RENATA DE OLIVEIRA COSTA

Estudo das variáveis de prognóstico clínico, da PET e PET/CT com ¹⁸-FDG tomografia por emissão de pósitron/tomografia computadorizada ínterim, e do conceito de célula de origem por imuno-histoquímica em pacientes com linfoma difuso de grandes células B tratados com quimioimunoterapia

Tese apresentada à Faculdade de Medicina da
Universidade de São Paulo para obtenção do
título de Doutor em Ciências

Programa de Ciências Médicas

Área de concentração: Distúrbios do
Crescimento Celular, Hemodinâmicos e da
Hemostasia

Orientadora: Profa. Dra. Juliana Pereira

São Paulo

2015

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)

Preparada pela Biblioteca da
Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo

©reprodução autorizada pelo autor

Costa, Renata de Oliveira

Estudo das variáveis de prognóstico clínico, da PET e PET/CT com 18-FDG tomografia por emissão de pósitron/tomografia computadorizada ínterim, e do conceito de célula de origem por imuno-histoquímica em pacientes com linfoma difuso de grandes células B tratados com quimioimunoterapia / Renata de Oliveira Costa. -- São Paulo, 2015.

Tese(doutorado)--Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo.
Programa de Ciências Médicas. Área de concentração: Distúrbios do Crescimento Celular, Hemodinâmicos e da Hemostasia.
Orientadora: Juliana Pereira.

Descritores: 1.Linfoma não Hodgkin/quimioterapia 2.Terapêutica 3.Tomografia por emissão de pósitrons 4.Quimioterapia 5.Prognóstico 6.Imuno-histoquímica 7.Fluordesoxiglucose F18

USP/FM/DBD-050/15

Dedicatória

A minha família, pelos momentos de ausência durante a elaboração deste trabalho e, especialmente à minha mãe, pelo amor e apoio incondicional. Foi ela a orientadora dos meus maiores e melhores ensinamentos: respeito ao próximo, dedicação ao trabalho e a busca pelo conhecimento.

Agradecimentos

A Profa. Dra. Juliana Pereira, pela oportunidade da realização deste estudo. De conhecimento e paciência ilimitadas, soube, com técnica e grandeza, me resgatar de labirintos intransponíveis durante a realização deste trabalho. É, sem dúvida, a principal responsável pela excelência no atendimento prestado aos pacientes diagnosticados com tumores malignos hematológicos no ICESP. Coordena o grupo com mestria, expertise, imparcialidade, ética e dedicação únicas. Incansável na busca pelo saber, está sempre disponível a quem busca direção nos caminhos da ciência.

À Dra. Sheila Aparecida Coelho Siqueira pela parceria e primor na hematopatologia. Sem ela, não seria possível a excelência no atendimento aos pacientes diagnosticados com Linfoma não Hodgkin em nosso ambulatório.

Ao Dr. Henrique Moura de Paula, por contribuir na revisão anatomopatológica e imuno-histoquímica das amostras.

À equipe de Medicina Nuclear do ICESP e INCOR, especialmente ao Dr. Artur Martins Novaes Coutinho, pela revisão das imagens de PET e PET/CT.

A Dr. Abrahão Elias Hallack Neto, Dr. José Eduardo Nicolau e Dra. Yara Menezes, pelas importantes correções e orientações no exame de qualificação.

A toda a equipe de médicos hematologistas e não hematologistas, enfermeiros, técnicos de enfermagem e funcionários administrativos que fazem do ICESP uma ilha de excelência no combate ao câncer.

Aos pacientes, que de forma altruísta e já diagnosticados com linfoma, aceitaram participar deste estudo.

Esta tese está de acordo com as seguintes normas, em vigor no momento desta publicação:

Referências: adaptado de *International Committee of Medical Journals Editors* (Vancouver).

Universidade de São Paulo. Faculdade de Medicina. Divisão de Biblioteca e Documentação. Guia de apresentação de dissertações, teses e monografias. Elaborado por Anneliese Carneiro da Cunha, Maria Julia de A. L. Freddi, Maria F. Crestana, Marinalva de Souza Aragão, Suely Campos Cardoso, Valéria Vilhena. 3ª ed. São Paulo: Divisão de Biblioteca e Documentação, 2011.

Abreviaturas dos títulos dos periódicos de acordo com *List of Journals Indexed in Index Medicus*.

Sumário

Lista de abreviaturas	
Lista de tabelas	
Lista de gráficos	
Lista de figuras	
Resumo	
Abstract	
1 INTRODUÇÃO	1
2 REVISÃO DA LITERATURA	9
2.1 Classificação	10
2.1.1 Variantes morfológicas do LDGCB	13
2.2 Estratificação biológica – Perfil molecular do LDGCB	14
2.2.1 Conceito de “célula de origem”	14
2.2.2 Mecanismos oncogênicos	15
2.2.3 Desfechos clínicos nos diferentes subgrupos de LDGCB	17
2.2.4 Modelos imuno-histoquímicos	19
2.3 Estadiamento	22
2.4 Estratificação de risco clínico	26
2.4.1 Índice de Prognóstico Internacional	26
2.5 Imagenologia no Linfoma – Aspectos anatômicos e funcionais	31
2.5.1 PET/CT com 18FDG no estadiamento de linfoma	35
2.5.2 ¹⁸ FDG PET/CT íterim	37
2.5.3 PET/CT com ¹⁸ FDG ao final do tratamento	40
2.6 Tratamento	43
2.6.1 Doença Localizada	43
2.6.2 Doença Avançada	46
2.6.3 Doença Recidivada	49
3 OBJETIVOS	53
4 CASUÍSTICA E MÉTODOS	55
4.1 Pacientes	56
4.2 Diagnóstico anatomopatológico	57
4.3 Método imuno-histoquímico	59
4.4 Cálculo do índice de prognóstico internacional e do NCCN	60
4.5 Estadiamento	61
4.6 Tratamento	62
4.7 Avaliação de resposta e seguimento	64
4.8 Análise estatística	68
5 RESULTADOS	70
5.1 Casuística	71
5.2 Características clínico-laboratoriais	72
5.3 Fatores de risco clínico-laboratoriais	77
5.4 Origem celular por imuno-histoquímica	79
5.5 Estadiamento convencional versus funcional	83
5.5.1 Avaliação de medula óssea	84
5.6 PET íterim	86
5.7 Resposta ao tratamento de primeira linha	89

5.7.1	Análise univariada e multivariada para obtenção de resposta completa ao tratamento de primeira linha	90
5.8	Curvas de sobrevida	91
5.8.1	Curvas de sobrevida global e de sobrevida livre de progressão	91
5.8.1.1	Curvas de sobrevida global e sobrevida livre de progressão de toda a coorte	91
5.8.1.2	Curvas de sobrevida global e sobrevida livre de progressão pelo IPI	92
5.8.1.3	Curvas de sobrevida global e sobrevida livre de progressão pelo R-IPI	93
5.8.1.4	Curvas de sobrevida global e sobrevida livre de progressão pelo NCCN	94
5.8.1.5	Curvas de sobrevida global e sobrevida livre de progressão pelo Hans	95
5.8.1.6	Curvas de sobrevida global e sobrevida livre de progressão pela PET ínterim	96
5.8.2	Análise univariada e multivariada para sobrevida global e sobrevida livre de progressão	97
5.9	Análise de subgrupos dos fatores de prognóstico	98
5.9.1	Curvas de sobrevida global e sobrevida livre de progressão do IPI versus célula de origem	98
5.9.2	Curvas de sobrevida global e sobrevida livre de progressão do IPI versus PET ínterim	100
5.9.3	Curvas de sobrevida global e sobrevida livre de progressão da célula de origem e PET ínterim	102
6	DISCUSSÃO	104
7	CONCLUSÃO	122
8	REFERÊNCIAS	124
9	APÊNDICES – PUBLICAÇÕES BASEADAS NO PRESENTE TRABALHO	152
9.1	An enhanced International Prognostic Index (NCCN-IPI) for patients with diffuse large B-cell lymphoma treated in the rituximab era	
9.2	¹⁸ F-FDG PET interim and determination of cellular origin by immunohistochemistry identify a group of very good prognosis in patients with diffuse large B-cell lymphoma in the rituximab era	
9.3	Clinical prognostic models in diffuse large B-cell lymphoma patients are still essential in the rituximab era	

Listas

ABREVIATURAS, SÍMBOLOS, SIGLAS

ACVBP	- Adriamicina, ciclofosfamida, vindesina, bleomicina, prednisona
ANS	- Agência Nacional de Saúde Suplementar
ATMO	- Altas doses de quimioterapia e resgate com células- tronco hematopoéticas autólogas
BCL 2	- B cell lymphoma 2
BCL 6	- B cell lymphoma 6
BMO	- Biópsia de medula óssea
CALGB	- <i>Cancer and Leukemia Group B</i>
CBA	- Células B ativadas
CG	- Centro germinativo
CHOP	- ciclofosfamida, hidroxidaunorrubicina, oncovin, prednisona
CT	- Tomografia Computadorizada
DHL	- Desidrogenase láctica
EBV	- Vírus Epstein- Baar
ECOG	- Eastern Cooperative Oncology Group
EMA	- Antígeno epitelial de membrana
EPOCH	- Etoposide, prednisona, vincristina, ciclofosfamida, doxorubicina
FDA	- Food and Drug Administration
FDG	- ¹⁸ F-fluorodeoxyglicose
GELA	- <i>Group d'Etude des Lymphomes de l'Adulte</i>
GELCAB	- <i>Grup per L'Estudi dels Limfomes de Catalunya i Balears</i>
HC-FMUSP	- Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo
HHV-8	- Herpesv Vírus Humano 8
HIV	- Vírus da imunodeficiência humana
ICESP	- Instituto do Câncer do Estado de São Paulo
ILSG	- Grupo Internacional de Estudo de Linfoma
IPI	- Índice de Prognóstico Internacional
IPIa	- Índice de Prognóstico Internacional ajustado para a idade
IWG	- <i>International Working Group Response Criteria (IWG)</i>
LB	- Linfoma de Burkitt
LCM	- Linfoma de células do manto

LDGCB	- Linfoma Difuso de Grandes Células B
LF	- Linfoma follicular
LH	- Linfoma de Hodgkin
LNH	- Linfoma não Hodgkin
MInT	- <i>Mabtera International Trial</i>
MO	- Medula óssea
MUM-1	- Multiple myeloma oncogene 1
NCCN	- National Comprehensive Cancer Network
NF- κ B	- Fator nuclear Kappa B
OMS	- Organização Mundial da Saúde
OS	- <i>Performance status</i>
PD	- Progressão de doença
PET	- Tomografia por Emissão de Pósitrons
QT	- Quimioterapia
RC	- Resposta completa
R-CHOP	- Rituximabe, ciclofosfamida, hidroxidaunorrubicina, oncovin, prednisona
RCu	- Remissão completa não confirmada
R-DHAP	- Rituximabe, dexametasona, citarabina e cisplatina
REAL	- Revisão Europeia e Americana da Classificação de Linfomas Malignos
R-ICE	- Rituximabe, ifosfamida, carboplatina e etoposide
R-IPI	- Índice de Prognóstico Internacional revisado
SBBMN	- Sociedade Brasileira de Biologia, Medicina Nuclear e Imagem Molecular
SBC	- Sociedade Brasileira de Cancerologia
SG	- Sobrevida global
SLD	- Sobrevida livre de doença
SLE	- Sobrevida livre de eventos
SLP	- Sobrevida livre de progressão
SLR	- Sobrevida livre de recidiva
SNC	- Sistema nervoso central
SOE	- Sem outras especificações; não especificado
SUS	- Sistema Único de Saúde
SUV	- Standardized Uptake Value
SWOG	- <i>Southwest Oncology Study Group</i>
TGI	- Trato gastro-intestinal

VPN - Valor preditivo negativo

VPP - Valor preditivo positivo

K - Kappa

°C - Graus Celsius

TABELAS

Tabela 1 -	Variantes, subgrupos e subtipos/entidades do LNHDGCB pela OMS.....	12
Tabela 2 -	Estadiamento de Ann Arbor revisado para LNH linfonodal.....	24
Tabela 3 -	Estadiamento de Lugano	25
Tabela 4 -	Fatores de risco de acordo com o Índice de Prognóstico Internacional	27
Tabela 5 -	Resultado do risco segundo o Índice de Prognóstico Internacional	27
Tabela 6 -	Desfecho por grupo de risco do Índice de Prognóstico Internacional	28
Tabela 7 -	Grupos de risco de acordo com o Índice de Prognóstico Internacional Revisado	29
Tabela 8 -	Fatores de risco de acordo com o NCCN	30
Tabela 9 -	Grupos de risco de acordo com o NCCN	31
Tabela 10 -	Classificação dos LDGCB segundo critérios de Hans	58
Tabela 11 -	Classificação dos LDGCB segundo critérios de Hans modificado	58
Tabela 12 -	Anticorpos utilizados.....	59
Tabela 13 -	Estratificação do estado funcional (PS) do paciente de acordo com o ECOG	60
Tabela 14 -	Protocolo CVP citoreduzidor	62
Tabela 15 -	Protocolo R-CHOP	63
Tabela 16 -	Critérios de resposta ao tratamento.....	65
Tabela 17 -	Escala de 5 pontos	67
Tabela 18 -	Características gerais dos pacientes com diagnóstico de LDGCB	74
Tabela 19 -	Características clínico-laboratoriais dos pacientes e risco de óbito.....	76

Tabela 20 - Fatores prognósticos clínicos dos pacientes com diagnóstico de LDGCB	77
Tabela 21 - Fatores prognósticos clínicos dos pacientes com diagnóstico de LDGCB e risco de óbito	78
Tabela 22 - Características clínico-laboratoriais de acordo com o algoritmo de Hans.....	80
Tabela 23 - Classificação IHC e risco de óbito	81
Tabela 24 - Discordância entre os algoritmos de Hans e Hans modificado	82
Tabela 25 - Características clínico-laboratoriais de acordo com PET ínterim.....	87
Tabela 26 - PET ínterim e risco de óbito	88
Tabela 27 - Comparação dos grupos pelo IPI do NCCN	110

GRÁFICOS

Gráfico 1 -	Curvas de Kaplan Meier demonstrando maior sobrevida global nos pacientes com LDGCB do CG quando comparados aos linfomas de células B ativadas tratados com CHOP	17
Gráfico 2 -	Curvas de Kaplan Meier demonstrando maior sobrevida livre de progressão e sobrevida global nos pacientes com LDGCB do CG quando comparados aos linfomas de células B ativadas tratados com R-CHOP	18
Gráfico 3 -	Curvas de sobrevida global do grupo controle (A) e dos pacientes tratados com R-CHOP (B e C) de acordo com as variáveis moleculares obtidas por imuno-histoquímica e pelo Índice de Prognóstico Internacional	19
Gráfico 4 -	Distribuição geral dos sítios primários mais frequentes	72
Gráfico 5 -	Taxa de resposta ao tratamento de primeira linha	89

FIGURAS

Figura 1 -	Algoritmo imuno-histoquímico de Hans	20
Figura 2 -	Algoritmo imuno-histoquímico de Tally	21
Figura 3 -	Estadiamento de Ann Arbor.....	23
Figura 4 -	Fluxograma de exclusão.....	71
Figura 5 -	<i>Upstaging</i> por PET em paciente com LDGCB gástrico	83
Figura 6 -	Distribuição da infiltração de medula óssea pela PET e BMO	84
Figura 7 -	Curva de sobrevida global e sobrevida livre de progressão	91
Figura 8 -	Curva de sobrevida global e sobrevida livre de progressão pelo IPI	92
Figura 9 -	Curva de sobrevida global e sobrevida livre de progressão pelo R-IPI.....	93
Figura 10 -	Curva de sobrevida global e sobrevida livre de progressão pelo NC.....	94
Figura 11 -	Curva de sobrevida global e sobrevida livre de progressão pelo HANS.....	95
Figura 12 -	Curva de sobrevida global e sobrevida livre de progressão pela PET ínterim	96
Figura 13 -	Curva de sobrevida global do subgrupo de IPI versus Hans	98
Figura 14 -	Curva de sobrevida livre de progressão do subgrupo de IPI versus Hans.....	99
Figura 15 -	Curva de sobrevida global do subgrupo de IPI versus PET ínterim.....	100
Figura 16 -	Curva de sobrevida livre de progressão do subgrupo de IPI versus PET ínterim	101
Figura 17 -	Curva de sobrevida global do subgrupo célula de origem e PET ínterim.....	102
Figura 18 -	Curva de SLP do subgrupo célula de origem e PET ínterim	103

Resumo

Costa RO. *Estudo das variáveis de prognóstico clínico, da PET e PET/CT com 18-FDG tomografia por emissão de pósitron/tomografia computadorizada ínterim, e do conceito de célula de origem por imuno-histoquímica em pacientes com linfoma difuso de grandes células B tratados com quimioimunoterapia* [Tese]. São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo, 2015.

