimunes, como a síndrome de Sjögren.[\[21\]](#)

**Síndrome de Wiskott-Aldrich**

- Existe uma associação com as síndromes de imunodeficiência hereditária.[27]

**ataxia-telangiectasia**

- Existe uma associação com as síndromes de imunodeficiência hereditária.[28]

**Fracos****transplante de órgãos**

- Existe uma associação após transplante de órgãos.[25]

**Borrelia burgdorferi**

- Há relatos que associam *Borrelia burgdorferi* ao linfoma do tecido linfóide associado à mucosa (do tipo cutâneo).[19]

**artrite reumatoide**

- O linfoma não Hodgkin (LNH) é uma doença do sistema imunológico, sendo, por isso, associado a distúrbios autoimunes, como a artrite reumatoide.[22]

**lúpus eritematoso sistêmico (LES)**

- O LNH é uma doença do sistema imunológico, sendo, por isso, associado a distúrbios autoimunes, como o LES.[23]

**imunodeficiência comum variável**

- Existe uma associação com os estados de imunodeficiência adquirida.[26]

**Síndrome de Chediak-Higashi**

- Existe uma associação com as síndromes de imunodeficiência hereditária.[31]

**síndrome de Klinefelter**

- O LNH está associado a essa síndrome.[30]

**pesticidas**

- Fatores ambientais, como pesticidas, foram associados ao LNH em agricultores.[31]

**herbicidas à base de fenóxidos**

- Fatores ambientais, como herbicidas à base de fenóxidos, foram associados ao LNH em agricultores.[31]

**implantes mamários**

- Os implantes mamários foram associados ao aumento do risco de linfoma anaplásico de grandes células, mas o risco absoluto é baixo (taxa de incidência estimada de 1 em 3817 pacientes a 1 em 30,000).[8] [9] [10] A maioria dos casos de linfoma anaplásico de grandes células associado a implante mamário (BIA-ALCL) ocorreu com implantes texturizados, mas há relatos de BIA-ALCL com implantes de superfície lisa.[7] A classificação das neoplasias linfóides da Organização Mundial da Saúde revisada em 2016 inclui uma classificação provisória para BIA-ALCL.[2]



## Anamnese e exame físico

### Principais fatores de diagnóstico

#### sudorese noturna (incomum)

- Geralmente abundante (obriga os pacientes a trocar de roupa).
- Em geral, os sintomas clínicos são vagos, mas a presença de sintomas B é importante.

#### perda de peso (incomum)

- A perda de peso deve ser >10% (resultante de um estado hipermetabólico).
- Em geral, os sintomas clínicos são vagos, mas a presença de sintomas B é importante.

#### fadiga/mal-estar (incomum)

- Pode resultar de anemia.

#### febre (incomum)

- Temperatura  $\geq 38^{\circ}\text{C}$  ( $\geq 100^{\circ}\text{F}$ ).
- Em geral, os sintomas clínicos são vagos, mas a presença de sintomas B é importante.

### Outros fatores de diagnóstico

#### linfadenopatia (comum)

- Pode apresentar linfadenopatia periférica.

#### esplenomegalia (comum)

- Pode ser maciça no linfoma da zona marginal. Pode causar infarto esplênico.

#### hepatomegalia (incomum)

- Em razão da esteatose hepática causada pelas células do linfoma.

#### dispneia (incomum)

- Pode ser causada por envolvimento pleural.

#### tosse (incomum)

- Pode ser causada por massa mediastinal e/ou linfadenopatia ou pneumonia.

#### desconforto abdominal (incomum)

- Causado por hepatomegalia, esplenomegalia, linfadenopatia, envolvimento intestinal, obstrução intestinal.

#### cefaleia (incomum)

- Pode ser causada por envolvimento meníngeo.

#### alteração do estado mental (incomum)

- Pode ser causada por envolvimento meníngeo.

#### tontura, ataxia (incomum)

- Possível comprometimento do sistema nervoso central.

**dor torácica (incomum)**

- Pode ser causada por isquemia cardíaca secundária à anemia grave.

**dores ósseas, dorsalgia (envolvimento ósseo) (incomum)**

- Disseminação óssea ou epidural do linfoma.

**icterícia (incomum)**

- Causada por esteatose hepática.

**palidez (incomum)**

- Causada por anemia.

**púrpura (incomum)**

- Causada por trombocitopenia, anormalidades na coagulação secundárias ao envolvimento hepático ou coagulação intravascular disseminada.

**lesões cutâneas (incomum)**

- O linfoma não Hodgkin (LNH) cutâneo apresenta-se primariamente com lesões cutâneas; outros tipos de LNH podem envolver a pele. As lesões podem se apresentar como manchas ou placas elevadas. Algumas podem sofrer ulceração. Prurido é comum.

**anormalidades neurológicas no exame (incomum)**

- Pode ser resultado do envolvimento do sistema nervoso pela invasão direta ou metástases ou, raramente, de fenômenos paraneoplásicos. Os achados do exame dependem do local e do tipo de comprometimento.

## Exames diagnóstico

### Primeiros exames a serem solicitados

Exame	Resultado
<b>Hemograma completo com diferencial</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Pode apresentar trombocitopenia por comprometimento hepático ou da medula óssea, ou pancitopenia por comprometimento da medula óssea. Também é possível observar linfocitose com vários subtipos de LNH como leucemia linfocítica crônica.</li> </ul>	<b>trombocitopenia, pancitopenia, linfocitose</b>
<b>esfregaço sanguíneo</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Eritrócitos nucleados e desvio à esquerda (precursores iniciais de leucócitos) por comprometimento da medula óssea, linfócitos anormais e raramente blastos circulantes (por exemplo, pela rara fase blástica do linfoma de células do manto).</li> </ul>	<b>eritrócitos nucleados, desvio à esquerda</b>
<b>biópsia de linfonodos</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Preferencialmente biópsia excisional ou punção por agulha grossa (core biopsy) para fornecer informações sobre a arquitetura dos linfonodos.</li> </ul>	<b>positiva</b>

Exame	Resultado
<b>biópsia de pele</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>Pode ser útil para o diagnóstico de alguns linfomas, por exemplo, para o linfoma cutâneo de células T, ou quando há infiltração cutânea por outros linfomas.</li> </ul>	<b>positiva</b>
<b>biópsia da medula óssea</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>Útil para estabelecer o diagnóstico, pois a medula óssea pode ser o único local da doença. Parte importante também da avaliação de estadiamento. O espécime deve ser enviado para citometria de fluxo, imuno-histoquímica e citogenética.</li> </ul>	<b>positiva</b>
<b>perfil metabólico básico</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>Para avaliar a função renal, dos eletrólitos e da glicose.</li> </ul>	<b>podem estar normais ou alterados</b>
<b>testes da função hepática</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>Envolvimento hepático por linfoma.</li> </ul>	<b>elevado</b>
<b>lactato desidrogenase (LDH)</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>Uma indicação indireta da taxa proliferativa do linfoma; um importante fator de diagnóstico e prognóstico.</li> </ul>	<b>elevado</b>

## Exames a serem considerados

Exame	Resultado
<b>citometria de fluxo</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>Realizada em suspensões de células de sangue, medula óssea e linfonodos, bem como em fluidos corporais.</li> <li>Determina o tipo de linfoma.</li> </ul>	<b>determina os marcadores tumorais de superfície</b>
<b>imuno-histoquímica</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>Realizada em seções teciduais; ajuda a determinar significativamente o tipo de linfoma e pode ser complementar à citometria de fluxo.</li> </ul>	<b>determina os marcadores tumorais de superfície</b>
<b>reação em cadeia da polimerase para marcadores tumorais#</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>Exame altamente sensível especialmente útil quando há muito pouco material disponível. Também é útil para distinguir o linfoma maligno (clonal) de quadros clínicos benignos (policlonais), como hiperplasia e inflamação.</li> </ul>	<b>Bcl1 e Bcl2; receptor de célula T</b>
<b>estudos de rearranjo gênico das imunoglobulinas</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>Úteis para distinguir o linfoma maligno (clonal) de quadros clínicos benignos (policlonais), como hiperplasia e inflamação.</li> </ul>	<b>detecção de rearranjo gênico</b>

Exame	Resultado
<b>estudos citogenéticos com ou sem hibridização fluorescente in situ (FISH)</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>Muitos linfomas apresentam anormalidades cromossômicas, por exemplo, translocações, que podem ser úteis para diagnóstico e prognóstico.</li> <li>A técnica de FISH é útil na confirmação de diagnósticos de linfoma folicular (translocação 14;18), linfoma de células do manto (translocação 11;14) e linfoma de Burkitt (translocação 8;14).</li> <li>Essa técnica também é útil na identificação de translocações de C-MYC, preditivas de um comportamento mais agressivo do linfoma difuso de grandes células B e do linfoma folicular transformado.</li> </ul>	<b>translocações cromossômicas</b>
<b>sorologia para hepatite B e C</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>O status quanto a hepatite B e C precisa ser determinado antes da quimioterapia, devido ao risco de reativação do vírus durante a quimioterapia.</li> <li>São estudados o anticorpo antiantígeno do núcleo [core] do vírus da hepatite B, antígeno de superfície da hepatite B, anticorpo contra o vírus da hepatite C e reação em cadeia da polimerase para DNA viral (se o antígeno de superfície da hepatite B, anticorpo de núcleo [core] ou se o anticorpo contra o vírus da hepatite C for positivo).</li> </ul>	<b>negativa; se positiva, há risco de reativação</b>
<b>anticorpo antívirus da imunodeficiência humana (anti-HIV)</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>Realizado por ensaio de imunoabsorção enzimática; se positivo, confirmar com Western Blot.</li> <li>Necessário para determinados linfomas, por exemplo, linfoma primário do sistema nervoso central, linfoma de Burkitt e linfoma Burkitt-like.</li> </ul>	<b>positivo; negativo</b>
<b>punção lombar</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>Em caso de linfoma de Burkitt, linfoma primário do sistema nervoso central (SNC), linfoma de células B relacionado à síndrome de imunodeficiência adquirida (AIDS) e qualquer linfoma com sinais e/ou sintomas neurológicos, ou no caso de linfomas com alto risco de recidiva do SNC, como linfomas agressivos dos seios paranasais, testículos, áreas do SNC, áreas paravertebrais, órbita, trato gastrointestinal ou medula óssea.</li> </ul> <p><b>[VIDEO: Punção lombar diagnóstica em adultos: demonstração animada]</b></p>	<b>presença de células anormais, glicose baixa, proteína elevada e hipertensão liquórica</b>
<b>colonoscopia</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>Realizada com determinados linfomas (por exemplo, linfoma marginal e linfoma de células do manto).</li> </ul>	<b>micropólipos</b>
<b>Tomografia computadorizada (TC)</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>A TC do corpo faz parte da investigação padrão de estadiamento do linfoma para linfomas indolentes.</li> </ul>	<b>ferramenta de estadiamento</b>
<b>angiografia sincronizada multinuclear</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>Importante para estabelecer a função cardíaca basal, por exemplo, a fração de ejeção, antes que a quimioterapia baseada em antraciclina seja iniciada, para diminuir a chance de cardiotoxicidade induzida pela antraciclina.</li> </ul>	<b>função basal</b>

Exame	Resultado
<b>ecocardiografia</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>Importante para estabelecer a função cardíaca basal, por exemplo, a fração de ejeção, antes que a quimioterapia baseada em antraciclina seja iniciada, para diminuir a chance de cardiotoxicidade induzida pela antraciclina.</li> </ul>	<b>função basal</b>
<b>tomografia por emissão de pósitrons (PET)</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>A PET faz parte da investigação padrão para estadiamento do linfoma para linfomas agressivos ávidos por fluordesoxiglucose (FDG), como linfoma difuso de grandes células B. Vários estudos também estão em andamento para melhor definir o papel da PET interina no linfoma.<sup>[38]</sup> Vale notar que linfomas de baixo grau podem não ser ávidos por FDG e podem não ser detectados pela PET.<sup>[35]</sup></li> </ul>	<b>aumento da captação em locais comprometidos</b>

## Novos exames

Exame	Resultado
<b>perfilação da expressão gênica</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>Potencialmente útil na identificação de subconjuntos de alto risco de linfoma difuso de grandes células B. Entretanto, até o momento, esse exame é usado para fins de investigação.</li> </ul>	<b>padrões de expressão gênica que podem ser associados ao desfecho prognóstico</b>

## Diagnóstico diferencial

Doença	Sinais/sintomas de diferenciação	Exames de diferenciação
<b>Linfoma de Hodgkin</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Distribuição etária bimodal no diagnóstico (apresenta picos por volta dos 25 anos e dos 65 anos), prurido e dores desencadeadas por bebidas alcoólicas. Muito difícil de diferenciar por meios clínicos.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Biópsia de linfonodo (as células de Reed-Sternberg são características).<sup>[46]</sup></li> </ul>
<b>Leucemia linfocítica aguda</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Púrpura, sangramento e infecção de início agudo são os principais sintomas manifestos.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Esfregaço de sangue (blastos), biópsia da medula óssea (blastos), citometria de fluxo e imunohistoquímica (marcadores de células tumorais), citogenética, reação em cadeia da polimerase.</li> </ul>

Doença	Sinais/sintomas de diferenciação	Exames de diferenciação
<b>Mononucleose infecciosa</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Quadro clínico autolimitado que ocorre em adultos jovens (alunos de ensino médio e universitário). Em geral, há um início abrupto dos sintomas, incluindo faringite, erupções cutâneas e mialgias.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Teste positivo para anticorpos heterófilos (monospot), títulos elevados de vírus Epstein-Barr, população policlonal de linfócitos B em citometria de fluxo.</li> </ul>
<b>Hepatite C (HCV)</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• História de uso de drogas intravenosas, vírus da imunodeficiência humana (HIV), transfusões múltiplas, dor abdominal, náuseas, sintomas de doença hepática e mal-estar; pode ser assintomática.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Anticorpo HCV por ensaio de imunoabsorção enzimática ou ensaio de imunotransferência recombinante, reação em cadeia da polimerase via transcriptase reversa para ácido ribonucleico (RNA) do HCV.</li> </ul>
<b>Infecção por citomegalovírus (CMV)</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Hospedeiro imunocomprometido (por exemplo, pós-transplante); tosse, dores ósseas, sintomas visuais e diarreia são características comuns.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Títulos de CMV (elevados), reação em cadeia da polimerase de CMV, biópsia retal para CMV.</li> </ul>
<b>Tuberculose</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Nem sempre é fácil de diferenciar clinicamente, mas o paciente pode ter fatores de risco para tuberculose (por exemplo, HIV-positivo, história de uso de drogas, nutrição inadequada, população de ambiente urbano), tosse, mal-estar e perda de peso.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Radiografia torácica, tomografia computadorizada (TC) do tórax, derivado proteico purificado da tuberculina, teste de bacilos álcool-ácido resistentes, cultura para tuberculose, análise do líquido pleural/peritoneal (em alguns casos), biópsia pleural (em alguns casos), biópsia da medula óssea (em alguns casos).</li> </ul>
<b>Infecção pelo vírus da imunodeficiência humana (HIV)</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Fatores de risco para infecção sexualmente transmissível (por exemplo, vários parceiros sexuais, relação sexual sem proteção), história de uso de drogas intravenosas, transfusões múltiplas antes de 1985, doenças prévias semelhantes à gripe e erupções cutâneas.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Ensaio de imunoabsorção enzimática (rastreamento), Western blot (confirmação), reação em cadeia da polimerase via transcriptase reversa para RNA do HIV (carga viral) são testes de diagnóstico.</li> </ul>

Doença	Sinais/sintomas de diferenciação	Exames de diferenciação
<b>Infecção por sífilis</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Considerar fatores de risco para infecção sexualmente transmissível (IST); cancro genital prévio e erupções cutâneas.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Testes inespecíficos para Treponema: reagina plasmática rápida, Venereal Disease Research Laboratory (VDRL); os testes específicos para Treponema (teste de absorção do anticorpo treponêmico fluorescente; micro-hemaglutinação para Treponema pallidum) são diagnósticos.</li> </ul>
<b>Sarcoidose</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Pessoas jovens ou de meia-idade, tosse, dispneia, lesões cutâneas, paralisia de Bell e mal-estar; pode ser assintomática.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Radiografia torácica, TC do tórax (adenopatia hilar), broncoscopia com biópsia de linfonodos (granulomas não caseosos).</li> </ul>
<b>Artrite reumatoide</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Mais comum em mulheres; sintomas articulares (dor, edema, calor, rigidez).</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Título elevado para fator reumatoide (anticorpo da imunoglobulina M [IgM]); velocidade de hemossedimentação elevada; análise do líquido sinovial.</li> </ul>
<b>Lúpus eritematoso sistêmico</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Muito mais comum em mulheres; erupções cutâneas características (pode ser do tipo borboleta), fotossensibilidade, lesões cutâneas, úlceras orais, mialgia, artrite e sintomas neurológicos.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Fator antinuclear, antiácido desoxirribonucleico de fita dupla (anti-dsDNA), anticorpos anti-Smith, hemograma completo anormal, proteinúria; critérios de diagnóstico da American Rheumatology Association.<sup>[47]</sup></li> </ul>

## Critérios de diagnóstico

### Sistema de estadiamento Ann Arbor modificado para linfoma não Hodgkin (LNH)<sup>[48]</sup>

I: grupo único de linfonodos

II: múltiplos grupos de linfonodos no mesmo lado do diafragma

III: múltiplos grupos de linfonodos em ambos os lados do diafragma

IV: múltiplos locais extranodais ou linfonodos e doença extranodal (um X denota doença extranodal volumosa >10 cm)

E: extensão extranodal ou local isolado único de doença extranodal



Sintomas B: perda de peso >10%, febre e sudorese noturna abundante.

## Abordagem passo a passo do tratamento

Os linfomas não Hodgkin (LNHs) são um grupo heterogêneo de malignidades do sistema linfoide que inclui >30 entidades. Consequentemente, a abordagem de tratamento é variável, incluindo desde quimioterapia agressiva com agentes múltiplos e/ou transplante de medula óssea para linfomas clinicamente agressivos até quimioterapia com agente único e/ou radioterapia e vigilância ativa em linfomas indolentes.

A classificação de linfoma não Hodgkin (LNH) da Organização Mundial da Saúde é uma melhoria importante na classificação dos linfomas, pois inclui avanços em biologia molecular para diferenciar com mais precisão os tipos de linfoma.[2]

A abordagem de tratamento recomendada baseia-se em uma classificação clinicamente adaptada dos linfomas mais comuns, a qual inclui o linfoma de células do manto em uma categoria agressiva, levando em conta seu comportamento clínico e prognóstico desfavorável.

### Linfoma de células B agressivo: linfoma difuso de grandes células B (LDGCB)

O tratamento depende do estágio:

- Doença não volumosa em estádios I-II (<10 cm): o tratamento é realizado com rituximabe, ciclofosfamida, doxorubicina, vincristina e prednisolona administrados por 21 dias (R-CHOP 21) por 6 a 8 ciclos ou R-CHOP 21 por 3 ciclos com radioterapia (RT) da região envolvida (30-40 Gy). Essas duas abordagens mostram eficácia equivalente.[49] Em mulheres jovens nas quais a radiação implica em risco potencial de câncer de mama, o regime R-CHOP 21 por 6 ciclos pode ser uma opção melhor. Isso também se aplica a pacientes com higiene oral inadequada/cáries dentárias que podem perder dentes em razão da irradiação nas glândulas salivares.[50]
- Doença volumosa em estádios I-II (massa >10 cm): o tratamento consiste em 6 ciclos de R-CHOP 21 associado à RT nas regiões comprometidas.[50]
- Estádios III-IV: o tratamento consiste em 6 a 8 ciclos de R-CHOP 21.[51]

Sem profilaxia do sistema nervoso central (SNC), até 27% dos pacientes de alto risco podem apresentar recidiva no SNC.[52] Os fatores de risco para recidiva no SNC incluem um ou mais dos seguintes:

- Ser HIV-positivo
- Doença em estágio III ou IV
- Comprometimento testicular, do seio paranasal, epidural, adrenal, renal ou da medula óssea[53]
- mais de um local extranodal e LDH alto.

Para esses pacientes, a profilaxia do SNC deve ser realizada com metotrexato intratecal ou citarabina intratecal concomitantemente à quimioterapia sistêmica. A profilaxia com metotrexato intravenoso também pode ser considerada.

Rituximabe, ifosfamida, carboplatina e etoposídeo (R-ICE) ou rituximabe, dexametasona, citarabina e cisplatina (R-DHAP) ou rituximabe, gencitabina, dexametasona e cisplatina (R-GDP) são regimes que podem ser usados para doença refratária ou para pacientes que sofreram recidiva após R-CHOP.[54] [55] [56] Esse procedimento pode ser seguido por transplante autólogo de células-tronco (caso o paciente possa tolerá-lo com base na idade, na capacidade física e nas comorbidades).

Recomenda-se que todos os pacientes em regimes de resgate, como R-ICE, R-DHAP ou R-GDP, devam receber um fator estimulador de colônias de granulócitos (G-CSF) concomitantemente à quimioterapia. Pacientes idosos que recebem quimioterapia com R-CHOP também devem ser considerados para G-CSF profilático.[57] [58]

## Linfoma de células B agressivo: LDGCB primário do mediastino

Em geral, R-CHOP é usado com ou sem radioterapia de campos comprometidos.[59] Outros regimes similares ao CHOP, com ou sem radioterapia, têm sido usados no tratamento. Eles incluem rituximabe, etoposídeo, doxorrubicina, ciclofosfamida, vincristina, prednisolona e bleomicina (R-VACOP-B) ou etoposídeo, prednisolona, vincristina, ciclofosfamida, doxorrubicina e rituximabe (R-EPOCH) ajustado à dose.[37]

## Linfoma de células B agressivo: linfoma primário do SNC (LPSNC)

O LPSNC é uma forma agressiva de LNH que surge e fica confinado no cérebro, nas leptomeninges, na medula espinhal, na retina, no humor vítreo e, ocasionalmente, no nervo óptico. Embora seja incomum que o LPSNC se dissemine sistemicamente e a maioria dos tumores esteja no estágio clínico IE (1 local extranodal), a taxa de resposta à quimioterapia é muito inferior àquela de outros linfomas de células B em estágio IE de alto grau.