O linfoma difuso de grandes células B (LDGCB) é o linfoma não-Hodgkin mais comum em nossa instituição (49,5%) e a classificação da Organização Mundial da Saúde reconhece vários subtipos de LDGCB com base na morfologia, imuno-histoquímica (IHQ) e perfil molecular. Metade dos pacientes permanecem incuráveis com terapia padrão baseada no anticorpo monoclonal anti-CD20 (rituximabe) e quimioterapia baseada em antraciclina. Portanto, é necessário identificar pacientes de alto risco e melhorar o seu prognóstico. Na era pré-rituximabe, a melhor maneira de identificar esse grupo de alto risco baseava-se no Índice de Prognóstico Internacional (IPI). Mais recentemente, grande interesse em subtipos moleculares e a caracterização da assinatura gênica das células malignas têm sido publicados. Pacientes com perfil de expressão gênica do centro germinativo (CG) parecem ter melhor prognóstico do que aqueles com assinatura de células B ativadas. Algoritmos IHC correspondentes foram propostos e o de Hans é o mais usado. No entanto, estes indicadores prognósticos têm sido questionados na era rituximabe. Além da classificação molecular, imagem funcional das células tumorais com 18F-fluodesoxiglucose (18F-FDG), a tomografia por emissão de pósitrons (PET/CT) tem sido recomendada ao diagnóstico e final do tratamento para aumentar a acurácia do estadiamento e avaliação de resposta. Embora alguns estudos tenham demonstrado que PET ínterim pode prognosticar a eficácia do tratamento, não há consenso e a utilização da PETi permanece controversa. O objetivo deste estudo foi investigar o impacto de fatores prognósticos clínicos, da PETi após dois ciclos de quimioterapia, e a célula de origem (CO) usando o algoritmo de Hans, como ferramentas prognósticas em pacientes tratados com R-CHOP 21. Foram analisados prospectivamente 147 pacientes. Dados clínicos estavam disponíveis em 146 casos. PETi foi realizada em 111 pacientes e 114 pacientes foram classificados em CG e NCG pelo algoritmo IHC de Hans. Com mediana de seguimento de 42,8 meses, a sobrevida global (SG), sobrevida livre de progressão (SLP) e resposta global (RG) para todos os pacientes foram 73,8%, 84,3% e 87,7%, respectivamente. IPI, R-IPI e NCCN IPI foram todos preditivos de SG. O IPI NCCN foi capaz de melhor discriminar um grupo de alto risco quando comparado ao de outros índices prognósticos clínicos. Embora PETi- tenha identificado um grupo com melhor SG (89,3% SG para PETi- versus 77,5% para a PETi+)($p = 0,04$), a SLP entre os dois grupos não foi prognóstica ($p=0,45$), com SLP em 30 meses de 87,7%/81,2% para PETi- e PET+, respectivamente. O algoritmo de Hans não foi preditivo de SG, SLP ou RG. Associado à PETi-, ser do CG identificou um grupo de muito bom prognóstico, com SG e SLP de 100% em 48 meses. A análise univariada e multivariada revelou que, além da PETi-, o IPI, R-IPI e IPI do NCCN, juntamente com algumas variáveis que compõem

este índice, foram preditivos para o SG, SLP e resposta completa. Este estudo mostrou que os fatores prognósticos clínicos são relevantes na era R-CHOP e a PETI, junto com a CO, foram capazes de identificar um subgrupo de muito bom prognóstico. Nossos resultados necessitam de confirmação.

Descritores: 1.Linfoma não Hodgkin/quimioterapia. 2.Terapêutica.
3.Tomografia por emissão de pósitrons. 4.Quimioterapia. 5.Prognóstico.
6.Imuno-histoquímica. 7.Fluordesoxiglucose F18.

Abstract

Costa RO. *Study of clinical prognostic factors, interim PET and PET/CT with 18-FDG positron emission tomography/computed tomography, and immunohistochemistry cell of origin in patients with diffuse large B cell lymphoma treated with chemoimmunotherapy* [Thesis]. São Paulo: "Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo", 2015.

Diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL) is the most common non-Hodgkin lymphoma in our institution (49.5%) and the World Health Organization classification recognizes several subtypes of DLBCL based on morphology, immunohistochemistry (IHC) and molecular analysis. A half of patients remain incurable with standard strategy with anti-CD20 monoclonal antibody (rituximab) and anthracycline-based chemotherapy. Therefore, it is necessary to identify high risk patients and improve their prognosis. In the pre-rituximab era, the best way to identify this high risk group was based on International Prognostic Index (IPI). More recently, lot of interest on molecular subtypes and aspects that characterize the gene signature of the malignant cells have been published. Patients with gene expression profile from germinal center (GC) seem to show better prognosis than those with B-cells activated signature. Correspondents algorithms based on IHC were proposed and Hans algorithm is the most commonly used. However these prognostic indicators have also been questioned in the rituximab era. In addition to the molecular classification, functional imaging of the tumor cells with ^{18}F -fludeoxyglucose (^{18}F -FDG) positron emission tomography PET/CT has been recommended at diagnosis and at the end of treatment to improve accuracy of staging and response evaluation. Although some studies have shown that interim PET may be a prognostic indicator of effectiveness of treatment, there is no agreement and the use of interim PET as a prognostic factor remains controversial. The objective of this study was to investigate the impact of clinical prognostic factors, interim imaging with ^{18}F -FDG PET/CT after 2 cycles of treatment and cell of origin (CO) using Hans' algorithm as prognostic tools in patients treated with R-CHOP 21. 147 DLBCL patients were analyzed prospectively and clinical data was available in 146 cases. 18 F-FDG interim PET/CT was performed in 111 patients and DLBCL was classified as GC and NGC subtype by IHC using Hans's algorithm in 114 patients. With a median follow-up of 42.8 months, overall survival (OS), progression free survival (PFS) and overall response (OR) for all patients were 73.8%, 84.3% and 87.7% respectively. IPI, R-IPI and NCCN IPI were all predictive of OS. NCCN IPI was able to better discriminate a high risk group comparable with other clinical prognostic indexes. Although negative iPET identified a group with better OS (89.3% OS for PETi- versus 77.5% for PETi+)($p=0.04$), PFS between the two groups was not prognostic ($p=0.45$) with a 30 months PFS of 87.7% and 81.2%, for PETi- and PET+, respectively. Hans algorithm was not predictive for OS, PFS or OR. Instead it was, together with PETi- and CG origin, able to predict a very good prognostic group, with both 100% OS/PFS in 48 months. The univariate and multivariate analysis revealed that besides negative interim PET, IPI, R-IPI and NCCN IPI along with some variables that compose this indexes, were predictive for OS, PFS and complete response. This study showed that

clinical prognostic factors are relevant in R-CHOP era and PETi, along with CO, were able to identify a very good prognostic subgroup. Our results should be confirmed in others studies.

Descriptors: 1. Lymphoma, non-Hodgkin/drug therapy. 2. Therapeutics.
3. Positron-emission tomography. 4. Drug therapy. 5. Prognosis.
6. Immunohistochemistry. 7. Fluorodesoxyglucose F18.

1 Introdução

O Linfoma não Hodgkin (LNH) engloba um grupo bastante heterogêneo de neoplasias malignas linfocitárias. Corresponde à sétima neoplasia mais comum em homens e a sexta no sexo feminino, com estimativa de 70.800 novos casos em 2014 nos Estados Unidos. Apesar da diminuição no número de mortes relacionadas ao LNH, são estimados 18.990 óbitos esse ano (Surveillance, Epidemiology, and End Results Cancer, 2014). No Brasil, a estimativa é de 9.790 novos casos, sendo 4.940 em homens e 4.850 em mulheres. Esses valores correspondem a um risco estimado de 5,04 e 4,77 novos casos a cada 100 mil homens e mulheres, respectivamente (INCA, 2014).

Dentro do grupo de LNH, existem atualmente mais de 40 entidades reconhecidas e que diferem nas suas características clínicas, histológicas, imunofenotípicas e genéticas, diferenças estas que nortearam a classificação da Organização Mundial da Saúde (OMS), utilizada atualmente em contraposição a classificações puramente morfológicas usadas no passado (Stansfeld et al., 1998; Swerdlow et al., 2008). Apesar do avanço, muitos mecanismos etiopatogênicos permanecem desconhecidos, a notar-se pelas diferentes apresentações clínicas e respostas ao tratamento observadas na prática clínica diária.

Embora existam diferenças geográficas na distribuição do LNH, a maioria dos casos é representada pelo imunofenótipo B maduro,

destacando-se pela frequência o Linfoma Difuso de Grandes Células B (LDGCB) (The Non-Hodgkin's Lymphoma Classification Project, 1997). Este LNH ocorre mais comumente em indivíduos acima dos 65 anos de idade, com discreto predomínio pelo sexo masculino. Menos de 2% dos casos ocorrem abaixo dos 20 anos de idade. A maioria dos pacientes com LDGCB não tem história pregressa de doença linfoproliferativa e se apresenta como LNH “de novo”. No entanto, este subtipo de LNH pode evoluir de outras doenças linfoproliferativas crônicas indolentes como Leucemia Linfocítica Crônica/Linfoma Linfocítico de Pequenos Linfócitos, Linfoma Folicular e Linfoma da Zona Marginal (Matolcsy, 1999). Mais comumente, estes indivíduos se apresentam com história de surgimento de linfadenomegalia localizada ou disseminada, de crescimento rápido e, quando não tratados, evoluem para óbito em meses. O envolvimento de estruturas adjacentes ao tumor não é raro, e doença extralinfonodal exclusiva ao diagnóstico ocorre em cerca de 40% dos casos, sendo o envolvimento do trato gastrointestinal, mais especificamente do estômago, o mais comum. Outros sítios frequentes de envolvimento incluem osso, testículo, anel de Waldeyer, baço e medula óssea (Ferry, 2008). Apesar da agressividade da doença, a adição de imunoterapia ao tratamento poliquimioterápico se traduziu em maior sobrevida global (SG) quando comparada ao tratamento convencional (Coiffier et al., 2002; Feugier et al., 2005).

O LDGCB também pode ocorrer no contexto de imunodeficiências primárias ou adquiridas, sendo a relação de envolvimento de sistema

nervoso central e infecção pelo Vírus da Imunodeficiência Humana (HIV) bastante conhecida (Knowles, 2003).

Os contínuos avanços obtidos com o melhor conhecimento do impacto nas diferentes apresentações anatômicas, do perfil fenotípico e da expressão gênica se refletem nas contínuas atualizações propostas pela OMS, adotada aos moldes da Revisão Europeia e Americana da classificação de Linfomas malignos (REAL) que, apesar de classificar os linfomas em entidades próprias, com base em aspectos clínicos, histológicos, imunofenotípicos e citogenéticos, continuava na prática adotando mais comumente aspectos histológicos e imuno-histoquímicos ao diagnóstico (Harris et al., 1994; Swerdlow et al., 2008).

Na classificação mais recente, publicada em 2008, os LDGCB são divididos em cinco subgrupos. No primeiro se encontram os LDGCB não especificados, que separa os LDGCB de acordo com variáveis morfológicas, moleculares e imunofenotípicas. Os demais foram separados quanto à localização anatômica, aspectos histológicos, fenotípicos e gênicos, associação a agentes virais, como o Vírus Epstein-Baar (EBV) e o Herpes Vírus Humano 8 (HHV-8), restando o subgrupo não classificável, com características que não permitem diferenciá-los do Linfoma de Burkitt e do Linfoma de Hodgkin. Assim, existe uma tendência para incorporação do perfil de expressão gênica tumoral e a identificação de subgrupos moleculares que permitam melhor estratificação de risco, conforme demonstrado por Hans et al., inclusive com resultados independentes de outras variáveis de prognóstico. Como a grande maioria dos pacientes ainda

se enquadra no grupo não especificado, e apesar das conhecidas diferenças de prognóstico entre os casos estratificados em células do centro germinativo (CG) ou células B ativadas, a falta de disponibilidade destes marcadores na rotina diagnóstica, a necessidade de melhor correlação de marcadores imuno-histoquímicos com técnicas de análise da expressão gênica tumoral por *microarray* bem como a introdução de novos marcadores, é possível que a classificação de LNH seja objeto de contínua atualização (Alizadeh et al., 2000; Hans et al., 2004; Hummel et al., 2006).

Na abordagem inicial ao paciente com LDGCB, devem ser consideradas as condições clínicas a fim de se selecionar aqueles com proposta de tratamento com intenção curativa. O estadiamento de Ann Arbor modificado, baseado na Classificação de Lugano, e o Índice Internacional de Prognóstico (IPI) para fins de prognóstico, também devem ser aplicados (Shipp et al., 1993; Cheson et al., 2014).

Apesar do IPI separar os pacientes em quatro grupos clínicos de prognóstico, esses indicadores isoladamente não têm sensibilidade adequada para definir a terapia de pacientes individuais. Assim, outros indicadores vêm sendo estudados a fim de melhor estratificar os pacientes e determinar a melhor eficácia terapêutica e menor toxicidade, com base nos diferentes grupos de risco.

Uma das técnicas mais utilizadas atualmente é a Tomografia por Emissão de Pósitrons (PET) com ^{18}F -fluorodeoxyglicose (FDG), um marcador avidamente captado pelas células tumorais nos LDGCB e, portanto, utilizado no estadiamento, monitoramento e seguimento destes

pacientes (Zinzani et al., 1999; Spaepen et al., 2001; Seam et al., 2007). No Brasil, em 2010, a PET/CT entrou no rol de procedimentos da Agência Nacional de Saúde Suplementar (ANS) para uso em linfoma. No mesmo ano, a Sociedade Brasileira de Biologia, Medicina Nuclear e Imagem Molecular (SBBMN) e a Sociedade Brasileira de Cancerologia (SBC) publicaram uma lista de recomendações da PET/CT em oncologia. Para o uso em linfoma, as situações clínicas indicadas seriam ao estadiamento inicial (classe IA), no reestadiamento ao final do tratamento de primeira linha (classe IA), na avaliação de resposta precoce à quimioterapia (IIA) e durante o seguimento (III) (Soares et al., 2010). Mais recentemente, o Ministério da Saúde, através da Portaria nº 9 publicada em abril deste ano, torna pública a incorporação do PET/CT no estadiamento e na avaliação de resposta ao tratamento do Linfoma de Hodgkin e do Linfoma não Hodgkin (LNH) nos pacientes do Sistema Único de Saúde (SUS) (Brasil, 2014). No entanto, no âmbito do atendimento público, raros são os serviços que dispõem desta tecnologia na sua rotina de atendimento.

No LDGCB, a rapidez da resposta ao tratamento quimioterápico pode ter importância prognóstica (Armitage et al., 1986). Pacientes rapidamente respondedores têm prognóstico melhor do que os denominados respondedores lentos. Importantes informações de prognóstico parecem ser obtidas pela utilização da PET ínterim na avaliação da resposta tumoral ao tratamento. Em estudo publicado por Kasamon et al., a presença de PET ínterim positiva se traduziu em recidiva ou progressão de doença em 71% a 100% dos pacientes, com sobrevida livre de eventos (SLE) em 2 anos de 0 a

35%, contra 72 a 93% de SLE em 2 anos para pacientes com PET negativo (Kasamon; Wahl, 2008). Em um estudo envolvendo 121 pacientes com LNH, o PET foi realizado após 2 ou 3 ciclos de um curso total de 6 a 8 ciclos de quimioterapia (“PET ínterim ou precoce”). A sobrevida livre de doença (SLD) em cinco anos foi de 89% para paciente PET ínterim negativa e de 16% para pacientes com PET positiva, com significância estatística. Quando o resultado da PET ínterim é separado pelo estágio clínico inicial, é possível identificar precocemente um grupo de pacientes potencialmente curáveis e outra população que talvez necessite de terapias mais intensivas para obtenção de cura (Mikhaeel et al., 2005).

No Serviço de Hematologia do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (HC-FMUSP), cerca de 100 novos casos de LNH são atendidos anualmente. Destes, 49,5% são classificados como LDGCB após revisão histológica. Quando atendemos estes pacientes, os primeiros questionamentos que surgem envolvem o potencial de cura do tumor e a expectativa de sobrevida do paciente. Cabe ao profissional médico decidir e planejar qual a melhor estratégia terapêutica para determinado paciente. Para tanto, a aplicação dos fatores de prognóstico é sem dúvida uma das principais ferramentas disponíveis. No entanto, ante os inúmeros trabalhos publicados anualmente e levando-se em consideração o imenso atendimento assistencial das principais instituições brasileiras, é de extrema importância identificar quais destes fatores merecem ser incorporados à realidade do perfil de atendimento em nosso país. Não obstante, a maioria dos estudos publicados ainda é realizada em instituições americanas e

européias. Em razão da patogênese dos tumores poder ser influenciada pela base genética, por diferentes hábitos de vida e por fatores ambientais, torna-se necessário que estes resultados sejam aplicados em diferentes populações.

Dessa forma, a proposta deste estudo foi aplicar em uma população brasileira de portadores de LDGCB diferentes modelos de prognóstico baseados nos critérios clínicos propostos pelo IPI, R-IPI, e IPI do NCCN, bem como em critérios relacionados à resposta ao tratamento conforme resultados da PET ínterim e também em critérios biológicos relacionados ao tumor, baseados no perfil de expressão gênica por meio de painel imuno-histoquímico.

2 Revisão de Literatura

2.1 CLASSIFICAÇÃO

A classificação do LNH, contínuo motivo de discussão entre clínicos e hematopatologistas, pode em parte ser explicada pela outrora desconhecida complexidade do sistema imune, mas também pela falta de uniformidade nas bases adotadas por diferentes autores e instituições em épocas distintas. Inicialmente, a classificação baseava-se puramente em aspectos morfológicos celulares e na arquitetura linfonodal, passando por classificações mais funcionais, após o reconhecimento dos fenótipos linfocitários T e B, até a desapontadora tentativa de uniformizar a linguagem internacional por meio de uma classificação baseada em critérios clínicos (Rappaport et al., 1956; Lukes; Colins, 1974; Lennert et al., 1975; Bennett et al., 1982).

Na tentativa de se estabelecer um consenso, o Grupo Internacional de Estudo de Linfoma (ILSG) reuniu um grupo de 19 hematopatologistas para propor uma classificação que incluísse o máximo de informações disponíveis, a fim de se definir subtipos específicos de linfoma. Aspectos morfológicos, imunofenotípicos, citogenéticos e clínicos formaram a base desta classificação, então denominada REAL. Esta classificação mostrou-se bastante reprodutível em relação às anteriores (Harris et al., 1994; The Non-Hodgkin's Lymphoma Classification Project, 1997).

Em paralelo, a Organização Mundial da Saúde (OMS) iniciou a atualização do “livro azul”, publicado em 1975, mas até então não adotado na prática clínica. Desta atualização, na qual são aplicados os critérios utilizados na classificação REAL, além de acrescentar critérios para as doenças mieloides e histiocitárias, resulta a publicação do primeiro consenso internacional de classificação das neoplasias hematológicas (Jaffe et al., 2001). Contudo, apesar desta classificação priorizar critérios morfológicos, imunofenotípicos, genéticos e clínicos, a maior parte das neoplasias malignas linfoides ainda pode ser definida apenas por critérios morfológicos e imunofenotípicos.

O LDGCB, tipo histológico mais comum dos LNH, engloba um grupo heterogêneo de tumores com uma característica morfológica comum que consiste em um padrão de infiltração difusa de células neoplásicas linfoides B grandes. Esta heterogeneidade é facilmente observada na atual classificação da OMS, visto que foram descritos diversos subgrupos e variantes de LDGCB com base em aspectos clínicos, morfológicos e biológicos (Swerdlow et al., 2008) (Tabela 1).

No entanto, ainda há muito a ser entendido sobre o que se intitula hoje “LDGCB”, já que a maior parte dos pacientes não se enquadra em nenhum subgrupo específico, sendo então definidos como LDGCB não especificado (LDGCB-SOE), e a adaptação desta nova nomenclatura pode ser encontrada na língua portuguesa (Zerbini et al., 2011).

Tabela 1 - Variantes, subgrupos e subtipos/entidades do LDGCB pela OMS

Linfomas Difusos de Grandes Células B, não especificado (SOE)
Variantes morfológicas comuns Centroblástico: mais comum, células de médio a grande tamanho, 2 a 4 nucléolos periféricos Imunoblástico: nucléolo central único, citoplasma basofílico e diferenciação plasmocitoide Anaplásico: células muito grandes, núcleo pleomórfico, Reed-Sternberg- <i>símile</i> , carcinoma- <i>símile</i>
Variantes morfológicas raras Subgrupos moleculares Células B tipo centro-germinativo Células B ativadas Subgrupos imuno-histoquímicos LDGCB CD5-positivo Células B tipo centro-germinativo Células B tipo não centro-germinativo Subtipos de LDGCB Linfoma de grandes células B rico em células T e histiócitos Linfoma difuso de grandes células B primário do sistema nervoso central Linfoma difuso de grandes células B primário cutâneo, tipo “da perna” Linfoma difuso de grandes células B EBV-positivo do idoso
Outros tipos de linfomas de grandes células B Linfoma de grandes células B primário do mediastino, tímico Linfoma de grandes células B intravascular Linfoma difuso de grandes células B associado à inflamação crônica Granulomatose linfomatoide LDGCB ALK-positivo Linfoma plasmablástico Linfoma de grandes células B originado de doença de Castleman multicêntrica associada ao HHV-8 Linfoma primário de efusões
Casos <i>borderline</i> Linfoma de células B inclassificável, com características intermediárias entre LDGCB e linfoma de Burkitt Linfoma de células B inclassificável, com características intermediárias entre LDGCB e linfoma de Hodgkin clássico

Fonte: Swerdlow et al. World Health Organization Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues, 2008. EBV: Vírus Epstein-Baar. ALK: Quinase do linfoma anaplásico. HHV-8: Herpesvírus humano

2.1.1 Variantes morfológicas do LDGCB

Embora diversas variantes morfológicas de LDGCB tenham sido descritas, três são mais comuns e correspondem à quase totalidade dos casos. A variante centroblastica, mais comum, encontrada em 80% dos casos, caracteriza-se por apresentar células linfoides de tamanho médio a grande, núcleo de cromatina fina, nucléolo vesicular e citoplasma escasso. Apesar de apresentar aspecto monomórfico com mais de 90% de centroblastos, na maioria das vezes observa-se polimorfismo com populações mistas de centroblastos e imunoblastos (Swerdlow et al., 2008). Na variante imunoblástica, mais de 90% das células neoplásicas são compostas por imunoblastos de nucléolo central e citoplasma abundante e basofílico. Imunoblastos com diferenciação plasmocitoide podem ser encontrados. A variante anaplásica é caracterizada por células grandes a muito grandes, redondas, ovais ou poligonais e núcleo pleomórfico e peculiar que podem se assemelhar a células de Reed Sternberg, podendo ainda ser confundidas com o linfoma de células grandes anaplásicas. Apesar de sua questionável reprodutibilidade interobservadores, a variante imunoblástica tem se mostrado como fator de prognóstico adverso independente de outras variáveis (Engelhard et al., 1997; Ott et al., 2010).

2.2 ESTRATIFICAÇÃO BIOLÓGICA – PERFIL MOLECULAR DO LDGCB

2.2.1 Conceito de “célula de origem”

Em 2000, Alizadeh et al. demonstraram que a heterogeneidade do LDGCB poderia ser correlacionada ao perfil de expressão gênica das células neoplásicas. Neste estudo, no qual se utilizou a técnica de análise de expressão gênica por *microarray* em amostras tumorais obtidas a fresco, foram identificados subgrupos moleculares distintos de LDGCB por meio da caracterização do padrão de expressão gênica das células tumorais. Foram reconhecidos dois subtipos distintos de LDGCB. No primeiro, a assinatura gênica das células neoplásicas era semelhante à encontrada nas células B normais do centro germinativo (CG), sendo então denominados LDGCB-CG. No outro subtipo, as células malignas apresentavam assinatura gênica semelhante à encontrada em células B ativadas ou pós-centro germinativo, tendo sido denominados LDGCB de células B ativadas (LDGCB-CBA). Este estudo demonstrou ainda que os pacientes com LDGCB-CG apresentavam prognóstico estatisticamente superior aos LDGCB-CBA tratados com o mesmo regime de poliquimioterapia CHOP (ciclofosfamida, hidroxidaunorrubicina, oncovin, prednisona) ou CHOP-símile, independentemente de outras variáveis clínicas (Alizadeh et al., 2000).

Esses dois subgrupos apresentam fisiopatologia distinta, pois originam-se em células B em diferentes estágios de diferenciação. As células neoplásicas do LDGCB-CG expressam genes e antígenos de

superfície usualmente encontrados em linfócitos B do centro germinativo normal, a exemplo do CD10. Além disso, expressam fatores de transcrição e moléculas de sinalização característicos das células B derivadas do CG. Por outro lado, os LDGCB de CBA expressam genes característicos de células encontradas em estágio de diferenciação pós-centro germinativo (Wright et al., 2003). Posteriormente identificou-se um terceiro subgrupo de LDGCB de origem em células B do timo, localizados no mediastino. Este linfoma, conhecido como linfoma de grandes células B primário do mediastino, apresenta células com assinatura gênica mais próxima à encontrada no linfoma de Hodgkin (LH) (Savage et al., 2003).

Apesar da possibilidade de analisar a expressão de milhares de genes, a técnica de análise de expressão gênica por *microarray* necessita de amostras de tecido fresco para extração de RNA, consome muito tempo de execução, são de alto custo e não está disponível na maioria dos laboratórios, o que dificulta sua aplicação na rotina da prática clínica.

2.2.2 Mecanismos oncogênicos

A distinção do LDGCB em subtipos permitiu um melhor entendimento do mecanismo patogênico desses linfomas através da demonstração de que os eventos oncogênicos no LDGCB-CG e do LDGCB-CBA apresentam distintas vias de transformação celular, caracterizadas por expressões de centenas de genes que diferem entre os dois subtipos, em diferentes estágios de diferenciação. O marco oncogênico do LDGCB-CBA é a

ativação da via de sinalização do fator nuclear Kappa B (NF- κ B) por diferentes mecanismos, atuando como promotor de proliferação celular e inibindo as vias de apoptose, sendo este o principal mecanismo patogênico envolvido nas anormalidades de sobrevivência celular e não reconhecido na patogênese do LDGCB de CG (Davis et al., 2001; Lenz et al., 2008a). Diferentes ativações da via NF- κ B incluem mutações dos genes TNFRSF11A (RANK), TRAF5 e TRAF2 e ativação de fatores de transcrição como o RelA e B, proteínas mantidas inativas em sua forma fisiológica. Além disso, a superexpressão das proteínas CARD11, MALT1 e BCL10 formam o complexo de sinalização CBM, também atuando como promotores na ativação da via NF- κ B (Lenz et al., 2008b; Lam et al., 2008).

O proto-oncogene B cell lymphoma 6 (*bcl6*), que constitui a alteração genética mais frequentemente encontrada no LDGCB, bloqueia a expressão de vários genes ativadores de células B, como o inibidor do ciclo celular p27kip1 e do Blimp-1. O Blimp-1, cuja função é atuar como fator promotor de diferenciação plasmocitária, ao ter no LDGCB-CG sua ação reprimida, acaba por bloquear essa diferenciação (Shaffer et al., 2002).

Por outro lado, o LDGCB-CG caracteriza-se por alta prevalência da translocação (14;18), característica do linfoma folicular (LF), e não encontrada no LDGCB-CBA (Huang et al., 2002). A presença desta translocação está relacionada à hiperexpressão da proteína anti-apoptótica B cell lymphoma 2 (*bcl-2*) no LDGCB-CG. Porém, os linfomas de células B ativadas também podem apresentar alta expressão desta proteína por mecanismo distinto, pois não apresentam a t(14;18). (Rosenwald et al.,

2002). Estudos pregressos associaram a expressão de bcl-2, mas não a translocação 14;18, a sobrevida inferior no LDGCB, o que poderia explicar, pelo menos em parte, o pior prognóstico associado ao LDGCB de células B ativadas e não ao subtipo centro-germinativo (Gascoyne et al., 1997).

2.2.3 Desfechos clínicos nos diferentes subgrupos de LDGCB

À semelhança da primeira descrição de Alizadeh et al., outros autores demonstraram que a subclassificação molecular poderia estratificar em diferentes grupos de prognóstico pacientes com LDGCB tratados com quimioterapia baseada em antracíclico (Gráfico 1) (Alizadeh et al., 2000; Rosenwald et al., 2002; Wright et al., 2003).

Fonte: Wright et al. (2003). Traduzido por Renata Costa

Gráfico 1 - Curvas de Kaplan Meier demonstrando maior sobrevida global nos pacientes com LDGCB do CG quando comparados aos linfomas de células B ativadas tratados com CHOP

Posteriormente, pacientes tratados com a associação do anticorpo monoclonal anti-CD20 (rituximabe) e o clássico esquema CHOP foram analisados, confirmando-se distintos prognósticos de acordo com o subtipo molecular (Gráfico 2) (Lenz et al., 2008b).

Fonte: Lenz et al. (2008b). Traduzido por Renata Costa

Gráfico 2 - Curvas de Kaplan Meier demonstrando maior sobrevida livre de progressão e sobrevida global nos pacientes com LDGCB do CG quando comparados aos linfomas de células B ativadas tratados com R-CHOP

No entanto, Nyman et al. não conseguiram reproduzir os mesmos resultados em uma coorte de 90 pacientes tratados com imunoterapia associada à quimioterapia (QT). Nesta análise, com o grupo controle previamente tratado sem rituximabe e com diferença entre CG e não CG, apenas o Índice de Prognóstico Internacional (IPI) foi capaz de prever o desfecho (sobrevida global de 84% para CG vs 63% não CG, $p=0,030$) (Nyman et al., 2007) (Gráfico 3).

Fonte: Nyman et al. (2007). Traduzido por Renata Costa

Gráfico 3 - Curvas de sobrevida global (SG) do grupo controle (A) e dos pacientes tratados com R-CHOP (B e C) de acordo com as variáveis moleculares obtidas por imuno-histoquímica e pelo Índice de Prognóstico Internacional

2.2.4 Modelos imuno-histoquímicos

A partir da demonstração de que o perfil de expressão gênica impactava na sobrevida dos pacientes com LDGCB, vários autores tentaram desenvolver modelos imuno-histoquímicos que pudessem definir diferentes perfis moleculares por uma técnica rápida, amplamente utilizada, de fácil aplicação e de menor custo. Um dos modelos mais utilizados, conhecido como algoritmo de Hans, tem como base a análise da expressão das proteínas CD10, bcl-6 e MUM-1 (*multiple myeloma oncogene 1*) para diferenciar os subgrupos de LDGCB-CG e de LDGCB não CG (Hans et al., 2004). Neste trabalho, o autor validou um algoritmo de imuno-histoquímica utilizando como padrão ouro a análise de expressão gênica por *microarray* e utiliza, como marcador de células B do CG, os antígenos CD10 e bcl-6 e o antígeno MUM1/IRF-4, como marcador de células B ativadas. Com *cutoff* de 30% de positividade, as amostras de pacientes correspondentes a LDGCB-CG foram aquelas como CD10+, ou de fenótipo CD10-, bcl-6+, MUM1-. Os

casos classificados como subgrupo não CG foram aqueles de fenótipo CD10-, bcl-6- ou CD10- bcl-6+, MUM1+ (Figura 1). Na análise de Hans, a SG em 5 anos dos pacientes tratados com quimioterapia baseada em antracíclicos foi de 76% para o grupo de LDGCB-CG e de 34% para os LDGCB-não CG ($p < 0,001$). Esse algoritmo apresentou 80% de concordância com o perfil de expressão gênica avaliada por *microarray*.

Fonte: Hans et al. (2004). Traduzido por Renata Costa

Figura 1 - Algoritmo imuno-histoquímico de Hans

Posteriormente, com a introdução de outras proteínas, outros algoritmos imuno-histoquímicos foram validados na tentativa de aumentar a taxa de concordância com os resultados obtidos por expressão gênica por *microarray*. O algoritmo de “Choi” apresentou concordância superior à de Hans ao incluir a análise dos marcadores GCET 1 e FoxP1 ao algoritmo de Hans (Choi et al., 2009). Mais recentemente, o algoritmo de “Visco-Young” demonstrou concordância de 92,6% com a técnica de *microarray*. Este algoritmo englobou a análise da expressão das proteínas CD10, FoxP1 e bcl-6 (Visco et al., 2012).

Na tentativa de comparação dos diferentes algoritmos, Meyer et al. descreveram um novo algoritmo, conhecido como método de Tally, que inclui número igual tanto de marcadores do CG (GCET1 e CD10) como não CG (FOXP1 e MUM1/IRF4), determinando a célula de origem através da soma dos marcadores. Quando um número igual de marcadores dá resultados positivos, o LMO2 determina o fenótipo (CG ou não CG) (Figura 2).

Fonte: Meyer et al. (2011)

Figura 2 - Algoritmo imuno-histoquímico de Tally

Nas mãos de Meyer, o algoritmo de Tally demonstrou concordância de 93% com os resultados obtidos por *microarray*, a maior quando comparada a outros algoritmos. Neste estudo, o autor também analisa o algoritmo proposto por HANS com a exclusão do bcl6 em razão de sua baixa reprodutibilidade, definindo-o como HANS modificado. A exclusão desse anticorpo demonstrou resultados semelhantes ao HANS em sua forma original (de Jong et al., 2007; Meyer et al., 2011).