Embora o LPSNC seja sensível à radioterapia, geralmente as respostas são de curta duração e, portanto, a radioterapia de cérebro total (RCT) isoladamente não pode ser recomendada como tratamento de primeira linha para esta doença. Todos os pacientes em boas condições clínicas devem ter a opção de quimioterapia como tratamento de primeira linha.

Alta dose de metotrexato é a base do agente quimioterápico de escolha. Alguns autores acreditam que os pacientes que obtêm uma resposta completa após uma alta dose de metotrexato podem não precisar de radiação. Foi demonstrado que adicionar rituximabe, alta dose de citarabina e tiotepa a esse tratamento melhora a sobrevida em pacientes mais jovens e em boas condições clínicas que são capazes de tolerá-lo.[60]

A adição de quimioterapia intratecal não melhora a sobrevida.[61] Regimes de quimioterapia combinada com RCT também foram usados para o tratamento do LPSNC. O uso de um desses regimes com rituximabe, metotrexato, procarbazona e vincristina (R-MVP) seguido por radioterapia de dose reduzida a 23.4 Gy (versus o padrão a 45 Gy) e terapia de consolidação com citarabina permitiu taxas de resposta maiores, controle prolongado da doença e menor neurotoxicidade.[62]

A terapia de resgate com ácido fólico é necessária para pacientes que recebem alta dose de metotrexato para ajudar a prevenir toxicidades.

## Linfoma de células B agressivo: linfoma de efusão primária (LEP)/linfoma de cavidades corporais

O tratamento inclui o regime CHOP. Rituximabe não é efetivo, pois as células no LEP são CD20 negativo.

A terapia antirretroviral altamente ativa (HAART) é importante juntamente com a quimioterapia em pacientes HIV-positivos. Ausência de HAART está correlacionada à piora da sobrevida.[63]

## Linfoma de células B agressivo: linfoma de Burkitt e linfoma Burkitt-like

Novos regimes quimioterápicos intensivos com agentes múltiplos, como ciclofosfamida, vincristina, doxorrubicina [adriamicina] e dexametasona (Hyper-CVAD) e ciclofosfamida, doxorrubicina, vincristina, metotrexato e folinato de cálcio (CODOX-M)/ifosfamida, etoposídeo e citarabina (IVAC), têm melhorado o prognóstico. A adição de rituximabe a regimes de quimioterapia intensiva também pode melhorar a sobrevida livre de eventos.[64]

Esses pacientes também requerem profilaxia do SNC com metotrexato ou citarabina intratecal administrada concomitantemente à quimioterapia sistêmica.

## Linfoma de células B agressivo: linfoma de células do manto (LCM)

Não há tratamento padrão de primeira linha disponível.

Se possível, o paciente deve ser inscrito em um ensaio clínico. Se não houver ensaio clínico disponível, o tratamento deve ser individualizado com base na capacidade funcional do paciente, em suas comorbidades, idade e desejo de submeter-se a determinado tratamento.

O LCM responde à quimioterapia (R-CHOP, CHOP, Hyper-CVAD e bortezomibe), mas quase sempre com recidivas.[65] [66] [67] [68]

As opções de tratamento variam desde uma abordagem altamente agressiva com um regime de quimioterapia à base de citarabina seguido de terapia de consolidação com um transplante autólogo até abordagens mais paliativas, dependendo da resposta do paciente à terapia, de sua idade e da presença de comorbidades.[69]

A terapia de primeira linha que inclui rituximabe demonstrou resultar na melhora da sobrevida em pacientes com LCM.[70] O tratamento com um regime inicial R-CHOP/quimioterapia à base de citarabina, seguido por transplante autólogo, demonstrou ser superior ao R-CHOP isolado para pacientes jovens com LCM.[71]

Em pacientes idosos não elegíveis para transplante, foi demonstrado que opções de tratamento, como rituximabe associado a bendamustina e bortezomibe, rituximabe, ciclofosfamida, doxorrubicina e prednisolona (VR-CAP), estão associadas à melhora da sobrevida livre de progressão em comparação à quimioterapia com R-CHOP.[72] [73] A manutenção com rituximabe após indução com R-CHOP em pacientes idosos demonstrou melhora da sobrevida global em comparação com a manutenção com interferona (taxa de sobrevida em 4 anos de 87% vs. 63%, respectivamente;  $p=0.005$ ), embora permaneça incerto se o mesmo benefício será observado após novos regimes de quimioterapia de indução.[74]

Para pacientes com doença recidivante, a quimioterapia de resgate com agentes como bendamustina e rituximabe, com ou sem citarabina, deve ser considerada.[75] [76]

Como alternativa, os novos agentes que foram aprovados para uso neste contexto incluem bortezomibe, lenalidomida, ibrutinibe e tensirolimo, com taxas de resposta global encorajadoras que variam entre 30% e 70% nas populações pré-tratadas intensivamente.[68] [77] [78] [79] [80] [81]

## **Linfoma de células T agressivo: linfoma de células T associado à enteropatia/linfoma intestinal de células T**

O tratamento sistêmico mais comum consiste no CHOP, mas muitos pacientes não são elegíveis para quimioterapia em razão da capacidade funcional desfavorável.[82] Pacientes que são candidatos para transplante autólogo também podem se beneficiar deste procedimento na primeira remissão.[83]

## **Linfoma de células T agressivo: linfoma de células T periférico – sem outra especificação**

O regime quimioterápico mais comumente usado é o CHOP. Entretanto, combinações com etoposídeo podem apresentar taxas de resposta mais altas. A consolidação com terapia de alta dose/transplante autólogo de células-tronco resultou em sobrevida livre de progressão em longo prazo (5 anos) em 44% dos pacientes que apresentaram remissão completa ou parcial após indução com 6 ciclos de CHOP associado a etoposídeo (o etoposídeo foi omitido em pacientes  $\geq 60$  anos de idade).[84] O tratamento com pralatrexate ou romidepsina foi relatado como terapia de resgate.[85] [86]

## **Linfoma de células T agressivo: linfoma de células T periférico subcutâneo do tipo paniculite**

O regime quimioterápico mais comumente usado é o CHOP.

## **Linfoma de células T agressivo: linfoma anaplásico sistêmico de grandes células T**

O tratamento consiste em CHOP, com ou sem etoposídeo, e consideração quanto ao transplante autólogo na primeira remissão para casos negativos para quinase do linfoma anaplásico.[84]

## **Linfoma de células T agressivo: linfoma de células T angioimunoblástico**

Alguns pacientes podem responder a corticosteroides.[87] Como alternativa, deve-se considerar CHOP com transplante autólogo para pacientes elegíveis na primeira remissão.[84]

## **Linfoma de células B indolente: linfoma folicular**

Atualmente, não há tratamento de primeira linha padrão para linfoma folicular.

A abordagem depende do estágio da doença, de quanto o paciente é sintomático e da presença de comorbidades. Além disso, varia desde a vigilância ativa até tratamentos agressivos.

Para doença localizada (doença de estágio I ou II): pode-se usar radioterapia (RT) nas regiões comprometidas; até 50% dos pacientes obtêm 10 a 20 anos de sobrevida livre de doença.

Para doença em estágio avançado (doença em estágio III ou IV):

- Para pacientes assintomáticos, a vigilância ativa pode ser considerada.[88]
- O tratamento com rituximabe também foi comparado à vigilância ativa em pacientes com linfoma folicular assintomático em estádios II, III e IV; pacientes que receberam rituximabe tiveram maior intervalo livre de progressão e maior intervalo em relação ao início da quimioterapia citotóxica. Entretanto, não houve impacto na sobrevida global.[89]
- Para pacientes sintomáticos, quimioterapia combinada, como CVP (ciclofosfamida, vincristina, prednisolona) associada a rituximabe (R-CVP) ou R-CHOP 21, pode ser usada em pacientes

com linfoma folicular sintomático.[90] [91] [92] [93] [94] [95] A manutenção com rituximabe pode ser oferecida a pacientes que respondam a tais combinações.[96] [97] A combinação de bendamustina e rituximabe também pode ser considerada opção de primeira linha para linfoma folicular. Em um ensaio clínico de 514 pacientes com linfomas (em sua maior parte indolentes), bendamustina associada a rituximabe demonstrou sobrevida livre de progressão superior de 69.5 meses versus 31.2 meses com R-CHOP.[72]

- Em idosos e pacientes com comorbidades significativas, rituximabe isoladamente pode ser uma boa opção paliativa. R-CVP, ou bendamustina associada a rituximabe, também pode ser considerada.

## Linfoma de células B indolente refratário/recidivante: linfoma folicular

O regime R-CHOP 21 associado à manutenção com rituximabe pode melhorar a sobrevida global.[98] Bendamustina associada a rituximabe ou obinutuzumabe,[72] [99] [100] ou lenalidomida associada a rituximabe,[101] também pode ser considerada.

Outros regimes que foram testados em combinação em ensaios clínicos incluem:

- Fludarabina associada a rituximabe[102]
- Fludarabina associada a mitoxantrona e dexametasona associada a rituximabe com transplante autólogo de células-tronco.[103]

É importante observar que a fludarabina causa supressão das células CD4+ e CD8+, com aumento do risco de fungos, herpes e pneumonia por *Pneumocystis jirovecii* (PCP). Os pacientes devem receber sulfametoxazol/trimetoprima para profilaxia de pneumonia por *Pneumocystis* (PPC).[104]

A radioimunoterapia (RIT) mostrou ser efetiva como quimioterapia de resgate em pacientes pré-tratados intensivamente.[105] A RIT também é efetiva como terapia de primeira linha.[106] [107] e como terapia de consolidação após a primeira remissão.[108]

A terapia de manutenção com rituximabe de pacientes com linfoma folicular refratário/resistente tem mostrado prolongar a sobrevida livre de progressão. Entretanto, o impacto desse tratamento na sobrevida global não foi demonstrado.[109]

Idelalisibe (um inibidor de fosfoinositídeo 3-quinase) é aprovado para o tratamento de LNH folicular de células B recidivante em pacientes que receberam pelo menos 2 terapias sistêmicas anteriores. Em pacientes pré-tratados intensivamente (média de 4 tratamentos anteriores) com linfoma indolente, o idelalisibe produziu respostas rápidas (tempo mediano de resposta de 1.9 mês) com taxa de resposta global de 57%, duração mediana da resposta de 12.5 meses e sobrevida mediana livre de progressão de 11 meses.[110]

A Food and Drug Administration (FDA) dos EUA emitiu um alerta sobre um aumento do risco de efeitos adversos relacionados a infecções com idelalisibe em ensaios clínicos, incluindo mortes. Os ensaios clínicos foram interrompidos e a FDA está revisando os achados.[111] Os ensaios clínicos não usaram o medicamento da mesma forma para a qual ele está aprovado. A European Medicines Agency fez uma recomendação aos médicos para garantir que o medicamento seja usado da forma mais segura possível, incluindo o uso de antibióticos profiláticos para evitar pneumonia por *Pneumocystis jirovecii* e exames de sangue regulares para monitorar contagens de leucócitos. Eles também recomendam que idelalisibe não seja iniciado em pacientes com infecções generalizadas.[112]

## Linfoma de células B indolente: linfoma da zona marginal (LZM); gástrico do tipo tecido linfoide associado à mucosa (MALT)

O linfoma MALT gástrico é associado ao antígeno microbiano da *Helicobacter pylori*.

- O linfoma MALT gástrico relacionado à *H pylori* pode regredir com antibioticoterapia.[113]
- Linfoma MALT resistente a antibióticos: a translocação t(11;18) pode indicar um tumor resistente a antibióticos. Tumores resistentes a antibióticos podem ser tratados com RT de campos comprometidos (30-33 Gy). Atualmente, a RT é o padrão de cuidados para linfomas MALT localizados. Os tumores também podem responder ao rituximabe. O tipo nodal de LZM apresenta sobrevida inferior à do tipo MALT.
- Para linfoma MALT resistente a antibióticos, com contraindicação de radioterapia (RT): os tumores podem responder ao rituximabe.[114]
- LZM esplênico primário: as opções de tratamento incluem rituximabe ou esplenectomia.
- Bendamustina associada ao rituximabe também pode ser considerada para o tratamento de LZM.[72]

## Linfomas cutâneos primários de células B

Esses linfomas de células B são relativamente raros (aproximadamente 20% de todos os linfomas primários da pele) e consistem em distúrbios heterogêneos. As opções de tratamento para tumores localizados incluem ressecção cirúrgica para lesões isoladas ou radioterapia para lesões que possam ser abordadas com uma única modalidade de tratamento. Alguns pacientes com lesões disseminadas ou esteticamente desfigurantes podem necessitar de tratamento com rituximabe, com ou sem quimioterapia.

## Linfoma de células T indolente: micose fungoide/síndrome de Sézary

O tratamento é iniciado para proporcionar alívio sintomático. O tratamento depende do estágio e das comorbidades. Geralmente, os tratamentos são realizados sequencialmente; não há estudos adequados de terapia combinada.

Os estádios IA (<10% da superfície corporal) e IB (>10% da superfície corporal) apresentam apenas manchas e placas; o estágio IIA inclui linfonodos com volume aumentado e negativos de acordo com a patologia.

O tratamento pode consistir em corticosteroides ou outros agentes tópicos (clormetina ou carmustina), fototerapia com raios ultravioleta B (UVB), seguida de fototerapia com psoraleno associado a raios ultravioleta A (PUVA), radioterapia com feixes de elétrons ou uma combinação dessas terapias em paralelo. A escolha depende da resposta do paciente e da preferência da instituição.[115] A revisão das evidências da doença em estágio inicial sugere que o tratamento com fotoférese extracorpórea pode mostrar algum benefício, embora estudos adicionais sejam necessários para confirmar a eficácia nos estádios IA/IB e IIA da doença.[116]

Os estádios iniciais IA/IB/IIA refratários ou o estágio IIB (tumores de pele), o estágio III (eritroderma com linfócitos circulantes malignos) e os estádios IVA e IVB (envolvimento patológico de linfonodos com ou sem envolvimento visceral) são testados com agentes de segunda linha. Dá-se preferência ao uso de alfainterferona, PUVA, UVB, bexaroteno oral e baixa dose de metotrexato. Outras opções incluem vorinostat, romidepsina, alta dose de metotrexato e fotoférese.



Bexaroteno é um medicamento oral que apresenta altas taxas de resposta (de 44% a 54%) no linfoma cutâneo de células T, geralmente com boa tolerância. A principal toxicidade relatada refere-se a hipotireoidismo central e hiperlipidemia.[117] Vorinostate e romidepsina, inibidores da histona desacetilase, foram aprovados pela Food and Drug Administration (FDA) para pacientes refratários a duas linhas prévias de terapia, e outros medicamentos desta classe estão em ensaios clínicos para o tratamento de linfomas de células T.[118] [119] Vorinostate ainda não foi aprovado na Europa.

Pacientes com doença em estágio inicial que sejam refratários às opções de primeira e segunda linha, bem como pacientes com doença em estágio IIB/III/IV refratários à terapia de primeira linha, podem ser testados com quimioterapia.

Uma abordagem consiste em começar com agentes únicos e depois proceder com quimioterapia com agentes múltiplos.[115]

Alentuzumabe (um anticorpo monoclonal anti-CD52), alfainterferona, agentes alquilantes (por exemplo, carmustina), metotrexato, doxorrubicina peguilada, fludarabina, pentostatina e gencitabina foram usados, com taxas de resposta de 50% a 88%, mas com resposta de curta duração e ausência de cura. O pralatrexate foi recentemente aprovado pela FDA como tratamento para linfomas de células T periféricos. Ele também mostra atividade no tratamento de micose fungoide/síndrome de Sézary.[120]

## Linfoma de células T indolente: linfoma cutâneo primário de grandes células T anaplásicas

O tratamento para doença localizada é por excisão (para pequeno tumor local) ou radioterapia (para tumor local mais extenso). Por fim, a doença pode se disseminar para os linfonodos de drenagem e disseminar-se de forma sistêmica. Quando isso ocorre, pode-se usar a quimioterapia baseada no regime CHOP.

### Terapia de suporte

- Recomenda-se que todos os pacientes em regimes de resgate, como R-ICE ou R-DHAP devam receber um fator estimulador de colônias de granulócitos (G-CSF) concomitantemente à quimioterapia.[1] Pacientes idosos que recebem quimioterapia com R-CHOP também devem ser considerados para G-CSF profilático.[57] [58]
- Qualquer paciente com neutropenia grave deve receber profilaxia antibiótica com quimioterapia.
- Pacientes que recebem alta dose de ciclofosfamida ou ifosfamida devem receber mesna para evitar cistite hemorrágica.
- A profilaxia do SNC com metotrexato ou citarabina intratecal deve ser administrada para pacientes com LDGCB com alto risco de recidiva no SNC.

## Visão geral do tratamento

Por favor, atente-se que fórmulas, rotas e doses podem se diferenciar de acordo com nomes de medicamentos e marcas, formulários de medicamentos ou localizações. Recomendações de tratamentos são específicas para grupos de pacientes. [Ver aviso legal](#)

### Em curso

( resumo )

#### linfomas agressivos de células B

⋮

Em curso		( resumo )
■ linfoma difuso de grandes células B; estádios I-II (doença não volumosa): apresentação inicial	1a	rituximabe, ciclofosfamida, doxorrubicina, vincristina e prednisolona a cada 21 dias (R-CHOP 21) com ou sem radioterapia
	adjunto	profilaxia do sistema nervoso central (SNC)
	adjunto	profilaxia com mesna
	adjunto	fator de crescimento
■ linfoma difuso de grandes células B; estádios I-II (doença volumosa): apresentação inicial	1a	rituximabe, ciclofosfamida, doxorrubicina, vincristina e prednisona a cada 21 dias (R-CHOP 21) + radioterapia
	adjunto	profilaxia do sistema nervoso central (SNC)
	adjunto	profilaxia com mesna
	adjunto	fator de crescimento
■ linfoma difuso de grandes células B; estádios III-IV: apresentação inicial	1a	R-CHOP 21
	adjunto	profilaxia do sistema nervoso central (SNC)
	adjunto	profilaxia com mesna
	adjunto	fator de crescimento
■ linfoma difuso de grandes células B; doença refratária/recidivante	1a	R-ICE ou R-DHAP ou R-GDP com ou sem transplante autólogo de células-tronco
	adjunto	profilaxia do sistema nervoso central (SNC)
	adjunto	profilaxia com mesna
	adjunto	fator de crescimento
■ linfoma difuso de grandes células B primário do mediastino	1a	quimioterapia com ou sem radioterapia
	adjunto	profilaxia com mesna
	adjunto	fator de crescimento
	adjunto	profilaxia antimicrobiana

Em curso		( resumo )
■ linfoma primário do sistema nervoso central (LPSNC)	adjunto	profilaxia antimicrobiana
	1a	quimioterapia baseada em metotrexato com ou sem radioterapia de cérebro total (RCT)
	mais	ácido folínico
■ linfoma de efusão primária/linfoma de cavidades corporais	adjunto	profilaxia antimicrobiana
	1a	CHOP
	adjunto	terapia antirretroviral altamente ativa (HAART)
■ linfoma de Burkitt e linfoma Burkitt-like	adjunto	profilaxia com mesna
	adjunto	profilaxia antimicrobiana
	1a	ciclofosfamida, doxorrubicina, vincristina, metotrexato e folinato de cálcio (CODOX-M) e ifosfamida, etoposídeo e citarabina (IVAC) ou ciclofosfamida hiperfracionada, vincristina, doxorrubicina [adriamicina] e dexametasona (Hyper-CVAD)
	adjunto	rituximabe
	adjunto	profilaxia do sistema nervoso central (SNC)
	adjunto	profilaxia com mesna
	mais	ácido folínico
	adjunto	profilaxia antimicrobiana
■ linfoma de células do manto	1a	quimioterapia + terapia de consolidação
	adjunto	profilaxia com mesna
	adjunto	fator de crescimento
	adjunto	profilaxia antimicrobiana
linfomas de células T agressivos		
■ linfoma de células T associado à enteropatia/linfoma intestinal de células T	1a	considerar CHOP com ou sem transplante autólogo
	adjunto	profilaxia com mesna
	adjunto	profilaxia antimicrobiana

Em curso		( resumo )	
■	linfoma de células T periférico – sem outra especificação	1a	CHOP ± etoposídeo com ou sem transplante de células-tronco
		adjunto	profilaxia com mesna
		adjunto	profilaxia antimicrobiana
■	linfoma de células T periférico subcutâneo do tipo paniculite	1a	CHOP
		adjunto	profilaxia com mesna
		adjunto	profilaxia antimicrobiana
■	linfoma anaplásico sistêmico de grandes células T	1a	CHOP com ou sem etoposídeo
		adjunto	profilaxia com mesna
		adjunto	profilaxia antimicrobiana
■	linfoma de células T angioimunoblástico	1a	prednisolona ou CHOP com ou sem etoposídeo com ou sem transplante autólogo
		adjunto	profilaxia antimicrobiana
		adjunto	profilaxia com mesna
Linfomas de células B indolentes			
■	linfoma folicular; estádios I-II: apresentação inicial	1a	radioterapia
■	linfoma folicular; estádios III e IV: apresentação inicial	1a	quimioterapia
		adjunto	profilaxia com mesna
		adjunto	fator de crescimento
		adjunto	profilaxia antimicrobiana
■	linfoma folicular; pacientes mais velhos e/ou comorbidades	1a	rituximabe isolado ou bendamustina associada ao rituximabe ou R-CVP
		adjunto	profilaxia antimicrobiana
■	linfoma folicular; doença refratária/recidivante	1a	quimioterapia e/ou transplante autólogo de células-tronco adicional
		adjunto	profilaxia com mesna
		adjunto	fator de crescimento
		adjunto	profilaxia antimicrobiana

## Em curso

## ( resumo )

	adjunto	Profilaxia de pneumonia por <i>Pneumocystis jirovecii</i>
	2a	idelalisibe
	adjunto	profilaxia antimicrobiana
■ zona marginal; linfoma gástrico do tecido linfoide associado à mucosa (MALT) relacionado ao <i>Helicobacter pylori</i>	1a	Erradicação do <i>H pylori</i>
	1a	bendamustina associada a rituximabe
■ zona marginal; linfoma do tecido linfoide associado à mucosa (MALT) resistente a antibióticos	1a	radioterapia
	1a	rituximabe isolado ou bendamustina associada a rituximabe
■ zona marginal; contraindicados para linfoma gástrico do tecido linfoide associado à mucosa (MALT) negativo para <i>Helicobacter pylori</i> e/ou resistente a antibióticos e radioterapia	1a	rituximabe isolado ou bendamustina associada a rituximabe
■ linfoma cutâneo primário de células B	1a	cirurgia ou radioterapia ou rituximabe

## linfomas de células T indolentes

■ micose fungoide/síndrome de Sézary; estágio IA/IB/IIA	1a	terapias tópicas/fototerapia/radioterapia/fotofereze
■ micose fungoide/síndrome de Sézary; estádios IA/IB/IIA refratários e estádios IIB/III/IV	1a	retinoides orais/fototerapia/agentes citotóxicos/fotofereze
	2a	quimioterapia
	adjunto	profilaxia com mesna
	adjunto	profilaxia antimicrobiana
■ linfoma cutâneo primário de grandes células T anaplásicas; doença localizada	1a	excisão/radioterapia

Em curso		( resumo )	
■	linfoma cutâneo primário anaplásico de grandes células T; doença sistêmica	1a	CHOP
		adjunto	profilaxia com mesna
		adjunto	profilaxia antimicrobiana

## Opções de tratamento

Por favor, atente-se que fórmulas, rotas e doses podem se diferenciar de acordo com nomes de medicamentos e marcas, formulários de medicamentos ou localizações. Recomendações de tratamentos são específicas para grupos de pacientes. [Ver aviso legal](#)

### Em curso

#### linfomas agressivos de células B

- **linfoma difuso de grandes células B; estádios I-II (doença não volumosa): apresentação inicial**

**1a** **rituximabe, ciclofosfamida, doxorrubicina, vincristina e prednisolona a cada 21 dias (R-CHOP 21) com ou sem radioterapia**

#### Opções primárias

##### R-CHOP 21

» rituximabe  
-e-  
» ciclofosfamida  
-e-  
» doxorrubicina  
-e-  
» vincristina  
-e-  
» prednisolona

##### OU

**rituximabe, ciclofosfamida, doxorrubicina, vincristina e prednisona a cada 21 dias (R-CHOP 21) + radioterapia**

» rituximabe  
-e-  
» ciclofosfamida  
-e-  
» doxorrubicina  
-e-  
» vincristina  
-e-  
» prednisolona

##### --E--

» radioterapia

» Rituximabe, ciclofosfamida, doxorrubicina, vincristina e prednisolona a cada 21 dias (R-CHOP 21) são administrados por 6 a 8 ciclos. Ele apresenta tolerância relativamente satisfatória, sendo que as principais toxicidades são hematológica (por supressão da medula óssea), cardíaca (pela doxorrubicina), decorrentes de infecções (por neutropenia), alopecia, sintomas respiratórios relacionados à infusão (com ou sem broncoespasmo), calafrios, febre e hipotensão decorrente do rituximabe.[121]



## Em curso

» Uma terapia de primeira linha alternativa (R-CHOP 21 associado à radioterapia) consiste em 3 ciclos de R-CHOP 21 (a cada 21 dias) associado à radioterapia nas regiões envolvidas (30-40 Gy). Em mulheres jovens nas quais a radiação implica em risco potencial de câncer de mama, o regime R-CHOP 21 por 6 ciclos pode ser uma opção melhor. Isso também se aplica a pacientes com higiene oral inadequada/cáries dentárias que podem perder dentes em razão da irradiação nas glândulas salivares.[49] [50]

» Siga as diretrizes do protocolo clínico local para dosagem.