Contrariando os resultados dos trabalhos anteriores, cinco instituições do GELCAB (*Grup per L'Estudi dels Limfomes de Catalunya i Balears*) publicaram análise de 62 pacientes em que a imuno-histoquímica não foi capaz de reproduzir os resultados obtidos por *microarray*, o que limitaria a sua utilização a fim de guiar o tratamento, tanto na prática clínica quanto em estudos clínicos (Gutiérrez-Garcia et al., 2011).

2.3 ESTADIAMENTO

Originalmente desenvolvido para pacientes com Linfoma de Hodgkin, o estadiamento de Ann Arbor era até recentemente o sistema recomendado para a maioria dos LNH (Carbone et al., 1971). Esse sistema se baseia no comprometimento linfonodal ou extralinfonodal pela doença e na presença de sintomas B. Inclui também avaliação histopatológica complementar com análise da morfologia da medula óssea por meio de biópsia de medula óssea (BMO), e divide os pacientes em quatro estádios clínicos de acordo com o maior ou menor grau de disseminação corporal de doença. Observa-se se há comprometimento de tecidos dos dois lados ou de um só lado do diafragma, se há comprometimento visceral, ou doença disseminada (Figura 3).

Fonte: Hoffbrand; Pettit, 1991.

Figura 3 - Estadiamento de Ann Arbor

Doença extralinfonodal localizada ou contígua por extensão direta de tecido linfonodal adjacente deveria ser destacada pela letra “E”. O baço, timo, anel de Waldeyer, apêndice e placas de Peyer são considerados tecidos linfoides e os sintomas B definidos por perda de peso acima de 10% do peso corporal total em período inferior a seis meses, febre inexplicada acima de 38°C e não relacionada a processo infeccioso, e sudorese noturna (Lister et al., 1989). Doença bulky é caracterizada pela letra “X” e definida classicamente por massa tumoral maior do que 10 cm, e a presença de sintomas B deveria ser destacada pela letra “B” e sua ausência pela letra “A”.

No entanto, em razão da heterogeneidade dos LNH, este sistema de estadiamento apresenta limitações. O linfoma de Hodgkin raramente tem origem extralinfonodal e usualmente dissemina-se por contiguidade. Ao contrário, os LNH apresentam tendência à disseminação hematogênica e originam-se em sítio extralinfonodal em 30% dos casos (Krol et al., 2003). Além disso, quando aplicados a subtipos indolentes, frequentemente alocam

a maioria dos pacientes em estágio avançado de doença devido à frequente infiltração de medula óssea observada neste subtipo de linfoma, sem necessariamente estar associado a prognóstico adverso (Thieblemont et al., 2000).

Assim, embora historicamente usado na seleção de pacientes e comparação de desfechos, o estadiamento é hoje apenas mais um dos componentes de índices de prognóstico. Por isso, a recomendação atual é a de que se aplique a classificação de Ann Arbor modificada na descrição anatômica da doença e que, aos moldes da classificação original e com poucas mudanças, recomenda a exclusão dos chamados sintomas constitucionais, a letra “X” para doença bulky e preconiza que a letra “E” só seja aplicada para doença extranodal única ou nodal estágio II e extensão direta para sítio extralinfonodal (Cheson et al., 2014).

Tabela 2 - Estadiamento de Ann Arbor revisado para LNH linfonodal

Estádio	Envolvimento	Doença extralinfonodal
Limitado		
I	Um linfonodo ou grupo de linfonodos adjacentes	Única, sem envolvimento extralinfonodal
II	Dois ou mais grupos nodais do mesmo lado do diafragma	Estádio I ou II linfonodal com envolvimento extralinfonodal contíguo
II bulky*	II com doença bulky	Não aplicável
Avançado		
III	Linfonodos em ambos os lados do diafragma; linfonodos acima do diafragma com envolvimento linfonodal	Não aplicável
IV	Envolvimento extralinfonodal adicional não contíguo.	Não aplicável

Fonte: Cheson et al. (2014)

Para os linfomas de trato gastrointestinal (TGI), ainda se utiliza o sistema de estadiamento de Lugano (Tabela 3). Este sistema considera a profundidade da infiltração tumoral no órgão comprometido e tem a vantagem de utilizar como base o estadiamento de Ann Arbor. No estadiamento de Lugano, recomenda-se que o sufixo “E” seja utilizado apenas como originalmente proposto, ou seja, para caracterizar doença extralinfonodal. Portanto, em LNH de TGI, o sufixo “E” denota lesão que se estende além do TGI e envolve órgãos adjacentes. Uma diferença importante com o sistema Ann Arbor é a exclusão do estágio III. Caso exista doença linfonodal supradiaphragmática, o paciente deve ser categorizado em estágio IV (Rohatiner et al., 1994).

Tabela 3 - Estadiamento de Lugano

ESTÁDIO I	Tumor restrito ao TGI Sítio primário único ou lesões múltiplas, não contíguas
ESTÁDIO II	Tumor primário de TGI com invasão de abdômen Envolvimento nodal: II1 – Acometimento linfonodal local (paragástrico) II2 – Acometimento linfonodal à distância (paraórtico/pericaval)
ESTÁDIO IIE	Penetração de serosa com envolvimento de estruturas adjacentes
ESTÁDIO IV	Envolvimento extralinfonodal disseminado ou lesão em TGI com acometimento linfonodal supradiaphragmático

Fonte: Rohatiner et al. (1994)

2.4 ESTRATIFICAÇÃO DE RISCO CLÍNICO

2.4.1 Índice de Prognóstico Internacional

O prognóstico do LDGCB tem sido comumente estratificado pelo Índice de Prognóstico Internacional. Este escore, publicado em 1993, avaliou pacientes com linfoma agressivo de 16 diferentes instituições americanas, canadenses e europeias, tratados com poliquimioterapia à base de antracíclicos (Shipp et al., 1993). Teve como objetivo discriminar variáveis obtidas antes do tratamento que pudessem predizer a sobrevida livre de recidiva (SLR) e a sobrevida global (SG) dos pacientes. Dentre as 12 variáveis analisadas, cinco foram independentemente associadas à sobrevida. A idade inferior ou igual a 60 anos *versus* acima de 60 anos, a dosagem de desidrogenase láctica (DHL) sérica normal *versus* acima do limite superior normal, o *performance status* (PS) ou estado funcional do paciente avaliado pelo Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) inferior a dois *versus* superior ou igual a dois, o estágio clínico I/II *versus* III/IV e número de sítios extralinfonodais comprometidos inferior ou igual a um *versus* superior a um (Shipp et al., 1993) (Tabela 4).

Tabela 4 - Fatores de risco de acordo com o Índice de Prognóstico Internacional

Variável	Fator de Adversidade	Pontos/Escore
Estádio	III e IV	1
Estado funcional	> 1	1
DHL	> 1 x valor normal	1
Idade	> 60 anos	1
Extralinfonodal	> 1 sítio	1

Fonte: Shipp et al. (1993)

Essas características clínicas são capazes de refletir tanto o crescimento tumoral e seu potencial de invasão (DHL, estágio clínico e número de sítios extralinfonodais) como a resposta do paciente ao tumor (PS) e a capacidade do paciente em tolerar o tratamento (idade, PS). Como cada um desses fatores apresentou impacto semelhante no desfecho dos pacientes, o risco de morte foi obtido pela soma de cada um deles antes do tratamento (Tabelas 5 e 6).

Tabela 5 - Resultado do risco segundo o Índice de Prognóstico Internacional

Risco	Pontos/Escore
Baixo	0,1
Intermediário	2
Intermediário alto	3
Alto	4,5

Fonte: Shipp et al. (1993)

Tabela 6 - Desfecho por grupo de risco do Índice de Prognóstico Internacional

Grupo de risco	Escore	RC (%)	SLR 5 anos (%)	SG 5 anos (%)
BR	0-1	87	70	73
IB	2	67	50	51
IA	3	55	49	43
AR	4-5	44	40	26

Fonte: Shipp et al. (1993)

BR: Baixo risco, IB: Intermediário baixo, IA: Intermediário alto, AR: Alto risco, RC: Resposta completa, SLR: Sobrevida livre de recidiva, SG: Sobrevida global

No mesmo estudo, Shipp et al. desenvolveram um modelo de IPI para pacientes com idade inferior a 60 anos, denominado IPI ajustado para a idade (IPIa). Com a justificativa de que os dois modelos poderiam ser aplicados em diferentes situações, o IPI original estaria indicado em estudos sem restrição de idade, e o IPIa poderia ser aplicado em estudos com terapia experimental mais agressiva, voltados para população de pacientes jovens. Permaneceram como fatores desfavoráveis $PS \geq 2$, DHL acima do normal e os estádios III/IV.

Após a demonstração de que a incorporação do rituximabe ao esquema CHOP (R-CHOP) elevou de forma estatisticamente significativa a sobrevida dos portadores de LDGCB em comparação ao CHOP isolado, o valor do IPI foi questionado em pacientes tratados com esta nova modalidade terapêutica denominada quimioimunoterapia. Estudo retrospectivo, realizado na *British Columbia* e que avaliou 365 pacientes com diagnóstico de LDGCB tratados com esquema R-CHOP, demonstrou que o IPI permanecia como valor de prognóstico. Porém, foram identificados

apenas dois grupos de risco (baixo risco e alto risco), em vez dos quatro anteriormente descritos (Sehn et al., 2007). No entanto, a redistribuição do IPI neste IPI revisado ou R-IPI identificou três grupos de prognósticos distintos. Foram os grupos de risco muito bom com zero fator de risco, bom com 1 ou 2 fatores de risco e o ruim, com pelo menos 3 fatores de risco e diferentes SLP e SG (Tabela 7). Apesar da utilidade, nem o IPI ou o R-IPI conseguem identificar atualmente pacientes com menos de 50% de chance de sobrevida na era rituximabe, o que limita sua utilização na identificação de um grupo de risco de muito mau prognóstico.

Tabela 7 - Grupos de risco de acordo com o Índice de Prognóstico Internacional Revisado

Grupos de risco R-IPI	Pontos/Escore	SLP 4 anos (%)	SG 4 anos (%)
Muito Bom	0	94	94
Bom	1, 2	80	79
Ruim	3-5	53	55

Fonte: Sehn et al. (2007)

SLP: Sobrevida livre de progressão, SG: Sobrevida global

Mais recentemente, Zhou et al. elaboraram, por meio da utilização de dados clínicos obtidos de 1.650 pacientes com diagnóstico de LDGCB selecionados no período de junho de 2000 a dezembro de 2010 do banco de dados do NCCN (*National Comprehensive Cancer Network*), um novo IPI, mas ainda utilizando as variáveis clínicas do IPI original. Mais precisamente, tanto a idade como o DHL foram consideradas como variáveis contínuas e não dicotomizadas como no IPI original. Além disso, envolvimento

linfomatoso em órgãos como medula óssea, sistema nervoso central (SNC), fígado/trato gastrointestinal (TGI) e pulmão foram maiores preditores de SG do que o número de sítios extralinfonodais, como originalmente descrito (Tabela 8) (Zhou et al., 2012).

Tabela 8 - Fatores de risco de acordo com o NCCN

Variável	Pontos
Idade	
> 40 a 60	1
> 60 a 75	2
> 75	3
DHL	
> 1 a 3	1
> 3	2
EC III/IV	1
Sítio extralinfonodal	1
PS $\geq$ 2	1

Fonte: Zhou et al. (2012)

Assim, com a idade e DHL divididos em diferentes categorias e sítios extralinfonodais específicos pontuando como fator adverso, os autores identificaram 4 grupos de risco à semelhança do IPI original, mas com melhor estratificação de risco no grupo alocado como alto risco (escore $\geq$ 6), com SG de 33% em 5 anos, versus 54% quando comparado ao IPI original no mesmo grupo de pacientes (Tabela 9).

Tabela 9 - Grupos de risco de acordo com o NCCN

Grupos de risco	Escore	SG 5 anos (%)
Baixo	0-1	96
Intermediário baixo	2,3	82
Intermediário alto	4,5	64
Alto	≥6	33

Fonte: Zhou et al. (2012)

2.5 IMAGENOLOGIA NO LINFOMA – ASPECTOS ANATÔMICOS E FUNCIONAIS

A história da aplicação das técnicas de imagem no estudo do linfoma pode ser dividida em duas distintas e importantes fases: aquela correspondente ao surgimento da tomografia computadorizada (TC) no início da década de 70 e, posteriormente, ao ser aperfeiçoada em sua modalidade funcional com a introdução da tomografia com emissão de pósitron com 18-fluorodeoxiglicose (^{18}FDG -PET/CT).

Há quatro décadas, a avaliação dos pacientes com linfoma compreendia desde técnicas radiológicas como radiografia de tórax, ultrassonografia abdominal, linfografia, até o estadiamento patológico obtido através da laparotomia. A introdução da TC, técnica não invasiva e de acurácia superior aos exames de imagem acima descritos, inclusive para detectar adenomegalias retroperitoneais, prontamente substituiu os

procedimentos outrora utilizados (Kreel, 1976; Redman et al., 1977; North et al., 1993).

Apesar de sua alta sensibilidade e especificidade no estadiamento do linfoma, a TC tem como premissa a análise de alterações anatômicas como o aumento de tamanho do linfonodo, visceromegalias ou alterações estruturais para ser considerada positiva para comprometimento pelo linfoma (Vinnicombe; Reznick, 2003). Além disso, o aumento no número de linfonodos em mediastino e retroperitônio também pode sugerir presença de doença. No entanto, a diferenciação de adenomegalia encontrada na hiperplasia linfoide reacional versus a encontrada na infiltração por doença não é possível, já que o padrão de captação pelo contraste ou a presença de calcificação não se mostraram sensíveis na detecção de doença (Pombo et al., 1994; Apter et al., 2002). Outro problema reside no fato de que não é incomum pacientes com doença bulky ao diagnóstico permanecerem com massas residuais ao término do tratamento, sendo a TC incapaz de diferenciar tumor viável de tecido fibrótico nesses casos (Stewart et al., 1985).

As primeiras metodologias de exame funcional em linfoma foram obtidas com o emprego da cintilografia de corpo inteiro com gálio 67. Embora ainda utilizado, possui baixa sensibilidade e acurácia, especialmente na detecção de doença abdominal e extralinfonodal. Além disso, quando realizado após exposição à radioterapia, está associado a alto índice de resultado falso positivo (Kwee et al., 2008). Por outro lado, a PET/CT com ¹⁸FDG mostrou-se superior quando comparada à cintilografia com Gálio 67,

em especial em linfomas indolentes que apresentam baixa taxa de proliferação celular (Wirth et al., 2002; Kostakoglu et al., 2002).

A PET/CT com ^{18}F FDG foi rapidamente incorporada à rotina de avaliação dos pacientes com neoplasia maligna por apresentarem maior taxa de metabolismo de glicose em relação aos tecidos normais. Esta técnica utiliza um composto biologicamente ativo, análogo da glicose marcado com emissor de pósitron, a 18F-fluoro-2-deoxiglicose (FDG- ^{18}F). Ao entrar nas células via proteína transmembrana, a FDG- ^{18}F é fosforilada pela hexoquinase para FDG-6-fosfato e, em tecidos com baixa concentração de glicose-6-fosfatase, como cérebro, miocárdio e algumas células malignas, a glicose-6-fosfato não é metabolizada e se acumula no tecido proporcionalmente à taxa do metabolismo glicolítico local, com concomitante emissão de pósitrons que são então captados para formarem as imagens correspondentes. A interpretação das imagens da PET/CT é realizada por método qualitativo ou visual ou semiquantitativo. Neste caso, utiliza-se o índice de captação denominado SUV (*Standardized Uptake Value*), definido como o quociente entre a captação do FDG na lesão e a captação média no resto do organismo. Vários fatores podem interferir no resultado da PET/CT, a exemplo do tipo de equipamento utilizado, a quantidade de radiofármaco injetado, o nível de glicose plasmática e o peso do paciente. A forma mais utilizada de avaliação das imagens é a comparação qualitativa.

Inicialmente, as imagens de PET e de CT eram fundidas por meio de softwares, com os pacientes realizando os exames de PET e CT em locais e tempos distintos, o que diminuía a sensibilidade do exame em razão de

diferenças de posição e configurações nas mesas de exames. Atualmente, a maioria dos equipamentos de PET/CT disponíveis são unificados, chamados sistemas híbridos, compostos por um tomógrafo por transmissão de raios X, CT, seguido de um tomógrafo por emissão de pósitron, PET, de modo que o paciente permanece na mesma mesa de exame que, por sua vez, é transladada de um tomógrafo a outro, com melhor precisão na sobreposição entre as imagens anatômicas e funcionais. O PET com as informações funcionais e a TC com as informações anatômicas são, portanto, complementares. Desta forma, a tecnologia de PET/CT apresenta maior acurácia do que as duas outras modalidades aplicadas separadamente (Seam et al., 2007).

No final da década de 90, alguns estudos demonstravam que os linfomas apresentavam alta captação de FDG quando realizada durante o estadiamento (Moog et al., 1997). Apesar da excelente acurácia na detecção de acometimento pela doença, existem muitas diferenças na sensibilidade de captação de FDG nos diversos tipos histológicos de linfoma. O linfoma de Hodgkin, o LDGCB, o linfoma de células do manto (LCM), o linfoma folicular (LF) e o Linfoma de Burkitt (LB) são os que possuem maior sensibilidade à PET/CT (Elstrom et al., 2003). Dos LNH, o LDGCB é o protótipo da maioria dos estudos, em razão da sua alta taxa de incidência e de sua alta sensibilidade à PET/CT. No LDGCB, recomenda-se a realização de PET/CT com FDG no estadiamento, na avaliação inicial de resposta ao tratamento, ao final do tratamento e na avaliação de recidiva (Isasi et al., 2005).

2.5.1 PET/CT com ^{18}F FDG no estadiamento de linfoma

Um dos primeiros estudos avaliando o papel da PET/CT no estadiamento de linfoma comparado à TC analisou, retrospectivamente, uma casuística de 60 pacientes. Destes, 27 tinham LH, 11 LNH indolentes e 22 LNH de alto grau. Neste trabalho, das 740 regiões linfonodais avaliadas, 555 apresentavam captação normal de FDG e 185 apresentavam captação aumentada. Destas 185, 160 estavam aumentadas de tamanho à CT. Foram consideradas positivas para linfoma as adenomegalias de tamanho superior a 10 mm. Das 25 regiões discordantes entre PET/CT e CT, 7/25 (28%) foram consideradas verdadeiramente positivas para linfoma. Destas sete lesões, 6/7 (85,5%) foram confirmadas por biópsia e uma, embora não biopsiada, foi considerada pelos autores como de tamanho limítrofe à CT, mas envolveu após o tratamento quimioterápico. Houve mudança no estadiamento em 5 (8%) pacientes; quatro deles para mais (estádio I para II em um caso e estágio II para III em 3 casos), e um paciente foi reestadiado para menos (estádio II para I). Os autores concluíram que a PET/CT apresentou maior acurácia que a CT na detecção de linfoma (Moog et al., 1997).

Em outro estudo de avaliação de acurácia da PET/CT comparada à TC na detecção de doença extralinfonodal, 24 lesões não detectáveis à TC foram detectadas na PET. Destas, 14/24 (58%) foram consideradas verdadeiramente positivas, sendo a maioria confirmada por biópsia. Os sítios mais comumente envolvidos foram medula óssea (MO), fígado e baço. O único resultado falso positivo à PET/CT foi de um nódulo hipercaptante de tireoide. Dos sete casos positivos somente à CT, apenas 1/7 (14%)

demonstrou tratar-se de linfoma. Neste caso, havia uma massa bulky retroperitoneal invadindo rim, o que dificultou a interpretação da imagem ao PET/CT. No entanto, em análise retrospectiva, a infiltração renal foi bem caracterizada. Neste estudo, houve mudança no estadiamento em 13 (16%) dos pacientes. Em 11 casos, os pacientes foram estadiados para mais e, em dois, houve redução do estadiamento (Moog et al., 1998a).

Uma metanálise publicada em 2005 evidenciou alta acurácia da PET/CT no estadiamento e reestadiamento de linfoma, com sensibilidade e especificidade de 87,5% e 93,8%, respectivamente. O estudo concluiu que a PET deveria ser incorporada no manejo destes pacientes (Isasi et al., 2005).

A biópsia de medula óssea (BMO) faz parte da rotina do estadiamento dos LNH e, ainda que amostras adequadas sejam obtidas, envolvimento linfomatoso focal pode não ser detectado (Cheson et al., 1999). Estudos iniciais encontraram alta sensibilidade da PET/CT para caracterizar envolvimento da medula óssea por linfoma. Em um estudo prospectivo envolvendo 50 pacientes com LH e LNH, em 11/50 (22%) casos a PET não foi capaz de evidenciar a presença ou ausência de infiltração de MO quando comparada à BMO. Na avaliação dos casos discrepantes, 4/11 (36,5%) pacientes apresentavam captação normal de FDG no local da biópsia e em 2/11 (18,2%) casos o linfoma não era ávido ao FDG. Em apenas 5/11 (45,5%) casos a discordância não foi totalmente explicada. Os autores concluíram que a metodologia de interpretação visual de infiltração de MO por PET/CT poderia apresentar acurácia semelhante à da BMO unilateral na maioria dos linfomas (Carr et al., 1998). Outro estudo avaliou

prospectivamente 78 pacientes (39 LH e 39 LNH). Destes, PET/CT e BMO foram concordantes em 64/78 (82%) casos. Todos os 4/78 (5,2%) casos discordantes por PET/CT falso negativos tinham LNH indolente. Dos 10/78 (12,8%) pacientes com PET falso positivo, 8/10 (60%) foram confirmados por biópsia adicional ou outro exame de imagem. Os dois casos restantes não foram submetidos a confirmação posterior. Em 10,3% dos casos a PET determinou aumento de estadiamento (Moog et al., 1998b).

Uma metanálise de 13 estudos com 587 pacientes avaliando o papel da PET/CT comparada a BMO em linfoma demonstrou sensibilidade de 51% e especificidade de 91%. Houve menor sensibilidade em linfomas indolentes, concluindo-se que a PET poderia complementar, mas não substituir a BMO (Pakos et al., 2005).

2.5.2 ¹⁸FDG PET/CT ínterim

Há mais de 20 anos a avaliação precoce de resposta ao tratamento é estudada em linfoma. Nesta linha, Armitage demonstrou sobrevida livre de doença (SLD) de 80% em 2 anos em pacientes com LDGCB que obtiveram resposta completa (RC) à CT após três ciclos de quimioterapia. Estes pacientes foram denominados de respondedores rápidos à quimioterapia. Por outro lado, a SLD em 2 anos foi de apenas 40% para pacientes que necessitavam de cinco ciclos de quimioterapia para obterem RC, os chamados respondedores lentos, a despeito da administração de mais dois ciclos de quimioterapia de consolidação após a obtenção da RC em ambos

os grupos, e independentes da presença de bulky ($P=0,02$) (Armitage et al., 1986). Coiffier observou resultado semelhante na avaliação de quimioterapia intensiva e sequencial, na qual quanto mais rápida a resposta ao tratamento, menor seria a taxa de recidiva (Coiffier et al., 1986). No entanto, o grupo CALGB (*Cancer and Leukemia Group B*), ao avaliar 166 pacientes tratados com esquema CHOP, não conseguiu reproduzir os mesmos resultados. Nesta análise, 48% dos pacientes respondedores rápidos mantinham RC quando comparados a 42% dos respondedores lentos em seguimento de 3 anos ($P=0,45$) (Anderson et al., 1986). Assim, em razão do alto valor preditivo negativo da PET após o tratamento, espera-se que a avaliação do desaparecimento ou redução da captação da PET/CT no início do tratamento seja traduzida em maior taxa de cura, visto que a PET/CT permite uma avaliação mais dinâmica da carga tumoral.

Um dos primeiros trabalhos a correlacionar a resposta ao PET/CT inicial em pacientes com LNH agressivo avaliaram a redução de captação nos dias sete 7 e 42 após quimioterapia (1ª e 6ª semanas). Este estudo demonstrou que os pacientes que tiveram maior redução na captação de FDG apresentaram maior taxa de RC (Römer et al., 1998). Jerusalem et al. avaliaram prospectivamente 28 pacientes com LNH por PET/CT ínterim (a maioria após três ciclos de quimioterapia). Dos 5/28 (17,8%) casos com captação persistente, apenas 1/5 (20%) atingiram RC. Dos 23/28 (82,2%) pacientes que negativaram a PET/CT, todos atingiram RC, exceto dois que foram a óbito durante o tratamento. Ambas, sobrevida livre de progressão (SLP) e SG em 2 anos, foram de 0% para os pacientes com PET/CT ínterim

positiva e de 68% para pacientes com PET/CT ínterim negativa, com significância estatística (Jerusalem et al., 2000).

Utilizando o conceito de doença residual mínima, Mikhaeel et al., avaliaram retrospectivamente 121 pacientes com LNH agressivo. Neste estudo se confirmou que a resposta à PET/CT ínterim realizada após o 2º ou 3º ciclo de QT era capaz de predizer a SLD e a SG. A SG em 5 anos foi de 89,5% para pacientes com ausência de captação à PET/CT ínterim e de 16% para pacientes com captação mínima. Captação mínima foi definida como captação persistente em local previamente acometido por linfoma e possivelmente relacionada a inflamação, porém sendo impossível descartar a presença de pequena quantidade de células malignas (Mikhaeel et al., 2005).

Haïoun et al. avaliaram prospectivamente 90 pacientes com LNH tratados com quimioterapia à base de antracíclicos (94% dos quais com LDGCB), com PET/CT antes, após o 2º ciclo de QT e ao final do tratamento. Nesse estudo, 41% dos pacientes receberam quimioterapia associada a rituximabe. Dos 54/90 (60%) pacientes com PET/CT ínterim negativa, a SLE em 2 anos foi de 82%, contra 43% nos 43/90 (47,7%) casos em que não houve negatificação da PET/CT ínterim ($P < 0,001$). A SG também foi estatisticamente diferente entre os grupos, de 90% para PET/CT ínterim negativa e 61% para PET/CT positiva ($P = 0,006$), independentemente do tratamento ou do IPI ao diagnóstico (Haïoun et al., 2005). Assim, com o poder discriminatório da PET/CT ínterim na identificação dos pacientes maus

respondedores, alguns autores sugerem presença de possível benefício da mudança de terapia com base no resultado da PET/CT ínterim.

2.5.3 PET/CT com ^{18}F FDG ao final do tratamento

Com as limitações funcionais da TC, a PET/CT com ^{18}F FDG tem como principal indicação a avaliação de resposta ao final de tratamento nos linfomas tratados com intenção curativa, a exemplo do LDGCB. Isto se deve à maior acurácia da PET/CT quando comparada à CT na distinção entre fibrose e doença residual.

Em 1999, Jerusalem et al. compararam prospectivamente os achados de TC e PET de reestadiamento em 54 pacientes com linfoma (LH n=19 e LNH n=35). Doença residual foi encontrada em 24 pacientes. Em 5 desses pacientes, a PET também era positiva, contra apenas 1 paciente com PET positiva sem doença residual à TC (de 30 casos). A recidiva ocorreu em todos os 6 pacientes (100%) com PET positiva, em 5 (26%) dos casos com massa residual à TC mas negativos ao PET (4 recidivas não foram nas massas residuais à TC), e em 3 (10%) apenas dos casos com PET e TC negativos ($P \leq 0,0001$). Assim, PET positiva ao final do tratamento teve um valor preditivo maior para recidiva do que a TC (VPP 100% vs 42%), identificando precocemente pacientes com necessidade de terapia de resgate, mas não excluindo pacientes com provável doença residual mínima e risco de recidivas tardias (Jerusalem et al., 1999).

Zinzani et al, avaliou de forma retrospectiva doença abdominal (41% bulky) por CT e PET/CT ao final do tratamento em 44 pacientes com linfoma (13 LH e 31 LNH agressivo). Nenhum dos pacientes com CT e PET/CT negativas recidivaram, mas todos os pacientes com PET/CT e CT positivas recidivaram. Dos 24 pacientes com CT positiva, mas negativos à PET/CT, apenas 1/24 recidivou. Neste estudo, a SLR foi de 0% para os pacientes com PET/CT positiva contra 95% para os pacientes com PET/CT negativa. Portanto, demonstrou-se que a PET/CT poderia ser considerado o método não invasivo de escolha na avaliação de doença residual positiva à CT (Zinzani et al., 1999).

Zijlstra et al. demonstraram, em revisão sistemática de estudos publicados até 2004, sensibilidade e especificidade de 72% e 100%, respectivamente, para PET/CT na avaliação de doença residual em LNH agressivo (Zijlstra et al., 2006). Em 2005, Jerusalem et al. analisaram os dados de 17 estudos e observaram que a PET/CT apresentava 76% de sensibilidade, 94% de especificidade, 82% de valor preditivo positivo (VPP) e 92% de valor preditivo negativo (VPN) para detecção de doença residual (Jerusalem et al., 2005)

Embora a PET/CT ao final do tratamento apresente alto VPN, sua negatividade não exclui doença residual microscópica e risco futuro de recidiva, que pode ocorrer em 15% dos casos (Lavelly et al., 2003). Além disso, apesar da PET/CT após tratamento ser forte preditor de recidiva, falsos positivos causados por infecção, processo degenerativo, necrose e inflamação após radioterapia ou cirurgia também já foram descritos (Kazama

et al., 2005). Assim, a interpretação do resultado final deve ser avaliada à luz da história clínica, exame físico e complementada com exame histológico quando indicado.

Juweid et al. foram os primeiros a incorporar, em análise retrospectiva de 54 pacientes com LNH agressivo, o padrão de resposta obtido por PET/CT ao final do tratamento com os achados convencionais de TC segundo o *International Working Group response criteria (IWG)* (Cheson et al., 1999). Nesse estudo, 17/54 (31,4%) foram classificados como RC e 7/54 (12,9%) em RC não confirmada (RCu), 19/54 (35,2%) em RP, 9/54 (16,5%) em doença estável e 2/54 (3,7%) como tendo progressão de doença (PD) à TC. Ao incorporar a PET/CT, 35/54 (54,8%) pacientes foram reclassificados como tendo RC, 12/54 (22,2%) em RP, 6/54 (11,1%) em doença estável e 1/54 (1,8%) como tendo progressão de doença (PD). Nenhum caso permaneceu classificado em RCu. Desta forma, a incorporação da PET/CT aos critérios de resposta melhorou a capacidade preditiva de SLD em comparação à TC isolada ($P=0,008$) (Juweid et al., 2005).

Em 2007, o IWG publicou novas recomendações incorporando a PET/CT aos critérios de resposta em linfoma. O reestadiamento com a PET/CT foi recomendado em linfomas de alta avidéz ao ^{18}F FDG como os LDGCB e LH e tratados com intenção curativa (Cheson et al., 2007).

2.6 TRATAMENTO

2.6.1 Doença Localizada

Considera-se doença localizada aquela que se apresenta em estádios I e II de Ann Arbor. Pacientes com estágio II e massa bulky têm prognóstico semelhante aos pacientes com estádios avançados III/IV e devem ser tratados de forma mais agressiva. Como interesse histórico, antes da década de 80, os pacientes com LDGCB localizados eram tratados com radioterapia exclusiva. Porém, recidivas frequentes à distância levaram ao empreendimento de estudos randomizados comparando radioterapia exclusiva com radioterapia seguida de quimioterapia. A última modalidade aumentou tanto a SLD quanto a SG, especialmente quando se realizava quimioterapia antes da radioterapia, resultando assim em importante marco histórico no tratamento do LDGCB. A partir de então, os pacientes com LDGCB localizados passaram a ser tratados com a associação de quimioterapia e radioterapia.

O estudo SWOG 8736, do *Southwest Oncology Study Group*, randomizou de forma prospectiva 401 pacientes com LDGCB localizado para receberem oito ciclos de CHOP exclusivo ou três ciclos de CHOP mais radioterapia. Após seguimento de 4,4 anos, pacientes tratados com o esquema abreviado mais radioterapia apresentaram melhor SLP ($P=0,03$) e SG ($P=0,02$) do que os pacientes tratados com oito ciclos de CHOP. De eventos adversos, além de um óbito relacionado ao tratamento em cada um

dos braços do estudo, pacientes tratados com oito ciclos de CHOP apresentaram mais neutropenia (35% *versus* 27%) e maior toxicidade cardíaca (3,5% *versus* 0%) do que o grupo tratado com três ciclos de CHOP e radioterapia. Na ocasião da publicação, esse estudo definiu a quimioterapia abreviada associada a radioterapia como padrão ouro no tratamento do LDGCB localizado (Miller et al., 1998). Contudo, uma atualização com seguimento mais longo dos pacientes não mais demonstrou diferença na SLP e SG entre os dois grupos, devido à convergência nas curvas de sobrevida em razão de recidivas e mortes por linfoma no grupo tratado com QT abreviada mais radioterapia. Uma subanálise deste estudo revelou que pacientes com zero fator de risco de IPIa tinham SG de 94% contra 71% e 50% para pacientes com 1 e 3 fator de risco de IPIa, respectivamente, sugerindo assim a necessidade de melhora no tratamento sistêmico para esse grupo de pacientes (Miller et al., 2001; Fisher et al., 2004).

O ECOG (*Eastern Cooperative Study Group*) comparou o papel da radioterapia versus observação em pacientes com doença localizada em RC após oito ciclos de quimioterapia com CHOP. Neste estudo, embora a adição de radioterapia tenha melhorado a SLD e o controle local do linfoma, não demonstrou benefício em termos de SG entre os dois grupos (Horning et al., 2004).