**adjunto** **profilaxia do sistema nervoso central (SNC)**

Tratamento recomendado para ALGUNS dos pacientes do grupo de pacientes selecionado

**Opções primárias**

» metotrexato

**OU**

» citarabina

» Os fatores de risco para recidiva no sistema nervoso central (SNC) incluem ser HIV-positivo; doença em estádios III e IV e/ou comprometimento testicular, dos seios paranasais, epidural, adrenal, renal ou da medula óssea; e lactato desidrogenase alta.[53]

» Para esses pacientes, a profilaxia do SNC deve ser realizada com metotrexato ou citarabina intratecal, ou metotrexato intravenoso concomitantemente à quimioterapia sistêmica.

» Siga as diretrizes do protocolo clínico local para dosagem.

**adjunto** **profilaxia com mesna**

Tratamento recomendado para ALGUNS dos pacientes do grupo de pacientes selecionado

» Pacientes que recebem alta dose de ciclofosfamida ou ifosfamida devem receber mesna para evitar cistite hemorrágica.

» Siga as diretrizes do protocolo clínico local para dosagem.

**adjunto** **fator de crescimento**

Tratamento recomendado para ALGUNS dos pacientes do grupo de pacientes selecionado

## Em curso

## Opções primárias

» filgrastim

» Pacientes idosos que recebem quimioterapia com R-CHOP (rituximabe associado a ciclofosfamida, doxorrubicina, vincristina e prednisolona) devem ser considerados para o fator estimulador de colônias de granulócitos profilático.[57] [58]

» Siga as diretrizes do protocolo clínico local para dosagem.

## adjunto

## profilaxia antimicrobiana

Tratamento recomendado para ALGUNS dos pacientes do grupo de pacientes selecionado

## Opções primárias

» levofloxacino: 500 mg por via oral uma vez ao dia

-ou-

» ciprofloxacino: 500 mg por via oral duas vezes ao dia

--E--

» fluconazol: 200 mg por via oral uma vez ao dia

--E--

» aciclovir: 200 mg por via oral duas vezes ao dia

-ou-

» valaciclovir: 500 mg por via oral uma vez ao dia

» A profilaxia antimicrobiana pode ser considerada quando há neutropenia grave (contagem absoluta de neutrófilos  $<0.0005 \times 10^9/L$  [500 células/mL, 0.5 célula/microlitro]).

- linfoma difuso de grandes células B; estádios I-II (doença volumosa): apresentação inicial

## 1a

**rituximabe, ciclofosfamida, doxorrubicina, vincristina e prednisona a cada 21 dias (R-CHOP 21) + radioterapia**

## Opções primárias

## R-CHOP 21

» rituximabe

-e-

» ciclofosfamida

-e-

» doxorrubicina

-e-

» vincristina

-e-

» prednisolona

--E--

## Em curso

## » radioterapia

» A terapia de primeira linha para doença volumosa é rituximabe, ciclofosfamida, doxorubicina, vincristina e prednisolona a cada 21 dias (R-CHOP 21) administrado por 6 ciclos (a cada 21 dias) associado à radioterapia (30-40 Gy).

» O regime que consiste em rituximabe, ciclofosfamida, doxorubicina, vincristina e prednisolona (R-CHOP) apresenta tolerância relativamente boa, sendo que as principais toxicidades são hematológicas (por supressão da medula óssea), cardíacas (pela doxorubicina), decorrentes de infecções (por neutropenia), alopecia, sintomas respiratórios relacionados à infusão (com ou sem broncoespasmo), calafrios, febre e hipotensão decorrente do rituximabe.[121]

» Siga as diretrizes do protocolo clínico local para dosagem.

## adjunto

**profilaxia do sistema nervoso central (SNC)**

Tratamento recomendado para ALGUNS dos pacientes do grupo de pacientes selecionado

**Opções primárias**

## » metotrexato

**OU**

## » citarabina

» Os fatores de risco para recidiva no sistema nervoso central (SNC) incluem ser HIV-positivo; doença em estádios III e IV e/ou comprometimento testicular, dos seios paranasais, epidural, adrenal, renal ou da medula óssea; e lactato desidrogenase alta.[53]

» Para esses pacientes, a profilaxia do SNC deve ser realizada com metotrexato ou citarabina intratecal, ou metotrexato intravenoso concomitantemente à quimioterapia sistêmica.

» Siga as diretrizes do protocolo clínico local para dosagem.

## adjunto

**profilaxia com mesna**

Tratamento recomendado para ALGUNS dos pacientes do grupo de pacientes selecionado

## Em curso

### adjunto

» Pacientes que recebem alta dose de ciclofosfamida ou ifosfamida devem receber mesna para evitar cistite hemorrágica.

» Siga as diretrizes do protocolo clínico local para dosagem.

### fator de crescimento

Tratamento recomendado para ALGUNS dos pacientes do grupo de pacientes selecionado

#### Opções primárias

» **filgrastim**

» Pacientes idosos que recebem quimioterapia com rituximabe associado a ciclofosfamida, doxorubicina, vincristina e prednisolona (R-CHOP) também devem ser considerados para o fator estimulador de colônias de granulócitos profilático.[57] [58]

» Siga as diretrizes do protocolo clínico local para dosagem.

### adjunto

### profilaxia antimicrobiana

Tratamento recomendado para ALGUNS dos pacientes do grupo de pacientes selecionado

#### Opções primárias

» **levofloxacino**: 500 mg por via oral uma vez ao dia

-ou-

» **ciprofloxacino**: 500 mg por via oral duas vezes ao dia

--E--

» **fluconazol**: 200 mg por via oral uma vez ao dia

--E--

» **aciclovir**: 200 mg por via oral duas vezes ao dia

-ou-

» **valaciclovir**: 500 mg por via oral uma vez ao dia

» A profilaxia antimicrobiana pode ser considerada quando há neutropenia grave (contagem absoluta de neutrófilos  $<0.0005 \times 10^9/L$  [500 células/mL, 0.5 célula/microlitro]).

### 1a

### R-CHOP 21

#### Opções primárias

### R-CHOP 21

» **rituximabe**

-e-

» **ciclofosfamida**

■ linfoma difuso de grandes células B; estádios III-IV: apresentação inicial

## Em curso

-e-

» doxorrubicina

-e-

» vincristina

-e-

» prednisolona

» Rituximabe, ciclofosfamida, doxorrubicina, vincristina e prednisolona a cada 21 dias (R-CHOP 21) administrado por 6 a 8 ciclos é o tratamento de primeira linha nesse grupo.

» O regime que consiste em rituximabe, ciclofosfamida, doxorrubicina, vincristina e prednisolona (R-CHOP) apresenta tolerância relativamente boa, sendo que as principais toxicidades são hematológicas (por supressão da medula óssea), cardíacas (pela doxorrubicina), decorrentes de infecções (por neutropenia), alopecia, sintomas respiratórios relacionados à infusão (com ou sem broncoespasmo), calafrios, febre e hipotensão decorrente do rituximabe.[121]

» Siga as diretrizes do protocolo clínico local para dosagem.

**adjunto**

### **profilaxia do sistema nervoso central (SNC)**

Tratamento recomendado para ALGUNS dos pacientes do grupo de pacientes selecionado

#### **Opções primárias**

» metotrexato

**OU**

» citarabina

» Os fatores de risco para recidiva no sistema nervoso central (SNC) incluem ser HIV-positivo; doença em estádios III e IV, e comprometimento testicular, dos seios paranasais, epidural, adrenal, renal ou da medula óssea; e lactato desidrogenase alta.[53]

» Para esses pacientes, a profilaxia do SNC deve ser realizada com metotrexato ou citarabina intratecal, ou metotrexato intravenoso concomitantemente à quimioterapia sistêmica.

» Consulte o protocolo clínico e de diretrizes terapêuticas local para obter mais informações sobre dosagens.

**adjunto**

### **profilaxia com mesna**

## Em curso

Tratamento recomendado para ALGUNS dos pacientes do grupo de pacientes selecionado

» Os pacientes que recebem alta dose de ciclofosfamida ou ifosfamida devem receber mesna para evitar cistite hemorrágica.

» Consulte o protocolo clínico e de diretrizes terapêuticas local para obter mais informações sobre dosagens.

#### adjunto **fator de crescimento**

Tratamento recomendado para ALGUNS dos pacientes do grupo de pacientes selecionado

#### Opções primárias

» [filgrastim](#)

» Pacientes idosos que recebem quimioterapia com rituximabe associado a ciclofosfamida, doxorubicina, vincristina e prednisolona (R-CHOP) também devem ser considerados para o fator estimulador de colônias de granulócitos profilático.[57] [58]

» Consulte o protocolo clínico e de diretrizes terapêuticas local para obter mais informações sobre dosagens.

#### adjunto **profilaxia antimicrobiana**

Tratamento recomendado para ALGUNS dos pacientes do grupo de pacientes selecionado

#### Opções primárias

» [levofloxacino](#): 500 mg por via oral uma vez ao dia

**-ou-**

» [ciprofloxacino](#): 500 mg por via oral duas vezes ao dia

**--E--**

» [fluconazol](#): 200 mg por via oral uma vez ao dia

**--E--**

» [aciclovir](#): 200 mg por via oral duas vezes ao dia

**-ou-**

» [valaciclovir](#): 500 mg por via oral uma vez ao dia

» A profilaxia antimicrobiana pode ser considerada quando há neutropenia grave (contagem absoluta de neutrófilos  $<0.0005 \times 10^9/L$  [500 células/mL, 0.5 célula/microlitro]).

## Em curso

■ linfoma difuso de grandes células B; doença refratária/recidivante

1a

**R-ICE ou R-DHAP ou R-GDP com ou sem transplante autólogo de células-tronco**

### Opções primárias

**rituximabe, ifosfamida, carboplatina e etoposídeo (R-ICE)**

» rituximabe  
-e-  
» ifosfamida  
-e-  
» etoposídeo  
-e-  
» carboplatina

**OU**

**rituximabe, dexametasona, citarabina e cisplatina (R-DHAP)**

» rituximabe  
-e-  
» dexametasona  
-e-  
» citarabina  
-e-  
» cisplatina

**OU**

**rituximabe, gencitabina, dexametasona e cisplatina (R-GDP)**

» rituximabe  
-e-  
» gencitabina  
-e-  
» dexametasona  
-e-  
» cisplatina

» Rituximabe, ifosfamida, carboplatina e etoposídeo (R-ICE) ou rituximabe, dexametasona, citarabina e cisplatina (R-DHAP) ou rituximabe, gencitabina, dexametasona e cisplatina (R-GDP) são regimes que podem ser usados para pacientes com doença refratária ou aqueles que sofreram recidiva após R-CHOP.[54] [55] [56] Esse procedimento pode ser seguido por transplante autólogo de células-tronco (caso o paciente possa tolerá-lo com base na idade, na capacidade física e nas comorbidades).[54]

» Siga as diretrizes do protocolo clínico local para dosagem.

**adjunto**

**profilaxia com mesna**



## Em curso

Tratamento recomendado para ALGUNS dos pacientes do grupo de pacientes selecionado

» Pacientes tratados com alta dose de ifosfamida devem receber mesna para evitar cistite hemorrágica.

» Siga as diretrizes do protocolo clínico local para dosagem.

**adjunto fator de crescimento**

Tratamento recomendado para ALGUNS dos pacientes do grupo de pacientes selecionado

**Opções primárias**

» **filgrastim**

» É recomendável que todos os pacientes em regimes de resgate, como rituximabe, ifosfamida, carboplatina e etoposídeo (R-ICE), rituximabe, dexametasona, citarabina e cisplatina (R-DHAP) ou rituximabe, gencitabina, dexametasona e cisplatina (R-GDP), recebam um fator estimulador de colônias de granulócitos concomitantemente à quimioterapia.[57] [58]

» Siga as diretrizes do protocolo clínico local para dosagem.

**adjunto profilaxia antimicrobiana**

Tratamento recomendado para ALGUNS dos pacientes do grupo de pacientes selecionado

**Opções primárias**

» **levofloxacino**: 500 mg por via oral uma vez ao dia

**-ou-**

» **ciprofloxacino**: 500 mg por via oral duas vezes ao dia

**--E--**

» **fluconazol**: 200 mg por via oral uma vez ao dia

**--E--**

» **aciclovir**: 200 mg por via oral duas vezes ao dia

**-ou-**

» **valaciclovir**: 500 mg por via oral uma vez ao dia

» A profilaxia antimicrobiana pode ser considerada quando há neutropenia grave (contagem absoluta de neutrófilos  $<0.0005 \times 10^9/L$  [500 células/mL, 0.5 célula/microlitro]).

## Em curso

■ **linfoma difuso de grandes células B primário do mediastino**

1a

**quimioterapia com ou sem radioterapia**

### Opções primárias

**rituximabe, ciclofosfamida, doxorubicina, vincristina e prednisona (R-CHOP)/radioterapia**

» rituximabe  
-e-  
» ciclofosfamida  
-e-  
» doxorubicina  
-e-  
» vincristina  
-e-  
» prednisolona

**OU**

**rituximabe, etoposídeo, doxorubicina, ciclofosfamida, vincristina, prednisolona e bleomicina (R-VACOP-B) ± radioterapia**

» rituximabe  
-e-  
» etoposídeo  
-e-  
» doxorubicina  
-e-  
» ciclofosfamida  
-e-  
» vincristina  
-e-  
» prednisolona  
-e-  
» bleomicina

**OU**

**etoposídeo, prednisolona, vincristina, ciclofosfamida, doxorubicina e rituximabe (R-EPOCH) ± radioterapia**

» etoposídeo  
-e-  
» prednisolona  
-e-  
» vincristina  
-e-  
» ciclofosfamida  
-e-  
» doxorubicina  
-e-  
» rituximabe

» Rituximabe associado a ciclofosfamida, doxorubicina, vincristina e prednisolona (R-

## Em curso

CHOP) é geralmente usado com ou sem radioterapia de campos comprometidos.[59]

» Outros regimes similares ao CHOP, com ou sem radioterapia, têm sido usados no tratamento. Eles incluem rituximabe, etoposídeo, doxorrubicina, ciclofosfamida, vincristina, prednisolona e bleomicina (R-VACOP-B) ou etoposídeo, prednisolona, vincristina, ciclofosfamida, doxorrubicina e rituximabe (R-EPOCH) ajustado à dose.[37]

» Siga as diretrizes do protocolo clínico local para dosagem.

**adjunto profilaxia com mesna**

Tratamento recomendado para ALGUNS dos pacientes do grupo de pacientes selecionado

» Pacientes tratados com alta dose de ciclofosfamida devem receber mesna para evitar cistite hemorrágica.

» Consulte o protocolo clínico e de diretrizes terapêuticas local para obter mais informações sobre dosagens.

**adjunto fator de crescimento**

Tratamento recomendado para ALGUNS dos pacientes do grupo de pacientes selecionado

**Opções primárias**

» **filgrastim**

» Pacientes idosos que recebem quimioterapia com rituximabe associado a ciclofosfamida, doxorrubicina, vincristina e prednisolona (R-CHOP) também devem ser considerados para o fator estimulador de colônias de granulócitos profilático.[57] [58]

» Consulte o protocolo clínico e de diretrizes terapêuticas local para obter mais informações sobre dosagens.

**adjunto profilaxia antimicrobiana**

Tratamento recomendado para ALGUNS dos pacientes do grupo de pacientes selecionado

**Opções primárias**

» **levofloxacino**: 500 mg por via oral uma vez ao dia

**-ou-**

» **ciprofloxacino**: 500 mg por via oral duas vezes ao dia

**--E--**

## Em curso

### ■ linfoma primário do sistema nervoso central (LPSNC)

1a

» fluconazol: 200 mg por via oral uma vez ao dia

--E--

» aciclovir: 200 mg por via oral duas vezes ao dia

-ou-

» valaciclovir: 500 mg por via oral uma vez ao dia

» A profilaxia antimicrobiana pode ser considerada quando há neutropenia grave (contagem absoluta de neutrófilos <500 células/mL).

### quimioterapia baseada em metotrexato com ou sem radioterapia de cérebro total (RCT)

#### Opções primárias

» metotrexato

OU

» metotrexato

-e-

» rituximabe

-e-

» citarabina

-e-

» tiotepa

OU

» rituximabe

-e-

» metotrexato

-e-

» procarbazina

-e-

» vincristina

-e-

» radioterapia de cérebro total

-e-

» citarabina

» Alta dose de metotrexato é a base do agente quimioterápico de escolha. Alguns médicos acreditam que os pacientes que obtêm uma resposta completa após uma alta dose de metotrexato podem não precisar de radiação. Foi demonstrado que adicionar rituximabe, alta dose de citarabina e tiotepa a esse tratamento melhora a sobrevida em pacientes mais jovens e em boas condições clínicas que são capazes de tolerá-lo. A adição de quimioterapia intratecal não melhora a sobrevida.[61]

## Em curso

» Esquemas de quimioterapia combinada com RCT também foram usados para o tratamento do linfoma primário do sistema nervoso central (SNC). O uso de um desses esquemas com rituximabe, metotrexato, procarbazina e vincristina (R-MVP) seguido por radioterapia de dose reduzida a 23.4 Gy (versus o padrão a 45 Gy) e terapia de consolidação com citarabina permitiu taxas de resposta maiores, controle prolongado da doença e menor neurotoxicidade.[62]

» Siga as diretrizes do protocolo clínico local para dosagem.

**mais ácido folínico**

Tratamento recomendado para TODOS os pacientes do grupo de pacientes selecionado

**Opções primárias**

## » ácido folínico

» A terapia de resgate com ácido folínico é necessária para pacientes que recebem alta dose de metotrexato para ajudar a prevenir toxicidades.

**adjunto profilaxia antimicrobiana**

Tratamento recomendado para ALGUNS dos pacientes do grupo de pacientes selecionado

**Opções primárias**

» levofloxacino: 500 mg por via oral uma vez ao dia

-ou-

» ciprofloxacino: 500 mg por via oral duas vezes ao dia

--E--

» fluconazol: 200 mg por via oral uma vez ao dia

--E--

» aciclovir: 200 mg por via oral duas vezes ao dia

-ou-

» valaciclovir: 500 mg por via oral uma vez ao dia

» A profilaxia antimicrobiana pode ser considerada quando há neutropenia grave (contagem absoluta de neutrófilos  $<0.0005 \times 10^9/L$  [500 células/mL, 0.5 célula/microlitro]).

■ **linfoma de efusão primária/linfoma de cavidades corporais**

1a

**CHOP****Opções primárias****CHOP**

## Em curso

» ciclofosfamida

-e-

» doxorrubicina

-e-

» vincristina

-e-

» prednisolona

» Ciclofosfamida, doxorrubicina, vincristina e prednisolona (CHOP) apresenta tolerância relativamente satisfatória, sendo que as principais toxicidades são hematológicas (por supressão da medula óssea), decorrentes de infecções (por neutropenia), cardíaca (pela doxorrubicina), e alopecia.[121]

» Siga as diretrizes do protocolo clínico local para dosagem.

**adjunto terapia antirretroviral altamente ativa (HAART)**

Tratamento recomendado para ALGUNS dos pacientes do grupo de pacientes selecionado

» A HAART é importante juntamente com a quimioterapia em pacientes HIV-positivos. Ausência de HAART foi correlacionada à piora da sobrevida.[63]

» A HAART consiste em diversos medicamentos de várias classes e varia significativamente dependendo de cada paciente individual com HIV. Recomenda-se consulta com especialista em doenças infecciosas para determinar os medicamentos para cada caso.

**adjunto profilaxia com mesna**

Tratamento recomendado para ALGUNS dos pacientes do grupo de pacientes selecionado

» Pacientes que recebem alta dose de ciclofosfamida ou ifosfamida devem receber mesna para evitar cistite hemorrágica.

» Siga as diretrizes do protocolo clínico local para dosagem.

**adjunto profilaxia antimicrobiana**

Tratamento recomendado para ALGUNS dos pacientes do grupo de pacientes selecionado

**Opções primárias**

» levofloxacino: 500 mg por via oral uma vez ao dia

-ou-

» ciprofloxacino: 500 mg por via oral duas vezes ao dia

## Em curso

■ **linfoma de Burkitt e linfoma Burkitt-like**

1a

--E--

» **fluconazol**: 200 mg por via oral uma vez ao dia

--E--

» **aciclovir**: 200 mg por via oral duas vezes ao dia

-ou-

» **valaciclovir**: 500 mg por via oral uma vez ao dia

» A profilaxia antimicrobiana pode ser considerada quando há neutropenia grave (contagem absoluta de neutrófilos  $<0.0005 \times 10^9/L$  [500 células/mL, 0.5 célula/microlitro]).

**ciclofosfamida, doxorrubicina, vincristina, metotrexato e folinato de cálcio (CODOX-M) e ifosfamida, etoposídeo e citarabina (IVAC) ou ciclofosfamida hiperfracionada, vincristina, doxorrubicina [adriamicina] e dexametasona (Hyper-CVAD)**

### Opções primárias

#### CODOX-M

» **ciclofosfamida**

-e-

» **doxorrubicina**

-e-

» **vincristina**

-e-

» **metotrexato**

-e-

#### OU

#### ifosfamida, etoposídeo e citarabina (IVAC)

» **ifosfamida**

-e-

» **etoposídeo**

-e-

» **citarabina**

#### OU

#### Hyper-CVAD

» **ciclofosfamida**

-e-

» **vincristina**

-e-

» **doxorrubicina**

-e-

» **dexametasona**

» O tratamento consiste em ciclos alternados de ciclofosfamida, doxorrubicina, vincristina,



## Em curso

metotrexato e folinato de cálcio (CODOX-M) e ifosfamida, etoposídeo e citarabina (IVAC).

» Um tratamento alternativo consiste em ciclofosfamida hiperfracionada, vincristina, doxorubicina [adriamicina] e dexametasona (Hyper-CVAD).

» Siga as diretrizes do protocolo clínico local para dosagem.

### adjunto **rituximabe**

Tratamento recomendado para ALGUNS dos pacientes do grupo de pacientes selecionado

#### Opções primárias

» **rituximabe**

» A adição de rituximabe a regimes de quimioterapia intensiva (por exemplo, IVAC, Hyper-CVAD) também pode melhorar a sobrevida livre de eventos.[64]

### adjunto **profilaxia do sistema nervoso central (SNC)**

Tratamento recomendado para ALGUNS dos pacientes do grupo de pacientes selecionado

#### Opções primárias

» **metotrexato**

**OU**

» **citarabina**

» O linfoma de Burkitt tem propensão para se disseminar para o sistema nervoso central (SNC), e todos os pacientes devem receber profilaxia do SNC com metotrexato e citarabina intratecais.

» Siga as diretrizes do protocolo clínico local para dosagem.

### adjunto **profilaxia com mesna**

Tratamento recomendado para ALGUNS dos pacientes do grupo de pacientes selecionado

» Pacientes que recebem alta dose de ciclofosfamida ou ifosfamida devem receber mesna para evitar cistite hemorrágica.

» Siga as diretrizes do protocolo clínico local para dosagem.

### mais **ácido folínico**

## Em curso

Tratamento recomendado para TODOS os pacientes do grupo de pacientes selecionado

## Opções primárias

» ácido folínico

» A terapia de resgate com ácido folínico é necessária para pacientes que recebem alta dose de metotrexato para prevenir toxicidades decorrentes do metotrexato.

adjunto

## profilaxia antimicrobiana

Tratamento recomendado para ALGUNS dos pacientes do grupo de pacientes selecionado

## Opções primárias

» levofloxacino: 500 mg por via oral uma vez ao dia

-ou-

» ciprofloxacino: 500 mg por via oral duas vezes ao dia

--E--

» fluconazol: 200 mg por via oral uma vez ao dia

--E--

» aciclovir: 200 mg por via oral duas vezes ao dia

-ou-

» valaciclovir: 500 mg por via oral uma vez ao dia

» A profilaxia antimicrobiana pode ser considerada quando há neutropenia grave (contagem absoluta de neutrófilos  $<0.0005 \times 10^9/L$  [500 células/mL, 0.5 célula/microlitro]).

■ linfoma de células do manto

1a

## quimioterapia + terapia de consolidação

## Opções primárias

## Hyper-CVAD

» ciclofosfamida

-e-

» vincristina

-e-

» doxorubicina

-e-

» dexametasona

OU

## R-CHOP 21

» rituximabe

-e-

» ciclofosfamida

-e-

## Em curso

» doxorrubicina  
-e-  
» vincristina  
-e-  
» prednisolona

OU

**rituximabe, dexametasona, citarabina e cisplatina (R-DHAP)**

» rituximabe  
-e-  
» dexametasona  
-e-  
» citarabina  
-e-  
» prednisolona

OU

**bortezomibe, rituximabe, ciclofosfamida, doxorrubicina e prednisolona (VR-CAP)**

» bortezomibe  
-e-  
» rituximabe  
-e-  
» ciclofosfamida  
-e-  
» doxorrubicina  
-e-  
» prednisolona

OU

» bendamustina  
-e-  
» rituximabe

## Opções secundárias

» bendamustina  
-e-  
» rituximabe  
-e-  
» citarabina

OU

» bortezomibe

OU

» ibrutinibe

OU

## Em curso

» lenalidomida

ou

» tensirolimo

» Não há tratamento padrão de primeira linha disponível.

» Se possível, o paciente deve ser inscrito em um ensaio clínico. Se não houver ensaio clínico disponível, o tratamento deverá ser individualizado com base na capacidade funcional do paciente, em suas comorbidades, idade e desejo de submeter-se a determinado tratamento.

» O linfoma de células do manto (LCM) responde à quimioterapia (rituximabe associado a ciclofosfamida, doxorrubicina, vincristina e prednisolona [R-CHOP], ciclofosfamida, doxorrubicina, vincristina e prednisona [CHOP], ciclofosfamida hiperfracionada, vincristina, doxorrubicina [adriamicina] e dexametasona [Hyper-CVAD] e bortezomibe), mas quase sempre com recidivas.[65] [66] [67] [68]

» As opções de tratamento variam desde uma abordagem altamente agressiva com um regime de quimioterapia à base de citarabina seguido de terapia de consolidação com um transplante autólogo até abordagens mais paliativas, dependendo da resposta do paciente à terapia, de sua idade e da presença de comorbidades.[69]

» A terapia de primeira linha que inclui rituximabe tem mostrado melhora da sobrevida em pacientes de idade mais avançada com LCM.[70] O tratamento com um regime de quimioterapia inicial à base de citarabina junto com R-CHOP, seguido por transplante autólogo, demonstrou ser superior ao R-CHOP e ao transplante autólogo.[69] R-CHOP 21 é administrado isoladamente ou alternadamente com rituximabe, dexametasona, citarabina e cisplatina (R-DHAP). Em pacientes idosos não elegíveis para transplante, foi demonstrado que opções de tratamento como rituximabe associado a bendamustina e bortezomibe, rituximabe, ciclofosfamida, doxorrubicina e prednisolona (VR-CAP) estão associadas à melhora da sobrevida livre de progressão em comparação à quimioterapia com R-CHOP.[73] Foi demonstrado que a manutenção com rituximabe após indução com R-CHOP em pacientes idosos melhora as taxas de sobrevida

## Em curso

global em comparação com a manutenção com interferona (taxa de sobrevida em 4 anos de 87% vs. 63%, respectivamente;  $p=0.005$ ), embora permaneça incerto se o mesmo benefício será observado após novos regimes de quimioterapia de indução.[74]

» Tratamento com um regime à base de bendamustina também pode ser usado.

» Para pacientes com doença recidivante, a quimioterapia de resgate com agentes como bendamustina e rituximabe com ou sem citarabina deve ser considerada.[75] [76]

» Como alternativa, os novos agentes que foram aprovados para uso neste contexto incluem bortezomibe, lenalidomida, ibrutinibe e tensiolimo, com taxas de resposta global encorajadoras que variam entre 30% e 70% nas populações pré-tratadas intensivamente.[68] [77] [78] [79] [80] [81]

» Siga as diretrizes do protocolo clínico local para dosagem.

**adjunto profilaxia com mesna**

Tratamento recomendado para ALGUNS dos pacientes do grupo de pacientes selecionado

» Pacientes que recebem alta dose de ciclofosfamida ou ifosfamida devem receber mesna para evitar cistite hemorrágica.

» Siga as diretrizes do protocolo clínico local para dosagem.

**adjunto fator de crescimento**

Tratamento recomendado para ALGUNS dos pacientes do grupo de pacientes selecionado

**Opções primárias**

» [filgrastim](#)

» Pacientes idosos que recebem quimioterapia com rituximabe associado a ciclofosfamida, doxorubicina, vincristina e prednisolona (R-CHOP) também devem ser considerados para o fator estimulador de colônias de granulócitos profilático.[57] [58]

» Siga as diretrizes do protocolo clínico local para dosagem.

**adjunto profilaxia antimicrobiana**

Tratamento recomendado para ALGUNS dos pacientes do grupo de pacientes selecionado

## Em curso

### Opções primárias

» **levofloxacino**: 500 mg por via oral uma vez ao dia

**-ou-**

» **ciprofloxacino**: 500 mg por via oral duas vezes ao dia

**--E--**

» **fluconazol**: 200 mg por via oral uma vez ao dia

**--E--**

» **aciclovir**: 200 mg por via oral duas vezes ao dia

**-ou-**

» **valaciclovir**: 500 mg por via oral uma vez ao dia

» A profilaxia antimicrobiana pode ser considerada quando há neutropenia grave (contagem absoluta de neutrófilos  $<0.0005 \times 10^9/L$  [500 células/mL, 0.5 célula/microlitro]).

## linfomas de células T agressivos

- linfoma de células T associado à enteropatia/linfoma intestinal de células T

1a

**considerar CHOP com ou sem transplante autólogo**

### Opções primárias

#### CHOP

» **ciclofosfamida**

**-e-**

» **doxorrubicina**

**-e-**

» **vincristina**

**-e-**

» **prednisolona**

» O tratamento sistêmico mais comum é com ciclofosfamida, doxorrubicina, vincristina e prednisolona (CHOP), mas muitos pacientes não são elegíveis para quimioterapia por conta da baixa capacidade funcional.[82] Pacientes que são candidatos para transplante autólogo também podem se beneficiar deste procedimento na primeira remissão.[83]

» Pacientes não elegíveis para quimioterapia são tratados com o objetivo de palição dos sintomas.

» Siga as diretrizes do protocolo clínico local para dosagem.

**adjunto**

**profilaxia com mesna**

## Em curso

### ■ linfoma de células T periférico – sem outra especificação

#### adjunto

Tratamento recomendado para ALGUNS dos pacientes do grupo de pacientes selecionado

» Pacientes que recebem alta dose de ciclofosfamida ou ifosfamida devem receber mesna para evitar cistite hemorrágica.

» Siga as diretrizes do protocolo clínico local para dosagem.

#### profilaxia antimicrobiana

Tratamento recomendado para ALGUNS dos pacientes do grupo de pacientes selecionado

#### Opções primárias

» **levofloxacino**: 500 mg por via oral uma vez ao dia

-ou-

» **ciprofloxacino**: 500 mg por via oral duas vezes ao dia

--E--

» **fluconazol**: 200 mg por via oral uma vez ao dia

--E--

» **aciclovir**: 200 mg por via oral duas vezes ao dia

-ou-

» **valaciclovir**: 500 mg por via oral uma vez ao dia

» A profilaxia antimicrobiana pode ser considerada quando há neutropenia grave (contagem absoluta de neutrófilos  $<0.0005 \times 10^9/L$  [500 células/mL, 0.5 célula/microlitro]).

#### 1a

#### CHOP ± etoposídeo com ou sem transplante de células-tronco

#### Opções primárias

#### CHOP

» **ciclofosfamida**

-e-

» **doxorrubicina**

-e-

» **vincristina**

-e-

» **prednisolona**

#### OU

#### ciclofosfamida, doxorrubicina, vincristina e prednisona (CHOP) + etoposídeo

» **ciclofosfamida**

-e-

» **doxorrubicina**

-e-



## Em curso

» vincristina  
-e-  
» prednisolona  
-e-  
» etoposídeo

» O esquema de quimioterapia mais comumente usado é o ciclofosfamida, doxorrubicina, vincristina e prednisolona (CHOP). Entretanto, combinações com etoposídeo podem apresentar taxas de resposta mais altas. A consolidação com terapia de alta dose/transplante autólogo de células-tronco resultou em sobrevida livre de progressão em longo prazo (5 anos) em 44% dos pacientes que apresentaram remissão completa ou parcial após indução com 6 ciclos de CHOP associado a etoposídeo (o etoposídeo foi omitido em pacientes  $\geq 60$  anos de idade).<sup>[84]</sup>

» Siga as diretrizes do protocolo clínico local para dosagem.

### adjunto profilaxia com mesna

Tratamento recomendado para ALGUNS dos pacientes do grupo de pacientes selecionado

» Pacientes que recebem alta dose de ciclofosfamida ou ifosfamida devem receber mesna para evitar cistite hemorrágica.

» Siga as diretrizes do protocolo clínico local para dosagem.

### adjunto profilaxia antimicrobiana

Tratamento recomendado para ALGUNS dos pacientes do grupo de pacientes selecionado

#### Opções primárias

» levofloxacino: 500 mg por via oral uma vez ao dia  
-ou-  
» ciprofloxacino: 500 mg por via oral duas vezes ao dia

--E--

» fluconazol: 200 mg por via oral uma vez ao dia

--E--

» aciclovir: 200 mg por via oral duas vezes ao dia  
-ou-  
» valaciclovir: 500 mg por via oral uma vez ao dia

» A profilaxia antimicrobiana pode ser considerada quando há neutropenia grave

## Em curso

### linfoma de células T periférico subcutâneo do tipo paniculite

1a

(contagem absoluta de neutrófilos  $<0.0005 \times 10^9/L$  [500 células/mL, 0.5 célula/microlitro]).

#### CHOP

##### Opções primárias

##### CHOP

» ciclofosfamida

-e-

» doxorrubicina

-e-

» vincristina

-e-

» prednisolona

» Ciclofosfamida, doxorrubicina, vincristina e prednisolona (CHOP) apresenta tolerância relativamente satisfatória, sendo que as principais toxicidades são hematológicas (por supressão da medula óssea), decorrentes de infecções (por neutropenia), cardíaca (pela doxorrubicina), e alopecia.[121]

» Siga as diretrizes do protocolo clínico local para dosagem.

#### adjunto

##### profilaxia com mesna

Tratamento recomendado para ALGUNS dos pacientes do grupo de pacientes selecionado

» Pacientes que recebem alta dose de ciclofosfamida ou ifosfamida devem receber mesna para evitar cistite hemorrágica.

» Siga as diretrizes do protocolo clínico local para dosagem.

#### adjunto

##### profilaxia antimicrobiana

Tratamento recomendado para ALGUNS dos pacientes do grupo de pacientes selecionado

##### Opções primárias

» levofloxacino: 500 mg por via oral uma vez ao dia

-ou-

» ciprofloxacino: 500 mg por via oral duas vezes ao dia

--E--

» fluconazol: 200 mg por via oral uma vez ao dia

--E--

» aciclovir: 200 mg por via oral duas vezes ao dia

-ou-

» valaciclovir: 500 mg por via oral uma vez ao dia

## Em curso

■ **linfoma anaplásico sistêmico de grandes células T**

1a

» A profilaxia antimicrobiana pode ser considerada quando há neutropenia grave (contagem absoluta de neutrófilos  $<0.0005 \times 10^9/L$  [500 células/mL, 0.5 célula/microlitro]).

**CHOP com ou sem etoposídeo****Opções primárias****CHOP**

» ciclofosfamida

-e-

» doxorrubicina

-e-

» vincristina

-e-

» prednisolona

**OU**

» ciclofosfamida

-e-

» doxorrubicina

-e-

» vincristina

-e-

» prednisolona

-e-

» etoposídeo

» O tratamento consiste em ciclofosfamida, doxorrubicina, vincristina e prednisolona (CHOP) com ou sem etoposídeo e consideração de transplante autólogo na primeira remissão para casos negativos para quinase do linfoma anaplásico.

» Siga as diretrizes do protocolo clínico local para dosagem.

**adjunto****profilaxia com mesna**

Tratamento recomendado para ALGUNS dos pacientes do grupo de pacientes selecionado

» Pacientes que recebem alta dose de ciclofosfamida ou ifosfamida devem receber mesna para evitar cistite hemorrágica.

» Siga as diretrizes do protocolo clínico local para dosagem.

**adjunto****profilaxia antimicrobiana**

Tratamento recomendado para ALGUNS dos pacientes do grupo de pacientes selecionado

**Opções primárias**

» **levofloxacino**: 500 mg por via oral uma vez ao dia

## Em curso

### ■ linfoma de células T angioimunoblástico

1a

-ou-

» ciprofloxacino: 500 mg por via oral duas vezes ao dia

--E--

» fluconazol: 200 mg por via oral uma vez ao dia

--E--

» aciclovir: 200 mg por via oral duas vezes ao dia

-ou-

» valaciclovir: 500 mg por via oral uma vez ao dia

» A profilaxia antimicrobiana pode ser considerada quando há neutropenia grave (contagem absoluta de neutrófilos  $<0.0005 \times 10^9/L$  [500 células/mL, 0.5 célula/microlitro]).

**prednisolona ou CHOP com ou sem etoposídeo com ou sem transplante autólogo**

#### Opções primárias

» prednisolona

OU

CHOP

» ciclofosfamida

-e-

» doxorrubicina

-e-

» vincristina

-e-

» prednisolona

OU

» ciclofosfamida

-e-

» doxorrubicina

-e-

» vincristina

-e-

» prednisolona

-e-

» etoposídeo

» Alguns pacientes podem responder a corticosteroides.[87] [122] Como alternativa, ciclofosfamida, doxorrubicina, vincristina e prednisolona (CHOP) com ou sem etoposídeo tem sido usado e transplante autólogo deve ser considerado para pacientes elegíveis na primeira remissão.

## Em curso

### adjunto

» Siga as diretrizes do protocolo clínico local para dosagem.

### profilaxia antimicrobiana

Tratamento recomendado para ALGUNS dos pacientes do grupo de pacientes selecionado

#### Opções primárias

» **levofloxacino**: 500 mg por via oral uma vez ao dia

-ou-

» **ciprofloxacino**: 500 mg por via oral duas vezes ao dia

--E--

» **fluconazol**: 200 mg por via oral uma vez ao dia

--E--

» **aciclovir**: 200 mg por via oral duas vezes ao dia

-ou-

» **valaciclovir**: 500 mg por via oral uma vez ao dia

» A profilaxia antimicrobiana pode ser considerada quando há neutropenia grave (contagem absoluta de neutrófilos  $<0.0005 \times 10^9/L$  [500 células/mL, 0.5 célula/microlitro]).

### adjunto

### profilaxia com mesna

Tratamento recomendado para ALGUNS dos pacientes do grupo de pacientes selecionado

» Pacientes que recebem alta dose de ciclofosfamida ou ifosfamida devem receber mesna para evitar cistite hemorrágica.

» Consulte o protocolo clínico e de diretrizes terapêuticas local para obter mais informações sobre dosagens.

## linfomas de células B indolentes

■ **linfoma folicular; estádios I-II: apresentação inicial**

1a

### radioterapia

» Pode-se usar radioterapia nas regiões comprometidas; 50% dos pacientes obtêm 10 a 20 anos de sobrevida livre de doença.

■ **linfoma folicular; estádios III e IV: apresentação inicial**

1a

### quimioterapia

#### Opções primárias

**rituximabe em combinação com a ciclofosfamida, vincristina e prednisolona (R-CVP)**

» **rituximabe**

-e-

## Em curso

» ciclofosfamida  
-e-  
» vincristina  
-e-  
» prednisolona

OU

**R-CHOP 21**

» rituximabe  
-e-  
» ciclofosfamida  
-e-  
» doxorubicina  
-e-  
» vincristina  
-e-  
» prednisolona

OU

» bendamustina  
-e-  
» rituximabe

» Em pacientes sintomáticos, quimioterapia combinada, como ciclofosfamida, vincristina e prednisolona (CVP) associada a rituximabe (R-CVP) ou rituximabe associado a ciclofosfamida, doxorubicina, vincristina e prednisolona a cada 21 dias (R-CHOP 21), pode ser usada para pacientes com linfoma folicular sintomático.[90] [91] [92] [93] [94] [95] A manutenção com rituximabe pode ser oferecida a pacientes que respondam a tais combinações.[96] [97]

» A combinação de bendamustina e rituximabe também pode ser considerada como opção de primeira linha para linfoma folicular.[72]

» Siga as diretrizes do protocolo clínico local para dosagem.

**adjunto profilaxia com mesna**

Tratamento recomendado para ALGUNS dos pacientes do grupo de pacientes selecionado

» Pacientes que recebem alta dose de ciclofosfamida ou ifosfamida devem receber mesna para evitar cistite hemorrágica.

» Siga as diretrizes do protocolo clínico local para dosagem.

**adjunto fator de crescimento**

Tratamento recomendado para ALGUNS dos pacientes do grupo de pacientes selecionado

## Em curso

## Opções primárias

» filgrastim

» Pacientes idosos que recebem quimioterapia com rituximabe associado a ciclofosfamida, doxorubicina, vincristina e prednisolona (R-CHOP) também devem ser considerados para o fator estimulador de colônias de granulócitos profilático.[57] [58]

» Siga as diretrizes do protocolo clínico local para dosagem.