No estudo LNH 93-4, o GELA (*Group d'Etude des Lymphomes de l'Adulte*) randomizou 576 pacientes acima de 60 anos em estágio localizado e zero de IPI para receberem quatro ciclos de CHOP ou quatro ciclos de

CHOP mais radioterapia em campo envolvido. Com seguimento de sete anos, não houve diferença estatística entre os dois grupos (SLP de 61% para QT isolada e 64% para QT mais radioterapia e SG de 68% *versus* 72%, respectivamente) (Bonnet et al., 2007).

Na era pós-rituximabe, o estudo MInT (*Mabtera International Trial*) demonstrou em 597 pacientes com LDGCB estádios I e II com bulky que a adição de rituximabe ao CHOP se traduzia em melhor SLP (79% vs 59%) e SG (93% vs 84%) quando comparado ao grupo sem rituximabe. Nesse estudo, pacientes com doença extralinfonodal e massa bulky receberam radioterapia adicional (Pfreundschuh et al., 2006).

Em 2008, o estudo SWOG 0014 avaliou de forma prospectiva a eficácia de três ciclos de R-CHOP e um ciclo de rituximabe adicional, seguido de radioterapia de campo envolvido em pacientes com LDGCB localizado, com no mínimo um fator de risco pelo IPI. Com SLP de 88% e SG de 92% em 4 anos, embora a associação de rituximabe tenha sido clinicamente relevante quando comparada ao controle histórico sem rituximabe, um padrão de recidivas continuou a ser observado (Persky et al., 2008).

Pacientes com doença limitada podem, portanto, ser tratados com quimioterapia abreviada associada a radioterapia (3 ciclos de R-CHOP com radioterapia) ou 6 ciclos de quimioterapia associados a rituximabe sem radioterapia.

2.6.2 Doença Avançada

Apesar de a SG ser medida em meses nos LDGCB não tratados, mesmo apresentando doença avançada, os pacientes podem ainda ser curados com poliquimioterapia baseada em antracíclicos. O clássico esquema CHOP desenvolvido na década de 70 nos Estados Unidos da América foi, até o início dos anos 2000, o protocolo de escolha para pacientes com LDGCB (Armitage et al., 1984).

A fim de melhorar a taxa de cura dos pacientes, até então inferior a 50%, vários estudos foram realizados utilizando protocolos denominados de “terceira geração”, com maior intensidade de dose em relação ao CHOP. No entanto, estes estudos demonstraram maior toxicidade e maior custo do que o esquema CHOP, mas com eficácia semelhante (Fisher et al., 1993).

Na França, embora o protocolo adriamicina, ciclofosfamida, vindesina, bleomicina e prednisona (ACVBP) seja preconizado por alguns centros por melhorar a SLE quando comparado ao CHOP (45% vs 33%; $p=0,001$), está relacionado a maior mortalidade ao tratamento e toxicidade tardia, como síndrome mielodisplásica e leucemia mieloide aguda secundária ao tratamento (André et al., 2004).

O rituximabe, um anticorpo monoclonal anti CD20, foi o primeiro anticorpo monoclonal aprovado para o tratamento de neoplasias malignas em 1997 pela FDA (*Food and Drug Administration*). Apesar de inicialmente indicado para o tratamento de LF recidivado, rapidamente foi incorporado ao tratamento do LDGCB (Coiffier et al., 2000). Além de induzir apoptose

diretamente, também provoca lise celular pelas vias da citotoxicidade mediada por complemento e dependente de anticorpo. Além disso, o rituximabe atua de forma sinérgica à quimioterapia e sua adição ao esquema CHOP aumentou em 10% a 15% a SG dos portadores de LDGCB, sem elevar a toxicidade (Cartron et al., 2004; Sehn et al., 2005).

Com estudo inicial publicado em 2002, o grupo GELA demonstrou, em 399 pacientes com LDGCB de 60 a 80 anos e com mediana de seguimento de dois anos, que a adição de rituximabe ao CHOP melhorava tanto a SLP ($P < 0,001$) quanto a SG ($P = 0,007$) quando comparada ao CHOP sem rituximabe. A associação deste anticorpo reduziu o risco de falência ao tratamento e morte relacionada ao linfoma sem aumento significativo da toxicidade (Coiffier et al., 2002). Após 10 anos de seguimento e demonstrando melhora nos desfechos de sobrevida, a adição do rituximabe ao CHOP demonstrou SLP de 36,5% vs 20% no grupo CHOP e SG de 43,5% vs 27,6%, respectivamente, com o mesmo risco de morte por outras doenças ou por segundo tumor nos dois grupos (Coiffier et al., 2010).

No estudo MinT, que avaliou 824 pacientes abaixo de 60 anos de idade, 28% tinham doença avançada em estádios III/IV, sendo 48% com bulky. Após serem randomizados para seis ciclos de quimioterapia CHOP-símile com ou sem rituximabe, pacientes do grupo R-CHOP tiveram maior SLE (79% vs 59%) e SG (93% vs 84) do que do grupo sem rituximabe. A atualização dos dados após seis anos de acompanhamento manteve o benefício da SLE (74% vs 56%) e da SG (90% vs 80%) para o grupo R-CHOP (Pfreundschuh et al., 2006; 2011).

A fim de melhorar os resultados obtidos com o esquema CHOP aplicados a cada 21 dias, avaliou-se o esquema de maior intensidade de dose CHOP-14, que evidenciou resultados conflitantes (Pfreundschuh et al., 2004; Ohmachi et al., 2011). Estudo recente realizado com 1080 pacientes com diagnóstico de LDGCB de 119 centros do Reino Unido comparou seis ciclos de R-CHOP-14 mais dois ciclos de rituximabe após o término do tratamento com oito ciclos de R-CHOP-21 e não demonstrou diferença significativa na SLP e SG entre os grupos após 46 meses de seguimento (Cunningham et al., 2013). Outro estudo recente do GELA que comparou oito ciclos de R-CHOP-14 com oito ciclos de R-CHOP-21 demonstrou semelhantes taxas de RC, SLE e SG entre os dois grupos, com maior necessidade transfusional e toxicidade no grupo R-CHOP14 (Delarue et al., 2013). Desta forma, atualmente o esquema R-CHOP 21 é considerado o padrão de tratamento do LDGCB.

O tratamento com terapia em altas doses de quimioterapia seguido de resgate com células-tronco hematopoéticas autólogas (ATMO) em primeira linha de tratamento não é terapia de escolha para LDGCB, conforme demonstrado em metanálise que avaliou 15 estudos. Esta análise não demonstrou diferença na SLE e SG entre os pacientes submetidos a ATMO em primeira linha em relação aos tratados com quimioterapia convencional (Greb et al., 2008). Na era pós-rituximabe, o grupo SWOG avaliou o papel do ATMO em primeira linha em 397 pacientes com LDGCB com IPI de risco intermediário alto e alto risco, randomizados para receberem seis ciclos de CHOP ou R-CHOP seguidos de ATMO ou oito ciclos de CHOP sem ATMO.

Este estudo demonstrou maior SLP em dois anos (69% vs 56%) para os pacientes submetidos a ATMO, porém não houve diferença de SG (74% vs 71%) (Stiff et al., 2011).

O tratamento dos portadores de LDGCB também pode ser individualizado pelo perfil de expressão gênica. Como exemplo, o LDGCB de CBA que estão associados à ativação da via do NF-kB podem ser sensíveis ao bortezomibe, conhecido bloqueador desta via de sinalização intracelular. Este fármaco poderia ser bastante promissor, pois pacientes com LDGCB de CBA possuem resposta ruim quando tratados com quimioterapia convencional com ou sem rituximabe (Lenz et al., 2008b). Um estudo que avaliou a associação de bortezomibe ao R-CHOP no tratamento do LDGCB não demonstrou diferença de sobrevida dos pacientes do subtipo de CBA ou de CG, sugerindo que a adição de bortezomibe pode anular o efeito adverso do subtipo de CBA (Ruan et al., 2011).

2.6.3 Doença Recidivada

A doença recidivada é definida pelo aparecimento de nova lesão após obtenção de RC. Sabe-se que 40% dos pacientes com LDGCB irão recidivar e deverão ser submetidos a tratamento de segunda linha com o objetivo de obter segunda resposta. Nos pacientes com contraindicação de ATMO, apesar de vários agentes citotóxicos apresentarem eficácia individual no tratamento do LDGCB, a monoterapia é indicada somente como tratamento paliativo em razão da baixa taxa de resposta e de sua curta duração (Webb

et al., 2002). Da mesma forma, a monoterapia com rituximabe produz 30% de resposta, mas também de curta duração (Coiffier et al., 1998).

O tratamento padrão para a maioria dos pacientes que recaem deve ser poliquimioterapia de resgate com fármacos que não apresentem resistência cruzada com as previamente utilizadas e em maior dosagem. Usualmente se utiliza a combinação de cisplatina, etoposide, ifosfamida e citarabina seguida de consolidação com ATMO. A importância do ATMO foi estabelecida pelo clássico estudo de PARMA. Neste estudo, dos 215 pacientes com LNH recidivados, 109/215 responderam a quimioterapia de resgate e foram randomizados para receber mais quatro ciclos de quimioterapia isolada ou consolidação com ATMO. Com seguimento de cinco anos, as respostas foram estatisticamente superiores para o grupo transplantado, com SLE de 46% vs 12% e SG de 53% vs 32% quando comparado ao grupo randomizado para quimioterapia isolada. Recente revisão baseada em evidências demonstrou que quimioterapia seguida de ATMO permanece como tratamento de escolha para LDGCB recidivado (Philip et al., 1995; Orlansky et al., 2011). Particularmente relevante é a presença ou não de quimiossensibilidade ao esquema de resgate antes do ATMO, conforme demonstrado retrospectivamente por Cortelazzo et al. Neste estudo, dos pacientes que responderam a quimioterapia de resgate e foram submetidos a ATMO, 53% mantiveram RC após seguimento de dois anos contra apenas 10% dos que não responderam ao resgate e também foram transplantados (Cortelazzo et al., 2001).

Com relação à escolha do protocolo de resgate, não há claramente um esquema superior. A maioria tem taxa de resposta de 30 a 60% e a incorporação de rituximabe aos protocolos melhora a resposta quando comparada aos controles históricos (Vose; Sneller, 2003; Gisselbrecht et al., 2010). No entanto, dois fatores parecem ter impacto negativo na resposta ao tratamento de resgate: a exposição prévia ao rituximabe durante o tratamento de primeira linha e a refratariedade primária. A análise retrospectiva do grupo espanhol demonstrou que pacientes previamente expostos a rituximabe tinham SLP de 17% vs 57% ($P < 0,0001$) em três anos, quando comparados aos não previamente expostos a rituximabe. Ademais, pacientes refratários primários apresentam 8% de RC contra 41% nos que obtiveram RP e 50% nos recidivados (Martin et al., 2008). No entanto, em pacientes com doença recidivada 12 meses após o diagnóstico, a exposição prévia ao rituximabe não parece afetar a SLE (Gisselbrecht et al., 2010).

O estudo CORAL, único estudo randomizado comparando esquemas de salvamento em pacientes com LDGCB, avaliou 396 pacientes com LDGCB em primeira recidiva ou refratários primários para receberem rituximabe, ifosfamida, carboplatina e etoposide (R-ICE) ou rituximabe, dexametasona, citarabina e cisplatina (R-DHAP) seguido de quimioterapia em altas doses nos respondedores. Após seguimento de 27 meses, as taxas de resposta global após três ciclos de R-ICE (64% vs 63%), de SLE (26% vs 35%) e de SG (47% vs 51%) foram semelhantes em comparação ao R-DHAP (Gisselbrecht et al., 2010). Uma sub-análise desse estudo para determinar o impacto da biologia tumoral quanto à célula de origem na

sobrevida dos pacientes demonstrou que pacientes com LDGCB-CG apresentaram melhor resposta quando tratados com R-DHAP em comparação ao esquema R-ICE (SLP 52% vs 32%; SG 61% vs 45%) (Thieblemont et al., 2011).

Um estudo que avaliou se a associação de bortezomibe ao esquema etoposide, prednisona, vincristina, ciclofosfamida, doxorubicina (EPOCH) dose ajustada em LDGCB recidivado ou refratário com base na célula de origem, demonstrou taxa significativamente maior de resposta (83% vs 13%; $P < 0,001$) e de SG (10,8 vs 3,4 meses; $P = 0,003$) no LDGCB-CBA quando comparado ao LDGCB-CG (Dunleavy et al., 2009). No entanto, estudo mais recente em pacientes submetidos a transplante autólogo de medula óssea em 1ª remissão ($n=17$) ou recidivados e refratários ($n=45$) falhou em predizer tanto a SG como a SLE quando esses pacientes foram estratificados de acordo com a célula de origem (Gu et al., 2012).

3 Objetivos

-
- Avaliar o valor preditivo da ^{18}F FDG-PET/CT ínterim nos pacientes com LDGCB tratados no Serviço de Hematologia do HC/ICESP da FMUSP em relação aos desfechos de sobrevida global e sobrevida livre de progressão;
 - Avaliar o impacto das variáveis do IPI, R-IPI e IPI NCCN no prognóstico dos LDGCB tratados com R-CHOP;
 - Avaliar o conceito de célula de origem (centro germinativo *versus* não centro germinativo) definido pelos critérios de Hans utilizando a análise da expressão das proteínas CD10, Bcl-6 e MUM-1 por imuno-histoquímica em relação aos desfechos de SG e SLP;
 - Tentar identificar mais precocemente, através das variáveis PET ínterim, célula de origem pelos critérios de Hans, IPI, R-IPI e IPI NCCN, um grupo de mau prognóstico nos pacientes com diagnóstico de LDGCB tratados em nossa instituição.

4 Casuística e Métodos

4.1 PACIENTES

Após aprovação pela comissão de ética em pesquisa do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (HC-FMUSP), foi realizado estudo de coorte prospectivo em pacientes com diagnóstico de LDGCB “*de novo*” atendidos no Serviço de Hematologia do HC e do Instituto do Câncer do Estado de São Paulo/ICESP da FMUSP. De forma consecutiva, todos os pacientes com idade superior a 16 anos e tratados com intenção curativa através do protocolo R-CHOP no período de junho de 2008 a novembro de 2011 foram pré-selecionados.

Em segunda análise, foram excluídos os pacientes com LNH primário de mediastino, sistema nervoso central (SNC) e ocular, portadores de sorologia positiva para o vírus da imunodeficiência humana adquirida (HIV), assim como outras imunodeficiências congênitas ou adquiridas, a exemplo das doenças linfoproliferativas pós-transplante de órgãos. Portadores de cardiopatia grave que tiveram contraindicação ao uso de antracíclicos, bem como pacientes com diabetes mellitus de difícil controle, também foram excluídos. Os dados clínicos e laboratoriais foram coletados do prontuário médico, considerando-se a data do diagnóstico como o dia da realização da biópsia. Foram avaliadas também a presença ou ausência de sintomas B e o local primário de doença, totalizando 161 pacientes para análise.

4.2 DIAGNÓSTICO ANATOMOPATOLÓGICO

Para o diagnóstico de LNH, todos os pacientes foram submetidos à biópsia incisional ou excisional do tecido acometido e tiveram as amostras avaliadas por revisão centralizada pelo Departamento de Hematopatologia da Divisão de Anatomia Patológica do HC-FMUSP. O material foi analisado após coloração com hematoxilina-eosina e imuno-histoquímica inicial para os antígenos linfoides B (CD20), T (CD3) e o antígeno de proliferação celular Ki67, e classificadas pelos critérios da OMS (Swerdlow et al., 2008). A complementação com outros marcadores como CD15, CD30 e EMA (antígeno epitelial de membrana) ficava a critério do serviço de Anatomia Patológica. Para todas as biópsias externas ao serviço, foram solicitados os blocos de parafina para revisão local e confirmação do diagnóstico.

Foi realizada pesquisa complementar das proteínas CD10, BCL-6 e MUM-1 por imuno-histoquímica para classificar o LDGCB em subtipo do centro germinativo e não CG, de acordo com os critérios de Hans (Hans et al., 2004). Realizou-se análise semiquantitativa de 500 células tumorais, considerando-se como positivos os casos com positividade $\geq 30\%$ para o marcador analisado. Os casos classificados em CG incluíam pacientes CD10 positivos com ou sem expressão de bcl6. Quando esses dois marcadores resultavam negativos, os pacientes eram classificados como NCG. Nos casos bcl-6 positivos e CD10 negativos, a expressão de MUM1 era definidora do grupo; os casos MUM1 negativos classificados como CG, e

os MUM1 positivos como NCG, conforme os critérios propostos por Hans (Tabela 10).

Tabela 10 - Classificação dos LDGCB segundo critérios de Hans

Antígeno	Subtipo de LDGCB
CD 10+	CG
CD10- bcl6-	NCG
CD10- bcl6+ MUM1+	NCG
CD10- bcl6+ MUM1-	CG

Fonte: Hans et al. (2004)

Também foi realizado o algoritmo de Hans modificado, excluindo o bcl6, segundo proposto por Meyer (Tabela 11) (Meyer et al., 2011).

Tabela 11 – Classificação dos LDGCB segundo critérios de Hans modificado

Antígeno	Subtipo de LDGCB
CD 10+	CG
CD10- MUM1+	NCG
CD10- MUM1-	CG

Fonte: Meyer et al. (2012)

4.3 MÉTODO IMUNO-HISTOQUÍMICO

A partir dos blocos de parafina, foram feitos cortes histológicos de 4 µm de espessura e sobrepostos em lâminas de vidro previamente tratadas com 3-aminopropil-trietoxissilano. Em seguida foram aquecidas a 60°C durante a noite, posteriormente desparafinados com xilol e reidratados com concentrações decrescentes de etanol até água destilada.

A peroxidase endógena foi bloqueada em solução de peróxido de hidrogênio a 10 volumes, com imersão de 20 minutos. Para recuperar os antígenos, os cortes foram imersos em tampão citrato 0,001 Mol/L pH 6,0 e aquecidos em panela de pressão por 3 minutos e 30 segundos. A seguir, foram lavados em solução de tampão fosfato (PBS). A reatividade foi detectada pela incubação com anticorpo secundário de coelho anticomundongo e complexo polímero-peroxidase (Reveal – Spring). Para revelar a reação, empregou-se o cromógeno 3,3 diaminobenzidina e contracoloração com hematoxilina de Harris (Tabela 12).

Tabela 12 – Anticorpos utilizados

Marcador	Clone	Marca	Diluição
CD 10	P1F6	Novocastra	1:1000
Bcl6-	MUM-1p	DAKO	1:2000
MUM1-	56C6	Novocastra	1:2000

4.4 CÁLCULO DO ÍNDICE DE PROGNÓSTICO INTERNACIONAL E DO NCCN

Para os cálculos de IPI e R-IPI, foram analisados estágio de Lugano, a dosagem de DHL, a idade e a presença de envolvimento extralinfonodal pelo linfoma, bem como o estado funcional do paciente, conforme originalmente proposto (Shipp et al., 1993; Sehn et al., 2007).

Para os pacientes que não apresentavam a avaliação do estado funcional no prontuário médico, esse dado foi calculado por estimativa, segundo as condições clínicas (dados de anamnese e exame físico) descritos no prontuário, ao diagnóstico (Tabela 13).

Tabela 13 – Estratificação do estado funcional (PS) do paciente de acordo com o ECOG

Estado funcional	Escala
Assintomático	0
Sintomático, mas capaz de exercer atividades habituais	1
Sintomático, limitado ao leito menos de 50% do dia	2
Sintomático, limitado ao leito mais de 50% do dia	3
Limitado ao leito, pode ser necessário hospitalização	4
Morte	5

Fonte: Oken et al. (1982)

Para o cálculo do IPI NCCN, avaliou-se idade, estágio de Lugano, ECOG, presença de doença extralinfonodal em medula óssea, SNC, fígado/TGI e pulmão, bem como o valor de DHL, conforme publicação (Zhou et al., 2012).

4.5 ESTADIAMENTO

Para o estadiamento, os pacientes foram avaliados através de dados de anamnese para a existência de sintomas constitucionais, e exame físico completo na busca de adenomegalias periféricas e suas respectivas medidas. Massas tumorais maiores de 10 cm foram definidas como bulky. Os pacientes foram estadiados segundo a Classificação de Lugano em até IV estádios clínicos. Para os pacientes com LNH primário de trato gastrointestinal foi aplicado o estadiamento de Lugano.

No protocolo de imagem, os pacientes foram submetidos a tomografia computadorizada de pescoço, tórax, abdome e pelve. No protocolo de avaliação com exame funcional, os pacientes foram submetidos a PET-scan ou ¹⁸FDG-PET/CT de acordo com a disponibilidade do exame na ocasião da inclusão do paciente no estudo. A avaliação de medula óssea foi realizada por biópsia de crista ilíaca posterior e análise histopatológica com imuno-histoquímica. Punção lombar e citologia oncológica foram realizadas em pacientes com LNH primário de seios da face, epidural, testículo, mama e IPI de alto risco.

4.6 TRATAMENTO

Pacientes com doença volumosa e risco de síndrome de lise tumoral receberam uma pré-fase de quimioterapia citoredutora com ciclofosfamida, vincristina, prednisona (CVP) (Tabela 14).

Tabela 14 - Protocolo CVP citoredutor

Fármaco	Dose (mg/m ²)	Via	Dias
Ciclofosfamida	300	EV	D1
Vincristina	1,0 (máximo 2 mg)	EV	D1
Prednisona	100 mg	VO	D1 a D7

Fonte: Soussain et al. (1995)

Os pacientes foram tratados com o protocolo R-CHOP de 4 a 8 ciclos com intervalos de 21 dias, dependendo do estágio clínico inicial e do tipo de resposta (Tabela 15). Pacientes com doença localizada foram tratados com 4 ciclos de quimioimunoterapia e radioterapia em campo envolvido de consolidação. Pacientes com doença avançada foram tratados com 6 a 8 ciclos de quimioimunoterapia. Casos com doença bulky, comprometimento de seios da face, testículo e ósseo foram consolidados com radioterapia adjuvante em campo envolvido. Pacientes com doença avançada que mantiveram doença residual localizada após reestadiamento com PET/CT também foram consolidados com radioterapia. Para os pacientes com LNH primário de seios da face, epidural, testículo, mama e IPI de alto risco foi realizada quimioterapia intratecal profilática com 4 ciclos de metotrexato 12

mg e dexametasona 2 mg. Foram excluídos do estudo os pacientes previamente tratados.

Tabela 15 - Protocolo R-CHOP

Fármaco	Dose	Via	Dias
Rituximabe	375 mg/m ²	EV	D1
Ciclofosfamida	750 mg/m ²	EV	D1
Doxorrubicina	50 mg/m ²	EV	D1
Vincristina	1,4 mg/m ² (máximo 2 mg)	EV	D1
Prednisona	100 mg/dia	VO	D1 a D5

Fonte: Coiffier et al. (2002)

4.7 AVALIAÇÃO DE RESPOSTA E SEGUIMENTO

A resposta ao tratamento foi avaliada segundo os critérios propostos por Cheson descritos na Classificação de Lugano (Cheson et al., 2014) (Tabela 16). Para essa análise, todos os pacientes foram submetidos a nova avaliação clínica, laboratorial e radiológica, incluindo CT após o quarto ciclo de quimioterapia e ao término do tratamento. A PET ou PET/CT com FDG ínterim foi realizada após o segundo ciclo de quimioterapia, preferencialmente no dia anterior ao próximo ciclo de quimioterapia. No reestadiamento final, foi realizada após 4 semanas do término do tratamento quimioterápico e 12 semanas após o término do tratamento radioterápico, quando realizado. A avaliação da PET/CT com ^{18}F FDG foi realizada com base na escala de 5 pontos (Barrington et al., 2014). Esta escala pontua o padrão de captação em comparação ao pool mediastinal e hepático (Tabela 17). Na avaliação da PET ínterim, os escores 1, 2 e 3 representam resposta metabólica completa, e os escores 4 e 5 representam resposta metabólica parcial, desde que haja redução da captação quando comparadas ao PET de estadiamento. Na avaliação de PET/CT ao final do tratamento, os pacientes com escores entre 1 e 3 foram considerados em RC, enquanto aqueles com escore de 4 a 5 foram considerados como respondedores metabólicos parciais, ou seja, em RP.

Tabela 16 - Critérios de resposta ao tratamento

Resposta e local	Resposta baseada em achados de PET/CT	Resposta baseada em achados de TC
COMPLETA	Resposta metabólica completa (RMC)	Resposta radiológica completa:
Linfonodos e sítios extralinfonodais	Escore 1, 2 ou 3 com ou sem massa residual na escala de 5 P* Em anel de Waldeyer ou sítios extralinfonodais com alta captação fisiológica ou ativação esplênica ou medular pós-QT ou GSCF, a captação pode ser maior do que o mediastino ou hepática. Assim, considerar RMC se a captação em locais de envolvimento inicial não for maior que a do tecido circunjacente normal, ainda que o tecido normal tenha alta captação fisiológica	Linfonodos alvo e massas nodais devem regredir a tamanho $\leq 1,5$ cm Ausência de doença extranodal
Lesão não mensurável	Não aplicável	Ausente
Visceromegalia	Não aplicável	Regressão ao tamanho normal
Novas lesões	Nenhuma	Nenhuma
Medula óssea	Ausência de doença ávida ao FDG em MO	Morfollogicamente normal; se indeterminada, IHC negativa
PARCIAL	Resposta metabólica parcial (RMP)	Remissão parcial (todas as seguintes):
Linfonodos e sítios extralinfonodais	Escore 4 ou 5 com redução da captação quando comparada à basal e massa residual de qualquer tamanho Se PET ínterim: achados indicativos de resposta ao tratamento Se PET final: achados indicativos de doença residual	Redução $\geq 50\%$ na SPD** dos 6 linfonodos mensuráveis alvo e sítios extralinfonodais Lesões muito pequenas para mensurar na TC, definir 5mm x 5mm como valor predeterminado Lesão não visível, 0 x 0 mm Para um linfonodo >5 mm x 5 mm, mas menor que o normal, usar a medida atual no cálculo
Lesão não mensurável	Não aplicável	Ausente/normal, regressão, mas sem aumento
Visceromegalia	Não aplicável	>50% regressão
Novas lesões	Nenhuma	Nenhuma
Medula óssea	Captação residual maior que a captação medular normal mas menor que a captação ao diagnóstico	Não aplicável

continua

Tabela 16 - Critérios de resposta ao tratamento (conclusão)

Resposta e local	Resposta baseada em achados de PET/CT	Resposta baseada em achados de TC
AUSÊNCIA DE RESPOSTA OU DOENÇA ESTÁVEL	Ausência de resposta metabólica	Doença estável
Linfonodos alvo/massas nodais e extralinfonodais	Escore 4 ou 5 sem mudança significativa na captação da PET ínterim ou final comparado à PET inicial	Redução $\geq 50\%$ na SPD** dos 6 linfonodos mensuráveis alvo e sítios extralinfonodais; ausência de progressão
Lesão não mensurável	Não aplicável	Ausência de progressão
Visceromegalia	Não aplicável	Ausência de progressão
Novas lesões	Nenhuma	Nenhuma
Medula óssea	Ausência de mudança da MO inicial	Não aplicável
PROGRESSÃO	Doença metabólica progressiva	Doença progressiva (ao menos 1 critério):
Linfonodos alvo individuais/massas nodais	Escore 4 ou 5 com aumento na intensidade da captação do e/ou	Progressão no DP*** Um linfonodo/lesão individual com: DL**** $> 1,5$ cm e Aumento $\geq 50\%$ no nadir do DP e Aumento no DL e DC***** do nadir 0,5 cm para lesões ≤ 2 cm 1,0 cm para lesões > 2 cm Se esplenomegalia pregressa, aumento $\geq 50\%$ na extensão do aumento inicial. Na ausência de esplenomegalia, aumento de 2 cm do basal. Esplenomegalia nova ou recorrente
Sítios extralinfonodais		
Lesão não mensurável	Nenhuma	Nova lesão ou progressão inequívoca de lesões pregressas não mensuráveis
Novas lesões	Nova captação de FDG consistente com linfoma e não outra causa (infecção, inflamação). Se duvidosa, biopsiar ou repetir PET/CT	Progressão de lesões previamente resolvidas Novo linfonodo $> 1,5$ cm em qualquer eixo Novo sítio extralinfonodal $> 1,0$ cm em qualquer eixo; se $< 1,0$ cm deve ser de forma inequívoca atribuída ao linfoma Qualquer tamanho de doença inequivocamente atribuída ao linfoma
Medula óssea	Captação nova ou recorrente	Envolvimento novo/recorrente

Fonte: Cheson et al. (2014)

*escala de 5 pontos; **soma do produto dos diâmetros; ***DP=diâmetro perpendicular;

**** DL = diâmetro mais longo; ***** DC=diâmetro curto

Tabela 17 - Escala de 5 pontos

1	Ausência de captação
2	Captção $\leq$ ao mediastino
3	Captção $\geq$ ao mediastino mas $\leq$ a hepática
4	Captção moderadamente maior que a hepática
5	Captção marcadamente superior à hepática e/ou surgimento de novas lesões
x	Novas áreas de captação provavelmente não relacionadas ao linfoma

Fonte: Barrington et al. (2014)

Pacientes com medula óssea infiltrada ao diagnóstico realizaram nova BMO ao final do tratamento. Após o término do tratamento, os pacientes foram acompanhados e avaliados clínica e laboratorialmente a cada três meses nos primeiros dois anos de seguimento; a cada seis meses, nos primeiros cinco anos; e, a seguir, anualmente.

4.8 ANÁLISE ESTATÍSTICA

Os pacientes foram comparados segundo as diversas variáveis prognósticas e, no tocante às variáveis qualitativas, foi utilizado o teste exato de Fisher. Na análise das variáveis quantitativas foi utilizado o Teste de T-Student.

A curva de Sobrevida Global (SG) foi definida considerando-se como evento final o óbito e, como tempo de seguimento, o intervalo entre o diagnóstico e o último seguimento ou óbito. A curva de Sobrevida Livre de Progressão foi calculada com o evento final progressão de doença ou óbito e, como tempo de seguimento, o tempo transcorrido entre o diagnóstico e o momento da progressão ou último seguimento ou óbito. As curvas de sobrevida foram estimadas pelo método de *Kaplan-Meier*. A comparação da partição das curvas de sobrevida em cada variável do estudo (análise univariada) para estabelecer fatores de prognósticos foi aferida pela estatística de teste Log-rank. As variáveis que na análise univariada obtiveram valor $p < 0,200$ foram consideradas para o modelo multivariado e estimado pela regressão de Cox, definindo fatores independentes de prognósticos para cada uma das curvas (SG e SLP).

A remissão completa (RC) foi medida pela taxa de incidência por pessoas-mês, sendo os fatores de prognósticos analisados pela razão de risco (estimado pela razão de taxa de incidência) tanto na análise univariada como na multivariada.

A análise estatística foi elaborada no software SPSS – 14.0, aceitando-se como significância $p < 0,050$.

5 Resultados

5.1 CASUÍSTICA

Dos 161 pacientes inicialmente incluídos no estudo cujas amostras foram revisadas pelo serviço de Anatomia Patológica da FMUSP, em 14/161 (8,7%) casos houve mudança do diagnóstico após revisão (Figura 4).

Em 7/14 (50%) desses casos, a revisão demonstrou serem casos de linfoma folicular (LF). Os outros casos foram reclassificados como linfoma de células de manto, linfoma de Hodgkin, linfoma de Burkitt, plasmablastico, da zona marginal extralinfonodal e de células B não classificável, totalizando 147 casos. Porém, em razão de algumas variáveis propostas neste trabalho não estarem disponíveis na totalidade dos casos, usaremos casuísticas diferentes em algumas variáveis do estudo.

Figura 4 - Fluxograma de exclusão

5.2 CARACTERÍSTICAS CLÍNICO-LABORATORIAIS

As características clínicas de todos os pacientes estão agrupadas na Tabela 16. Dos 147 pacientes analisados, a maioria era do sexo feminino, com mediana de idade de 58,9 anos (16-86 anos). Estado funcional ≥ 2 foi encontrado em 33/146 (22,6%) pacientes ao diagnóstico. Doença linfonodal foi encontrada na maioria dos casos 90/146 (61,7%). Acometimento primário extralinfonodal foi detectado em 56/146 (38,3%) casos. Dos sítios extralinfonodais, o estômago foi o local de envolvimento mais frequentemente encontrado em nossa casuística, com 27/56 (48,2%) casos, seguido de comprometimento ósseo em 7/56 (12,5%). Múltiplos sítios extralinfonodais sem doença linfonodal foram encontrados em 4/56 (7,1%) casos (Gráfico 4).

Gráfico 4 - Distribuição geral dos sítios primários mais frequentes

ELF: extralinfonodal

Sintomas B foram encontrados em 80/123 (65%) casos. Ao diagnóstico, 13/146 (8,9%), 37/146 (25,3%), 22/146 (15%) e 74/146 (50,7%) pacientes apresentaram estágio clínico I, II, III e IV, respectivamente. Doença bulky foi encontrada em 46/145 (31,7%) pacientes. A dosagem sérica de desidrogenase láctica (DHL) estava elevada em 74/147 (50,3%) pacientes. Destes, 50 (34%), 15 (10,2%), 5 (3,4%), 2 (1,4%) e 2 (1,4%) pacientes evidenciaram aumento de DHL >1 a 2 vezes, entre 2 e 4 vezes, entre 4 e 6 vezes, entre 6 e 8 vezes e >8 vezes o limite superior da normalidade, respectivamente (Tabela 18).