## adjunto

## profilaxia antimicrobiana

Tratamento recomendado para ALGUNS dos pacientes do grupo de pacientes selecionado

## Opções primárias

» levofloxacino: 500 mg por via oral uma vez ao dia

-ou-

» ciprofloxacino: 500 mg por via oral duas vezes ao dia

--E--

» fluconazol: 200 mg por via oral uma vez ao dia

--E--

» aciclovir: 200 mg por via oral duas vezes ao dia

-ou-

» valaciclovir: 500 mg por via oral uma vez ao dia

» A profilaxia antimicrobiana pode ser considerada quando há neutropenia grave (contagem absoluta de neutrófilos  $<0.0005 \times 10^9/L$  [500 células/mL, 0.5 célula/microlitro]).

■ linfoma folicular;  
pacientes mais velhos e/  
ou comorbidades

1a

## rituximabe isolado ou bendamustina associada ao rituximabe ou R-CVP

## Opções primárias

» rituximabe

OU

» bendamustina

-e-

» rituximabe

OU

## Em curso

### rituximabe em combinação com a ciclofosfamida, vincristina e prednisolona (R-CVP)

- » rituximabe
- e-
- » ciclofosfamida
- e-
- » vincristina
- e-
- » prednisolona

» Rituximabe isolado pode ser uma boa opção paliativa em pacientes mais velhos e em pacientes com comorbidades significativas.

» A combinação de bendamustina e rituximabe ou quimioterapia suave (por exemplo, rituximabe, ciclofosfamida, vincristina e prednisolona [R-CVP]) pode ser considerada como uma opção de primeira linha para linfoma folicular.[72]

» Siga as diretrizes do protocolo clínico local para dosagem.

#### adjunto

#### profilaxia antimicrobiana

Tratamento recomendado para ALGUNS dos pacientes do grupo de pacientes selecionado

#### Opções primárias

- » levofloxacino: 500 mg por via oral uma vez ao dia
- ou-
- » ciprofloxacino: 500 mg por via oral duas vezes ao dia

--E--

- » fluconazol: 200 mg por via oral uma vez ao dia

--E--

- » aciclovir: 200 mg por via oral duas vezes ao dia
- ou-
- » valaciclovir: 500 mg por via oral uma vez ao dia

» A profilaxia antimicrobiana pode ser considerada quando há neutropenia grave (contagem absoluta de neutrófilos  $<0.0005 \times 10^9/L$  [500 células/mL, 0.5 célula/microlitro]).

#### quimioterapia e/ou transplante autólogo de células-tronco adicional

#### Opções primárias

#### R-CHOP 21

- » rituximabe

#### linfoma folicular; doença refratária/recidivante

1a



## Em curso

-e-  
» ciclofosfamida  
-e-  
» doxorubicina  
-e-  
» vincristina  
-e-  
» prednisona

**OU**

» radioimunoterapia

**OU**

» rituximabe

**OU**

» bendamustina  
-e-  
» rituximabe

**Opções secundárias**

» rituximabe  
-e-  
» fludarabina

**OU**

**FND**

» fludarabina  
-e-  
» mitoxantrona  
-e-  
» dexametasona

**--E--**

» rituximabe

**--E--**

» transplante autólogo de células-tronco

**OU**

» bendamustina  
-e-  
» obinutuzumabe

**OU**

» lenalidomida  
-e-  
» rituximabe

## Em curso

- » Vários regimes quimioterápicos foram testados neste grupo de pacientes, com ou sem transplante autólogo de células-tronco (depende das condições clínicas do paciente).[98] [102] [103] [104] [105]
- » Rituximabe associado a ciclofosfamida, doxorrubicina, vincristina, prednisolona a cada 21 dias (R-CHOP 21) com manutenção de rituximabe pode aumentar a sobrevida global.[98] Rituximabe isolado pode ser uma boa escolha paliativa.
- » A radioimunoterapia mostrou ser eficaz como quimioterapia de resgate em pacientes pré-tratados de maneira intensiva.[105] e como terapia de consolidação após a primeira remissão.[108]
- » Bendamustina associada a rituximabe ou obinutuzumabe,[72] [99] [100] ou lenalidomida associada a rituximabe,[101] também pode ser considerada.
- » Outros esquemas que foram testados em combinação em ensaios clínicos incluem: fludarabina associada a rituximabe;[102] e fludarabina associada a mitoxantrona e dexametasona associada a rituximabe com transplante autólogo de células-tronco.[103]
- » Siga as diretrizes do protocolo clínico local para dosagem sobre os regimes quimioterápicos disponíveis.

**adjunto      profilaxia com mesna**

Tratamento recomendado para ALGUNS dos pacientes do grupo de pacientes selecionado

- » Pacientes que recebem alta dose de ciclofosfamida ou ifosfamida devem receber mesna para evitar cistite hemorrágica.
- » Siga as diretrizes do protocolo clínico local para dosagem.

**adjunto      fator de crescimento**

Tratamento recomendado para ALGUNS dos pacientes do grupo de pacientes selecionado

**Opções primárias**

## » filgrastim

- » Pacientes idosos que recebem quimioterapia com rituximabe associado a ciclofosfamida, doxorrubicina, vincristina e prednisolona (R-CHOP) também devem ser considerados para

## Em curso

o fator estimulador de colônias de granulócitos profilático.[57] [58]

» Siga as diretrizes do protocolo clínico local para dosagem.

**adjunto profilaxia antimicrobiana**

Tratamento recomendado para ALGUNS dos pacientes do grupo de pacientes selecionado

**Opções primárias**

» **levofloxacino**: 500 mg por via oral uma vez ao dia

**-ou-**

» **ciprofloxacino**: 500 mg por via oral duas vezes ao dia

**--E--**

» **fluconazol**: 200 mg por via oral uma vez ao dia

**--E--**

» **aciclovir**: 200 mg por via oral duas vezes ao dia

**-ou-**

» **valaciclovir**: 500 mg por via oral uma vez ao dia

» A profilaxia antimicrobiana pode ser considerada quando há neutropenia grave (contagem absoluta de neutrófilos  $<0.0005 \times 10^9/L$  [500 células/mL, 0.5 célula/microlitro]).

**adjunto Profilaxia de pneumonia por Pneumocystis jirovecii**

Tratamento recomendado para ALGUNS dos pacientes do grupo de pacientes selecionado

**Opções primárias**

» **sulfametoxazol/trimetoprima**: 800/160 mg por via oral uma vez ao dia

» A profilaxia de pneumonia por *Pneumocystis jirovecii* pode ser necessária para pacientes tratados com terapia de fludarabina.

**2a idelalisibe****Opções primárias**

» **idelalisibe**

» Idelalisibe (um inibidor de fosfoinositídeo 3-quinase) é aprovado para o tratamento de LNH folicular de células B recidivante em pacientes que receberam pelo menos 2 terapias sistêmicas anteriores.

## Em curso

» Em pacientes pré-tratados intensivamente (mediana de 4 tratamentos anteriores) com linfoma indolente, o idelalisibe produziu respostas rápidas (tempo mediano de resposta de 1.9 mês) com taxa de resposta global de 57%, duração mediana da resposta de 12.5 meses e sobrevida mediana livre de progressão de 11 meses.[110]

» A Food and Drug Administration (FDA) dos EUA emitiu um alerta sobre um aumento do risco de efeitos adversos relacionados a infecções com idelalisibe em ensaios clínicos, incluindo mortes. Os ensaios clínicos foram interrompidos, e a FDA está revisando os achados atualmente.[111] Os ensaios clínicos não usaram o medicamento da mesma forma para a qual ele está aprovado. A European Medicines Agency fez uma recomendação aos médicos para garantir que o medicamento seja usado da forma mais segura possível, incluindo o uso de antibióticos profiláticos para evitar pneumonia por *Pneumocystis jirovecii* e exames de sangue regulares para monitorar contagens de leucócitos. Eles também recomendam que idelalisibe não seja iniciado em pacientes com infecções generalizadas.[112]

» Consulte o protocolo clínico e de diretrizes terapêuticas local para obter mais informações sobre dosagens.

**adjunto profilaxia antimicrobiana**

Tratamento recomendado para ALGUNS dos pacientes do grupo de pacientes selecionado

**Opções primárias**

» **levofloxacino**: 500 mg por via oral uma vez ao dia

**-ou-**

» **ciprofloxacino**: 500 mg por via oral duas vezes ao dia

**--E--**

» **fluconazol**: 200 mg por via oral uma vez ao dia

**--E--**

» **aciclovir**: 200 mg por via oral duas vezes ao dia

**-ou-**

» **valaciclovir**: 500 mg por via oral uma vez ao dia

» A profilaxia antimicrobiana pode ser considerada quando há neutropenia grave (contagem absoluta de neutrófilos <500 células/mL).

## Em curso

- **zona marginal; linfoma gástrico do tecido linfoide associado à mucosa (MALT) relacionado ao *Helicobacter pylori***

1a **Erradicação do *H pylori***

» O MALT gástrico relacionado à *H pylori* pode regredir com antibioticoterapia.[113]

» Regimes terapêuticos triplos, contendo um inibidor da bomba de prótons associado a dois antibióticos (por exemplo, amoxicilina, claritromicina, metronidazol), são considerados tratamentos de primeira linha.

1a **bendamustina associada a rituximabe****Opções primárias**

» bendamustina

-e-

» rituximabe

» A combinação de bendamustina e rituximabe pode ser considerada. Em um ensaio clínico de 514 pacientes com linfomas (em sua maior parte indolentes), bendamustina associada a rituximabe demonstrou sobrevida livre de progressão superior de 69.5 meses versus 31.2 meses com rituximabe associado a ciclofosfamida, doxorrubicina, vincristina e prednisolona (R-CHOP).[72]

» Consulte o protocolo clínico e de diretrizes terapêuticas local para obter mais informações sobre dosagens.

- **zona marginal; linfoma do tecido linfoide associado à mucosa (MALT) resistente a antibióticos**

1a **radioterapia**

» Para linfoma MALT resistente a antibióticos, a translocação t(11;18) pode indicar um tumor resistente a antibióticos.

» Tumores resistentes a antibióticos que são localizados podem ser tratados com radioterapia de campos comprometidos (30-33 Gy). Atualmente, a radioterapia tornou-se o padrão de cuidados para linfomas MALT localizados. Os tumores também podem responder ao rituximabe.

1a **rituximabe isolado ou bendamustina associada a rituximabe****Opções primárias**

» rituximabe

**OU**

» bendamustina

-e-

» rituximabe

## Em curso

■ **zona marginal; contraindicados para linfoma gástrico do tecido linfoide associado à mucosa (MALT) negativo para Helicobacter pylori e/ou resistente a antibióticos e radioterapia**

1a

» Rituximabe isolado ou a combinação de bendamustina e rituximabe pode ser considerada.

» Consulte o protocolo clínico e de diretrizes terapêuticas local para obter mais informações sobre dosagens.

**rituximabe isolado ou bendamustina associada a rituximabe**

### Opções primárias

» rituximabe

**OU**

» bendamustina

**-e-**

» rituximabe

» Em pacientes com linfoma MALT resistente a antibióticos, com contraindicação de radioterapia, os tumores podem responder ao rituximabe.[114]

» A combinação de bendamustina e rituximabe pode ser considerada como opção de primeira linha para linfoma folicular. Em um ensaio clínico de 514 pacientes com linfomas (em sua maior parte indolentes), bendamustina associada a rituximabe demonstrou sobrevida livre de progressão superior de 69.5 meses versus 31.2 meses com rituximabe associado a ciclofosfamida, doxorrubicina, vincristina e prednisolona (R-CHOP).[72]

» Siga as diretrizes do protocolo clínico local para dosagem.

■ **linfoma cutâneo primário de células B**

1a

**cirurgia ou radioterapia ou rituximabe**

### Opções primárias

» rituximabe

» As opções de tratamento para tumores localizados incluem ressecção cirúrgica para lesões isoladas ou radioterapia para lesões que possam ser abordadas com uma única modalidade de tratamento.

» Alguns pacientes com lesões disseminadas ou cosmeticamente desfigurantes podem necessitar de tratamento com rituximabe.

» Siga as diretrizes do protocolo clínico local para dosagem.

## linfomas de células T indolentes

## Em curso

- micose fungoide/  
síndrome de Sézary;  
estádio IA/IB/IIA

## 1a terapias tópicas/fototerapia/radioterapia/fotofereze

## Opções primárias

» dipropionato de betametasona tópico

OU

» mometasona tópica

OU

» bexaroteno tópico

OU

» clormetina

OU

» UVB

OU

» PUVA (psoraleno + raios ultravioleta A)

OU

» irradiação total de pele com feixes de elétrons

OU

» fotofereze extracorpórea

» Os estádios IA (<10% da superfície corporal) e IB (>10% da superfície corporal) apresentam apenas manchas e placas; o estágio IIA inclui linfonodos de volume aumentado e negativos de acordo com a anatomia patológica.

» O tratamento pode ser com corticosteroides ou outros agentes tópicos, fototerapia com raios ultravioleta B (UVB), seguida de fototerapia com psoraleno + raios ultravioleta A (PUVA), seguida de radioterapia com feixes de elétrons ou uma combinação dessas terapias em paralelo. A escolha depende da resposta do paciente e da preferência da instituição.[115]

» A revisão das evidências da doença em estágio inicial sugere que o tratamento com fotofereze extracorpórea pode mostrar algum

## Em curso

■ **micose fungoide/  
síndrome de Sézary;  
estádios IA/IB/IIA  
refratários e estádios IIB/  
III/IV**

**1a**

benefício, embora estudos adicionais sejam necessários para confirmar a eficácia nos estádios IA/IB e IIA da doença.<sup>[116]</sup>

» Geralmente, os tratamentos são realizados sequencialmente; não há estudos adequados de terapia combinada.

» Siga as diretrizes do protocolo clínico local para dosagem.

**retinoides orais/fototerapia/agentes citotóxicos/fotofereze**

### Opções primárias

» **alfainterferona 2b**

**--E--**

» **PUVA (psoraleno + raios ultravioleta A)**

**-ou-**

» **UVB**

**OU**

» **bexaroteno**

**OU**

» **metotrexato**

### Opções secundárias

» **vorinostate**

**OU**

» **romidepsina**

**OU**

» **metotrexato**

**-e-**

» **fotofereze extracorpórea**

» Os estádios iniciais IA/IB/IIA refratários ou o estágio IIB (tumores de pele), o estágio III (eritroderma com linfócitos circulantes malignos) e os estádios IVA e IVB (envolvimento patológico de linfonodos com ou sem envolvimento visceral) são testados com agentes de segunda linha. As terapias preferenciais são alfainterferona, psoraleno + ultravioleta A (PUVA), ultravioleta B (UVB), bexaroteno oral e baixa dose de metotrexato. Outras opções incluem vorinostate, romidepsina, alta dose de metotrexato (com regaste por folinato de cálcio) e fotofereze.



## Em curso

2a

» Geralmente, os tratamentos são realizados sequencialmente; não há estudos adequados de terapia combinada.

» Siga as diretrizes do protocolo clínico local para dosagem.

**quimioterapia****Opções primárias**

» fludarabina

**OU**

**CHOP**

» ciclofosfamida

-e-

» doxorubicina

-e-

» vincristina

-e-

» prednisona

**OU**

» gencitabina

**OU**

» alentuzumabe

**OU**

» doxorubicina

**OU**

» pentostatina

» Pacientes com doença em estágio inicial que sejam refratários às opções de primeira e segunda linha, bem como pacientes com doença em estágio IIB/III/IV refratários à terapia de primeira linha, podem ser testados com quimioterapia.

» Siga as diretrizes do protocolo clínico local para dosagem sobre as opções quimioterápicas disponíveis, incluindo o regime CHOP.

**adjunto****profilaxia com mesna**

Tratamento recomendado para **ALGUNS** dos pacientes do grupo de pacientes selecionado

## Em curso

			<p>» Pacientes que recebem alta dose de ciclofosfamida ou ifosfamida devem receber mesna para evitar cistite hemorrágica.</p> <p>» Siga as diretrizes do protocolo clínico local para dosagem.</p>
	<b>adjunto</b>	<b>profilaxia antimicrobiana</b>	<p>Tratamento recomendado para ALGUNS dos pacientes do grupo de pacientes selecionado</p> <p><b>Opções primárias</b></p> <p>» <b>levofloxacino</b>: 500 mg por via oral uma vez ao dia</p> <p><b>-ou-</b></p> <p>» <b>ciprofloxacino</b>: 500 mg por via oral duas vezes ao dia</p> <p><b>--E--</b></p> <p>» <b>fluconazol</b>: 200 mg por via oral uma vez ao dia</p> <p><b>--E--</b></p> <p>» <b>aciclovir</b>: 200 mg por via oral duas vezes ao dia</p> <p><b>-ou-</b></p> <p>» <b>valaciclovir</b>: 500 mg por via oral uma vez ao dia</p> <p>» A profilaxia antimicrobiana pode ser considerada quando há neutropenia grave (contagem absoluta de neutrófilos <math>&lt;0.0005 \times 10^9/L</math> [500 células/mL, 0.5 célula/microlitro]).</p>
■	<b>linfoma cutâneo primário de grandes células T anaplásicas; doença localizada</b>	<b>1a</b>	<p><b>excisão/radioterapia</b></p> <p>» O tratamento para doença localizada é por excisão (para pequeno tumor local) ou radioterapia (para tumor local mais extenso).</p>
■	<b>linfoma cutâneo primário anaplásico de grandes células T; doença sistêmica</b>	<b>1a</b>	<p><b>CHOP</b></p> <p><b>Opções primárias</b></p> <p><b>CHOP</b></p> <p>» <b>ciclofosfamida</b></p> <p><b>-e-</b></p> <p>» <b>doxorrubicina</b></p> <p><b>-e-</b></p> <p>» <b>vincristina</b></p> <p><b>-e-</b></p> <p>» <b>prednisolona</b></p> <p>» A doença pode se disseminar para os linfonodos de drenagem e disseminar-se de forma sistêmica. Quando isso ocorre, pode-se usar a quimioterapia baseada no regime CHOP.</p> <p>» Siga as diretrizes do protocolo clínico local para dosagem.</p>

## Em curso

**adjunto    profilaxia com mesna**

Tratamento recomendado para ALGUNS dos pacientes do grupo de pacientes selecionado

» Pacientes que recebem alta dose de ciclofosfamida ou ifosfamida devem receber mesna para evitar cistite hemorrágica.

» Siga as diretrizes do protocolo clínico local para dosagem.

**adjunto    profilaxia antimicrobiana**

Tratamento recomendado para ALGUNS dos pacientes do grupo de pacientes selecionado

**Opções primárias**

» **levofloxacino**: 500 mg por via oral uma vez ao dia

**-ou-**

» **ciprofloxacino**: 500 mg por via oral duas vezes ao dia

**--E--**

» **fluconazol**: 200 mg por via oral uma vez ao dia

**--E--**

» **aciclovir**: 200 mg por via oral duas vezes ao dia

**-ou-**

» **valaciclovir**: 500 mg por via oral uma vez ao dia

» A profilaxia antimicrobiana pode ser considerada quando há neutropenia grave (contagem absoluta de neutrófilos  $<0.0005 \times 10^9/L$  [500 células/mL, 0.5 célula/microlitro]).

## Novidades

### obinutuzumabe

Demonstrou-se que o obinutuzumabe associado a quimioterapia padrão para linfoma folicular avançado não tratado proporciona sobrevida livre de progressão prolongada (no acompanhamento de 3 anos) em comparação ao rituximabe associado a quimioterapia padrão.<sup>[123]</sup> A Food and Drug Administration (FDA) dos EUA e a Agência Europeia do Medicamento estão revisando o obinutuzumabe para uso de primeira linha no linfoma folicular avançado.

### brentuximabe vedotina

A brentuximabe vedotina é um anticorpo-medicamento conjugado que atua especificamente nas células cancerígenas que expressam CD30. A FDA aprovou seu uso em pacientes adultos tratados previamente com micose fungoide CD30+ ou linfoma cutâneo primário de grandes células anaplásicas, com base nos resultados positivos de um ensaio clínico de fase 3 e dois de fase 2.<sup>[124]</sup> <sup>[125]</sup> <sup>[126]</sup> O ensaio clínico de fase 3 mostrou melhoras significativas na resposta global objetiva com duração de, pelo menos, 4 meses com brentuximabe vedotina em comparação com metotrexato ou bexaroteno.<sup>[124]</sup>

### Axicabtagene ciloleucel

O axicabtagene ciloleucel é uma terapia com receptor de antígeno quimérico que direciona células T para destruir células cancerígenas que expressam CD19, uma proteína da superfície celular encontrada em linfomas de células B e em leucemias. A FDA aprovou seu uso em adultos com determinados tipos de linfoma de grandes células B (por exemplo, linfoma difuso de grandes células B [LDGCB], linfoma difuso de grandes células B primário do mediastino, linfoma de células B de alto grau e LDGCB decorrentes de linfoma folicular) após o fracasso de duas ou mais linhas de tratamento, com base nos resultados de ensaios clínicos iniciais.<sup>[127]</sup> <sup>[128]</sup> <sup>[129]</sup> <sup>[130]</sup>

### Inibidores de checkpoints imunológicos

Inibidores de checkpoints como anti-PD1 (por exemplo, nivolumabe, pidilizumabe e pembrolizumabe) bloqueiam as vias que causam tolerância do tumor. Esses agentes demonstraram respostas objetivas em pacientes com LNH de células B e de células T pré-tratados intensivamente, incluindo linfoma de células B primário do mediastino.<sup>[131]</sup> <sup>[132]</sup>

### Conjugados anticorpo-medicamento (CAMs)

Um novo CAM que conjuga o anticorpo monoclonal anti-79B com o agente que rompe o microtúbulo, monometil auristatina E (MMAE), o polatuzumabe vedotina demonstrou ter atividade no LNH recidivante ou refratário e na leucemia linfocítica crônica (LLC).<sup>[133]</sup>

### Inibidores de quinase de Bruton

O ibrutinibe demonstrou ter atividade significativa em pacientes com malignidades de células B recidivantes ou refratárias.<sup>[134]</sup> Atualmente, ele está aprovado para o tratamento de LLC, linfoma de células do manto (LCM) e macroglobulinemia de Waldenström. Ele recebeu aprovação acelerada da FDA para uso em pacientes com linfoma da zona marginal (LZM) recidivante ou refratário, com base nos resultados de um ensaio clínico de fase 2.<sup>[135]</sup> Ensaio clínico também estão em andamento para testar a eficácia do ibrutinibe em combinação com rituximabe associado a ciclofosfamida, doxorrubicina, vincristina, prednisolona (R-CHOP) em pacientes recém-diagnosticados com LDGCB do subtipo de células B ativadas fornecendo resultados iniciais promissores. O acalabrutinibe, um inibidor da quinase de Bruton de segunda geração, recebeu aprovação acelerada da FDA para uso em pacientes com LCM previamente tratados, com base nos resultados de um ensaio clínico de fase 2.<sup>[136]</sup>

### Inibidores delta da fosfatidilinositol-3 quinase (PI3K)

Vários inibidores PI3K e novos diferentes estão atualmente sendo submetidos a ensaios clínicos em pacientes com LNH recidivante ou refratário. Em um ensaio clínico de fase 2, demonstrou-se que o copanlisib, um inibidor PI3K da classe pan I que age nas isoformas alfa e delta, apresenta uma taxa de resposta tumoral de 59% em pacientes com LNH recidivante ou refratário (incluindo linfoma folicular, LZM, linfoma linfocítico de pequenas células e macroglobulinemia de Waldenström/linfoplasmocitose).<sup>[137]</sup> A FDA concedeu aprovação acelerada para o copanlisib para pacientes com linfoma folicular recidivante que receberam pelo menos duas terapias sistêmicas prévias.

## Inibidores da BCL2

O venetoclax é um inibidor da BCL2 oral seletivo de primeira classe que demonstrou atividade clínica significativa em vários casos de LNH recidivante ou refratário.<sup>[138]</sup> Outros inibidores direcionados à BCL2 (por exemplo, PNT2258) também demonstraram atividade significativa em ensaios clínicos de fase 1.<sup>[139]</sup>

## Inibidores combinados

CUDC-907, um inibidor da histona desacetilase combinada e da PI3K, demonstrou ter resposta em pacientes com LDGCB recidivante ou refratário.<sup>[140]</sup>

## Baltaleucel-T (CMD-003)

A baltaleucel-T compreende as células imunes do paciente que foram ativadas para destruir células malignas que expressam antígenos associados ao vírus oncogênico Epstein-Barr (EBV). Ele está sendo investigado quanto a seu efeito em linfomas que expressam o EBV, incluindo linfomas de células T natural killer e distúrbios linfoproliferativos pós-transplante.<sup>[141]</sup>

## Ciclofosfamida, doxorrubicina, vincristina e prednisolona (CHOP) associadas ao tositumomab marcado com iodo-131

Em investigação para linfoma folicular.<sup>[142]</sup>

## Bendamustina

Em investigação para linfoma de células T periférico.<sup>[143]</sup>

## Fludarabina

Em investigação para linfoma de células T periférico subcutâneo do tipo paniculite.

## Gencitabina

Em investigação para linfoma de células T periférico subcutâneo do tipo paniculite.

## Doxorrubicina

Em investigação para linfoma de células T periférico subcutâneo do tipo paniculite.

## Pentostatina

Em investigação para linfoma de células T periférico subcutâneo do tipo paniculite.

## Mogamulizumab

Investigativo para micose fungoide/síndrome de Sézary.

**Belinostat**

Em investigação para linfoma de células T periférico.[144]

**Mocetinostate**

Investigativo para LDGCB.[145]

**Cidamida**

Em investigação para linfoma de células T periférico.[146]

## Recomendações

### Monitoramento

Depende do grau do linfoma não Hodgkin (LNH), se agressivo ou indolente, bem como da histologia, estadiamento e responsividade.

Em geral, os pacientes devem ser examinados e monitorados antes de cada ciclo de quimioterapia, com hemograma completo, perfil metabólico básico, testes da função hepática e lactato desidrogenase (LDH).

Os parâmetros laboratoriais, incluindo o hemograma completo com diferencial, são rotineiramente monitorados para neutropenia grave.

Novo estadiamento com tomografia computadorizada/tomografia por emissão de pósitrons durante ou após o fim da terapia.

Se for alcançada uma resposta completa, alguns pacientes poderão necessitar de pelo menos 2 ciclos adicionais de quimioterapia, e todos os pacientes deverão ser acompanhados uma vez a cada 3 meses no primeiro ano; depois, a cada 3 a 6 meses nos 2 anos seguintes e 6 a 12 meses subsequentemente.<sup>[37]</sup>

Se a resposta for parcial, os pacientes poderão precisar de novo estadiamento com ou sem repetição de biópsia.

Os exames laboratoriais para síndrome da lise tumoral (lactato desidrogenase [LDH], ácido úrico, creatinina, potássio, cálcio e fósforo) devem ser monitorados, especialmente para o linfoma de Burkitt.

### Instruções ao paciente

#### Linfomas agressivos

- Pacientes com linfomas agressivos submetidos à quimioterapia devem estar cientes dos sinais e sintomas de infecção e informar o médico sobre febres, calafrios, cefaleia, lesões na pele, dor abdominal, dor ao urinar ou tosse. Pacientes neutropênicos devem evitar contato com pessoas doentes ou pessoas que cuidam de pessoas doentes. Devem evitar locais com muita gente e devem lavar as mãos com frequência.
- Os pacientes devem ser instruídos sobre os efeitos adversos da quimioterapia, como sangramentos, e devem informar ao médico caso desenvolvam fezes pretas ou tenham sangramento vaginal, retal, nasal ou gengival.
- Uma nutrição balanceada com muitas frutas e verduras é importante.
- Os pacientes precisam saber a importância de cumprir o cronograma de quimioterapia.

#### Linfomas indolentes

- As sugestões acima também devem ser enfatizadas neste grupo.
- Além disso, pacientes com linfomas indolentes devem informar o médico sobre febres, calafrios, sudorese noturna, perda de peso e/ou rápido aumento no tamanho dos linfonodos, pois isso pode indicar uma transformação para linfomas agressivos.
- Os pacientes devem estar cientes das complicações da radioterapia em longo prazo, como o câncer de mama, e submeter-se ao rastreamento apropriado.

## Complicações

Complicações	Período de execução	Probabilidade
<b>complicações relacionadas à quimioterapia</b>	<b>variável</b>	<b>alta</b>
<p>Mielossupressão (por múltiplos agentes)</p> <p>Imunossupressão que causa infecções (alantuzumabe, fludarabina)</p> <p>Mucosite (alta dose de metotrexato)</p> <p>Insuficiência renal (causada pela síndrome da lise tumoral, carboplatina, alta dose de metotrexato)</p> <p>Conjuntivite (alta dose de citarabina)</p> <p>Insuficiência cardíaca congestiva (alta dose de ciclofosfamida; cardiotoxicidade induzida por antraciclinas: por exemplo, doxorrubicina)</p> <p>Pneumonite (alta dose de metotrexato)</p> <p>Cistite hemorrágica (ciclofosfamida, ifosfamida)</p> <p>Neuropatia periférica (alcaloides da vinca: por exemplo, vincristina)</p> <p>Pancreatite (citarabina)</p> <p>Síndrome mão-pé (alta dose de citarabina)</p> <p>Rinite (ciclofosfamida)</p> <p>Síndrome de secreção inapropriada de hormônio antidiurético (vincristina, vimblastina, vinorelbina, ciclofosfamida)</p> <p>Leucemias mieloides agudas secundárias (agentes alquilantes: por exemplo, ciclofosfamida; inibidores da topoisomerase II: por exemplo, etoposídeo; e doxorrubicina)</p> <p>Leucemia promielocítica aguda (etoposídeo)</p> <p>Síndrome mielodisplásica (agentes alquilantes, inibidores da topoisomerase II).</p>		
<b>complicações relacionadas à radiação</b>	<b>variável</b>	<b>alta</b>
<p>Inflamação (por exemplo, pneumonite)</p> <p>Leucemias secundárias, como leucemia linfocítica aguda e leucemia mieloide aguda.</p> <p>Síndrome mielodisplásica</p> <p>Malignidade sólida.</p>		



Complicações	Período de execução	Probabilidade
<b>complicações relacionadas a transplantes de medula óssea</b>	<b>variável</b>	<b>alta</b>
Doença do enxerto contra o hospedeiro Doença hepática veno-oclusiva.		
<b>síndrome da lise tumoral (SLT)</b>	<b>variável</b>	<b>média</b>
<p>Trata-se de uma complicação com risco de vida do tratamento do linfoma de Burkitt. É causada pela rápida destruição celular e pela liberação do conteúdo intracelular na circulação. Na ausência de tratamento rápido, os pacientes podem sofrer insuficiência renal e morte súbita. Fatores de risco: tumor rapidamente progressivo, pessoas jovens (&lt;25 anos de idade), sexo masculino, doença em estágio avançado (frequentemente abdominal), lactato desidrogenase (LDH) acentuadamente elevada, depleção de volume, urina ácida concentrada e excreção excessiva de ácido úrico na urina.</p> <p>Exames de sangue revelarão hiperuricemia, hipercalemia, hiperfosfatemia, hipocalcemia, insuficiência renal oligúrica. A profilaxia inclui o uso de alopurinol (por via oral ou intravenosa) iniciado de 24 a 48 horas antes do tratamento citotóxico. Os seguintes níveis laboratoriais devem ser monitorados: LDH, perfil bioquímico, ácido úrico, fósforo, cálcio. O tratamento da síndrome da lise tumoral (SLT) inclui a correção de anormalidades eletrolíticas, reposição de fluidos e diálise.</p>		

## Prognóstico

Em geral, o prognóstico depende do tipo de linfoma, estágio da doença, tratamento e presença de comorbidades.

Um prognóstico pior é indicado pelos seguintes fatores:

- sintomas B (perda de peso, sudorese noturna e pirexia)
- Linfadenopatia
- organomegalia
- Alterações cutâneas
- capacidade funcional desfavorável segundo a escala Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG).

Uma proporção considerável dos pacientes com linfomas agressivos é curável pela quimioterapia moderna. Os linfomas indolentes geralmente não são curáveis. Para linfomas agressivos, Índice Prognóstico Internacional (IPI)<sup>[147]</sup> e o índice ajustado por idade para linfomas agressivos foram validados e oferecem uma estimativa de prognóstico. Para linfomas foliculares, o Índice Prognóstico Internacional para Linfoma Folicular (FLIPI) foi validado para prognóstico.<sup>[148]</sup>

O modelo IPI incorpora características clínicas que refletem o crescimento e o potencial invasivo do tumor (estádio tumoral, níveis séricos de lactato desidrogenase [LDH] e número de sítios extranodais da doença), a resposta do paciente ao tumor (capacidade funcional) e a capacidade de tolerância do paciente à terapia intensiva (idade e capacidade funcional).<sup>[147]</sup>

O modelo FLIPI incorpora 5 fatores prognósticos adversos: idade (>60 anos), estágio Ann Arbor (III a IV), nível de hemoglobina (<120 g/L), número de áreas nodais (>4) e níveis séricos de LDH (acima do normal). Três grupos de risco foram definidos: baixo risco (0-1 fator adverso), risco intermediário (2 fatores) e alto risco (3 ou mais fatores adversos).<sup>[148]</sup>

A capacidade funcional ECOG é um parâmetro importante de modelos prognósticos para linfomas agressivos. O IPI prevê o prognóstico e pode influenciar a estratégia de tratamento; por exemplo, um tratamento agressivo e/ou transplante de medula óssea são mais prováveis para pacientes com boa capacidade funcional, versus cuidados paliativos em pacientes com estado funcional desfavorável. Além disso, a maioria dos protocolos de pesquisa clínica exclui pacientes com capacidade funcional ECOG nível 3 ou superior.

## Subtipos específicos

Linfoma difuso de grandes células B (LDGCB)

- As doenças não volumosas em estádios I a II (<10 cm), tratadas com 6 a 8 ciclos de rituximabe, ciclofosfamida, doxorubicina, vincristina e prednisolona a cada 21 dias (R-CHOP 21) ou 3 ciclos de R-CHOP 21 associado à radioterapia nas regiões envolvidas (30-40 Gy), apresentam taxa de cura de 70% a 85%.<sup>[149]</sup>
- Os estádios III a IV tratados com 6 a 8 ciclos de rituximabe, ciclofosfamida, doxorubicina, vincristina e prednisona a cada 21 dias (R-CHOP 21) apresentam uma taxa de cura de aproximadamente 40%.<sup>[51]</sup>
- Sem profilaxia do sistema nervoso central (SNC), até 27% dos pacientes de alto risco podem apresentar recidiva no SNC.<sup>[52]</sup>
- O regime rituximabe, ifosfamida, carboplatina e etoposídeo (R-ICE), usado para o tratamento de casos que sofreram recidiva em uso de R-CHOP 21, apresenta uma taxa de cura de 20% a 50%.<sup>[54]</sup>
- O prognóstico para o LGCB primário do mediastino é melhor que para o LDGCB.<sup>[150]</sup>

Primário do sistema nervoso central (SNC)

- O tratamento mais eficaz consiste em quimioterapia à base de metotrexato combinada com radioterapia de cérebro total, que resulta em uma sobrevida de 40% a 70% em 2 anos.<sup>[151]</sup>

Linfoma de efusão primária/linfoma de cavidades corporais

- A sobrevida mediana é de apenas 6 meses.<sup>[152]</sup>

linfoma de Burkitt e linfoma Burkitt-like

- Até recentemente, o prognóstico para linfoma de Burkitt era muito desfavorável. Novos regimes quimioterápicos intensivos com agentes múltiplos, como ciclofosfamida hiperfracionada, vincristina, doxorubicina [adriamicina] e dexametasona (Hyper-CVAD) e ciclofosfamida, doxorubicina, vincristina, metotrexato e folinato de cálcio (CODOX-M)/ifosfamida, etoposídeo e citarabina (IVAC) melhoraram significativamente o prognóstico.

Linfoma de células do manto

- Foi obtida melhor sobrevida com combinações à base de citarabina.

linfoma de células T periférico subcutâneo do tipo paniculite

- Tem uma evolução muito agressiva com prognóstico desfavorável.

Linfoma anaplásico sistêmico de grandes células T

- Para variantes do linfoma anaplásico de grandes células negativo, o prognóstico é desfavorável, e um transplante autólogo de células-tronco deve ser considerado inicialmente.

Linfoma de células T associado à enteropatia/linfoma intestinal de células T

- Apresenta um prognóstico desfavorável com sobrevida média <1 ano.[153]

Micose fungoide/síndrome de Sézary

- Estudos mostraram que a doença em estágio IV, idade >60 anos, transformação em linfoma de grandes células e LDH elevada são marcadores de prognóstico independentes para sobrevivência reduzida. Os pacientes com a doença em estágio III apresentam sobrevida ligeiramente melhor que os pacientes com a doença em estágio IIB.[154] [155]

Linfoma folicular

- Novas abordagens de tratamento podem prolongar a sobrevida e até mesmo aumentar a possibilidade de cura para alguns pacientes.[156]

## Diretrizes de diagnóstico

### Europa

#### Suspected cancer: recognition and referral

**Publicado por:** National Institute for Health and Care Excellence

**Última publicação em:**  
2017

#### Extranodal diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL) and primary mediastinal B-cell lymphoma

**Publicado por:** European Society for Medical Oncology

**Última publicação em:**  
2016

#### Diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL)

**Publicado por:** European Society for Medical Oncology

**Última publicação em:**  
2015

### América do Norte

#### NCCN clinical practice guidelines in oncology: chronic lymphocytic leukemia/small lymphocytic lymphoma

**Publicado por:** National Comprehensive Cancer Network

**Última publicação em:**  
2019

#### NCCN clinical practice guidelines in oncology: B-cell lymphomas

**Publicado por:** National Comprehensive Cancer Network

**Última publicação em:**  
2019

#### NCCN clinical practice guidelines in oncology: hairy cell leukemia

**Publicado por:** National Comprehensive Cancer Network

**Última publicação em:**  
2019

#### NCCN clinical practice guidelines in oncology: primary cutaneous B-cell lymphomas

**Publicado por:** National Comprehensive Cancer Network

**Última publicação em:**  
2018

#### NCCN clinical practice guidelines in oncology: T-cell lymphomas

**Publicado por:** National Comprehensive Cancer Network

**Última publicação em:**  
2018

## Diretrizes de tratamento

### Europa

#### Extranodal diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL) and primary mediastinal B-cell lymphoma

**Publicado por:** European Society for Medical Oncology

**Última publicação em:**  
2016

#### Diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL)

**Publicado por:** European Society for Medical Oncology

**Última publicação em:**  
2015

#### Erythropoiesis-stimulating agents (epoetin and darbepoetin) for treating anaemia in people with cancer having chemotherapy

**Publicado por:** National Institute for Health and Care Excellence

**Última publicação em:**  
2014

#### British HIV Association guidelines for HIV-associated malignancies 2014

**Publicado por:** British HIV Association

**Última publicação em:**  
2014

#### Long term follow up care of survivors of childhood cancer: a national clinical guideline

**Publicado por:** Scottish Intercollegiate Guidelines Network

**Última publicação em:**  
2013

#### Rituximab for the first-line treatment of stage III-IV follicular lymphoma

**Publicado por:** National Institute for Health and Care Excellence

**Última publicação em:**  
2012

#### Rituximab for the treatment of relapsed or refractory stage III or IV follicular non-Hodgkin's lymphoma

**Publicado por:** National Institute for Health and Care Excellence

**Última publicação em:**  
2008

### América do Norte

#### NCCN clinical practice guidelines in oncology: chronic lymphocytic leukemia/small lymphocytic lymphoma

**Publicado por:** National Comprehensive Cancer Network

**Última publicação em:**  
2019

#### NCCN clinical practice guidelines in oncology: B-cell lymphomas

**Publicado por:** National Comprehensive Cancer Network

**Última publicação em:**  
2019

## América do Norte

### NCCN clinical practice guidelines in oncology: hairy cell leukemia

**Publicado por:** National Comprehensive Cancer Network

**Última publicação em:**  
2019

### NCCN clinical practice guidelines in oncology: primary cutaneous B-cell lymphomas

**Publicado por:** National Comprehensive Cancer Network

**Última publicação em:**  
2018

### NCCN clinical practice guidelines in oncology: T-cell lymphomas

**Publicado por:** National Comprehensive Cancer Network

**Última publicação em:**  
2018

### The use of chemotherapy and growth factors in older patients with newly diagnosed, advanced-stage, aggressive histology non-Hodgkin's lymphoma

**Publicado por:** Cancer Care Ontario

**Última publicação em:**  
2013

### American Society of Clinical Oncology clinical practice guideline update: use of chemotherapy and radiation therapy protectants

**Publicado por:** American Society of Clinical Oncology

**Última publicação em:**  
2009

## Recursos online

---

1. [National Cancer Institute: Surveillance Epidemiology and End Results program](#) (*external link*)

## Artigos principais

## Referências

1. Armitage JO. Treatment of non-Hodgkin's lymphoma. N Engl J Med. 1993 Apr 8;328(14):1023-30. [Resumo](#)
2. Swerdlow SH, Campo E, Pileri SA, et al. The 2016 revision of the World Health Organization classification of lymphoid neoplasms. Blood. 2016 May 19;127(20):2375-90. [Texto completo](#) [Resumo](#)
3. Cancer Research UK. Non-Hodgkin lymphoma incidence statistics [internet publication]. [Texto completo](#)
4. Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2018. CA Cancer J Clin. 2018 Jan;68(1):7-30. [Texto completo](#) [Resumo](#)
5. Cerhan JR, Slager SL. Familial predisposition and genetic risk factors for lymphoma. Blood. 2015 Nov 12;126(20):2265-73. [Texto completo](#) [Resumo](#)
6. Teras LR, DeSantis CE, Cerhan JR, et al. 2016 US lymphoid malignancy statistics by World Health Organization subtypes. CA Cancer J Clin. 2016 Sep 12 [Epub ahead of print]. [Texto completo](#) [Resumo](#)
7. US Food and Drug Administration. Breast implant associated-anaplastic large cell lymphoma (BIA-ALCL): letter to health care providers. Feb 2019 [internet publication]. [Texto completo](#)
8. Loch-Wilkinson A, Beath KJ, Knight RJW, et al. Breast implant-associated anaplastic large cell lymphoma in Australia and New Zealand: high-surface-area textured implants are associated with increased risk. Plast Reconstr Surg. 2017 Oct;140(4):645-54. [Resumo](#)
9. Doren EL, Miranda RN, Selber JC, et al. US epidemiology of breast implant-associated anaplastic large cell lymphoma. Plast Reconstr Surg. 2017 May;139(5):1042-50. [Resumo](#)
10. de Boer M, van Leeuwen FE, Hauptmann M, et al. Breast implants and the risk of anaplastic large-cell lymphoma in the breast. JAMA Oncol. 2018 Mar 1;4(3):335-41. [Texto completo](#) [Resumo](#)
11. Epstein M, Barr YM, Achong BG. A second virus-carrying tissue culture strain (EB2) of lymphoblasts from Burkitt's lymphoma. Pathol Biol. 1964 Dec;12:1233-4. [Resumo](#)
12. MacMahon EM, Glass JD, Hayward SD, et al. Epstein-Barr virus in AIDS-related primary central nervous system lymphoma. Lancet. 1991 Oct 19;338(8773):969-73. [Resumo](#)
13. Cabrera ME, Eizuru Y, Itoh T, et al. Nasal natural killer/T-cell lymphoma and its association with type I/XhoI loss strain Epstein-Barr virus in Chile. J Clin Pathol. 2007 Jun;60(6):656-60. [Texto completo](#) [Resumo](#)



14. Hermine O, Lefrere F, Bronowicki JP, et al. Regression of splenic lymphoma with villous lymphocytes after treatment of hepatitis C virus infection. *N Engl J Med*. 2002 Jul 11;347(2):89-94. [Texto completo](#) [Resumo](#)
15. Nieters A, Kallinowski B, Brennan P, et al. Hepatitis C and risk of lymphoma: results of the European multicenter case-control study EPILYMPH. *Gastroenterology*. 2006 Dec;131(6):1879-86. [Resumo](#)
16. Poiesz BJ, Ruscetti FW, Gazdar AF, et al. Detection and isolation of type C retrovirus particles from fresh and cultured lymphocytes of a patient with cutaneous T-cell lymphoma. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1980 Dec;77(12):7415-9. [Texto completo](#) [Resumo](#)
17. Nador R, Cesarman E, Chadburn A, et al. Primary effusion lymphoma: a distinct clinicopathologic entity associated with the Kaposi's sarcoma-associated herpes virus. *Blood*. 1996 Jul 15;88(2):645-56. [Texto completo](#) [Resumo](#)
18. Nakamura S, Yao T, Aoyagi K, et al. Helicobacter pylori and primary gastric lymphoma: a histopathologic and immunohistochemical analysis of 237 patients. *Cancer*. 1997 Jan 1;79(1):3-11. [Resumo](#)
19. Garbe C, Stein H, Gollnick H, et al. Cutaneous B-cell lymphoma in chronic Borrelia burgdorferi infection: report of 2 cases and a review of the literature [in German]. *Hautarzt*. 1988 Nov;39(11):717-26. [Resumo](#)
20. Melenotte C, Million M, Audoly G, et al. B-cell non-Hodgkin lymphoma linked to Coxiella burnetii. *Blood*. 2016 Jan 7;127(1):113-21. [Resumo](#)
21. Sugai S. Sjogren's syndrome, glomerulonephritis and malignant lymphoma. *Intern Med*. 2007;46(4):155-6. [Texto completo](#) [Resumo](#)
22. Starkebaum G. Rheumatoid arthritis and lymphoma: risky business for B cells. *J Rheumatol*. 2007 Feb;34(2):243-6. [Resumo](#)
23. Lofstrom B, Backlin C, Sundstrom C, et al. A closer look at non-Hodgkin's lymphoma cases in a national Swedish systemic lupus erythematosus cohort: a nested case-control study. *Ann Rheum Dis*. 2007 Dec;66(12):1627-32. [Texto completo](#) [Resumo](#)
24. Harris OD, Cooke WT, Thompson H, et al. Malignancy in adult celiac disease and idiopathic steatorrhea. *Am J Med*. 1967 Jun;42(6):899-912. [Resumo](#)
25. Katz BZ, Pahl E, Crawford SE, et al. Case-control study of risk factors for the development of post-transplant lymphoproliferative disease in a pediatric heart transplant cohort. *Pediatr Transplant*. 2007 Feb;11(1):58-65. [Resumo](#)
26. Desar IM, Keuter M, Raemaekers JM, et al. Extranodal marginal zone (MALT) lymphoma in common variable immunodeficiency. *Neth J Med*. 2006 May;64(5):136-40. [Resumo](#)
27. Sullivan KE, Mullen CA, Blaese RM, et al. A multiinstitutional survey of the Wiskott-Aldrich syndrome. *J Pediatr*. 1994 Dec;125(6 Pt 1):876-85. [Resumo](#)

28. Salinas F, Ortega G, Molina M, et al. Ataxia-telangiectasia with immunodeficiency and malignant lymphoma: report of two cases [in Spanish]. *Med Clin (Barc)*. 1981 Feb 10;76(3):109-12. [Resumo](#)
29. Yamak B, Hicsonmez G, Ozsoylu S, et al. An infant with Chediak-Higashi syndrome and lymphoma. *Clin Pediatr (Phila)*. 1972 May;11(5):277-80. [Resumo](#)
30. Becher R. Klinefelter's syndrome and malignant lymphoma. *Cancer Genet Cytogenet*. 1986 Apr 1;21(3):271-3. [Resumo](#)
31. Hardell L, Eriksson M. A case-control study of non-Hodgkin lymphoma and exposure to pesticides. *Cancer*. 1999 Mar 15;85(6):1353-60. [Resumo](#)
32. Woods JS, Polissar L, Severson RK, et al. Soft tissue sarcoma and non-Hodgkin's lymphoma in relation to phenoxyherbicide and chlorinated phenol exposure in western Washington. *J Natl Cancer Inst*. 1987 May;78(5):899-910. [Resumo](#)
33. Kridel R, Mottok A, Farinha P, et al. Cell of origin of transformed follicular lymphoma. *Blood*. 2015 Oct 29;126(18):2118-27. [Texto completo](#) [Resumo](#)
34. Clayberger C, Krensky AM. T-cell and NK-cell immunity. In: Hoffman R, Benz EJ, Shattil SJ, eds. *Hematology: basic principles and practice*. 4th ed. Oxford, UK: Churchill Livingstone; 2005:135-47.
35. Barrington SF, Mikhaeel NG, Kostakoglu L, et al. Role of imaging in the staging and response assessment of lymphoma: consensus of the International Conference on Malignant Lymphomas Imaging Working Group. *J Clin Oncol*. 2014 Sep 20;32(27):3048-58. [Texto completo](#) [Resumo](#)
36. Tilly H, Gomes da Silva M, Vitolo U, et al. Diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL): ESMO clinical practice guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 2015 Sep;26(suppl 5):v116-25. [Texto completo](#) [Resumo](#)
37. Vitolo U, Seymour JF, Martelli M, et al. Extranodal diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL) and primary mediastinal B-cell lymphoma: ESMO clinical practice guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 2016 Sep;27(suppl 5):v91-102. [Texto completo](#) [Resumo](#)
38. Terasawa T, Lau J, Bardet S, et al. Fluorine-18-fluorodeoxyglucose positron emission tomography for interim response assessment of advanced-stage Hodgkin's lymphoma and diffuse large B-cell lymphoma: a systematic review. *J Clin Oncol*. 2009 Apr 10;27(11):1906-14. [Resumo](#)
39. Reddy KR, Beavers KL, Hammond SP, et al. American Gastroenterological Association Institute guideline on the prevention and treatment of hepatitis B virus reactivation during immunosuppressive drug therapy. *Gastroenterology*. 2015 Jan;148(1):215-9. [Resumo](#)
40. Lavi R, Yarnitsky D, Rowe JM, et al. Standard vs atraumatic Whitacre needle for diagnostic lumbar puncture: a randomized trial. *Neurology*. 2006 Oct 24;67(8):1492-4. [Resumo](#)
41. Arendt K, Demaerschalk BM, Wingerchuk DM, Camann W. Atraumatic lumbar puncture needles: after all these years, are we still missing the point? *Neurologist*. 2009 Jan;15(1):17-20. [Resumo](#)

42. Nath S, Koziarz A, Badhiwala JH, et al. Atraumatic versus conventional lumbar puncture needles: a systematic review and meta-analysis. *Lancet*. 2018 Mar 24;391(10126):1197-204. [Resumo](#)
43. Rochwerf B, Almenawer SA, Siemieniuk RAC, et al. Atraumatic (pencil-point) versus conventional needles for lumbar puncture: a clinical practice guideline. *BMJ*. 2018 May 22;361:k1920. [Texto completo](#) [Resumo](#)
44. Ahmed SV, Jayawarna C, Jude E. Post lumbar puncture headache: diagnosis and management. *Postgrad Med J*. 2006 Nov;82(973):713-6. [Texto completo](#) [Resumo](#)
45. Arevalo-Rodriguez I, Ciapponi A, Roqué i Figuls M, et al. Posture and fluids for preventing post-dural puncture headache. *Cochrane Database Syst Rev*. 2016 Mar 7;(3):CD009199. [Texto completo](#) [Resumo](#)
46. Fraga M, Forteza J. Diagnosis of Hodgkin's disease: an update on histopathological and immunophenotypical features. *Histol Histopathol*. 2007 Aug;22(8):923-35. [Resumo](#)
47. Petri M. Review of classification criteria for systemic lupus erythematosus. *Rheum Dis Clin North Am*. 2005 May;31(2):245-54. [Resumo](#)
48. Lister TA, Crowther D, Sutcliffe SB, et al. Report of a committee convened to discuss the evaluation and staging of patients with Hodgkin's disease: Cotswolds meeting. *J Clin Oncol*. 1989 Nov;7(11):1630-6. [Resumo](#)
49. Miller TP, Dahlberg S, Cassady JR, et al. Chemotherapy alone compared with chemotherapy plus radiotherapy for localized intermediate- and high-grade non-Hodgkin's lymphoma. *N Engl J Med*. 1998 Jul 2;339(1):21-6. [Texto completo](#) [Resumo](#)
50. Armitage JO. How I treat patients with diffuse large B-cell lymphoma. *Blood*. 2007 Jul 1;110(1):29-36. [Texto completo](#) [Resumo](#)
51. Sehn LH, Donaldson J, Chanabhai M, et al. Introduction of combined CHOP plus rituximab therapy dramatically improved outcome of diffuse large B-cell lymphoma in British Columbia. *J Clin Oncol*. 2005 Aug 1;23(22):5027-33. [Resumo](#)
52. Arkenau HT, Chong G, Cunningham D, et al. The role of intrathecal chemotherapy prophylaxis in patients with diffuse large B-cell lymphoma. *Ann Oncol*. 2007 Mar;18(3):541-5. [Resumo](#)
53. Schmitz N, Zeynalova S, Nickelsen M, et al. CNS International Prognostic Index: a risk model for CNS relapse in patients with diffuse large B-cell lymphoma treated with R-CHOP. *J Clin Oncol*. 2016 Sep 10;34(26):3150-6. [Resumo](#)
54. Kewalramani T, Zelenetz AD, Nimer SD, et al. Rituximab and ICE as second-line therapy prior to autologous stem cell transplantation for relapsed or primary refractory diffuse large B-cell lymphoma. *Blood*. 2004 May 15;103(10):3684-8. [Texto completo](#) [Resumo](#)
55. Gisselbrecht C, Glass B, Mounier N, et al. Salvage regimens with autologous transplantation for relapsed large B-cell lymphoma in the rituximab era. *J Clin Oncol*. 2010 Sep 20;28(27):4184-90. [Texto completo](#) [Resumo](#)

56. Crump M, Kuruvilla J, Couban S, et al. Randomized comparison of gemcitabine, dexamethasone, and cisplatin versus dexamethasone, cytarabine, and cisplatin chemotherapy before autologous stem-cell transplantation for relapsed and refractory aggressive lymphomas: NCIC-CTG LY.12. *J Clin Oncol*. 2014 Nov 1;32(31):3490-6. [Resumo](#)
57. Balducci L, Al-Halawani H, Charu V, et al. Elderly cancer patients receiving chemotherapy benefit from first-cycle pegfilgrastim. *Oncologist*. 2007 Dec;12(12):1416-24. [Resumo](#)
58. Smith TJ, Bohlke K, Lyman GH, et al. Recommendations for the use of WBC growth factors: American Society of Clinical Oncology clinical practice guideline update. *J Clin Oncol*. 2015 Oct 1;33(28):3199-212. [Resumo](#)
59. Gleeson M, Hawkes EA, Cunningham D, et al. Rituximab, cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine and prednisolone (R-CHOP) in the management of primary mediastinal B-cell lymphoma: a subgroup analysis of the UK NCRI R-CHOP 14 versus 21 trial. *Br J Haematol*. 2016 Nov;175(4):668-72. [Resumo](#)
60. Ferreri AJ, Cwynarski K, Pulczynski E, et al. Chemoimmunotherapy with methotrexate, cytarabine, thiotepe, and rituximab (MATRix regimen) in patients with primary CNS lymphoma: results of the first randomisation of the International Extranodal Lymphoma Study Group-32 (IELSG32) phase 2 trial. *Lancet Haematol*. 2016 May;3(5):e217-27. [Resumo](#)
61. Ferreri AJ, Reni M, Pasini F, et al. A multicenter study of treatment of primary CNS lymphoma. *Neurology*. 2002 May 28;58(10):1513-20. [Resumo](#)
62. Morris PG, Correa DD, Yahalom J, et al. Rituximab, methotrexate, procarbazine, and vincristine followed by consolidation reduced-dose whole-brain radiotherapy and cytarabine in newly diagnosed primary CNS lymphoma: final results and long-term outcome. *J Clin Oncol*. 2013 Nov 1;31(31):3971-9. [Texto completo](#) [Resumo](#)
63. Boulanger E, Gérard L, Gabarre J, et al. Prognostic factors and outcome of human herpesvirus 8-associated primary effusion lymphoma in patients with AIDS. *J Clin Oncol*. 2005 Jul 1;23(19):4372-80. [Texto completo](#) [Resumo](#)
64. Ribrag V, Koscielny S, Bosq J, et al. Rituximab and dose-dense chemotherapy for adults with Burkitt's lymphoma: a randomised, controlled, open-label, phase 3 trial. *Lancet*. 2016 Jun 11;387(10036):2402-11. [Resumo](#)
65. Howard OM, Gribben JG, Neuber DS, et al. Rituximab and CHOP induction therapy for newly diagnosed mantle-cell lymphoma: molecular complete responses are not predictive of progression-free survival. *J Clin Oncol*. 2002 Mar 1;20(5):1288-94. [Resumo](#)
66. Lenz G, Dreyling M, Hoster E, et al. Immunochemotherapy with rituximab and cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, and prednisone significantly improves response and time to treatment failure, but not long-term outcome in patients with previously untreated mantle cell lymphoma: results of a prospective randomized trial of the German Low Grade Lymphoma Study Group (GLSG). *J Clin Oncol*. 2005 Mar 20;23(9):1984-92. [Resumo](#)

67. Khouri IF, Romaguera J, Kantarjian H, et al. Hyper-CVAD and high-dose methotrexate/cytarabine followed by stem-cell transplantation: an active regimen for aggressive mantle-cell lymphoma. *J Clin Oncol*. 1998 Dec;16(12):3803-9. [Resumo](#)
68. Fisher RI, Bernstein SH, Kahl BS, et al. Multicenter phase II study of bortezomib in patients with relapsed or refractory mantle cell lymphoma. *J Clin Oncol*. 2006 Oct 20;24(30):4867-74. [Resumo](#)
69. Geisler CH, Kolstad A, Laurell A, et al; Nordic Lymphoma Group. Long-term progression-free survival of mantle cell lymphoma after intensive front-line immunochemotherapy with in vivo-purged stem cell rescue: a nonrandomized phase 2 multicenter study by the Nordic Lymphoma Group. *Blood*. 2008 Oct 1;112(7):2687-93. [Texto completo](#) [Resumo](#)
70. Griffiths R, Mikhael J, Gleeson M, et al. Addition of rituximab to chemotherapy alone as first-line therapy improves overall survival in elderly patients with mantle cell lymphoma. *Blood*. 2011 Nov 3;118(18):4808-16. [Texto completo](#) [Resumo](#)
71. Hermine O, Hoster E, Walewski J, et al. Addition of high-dose cytarabine to immunochemotherapy before autologous stem-cell transplantation in patients aged 65 years or younger with mantle cell lymphoma (MCL Younger): a randomised, open-label, phase 3 trial of the European Mantle Cell Lymphoma Network. *Lancet*. 2016 Aug 6;388(10044):565-75. [Resumo](#)
72. Rummel MJ, Niederle N, Maschmeyer G, et al. Bendamustine plus rituximab versus CHOP plus rituximab as first-line treatment for patients with indolent and mantle-cell lymphomas: an open-label, multicentre, randomised, phase 3 non-inferiority trial. *Lancet*. 2013 Apr 6;381(9873):1203-10. [Resumo](#)
73. Robak T, Huang H, Jin J, et al. Bortezomib-based therapy for newly diagnosed mantle-cell lymphoma. *N Engl J Med*. 2015 Mar 5;372(10):944-53. [Texto completo](#) [Resumo](#)
74. Kluin-Nelemans HC, Hoster E, Hermine O, et al. Treatment of older patients with mantle-cell lymphoma. *N Engl J Med*. 2012 Aug 9;367(6):520-31. [Texto completo](#) [Resumo](#)
75. Robinson KS, Williams ME, van der Jagt RH, et al. Phase II multicenter study of bendamustine plus rituximab in patients with relapsed indolent B-cell and mantle cell non-Hodgkin's lymphoma. *J Clin Oncol*. 2008 Sep 20;26(27):4473-9.
76. Visco C, Finotto S, Zambello R, et al. Combination of rituximab, bendamustine, and cytarabine for patients with mantle-cell non-Hodgkin lymphoma ineligible for intensive regimens or autologous transplantation. *J Clin Oncol*. 2013 Apr 10;31(11):1442-9. [Resumo](#)
77. Wang ML, Rule S, Martin P, et al. Targeting BTK with ibrutinib in relapsed or refractory mantle-cell lymphoma. *N Engl J Med*. 2013 Aug 8;369(6):507-16. [Texto completo](#) [Resumo](#)
78. Goy A, Sinha R, Williams ME, et al. Single-agent lenalidomide in patients with mantle-cell lymphoma who relapsed or progressed after or were refractory to bortezomib: phase II MCL-001 (EMERGE) study. *J Clin Oncol*. 2013 Oct 10;31(29):3688-95. [Texto completo](#) [Resumo](#)
79. Hess G, Herbrecht R, Romaguera J, et al. Phase III study to evaluate temsirolimus compared with investigator's choice therapy for the treatment of relapsed or refractory mantle cell lymphoma. *J Clin Oncol*. 2009 Aug 10;27(23):3822-9. [Resumo](#)

80. Dreyling M, Jurczak W, Jerkeman M, et al. Ibrutinib versus temsirolimus in patients with relapsed or refractory mantle-cell lymphoma: an international, randomised, open-label, phase 3 study. *Lancet*. 2016 Feb 20;387(10020):770-8. [Resumo](#)
81. Trneny M, Lamy T, Walewski J, et al. Lenalidomide versus investigator's choice in relapsed or refractory mantle cell lymphoma (MCL-002; SPRINT): a phase 2, randomised, multicentre trial. *Lancet Oncol*. 2016 Mar;17(3):319-31. [Resumo](#)
82. Di Sabatino A, Biagi F, Gobbi PG, et al. How I treat enteropathy-associated T-cell lymphoma. *Blood*. 2012 Mar 15;119(11):2458-68. [Texto completo](#) [Resumo](#)
83. Jantunen E, Boumendil A, Finel H, et al. Autologous stem cell transplantation for enteropathy-associated T-cell lymphoma: a retrospective study by the EBMT. *Blood*. 2013 Mar 28;121(13):2529-32. [Texto completo](#) [Resumo](#)
84. d'Amore F, Relander T, Lauritzsen GF, et al. Up-front autologous stem-cell transplantation in peripheral T-cell lymphoma: NLG-T-01. *J Clin Oncol*. 2012 Sep 1;30(25):3093-9. [Resumo](#)
85. Kaminski MS, Tuck M, Estes J, et al. Tositumomab and iodine I-131 tositumomab for previously untreated, advanced-stage, follicular lymphoma: median 10 year follow-up results. *American Society of Hematology Annual Meeting Abstracts*. 2009;114:3759.
86. O'Connor OA, Pro B, Pinter-Brown L, et al. Pralatrexate in patients with relapsed or refractory peripheral T-cell lymphoma: Results from the pivotal PROPEL study. *J Clin Oncol*. 2011 Mar 20;29(9):1182-9. [Resumo](#)
87. Siegert W, Nerl C, Agthe A, et al. Angioimmunoblastic lymphadenopathy (AILD)-type T-cell lymphoma: prognostic impact of clinical observations and laboratory findings at presentation. *Ann Oncol*. 1995 Sep;6(7):659-64. [Resumo](#)
88. Brice P, Bastion Y, Lepage E, et al. Comparison in low-tumor-burden follicular lymphomas between an initial no-treatment policy, prednimustine, or interferon alfa: a randomized study from the Groupe d'Etude des Lymphomes Folliculaires. *J Clin Oncol*. 1997 Mar;15(3):1110-7. [Resumo](#)
89. Ardeschna KM, Qian W, Smith P, et al. Rituximab versus a watch-and-wait approach in patients with advanced-stage, asymptomatic, non-bulky follicular lymphoma: an open-label randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2014 Apr;15(4):424-35. [Resumo](#)
90. Federico M, Luminari S, Dondi A, et al. R-CVP versus R-CHOP versus R-FM for the initial treatment of patients with advanced-stage follicular lymphoma: results of the FOLL05 trial conducted by the Fondazione Italiana Linfomi. *J Clin Oncol*. 2013 Apr 20;31(12):1506-13. [Texto completo](#) [Resumo](#)
91. Luminari S, Ferrari A, Manni M, et al. Long-term results of the FOLL05 trial comparing R-CVP versus R-CHOP versus R-FM for the initial treatment of patients with advanced-stage symptomatic follicular lymphoma. *J Clin Oncol*. 2018 Mar 1;36(7):689-96. [Texto completo](#) [Resumo](#)
92. Jäger G, Quehenberger F, Linkesch W, et al. CHOP chemotherapy followed by Rituximab consolidation as first line treatment in patients with follicular lymphoma: long-term follow-up of a phase 2 trial. *Eur J Haematol*. 2007 May;78(5):453-5. [Resumo](#)



93. Buske C, Kneba M, Lengfelder E, et al. Front line combined immuno-chemotherapy (R-CHOP) significantly improves the time to treatment failure and overall survival in elderly patients with advanced stage follicular lymphoma: results of a prospective randomized trial of the German Low Grade Lymphoma Study Group (GLSG). *Blood*. 2006;108:146a (abstract 482).
94. Cheung MC, Haynes AE, Meyer RM, et al. Rituximab in lymphoma: a systematic review and consensus practice guideline from Cancer Care Ontario. *Cancer Treat Rev*. 2007 Apr;33(2):161-76. [Resumo](#)
95. Marcus R, Imrie K, Solal-Celigny P, et al. Phase III study of R-CVP compared with cyclophosphamide, vincristine, and prednisone alone in patients with previously untreated advanced follicular lymphoma. *J Clin Oncol*. 2008 Oct 1;26(28):4579-86. [Resumo](#)
96. Hochster H, Weller E, Gascoyne RD, et al. Maintenance rituximab after cyclophosphamide, vincristine, and prednisone prolongs progression-free survival in advanced indolent lymphoma: results of the randomized phase III ECOG1496 Study. *J Clin Oncol*. 2009 Apr 1;27(10):1607-14. [Texto completo](#)  
[Resumo](#)
97. Salles G, Seymour JF, Offner F, et al. Rituximab maintenance for 2 years in patients with high tumour burden follicular lymphoma responding to rituximab plus chemotherapy (PRIMA): a phase 3, randomised controlled trial. *Lancet*. 2011 Jan 1;377(9759):42-51. [Resumo](#)
98. van Oers MH, Klasa R, Marcus RE, et al. Rituximab maintenance improves clinical outcome of relapsed/resistant follicular non-Hodgkin lymphoma in patients both with and without rituximab during induction: results of a prospective randomized phase 3 intergroup trial. *Blood*. 2006 Nov 15;108(10):3295-301. [Texto completo](#) [Resumo](#)
99. Sehn LH, Chua N, Mayer J, et al. Obinutuzumab plus bendamustine versus bendamustine monotherapy in patients with rituximab-refractory indolent non-Hodgkin lymphoma (GADOLIN): a randomised, controlled, open-label, multicentre, phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2016 Aug;17(8):1081-93. [Resumo](#)
100. National Institute for Health and Care Excellence. Obinutuzumab with bendamustine for treating follicular lymphoma refractory to rituximab. Aug 2017 [internet publication]. [Texto completo](#)
101. Leonard JP, Jung SH, Johnson J, et al. Randomized trial of lenalidomide alone versus lenalidomide plus rituximab in patients with recurrent follicular lymphoma: CALGB 50401 (Alliance). *J Clin Oncol*. 2015 Nov 1;33(31):3635-40. [Texto completo](#) [Resumo](#)
102. Czuczman MS, Koryzna A, Mohr A, et al. Rituximab in combination with fludarabine chemotherapy in low-grade or follicular lymphoma. *J Clin Oncol*. 2005 Feb 1;23(4):694-704. [Resumo](#)
103. Hagemester FB, McLaughlin P, Fayad L. Rituximab, fludarabine, mitoxantrone, and dexamethasone (R-FND) for relapsed indolent lymphomas (RIL). *Blood*. (ASH Annual Meeting Abstracts). 2005;106:Abstract 941.
104. McLaughlin P, Hagemester FB, Romaguera JE, et al. Fludarabine, mitoxantrone, and dexamethasone: an effective new regimen for indolent lymphoma. *J Clin Oncol*. 1996 Apr;14(4):1262-8. [Resumo](#)

105. Fisher RI, Kaminski MS, Wahl RL, et al. Tositumomab and iodine-131 tositumomab produces durable complete remissions in a subset of heavily pretreated patients with low-grade and transformed non-Hodgkin's lymphomas. *J Clin Oncol*. 2005 Oct 20;23(30):7565-73. [Resumo](#)
106. Kaminski MS, Tuck M, Estes J, et al. 131I-tositumomab therapy as initial treatment for follicular lymphoma. *N Engl J Med*. 2005 Feb 3;352(5):441-9. [Texto completo](#) [Resumo](#)
107. Coiffier B, Pro B, Prince HM, et al. Final results from a pivotal, multicenter, international, open-label, phase 2 study of romidepsin in progressive or relapsed peripheral T-cell lymphoma (PTCL) following prior systemic therapy. *American Society of Hematology Annual Meeting Abstracts*. 2010;116:114.
108. Morschhauser F, Radford J, Van Hoof A, et al. Phase III trial of consolidation therapy with yttrium-90-ibritumomab tiuxetan compared with no additional therapy after first remission in advanced follicular lymphoma. *J Clin Oncol*. 2008 Nov 10;26(32):5156-64. [Resumo](#)
109. van Oers MHJ, Van Glabbeke M, Giurgea L, et al. Rituximab maintenance treatment of relapsed/resistant follicular non-hodgkin's lymphoma: long-term outcome of the EORTC 20981 phase III randomized intergroup study. *J Clin Oncol*. 2010 Jun 10;28(17):2853-8. [Texto completo](#) [Resumo](#)
110. Gopal AK, Kahl BS, de Vos S, et al. PI3K $\delta$  inhibition by idelalisib in patients with relapsed indolent lymphoma. *N Engl J Med*. 2014 Mar 13;370(11):1008-18. [Texto completo](#) [Resumo](#)
111. US Food and Drug Administration. FDA alerts healthcare professionals about clinical trials with Zydelig (idelalisib) in combination with other cancer medicines. Mar 2016 [internet publication]. [Texto completo](#)
112. European Medicines Agency. PRAC concludes review of Zydelig and issues updated recommendations for use. Jul 2016 [internet publication]. [Texto completo](#)
113. Montalban C, Santon A, Boixeda D, et al. Treatment of low-grade gastric mucosa-associated lymphoid tissue lymphoma in stage I with *Helicobacter pylori* eradication: long-term results after sequential histologic and molecular follow-up. *Haematologica*. 2001 Jun;86(6):609-17. [Resumo](#)
114. Chaudhary N, Ozer H, Huard D. Successful treatment of *Helicobacter pylori*-negative gastric MALT lymphoma with rituximab. *Dig Dis Sci*. 2006 Apr;51(4):775-8. [Resumo](#)
115. Hymes KB. Choices in the treatment of cutaneous T-cell lymphoma. *Oncology (Williston Park)*. 2007 Feb;21(2 suppl 1):18-23. [Resumo](#)
116. Miller JD, Kirkland EB, Domingo DS, et al. Review of extracorporeal photopheresis in early-stage (IA, IB, and IIA) cutaneous T-cell lymphoma. *Photodermatol Photoimmunol Photomed*. 2007 Oct;23(5):163-71. [Resumo](#)
117. Duvic M, Hymes K, Heald P, et al. Bexarotene is effective and safe for treatment of refractory advanced-stage cutaneous T-cell lymphoma: multinational phase II-III trial results. *J Clin Oncol*. 2001 May 1;19(9):2456-71. [Resumo](#)



118. Pohlman B, Advani R, Duvic M, et al. Final results of a phase II trial of belinostat (PXD101) in patients with recurrent or refractory peripheral or cutaneous T-cell lymphoma. American Society of Hematology Annual Meeting Abstracts. 2009;114:920.
119. Piekarz RL, Frye R, Turner M, et al. Phase II multi-institutional trial of the histone deacetylase inhibitor romidepsin as monotherapy for patients with cutaneous T-cell lymphoma. J Clin Oncol. 2009 Nov 10;27(32):5410-7. [Texto completo](#) [Resumo](#)
120. Horwitz SM, Kim YH, Foss FM, et al. Identification of an active, well-tolerated dose of pralatrexate in patients with relapsed or refractory cutaneous T-cell lymphoma (CTCL): final results of a multicenter dose-finding study. American Society of Hematology Annual Meeting Abstracts. 2010;116:2800.
121. Coiffier B, Lepage E, Briere J, et al. CHOP chemotherapy plus rituximab compared with CHOP alone in elderly patients with diffuse large-B-cell lymphoma. N Engl J Med. 2002 Jan 24;346(4):235-42. [Texto completo](#) [Resumo](#)
122. Siegert W, Agthe A, Griesser H, et al. Treatment of angioimmunoblastic lymphadenopathy (AILD)-type T-cell lymphoma using prednisone with or without the COPBLAM/IMVP-16 regimen: a multicenter study. Ann Intern Med. 1992 Sep 1;117(5):364-70. [Resumo](#)
123. Marcus R, Davies A, Ando K, et al. Obinutuzumab for the first-line treatment of follicular lymphoma. N Engl J Med. 2017 Oct 5;377(14):1331-44. [Resumo](#)
124. Prince HM, Kim YH, Horwitz SM, et al. Brentuximab vedotin or physician's choice in CD30-positive cutaneous T-cell lymphoma (ALCANZA): an international, open-label, randomised, phase 3, multicentre trial. Lancet. 2017 Aug 5;390(10094):555-66. [Resumo](#)
125. Duvic M, Tetzlaff MT, Gangar P et al. Results of a phase II trial of brentuximab vedotin for CD30+ cutaneous T-cell lymphoma and lymphomatoid papulosis. J Clin Oncol. 2015 Nov 10;33(32):3759-65. [Texto completo](#) [Resumo](#)
126. Kim YH, Tavallaei M, Sundram U et al. Phase II investigator-initiated study of brentuximab vedotin in mycosis fungoides and Sézary syndrome with variable CD30 expression level: a multi-institution collaborative project. J Clin Oncol. 2015 Nov 10;33(32):3750-8. [Texto completo](#) [Resumo](#)
127. Neelapu SS, Locke FL, Bartlett NL et al. Axicabtagene ciloleucel CAR T-cell therapy in refractory large B-cell lymphoma. N Engl J Med. 2017 Dec 28;377(26):2531-44. [Resumo](#)
128. Kochenderfer JN, Dudley ME, Kassim SH, et al. Chemotherapy-refractory diffuse large B-cell lymphoma and indolent B-cell malignancies can be effectively treated with autologous T cells expressing an anti-CD19 chimeric antigen receptor. J Clin Oncol. 2015 Feb 20;33(6):540-9. [Texto completo](#) [Resumo](#)
129. Kochenderfer J, Somerville R, Lu T, et al. Anti-CD19 chimeric antigen receptor T cells preceded by low-dose chemotherapy to induce remissions of advanced lymphoma. J Clin Oncol. 2016;34(18 suppl):abstract LBA3010.

130. Locke FL, Neelapu SS, Bartlett NL, et al. Phase 1 results of ZUMA-1: a multicenter study of KTE-C19 anti-CD19 CAR T cell therapy in refractory aggressive lymphoma. *Mol Ther*. 2017 Jan 4;25(1):285-95. [Texto completo](#) [Resumo](#)
131. Lesokhin AM, Ansell SM, Armand P, et al. Preliminary results of a phase I study of nivolumab (BMS-936558) in patients with relapsed or refractory lymphoid malignancies. *Blood*. 2014;124(21):291.
132. Chen R, Zinzani PL, Fanale MA, et al. Phase II study of the efficacy and safety of pembrolizumab for relapsed/refractory classic Hodgkin lymphoma. *J Clin Oncol*. 2017 Jul 1;35(19):2125-32. [Texto completo](#) [Resumo](#)
133. Palanca-Wessels MC, Czuczman M, Salles G, et al. Safety and activity of the anti-CD79B antibody-drug conjugate polatuzumab vedotin in relapsed or refractory B-cell non-Hodgkin lymphoma and chronic lymphocytic leukaemia: a phase 1 study. *Lancet Oncol*. 2015 Jun;16(6):704-15. [Resumo](#)
134. Advani RH, Buggy JJ, Sharman JP, et al. Bruton tyrosine kinase inhibitor ibrutinib (PCI-32765) has significant activity in patients with relapsed/refractory B-cell malignancies. *J Clin Oncol*. 2013 Jan 1;31(1):88-94. [Resumo](#)
135. ClinicalTrials.org. Study of the Bruton's tyrosine kinase inhibitor in subjects with relapsed/refractory marginal zone lymphoma. Nov 2018 [internet publication]. [Texto completo](#)
136. ClinicalTrials.gov. An open-label, phase 2 study of ACP-196 (acalabrutinib) in subjects with mantle cell lymphoma. Jan 2019 [internet publication]. [Texto completo](#)
137. Dreyling MH, Santoro A, Leppa S, et al. Copanlisib in patients with relapsed or refractory follicular lymphoma. *J Clin Oncol*. 2017 May;35(suppl 15):7535. [Texto completo](#)
138. Davids MS, Seymour JF, Gerecitano JF, et al. Phase I study of ABT-199 (GDC-0199) in patients with relapsed/refractory (R/R) non-Hodgkin lymphoma (NHL): responses observed in diffuse large B-cell (DLBCL) and follicular lymphoma (FL) at higher cohort doses. *J Clin Oncol*. 2014;32(suppl 5):abstract 8522.
139. Harb WA, Lakhani N, Logsdon A, et al. The BCL2 targeted deoxyribonucleic acid inhibitor (DNAi) PNT 2258 is active in patients with relapsed or refractory non-Hodgkin's lymphoma. *Blood*. 2014;124(21):1716. [Texto completo](#)
140. Younes A, Berdeja JG, Patel MR, et al. Safety, tolerability, and preliminary activity of CUDC-907, a first-in-class, oral, dual inhibitor of HDAC and PI3K, in patients with relapsed or refractory lymphoma or multiple myeloma: an open-label, dose-escalation, phase 1 trial. *Lancet Oncol*. 2016 May;17(5):622-31. [Texto completo](#) [Resumo](#)
141. ClinicalTrials.gov. Cellular immunotherapy treatment antigen-directed for EBV lymphoma (CITADEL). Jan 2019 [internet publication]. [Texto completo](#)
142. Press OW, Unger JM, LeBlanc ML, et al. A phase III randomized intergroup trial (S0016) comparing CHOP plus rituximab with CHOP plus iodine-131-tositumomab for front-line treatment of follicular

lymphoma: results of subset analyses and a comparison of prognostic models. J Clin Oncol. 2012;30(suppl):abstr 8001. [Texto completo](#)

143. Damaj G, Gressin R, Bouabdallah K, et al. Results from a prospective, open-label, phase II trial of bendamustine in refractory or relapsed T-cell lymphomas: the BENTLY trial. J Clin Oncol. 2013 Jan 1;31(1):104-10. [Resumo](#)
144. O'Connor OA, Horwitz S, Masszi T, et al. Belinostat in patients with relapsed or refractory peripheral T-cell lymphoma: results of the pivotal phase II BELIEF (CLN-19) Study. J Clin Oncol. 2015 Aug 10;33(23):2492-9. [Texto completo](#) [Resumo](#)
145. Crump M, Andreadis C, Assouline SE, et al. A phase II study of single agent mocetinostat, an oral isotype-selective histone deacetylase (HDAC) inhibitor, in patients with diffuse large cell B-cell (DLBCL) and follicular (FL) lymphomas. J Clin Oncol 2013;31(suppl);abstract 8535.
146. Shi Y, Dong M, Hong X, et al. Results from a multicenter, open-label, pivotal phase II study of chidamide in relapsed or refractory peripheral T-cell lymphoma. Ann Oncol. 2015 Aug;26(8):1766-71. [Texto completo](#) [Resumo](#)
147. The International Non-Hodgkin's Lymphoma Prognostic Factors Project. A predictive model for aggressive non-Hodgkin's lymphoma. N Engl J Med. 1993 Sep 30;329(14):987-94. [Texto completo](#) [Resumo](#)
148. Solal-Celigny P, Roy P, Colombat P, et al. Follicular lymphoma international prognostic index. Blood. 2004 Sep 1;104(5):1258-65. [Texto completo](#) [Resumo](#)
149. Wu HJ, Zhang QY, Chen DF et al. Comparison of rituximab plus CHOP regimen and CHOP regimen alone for treatment of newly diagnosed patients with diffuse large B-cell lymphoma [in Chinese]. Ai Zheng. 2005 Dec;24(12):1498-502. [Resumo](#)
150. Savage KJ, Al-Rajhi N, Voss N, et al. Favorable outcome of primary mediastinal large B-cell lymphoma in a single institution: the British Columbia experience. Ann Oncol. 2006 Jan;17(1):123-30. [Resumo](#)
151. Ferreri AJ, Abrey LE, Blay J-Y, et al. Management of primary central nervous system lymphoma: a summary statement from the 8th International Conference on Malignant Lymphoma. J Clin Oncol. 2003 Jun 15;21(12):2407-14. [Resumo](#)
152. Simonelli C, Spina M, Cinelli R, et al. Clinical features and outcome of primary effusion lymphoma in HIV-infected patients: a single-institution study. J Clin Oncol. 2003 Nov 1;21(21):3948-54. [Resumo](#)
153. Gale J, Simmonds PD, Mead GM, et al. Enteropathy-type intestinal T-cell lymphoma: clinical features and treatment of 31 patients in a single center. J Clin Oncol. 2000 Feb;18(4):795-803. [Resumo](#)
154. Scarisbrick JJ, Prince HM, Vermeer MH, et al. Cutaneous Lymphoma International Consortium study of outcome in advanced stages of mycosis fungoides and Sézary syndrome: effect of specific prognostic markers on survival and development of a prognostic model. J Clin Oncol. 2015 Nov 10;33(32):3766-73. [Texto completo](#) [Resumo](#)

155. Wilcox RA. Cutaneous T-cell lymphoma: 2016 update on diagnosis, risk-stratification, and management. Am J Hematol. 2016 Jan;91(1):151-65. [Texto completo](#) [Resumo](#)
156. Liu Qi, Fayad L, Cabanillas F, et al. Improvement of overall and failure-free survival in stage IV follicular lymphoma: 25 years of treatment experience at The University of Texas M.D. Anderson Cancer Center. J Clin Oncol. 2006 Apr 1;24(10):1582-9. [Resumo](#)
157. Hsu C, Hsiung CA, Su IJ, et al. A revisit of prophylactic lamivudine for chemotherapy-associated hepatitis B reactivation in non-Hodgkin's lymphoma: a randomized trial. Hepatology. 2008 Mar;47(3):844-53. [Resumo](#)
158. Huang YH, Hsiao LT, Hong YC, et al. Randomized controlled trial of entecavir prophylaxis for rituximab-associated hepatitis B virus reactivation in patients with lymphoma and resolved hepatitis B. J Clin Oncol. 2013 Aug 1;31(22):2765-72. [Texto completo](#) [Resumo](#)

## Aviso legal

Este conteúdo destinase a médicos que não estão nos Estados Unidos e no Canadá. O BMJ Publishing Group Ltd. ("BMJ Group") procura certificarse de que as informações fornecidas sejam precisas e estejam atualizadas; no entanto, não fornece garantias nesse sentido, tampouco seus licenciantes, que fornecem determinadas informações vinculadas ao seu conteúdo ou acessíveis de outra forma. O BMJ Group não defende nem endossa o uso de qualquer tratamento ou medicamento aqui mencionado, nem realiza o diagnóstico de pacientes. Os médicos devem utilizar seu próprio julgamento profissional ao utilizar as informações aqui contidas, não devendo considerálas substitutas, ao abordar seus pacientes.

As informações aqui contidas não contemplam todos os métodos de diagnóstico, tratamento, acompanhamento e medicação, nem possíveis contraindicações ou efeitos colaterais. Além disso, com o surgimento de novos dados, tais padrões e práticas da medicina sofrem alterações; portanto, é necessário consultar diferentes fontes. É altamente recomendável que os usuários confirmem, por conta própria, o diagnóstico, os tratamentos e o acompanhamento especificado e verifiquem se são adequados para o paciente na respectiva região. Além disso, é necessário examinar a bula que acompanha cada medicamento prescrito, a fim de verificar as condições de uso e identificar alterações na posologia ou contraindicações, em especial se o agente a ser administrado for novo, raramente utilizado ou tiver alcance terapêutico limitado. Devese verificar se, na sua região, os medicamentos mencionados são licenciados para o uso especificado e nas doses determinadas. Essas informações são fornecidas "no estado em que se encontram" e, na forma da lei, o BMJ Group e seus licenciantes não assumem qualquer responsabilidade por nenhum aspecto da assistência médica administrada com o auxílio dessas informações, tampouco por qualquer outro uso destas. Estas informações foram traduzidas e adaptadas com base no conteúdo original produzido pelo BMJ no idioma inglês. O conteúdo traduzido é fornecido tal como se encontra na versão original em inglês. A precisão ou confiabilidade da tradução não é garantida nem está implícita. O BMJ não se responsabiliza por erros e omissões provenientes da tradução e da adaptação, ou de qualquer outra forma, e na máxima extensão permitida por lei, o BMJ não deve incorrer em nenhuma responsabilidade, incluindo, mas sem limitação, a responsabilidade por danos provenientes do conteúdo traduzido.

**NOTA DE INTERPRETAÇÃO:** Os numerais no conteúdo traduzido são exibidos de acordo com a configuração padrão para separadores numéricos no idioma inglês original: por exemplo, os números de 4 dígitos não incluem vírgula nem ponto decimal; números de 5 ou mais dígitos incluem vírgulas; e números menores que a unidade são representados com pontos decimais. Consulte a tabela explicativa na Tab 1. O BMJ não aceita ser responsabilizado pela interpretação incorreta de números em conformidade com esse padrão especificado para separadores numéricos. Esta abordagem está em conformidade com a orientação do Serviço Internacional de Pesos e Medidas (International Bureau of Weights and Measures) (resolução de 2003)

<http://www1.bipm.org/jsp/en/ViewCGPMResolution.jsp>

Estilo do BMJ Best Practice	
Numerais de 5 dígitos	10,000
Numerais de 4 dígitos	1000
Numerais < 1	0.25

**Tabela 1 Estilo do BMJ Best Practice no que diz respeito a numerais**

O BMJ pode atualizar o conteúdo traduzido de tempos em tempos de maneira a refletir as atualizações feitas nas versões originais no idioma inglês em que o conteúdo traduzido se baseia. É natural que a versão em português apresente eventuais atrasos em relação à versão em inglês enquanto o conteúdo traduzido não for atualizado. A duração desses atrasos pode variar.

Veja os [termos e condições do website](#).

Contacte-nos

+ 44 (0) 207 111 1105

[support@bmj.com](mailto:support@bmj.com)

BMJ

BMA House

Tavistock Square

London

WC1H 9JR

UK

## Colaboradores:

---

### // Autores:

---

**Esther Chan, MD**

Consultant

Department of Haematology-Oncology, National University Cancer Institute, Singapore

DIVULGAÇÕES: EC declares that she has no competing interests.

---

**Chin Hin Ng, MD, MRCP, FRCPath**

Consultant

Department of Haematology-Oncology, National University Cancer Institute, Singapore

DIVULGAÇÕES: CHN declares that he has no competing interests.

---

**Melissa Ooi, MB BCh, BAO, MRCP(I), FRCPath, PhD**

Consultant

Department of Haematology-Oncology, National University Cancer Institute, Singapore

DIVULGAÇÕES: MO declares that she has no competing interests.

---

**Michelle Poon, MBBS, MRCP, FRCPath**

Senior Consultant

Department of Haematology-Oncology, National University Cancer Institute, Singapore

DIVULGAÇÕES: MP has received sponsorship from Sanofi and Janssen to attend conferences.

### // Reconhecimentos:

Dr Esther Chan, Dr Chin Hin Ng, Dr Melissa Ooi, and Dr Michelle Poon would like to gratefully acknowledge Dr Boris Kobrinsky and Dr Kenneth B. Hymes, previous contributors to this topic.

DIVULGAÇÕES: BK and KBH declare that they have no competing interests.

### // Colegas revisores:

---

**Leonidas G. Koniaris, MD**

Associate Professor Surgery

Department of Cell Biology and Anatomy, University of Miami School of Medicine, Coral Gables, FL

DIVULGAÇÕES: LGK declares that he has no competing interests.

---

**Shankaranarayanan Paneesha, MD, MRCP, FRCPath**

Consultant Haematologist

Department of Haematology and Stem Cell Transplantation, Heartlands Hospital, Birmingham, UK

DIVULGAÇÕES: SP declares that he has no competing interests.