Tabela 18 - Características gerais dos pacientes com diagnóstico de LDGCB

Variável	n (147)	(%)
Idade (anos)		
Mediana	58,9 (16 – 86)	
Sexo		
Feminino	85	57,8
Masculino	62	42,2
ECOG¹		
≤1	113	77,4
≥2	33	22,6
Linfoma primário extralinfonodal²		
Sim	56	38,3
Não	90	61,6
Sintomas B³		
Ausente	43	35,0
Presente	80	65,0
Estádio⁴		
I	13	8,9
II	37	25,3
III	22	15,1
IV	74	50,7
Bulky⁵		
Sim	46	31,7
Não	99	68,3
DHL		
Normal	73	49,7
Elevada	74	50,3
DHL acima do limite superior		
>1 a 2 vezes	50	34,0
>2 a 4 vezes	15	10,2
>4 a 6 vezes	5	3,40
>6 a 8 vezes	2	1,40
>8 vezes	2	1,40

(1,2,4,) dado ignorado em 1 paciente; (3) dado ignorado em 24 pacientes; (5) dado ignorado em 2 pacientes

Na avaliação das características clínico-laboratoriais e risco de óbito, ter idade acima de 60 anos, ECOG avançado (≥ 3), doença bulky e DHL >2 a 4 vezes o valor normal aumentaram com significância estatística o risco de óbito (Tabela 19).

Tabela 19 - Características clínico-laboratoriais dos pacientes e risco de óbito

Variável	Geral (n/%)	Óbito (n/%)		
		Não	Sim	p
Idade				
Média	58,9	56,7	67,9	<0,001
18 a 40 anos	17 (11,6)	16 (13,7)	1 (3,4)	
41 a 60 anos	55 (37,4)	48 (41)	6 (20,7)	0,014
>60 anos	75 (51)	53 (45,3)	22 (75,9)	
Sexo				
Feminino	85 (57,8)	70 (59,8)	15 (51,7)	0,529
Masculino	62 (42,2)	47 (40,2)	14 (48,3)	
ECOG ¹				
0	42 (28,8)	38 (32,5)	4 (14,3)	0,001
1	71 (48,6)	60 (51,3)	10 (35,7)	
2	10 (6,8)	7 (6)	3 (10,7)	
3	18 (12,3)	8 (6,8)	10 (35,7)	
4	5 (3,4)	4 (3,4)	1 (3,6)	
Extralinfonodal ²				
Não	90 (61,6)	73 (62,4)	16 (57,1)	0,668
Sim	56 (38,4)	44 (37,6)	12 (42,9)	
Sintomas B ³				
Não	43 (35)	37 (37,8)	6 (25)	0,341
Sim	80 (65)	61 (62,2)	18 (75)	
Estádio ⁴				
I	13 (8,9)	12 (10,3)	1 (3,6)	0,024
II	37 (25,3)	35 (29,9)	2 (7,1)	
III	22 (15,1)	16 (13,7)	6 (21,4)	
IV	74 (50,7)	54 (46,2)	19 (67,9)	
Bulky ⁵				
Não	99 (68,3)	83 (71,6)	15 (53,6)	0,075
Sim	46 (31,7)	33 (28,4)	13 (46,4)	
DHL				
Normal	73(49,7)	65 (55,5)	8 (27,6)	0,012
Elevado	74(50,3)	52 (44,5)	21 (72,4)	
DHL				
normal	73 (49,7)	65 (55,6)	8 (27,6)	<0,001
>1 a 2 vezes	50 (34)	40 (34,2)	9 (31)	
>2 a 4 vezes	15 (10,2)	5 (4,3)	10 (34,5)	
>4 a 8 vezes	5 (3,4)	4 (3,4)	1 (3,4)	
>6 a 8 vezes	2 (1,4)	2 (1,7)	1 (3,4)	
>8 vezes	2 (1,4)	2 (1,7)	0 (0)	

(1,2,4,) dado ignorado em 1 paciente; (3) dado ignorado em 24 pacientes; (5) dado ignorado em 2 pacientes

5.3 FATORES DE RISCO CLÍNICO-LABORATORIAIS

Na estratificação de risco pelo IPI, 41/146 (28,1%) foram classificados em baixo risco, 43/146 (29,5%) risco intermediário baixo, 37/146 (25,3%) risco intermediário alto e 25/146 (17,1%) alto risco. Pelo R-IPI, 19/146 (13%) pacientes foram classificados em risco muito bom, 65/146 (44,5%) bom e 62/146 (42,5%) ruim. Quando classificados pelo índice de prognóstico do NCCN (*National Comprehensive Cancer Network*), a maioria dos pacientes apresentou escore 4 (24,7%) e 3 (21,9%), com apenas 1 (0,7%) paciente com escore de 8. Na estratificação de risco, a maioria foi classificada como risco intermediário alto 62/146 (42,5%) (Tabela 20).

Tabela 20 - Fatores prognósticos clínicos dos pacientes com diagnóstico de LDGCB

Variável	n (147)	(%)
IPI¹		
Baixo	41	28,1
Intermediário baixo	43	29,5
Intermediário alto	37	25,3
Alto	25	17,1
R-IPI²		
Muito bom	19	13,0
Bom	65	44,5
Ruim	62	42,5
NCCN³		
Baixo	12	8,2
Intermediário baixo	52	35,6
Intermediário alto	62	42,5
Alto	20	13,7

(1,2,3) dado ignorado em 1 paciente

Na avaliação das variáveis de prognóstico clínicas e risco de óbito, ter IPI de alto risco, R-IPI ruim e o IPI do NCCN alto risco aumentaram com estatística significativa o risco de óbito. Diminuíram o risco de óbito em nossa coorte ter IPI de baixo risco, R-IPI muito bom e IPI do NCCN de risco intermediário baixo (Tabela 21).

Tabela 21 - Fatores prognósticos clínicos dos pacientes com diagnóstico de LDGCB e risco de óbito

Variável	Geral (n/%)	Óbito (n/%)		p
		Não	Sim	
IPI ¹				
Baixo risco	41 (28,1)	39 (33,3)	1 (3,6)	<0,001
Int. baixo	43 (29,5)	38 (32,5)	5 (17,9)	
Int. alto	37 (25,3)	29 (24,8)	8 (28,6)	
Alto	25 (17,1)	11 (9,4)	14 (50)	
R-IPI ²				
Muito bom	19 (13)	19 (16,2)	0 (0)	<0,001
Bom	65 (44,5)	59 (50,4)	5 (17,9)	
Ruim	62 (42,5)	39 (33,3)	23 (82,1)	
NCCN ³				
Baixo risco	12 (8,2)	10,3 (12)	0 (0)	<0,001
Int. baixo	52 (35,6)	41,9 (49)	3 (10,7)	
Int. alto	62 (42,5)	41 (48)	13 (46,4)	
Alto	20 (13,7)	6,8 (8)	12 (42,9)	

(1,2,3) dado ignorado em 1 paciente

5.4 ORIGEM CELULAR POR IMUNO-HISTOQUÍMICA

Dos 147 pacientes analisados, em 114 (77,5%) foi possível classificar o subtipo de LDGCB em CG e não CG por imuno-histoquímica pelo algoritmo de Hans. Em 33 (22,5%) casos a aplicação do algoritmo não foi possível por ausência ou escassez de material ou por resultado inconclusivo.

Dos 114 casos revistos, 56/114 (49,1%) foram classificados como LDGCB-CG e 58/114 (50,9%) casos como LDGCB-NCG. Na comparação entre os grupos pela célula de origem, ter maior idade foi mais comum no grupo não CG, com significância estatística ($p=0,021$), bem como a presença de massa bulky foi mais comum no CG ($p=0,008$). A distribuição dos grupos segundo célula de origem por IHC se encontra na Tabela 22.

Tabela 22 - Características clínico-laboratoriais de acordo com o algoritmo de Hans

Variável	Geral (n/%)	CG	Hans (n/%) Não CG	p
Idade				
Média	58,9	55,4	62	0,021
18 a 40 anos	17 (11,6)	8 (14,3)	4 (6,9)	0,132
41 a 60 anos	55 (37,4)	25 (44,6)	20 (34,5)	
>60 anos	75 (51)	23 (41,1)	34 (58,6)	
Sexo				
Feminino	85 (57,8)	29 (51,8)	35 (60,3)	0,450
Masculino	62 (42,2)	27 (48,2)	23 (39,7)	
ECOG¹				
0	42 (28,8)	20 (36,4)	13 (22,4)	0,335
1	71 (48,6)	23 (41,8)	34 (58,6)	
2	10 (6,8)	3 (5,5)	4 (6,9)	
3	18 (12,3)	6 (10,9)	6 (10,3)	
4	5 (3,4)	3 (5,5)	1 (1,7)	
Extranodal²				
Sim	90 (61,6)	32 (58,2)	36 (62,1)	0,704
Não	56 (38,4)	23 (41,8)	22 (37,9)	
Sintomas B³				
Não	43 (35)	21 (45,7)	14 (29,2)	0,135
Sim	80 (65)	25 (54,3)	34 (70,8)	
Estádio⁴				
I	13 (8,9)	6 (10,9)	3 (5,2)	0,489
II	37 (25,3)	11 (20)	17 (29,3)	
III	22 (15,1)	10 (18,2)	8 (13,8)	
IV	74 (50,7)	28 (50,9)	30 (51,7)	
Bulky⁵				
Não	68,3 (99)	31 (57,4)	47 (81)	0,008
Sim	31,7 (46)	23 (42,6)	11 (19)	
DHL				
normal	73 (49,7)	31 (55,4)	28 (48,3)	0,254
>1 a 2 vezes	50 (34)	19 (33,9)	22 (37,9)	
>2 a 4 vezes	15 (10,2)	3 (5,4)	5 (8,6)	
>4 a 6 vezes	5 (3,4)	0 (0)	3 (5,2)	
>6 a 8 vezes	2 (1,4)	1 (1,8)	0 (0)	
>8 vezes	2 (1,4)	2 (3,6)	0 (0)	
IPI⁶				
Baixo risco	41 (28,1)	17 (30,9)	15 (25,9)	0,961
Int. Baixo	43 (29,5)	16 (29,1)	18 (31)	
Int. Alto	37 (25,3)	14 (25,5)	16 (27,6)	
Alto	25 (17,1)	8 (14,5)	9 (15,5)	
R-IPI⁷				
Muito bom	19 (13)	7 (12,7)	8 (13,8)	0,811
Bom	65 (44,5)	27 (49,1)	25 (43,1)	
Ruim	62 (42,5)	21 (38,2)	25 (43,1)	
NCCN⁸				
Baixo risco	12 (8,2)	4 (7,3)	4 (6,9)	0,548
Int. Baixo	52 (35,6)	24 (43,6)	19 (32,8)	
Int. Alto	62 (42,5)	20 (36,4)	29 (50)	
Alto	20 (13,7)	7 (12,7)	6 (10,3)	

(1,2,4,6,7,8) dado ignorado em 1 paciente; (3) dado ignorado em 24 pacientes; (5) dado ignorado em 2 pacientes

Dos 56/147 (38,4%) pacientes com doença extralinfonodal, 23/56 (41%) foram classificados em LDGCB-CG e 22/56 (39,3%) casos como LDGCB-NCG. Em 11/56 (19,7%) dos casos, esta análise não foi realizada por ausência/escassez de material. Em nossa análise, não houve diferença significativamente estatística entre a célula de origem e o acometimento extralinfonodal ($p=0,704$), tampouco no acometimento extralinfonodal gástrico ($p=0,238$), local de envolvimento mais frequentemente encontrado.

Quanto ao risco de óbito, não encontramos diferença estatística entre os grupos CG e não CG ($P=0,235$) (Tabela 23).

Tabela 23 - Classificação IHC e risco de óbito

Variável	Geral (n/%)	Óbito (n/%)		p
		Não	Sim	
Hans				
CG	56 (49,1)	43 (46,7)	13 (61,9)	0,235
NCG	58 (50,9)	49 (53,3)	8 (38,1)	

Quando aplicado o algoritmo de Hans modificado, observou-se discordância em apenas dois casos em relação ao algoritmo de Hans original, com taxa de concordância de 98,2% entre os dois algoritmos. A Tabela 24 evidencia as discordâncias entre os algoritmos de Hans e Hans modificado.

Tabela 24 - Discordância entre os algoritmos de Hans e Hans modificado

Identificação	CD10	Bcl6	MUM1	Hans	Hans*
#30	neg	neg	neg	NCG	CG
#142	neg	neg	neg	NCG	CG

* Hans modificado

5.5 ESTADIAMENTO CONVENCIONAL *VERSUS* FUNCIONAL

Ao diagnóstico, 7/147 (4,8%) pacientes não realizaram PET. Dos 140/147 pacientes com PET disponível, 4/140 (2,85%) não apresentaram avidéz ao radiomarcador e, em 40/140 (28,6%) pacientes, a PET alterou o estadiamento em comparação ao obtido por TC e BMO, com *upstaging* em 23/140 (16,5%) e *downstaging* em 17/140 (12,1%) (Figura 5). Em 31/140 (22,1%) pacientes, houve mudança no IPI baseada no PET de estadiamento e, em 20/140 (14,3%), o tratamento foi modificado.

Figura 5 - *Upstaging* por PET em paciente com LDGCB gástrico

5.5.1 Avaliação de medula óssea

A BMO foi realizada em 137 (93,2%) pacientes e, em 123/137 (89,8%) pacientes, foi considerada negativa para infiltração por linfoma, com 13/137 (9,5%) casos positivos.

Dos 140 pacientes que foram avaliados para infiltração de medula óssea pelo PET/CT, 102 (72,9%) foram classificados como negativos e 38 (27,1%) como positivos para infiltração de medula óssea por linfoma.

A infiltração de medula óssea tanto por PET como por BMO foi avaliável em 130 pacientes. Destes, os dois exames conseguiram demonstrar infiltração da medula óssea em 37/130 (28,4%) casos. Quando analisados de forma isolada, infiltração de MO pela PET foi positiva em 24/130 (18,4%) pacientes e apenas pela BMO em 3/130 (2,3%) (Figura 6).

Figura 6 - Distribuição da infiltração de medula óssea pela PET e BMO

Das 3/130 (2,3%) amostras de medula óssea com infiltração detectada apenas pela análise histopatológica, em duas havia comprometimento por LNH de baixo grau. No outro caso, embora não descrito o tipo de infiltração (descrito como infiltração por células atípicas), havia 25% de invasão medular.

A acurácia do PET/CT na detecção de infiltração medular foi de 79,2%, com 76,9% e 79,5% de sensibilidade e especificidade, respectivamente. A biópsia de medula óssea teve 29,4% e 95,9% de sensibilidade e especificidade para invasão medular, respectivamente.

5.6 PET ÍTERIM

A PET íterim foi avaliável em 111/147 (71,4%) pacientes. Um paciente não entrou na análise por perda de seguimento e em 4 o exame não foi indicado pela não avidez do radiofármaco observada à PET diagnóstica.

Em 19/147 (12,9%) pacientes o exame não foi realizado por problemas logísticos. Em 12/147 (8,2%) casos houve falha de tratamento por óbito. As causas de óbito precoce foram sépsis em 8 casos, lise tumoral em 2, progressão de doença e óbito desconhecido em 2 casos, respectivamente.

Após 2 ciclos de QT, 60/111 (54,1%) pacientes foram considerados PET íterim negativos e 51/111(45,9%) foram considerados positivos.

Quando comparados de acordo com as características clínico-laboratoriais, não houve diferenças com significância estatística entre os grupos PET íterim negativo e positivo (Tabela 25).

Tabela 25 - Características clínico-laboratoriais de acordo com PET ínterim

Variável	Geral (n/%)	PET ínterim (n/%)		p
		Negativa	Positiva	
Idade				
Média	57,3	56,5	58,3	0,512
18 a 40 anos	15 (13,5)	8 (13,3)	7 (13,7)	
41 a 60 anos	43 (38,7)	27 (45)	16 (31,4)	
>60 anos	53 (47,7)	25 (41,7)	28 (54,9)	
Sexo				
Feminino	61 (55)	35 (58,3)	26 (51)	0,451
Masculino	50 (45)	25 (41,7)	25 (49)	
ECOG				
0	34 (30,6)	20 (33,3)	14 (27,5)	0,474
1	57 (51,4)	29 (48,3)	28 (54,9)	
2	8 (7,2)	3 (5)	5 (9,8)	
3	9 (8,1)	5 (8,3)	4 (7,8)	
4	3 (2,7)	3 (5)	0 (0)	
Extranodal¹				
Sim	69 (62,7)	41 (69,5)	28 (54,9)	0,166
Não	41 (37,3)	18 (30,5)	23 (45,1)	
Sintomas B²				
Não	34 (30,6)	21 (35)	13 (25,5)	0,553
Sim	62 (55,9)	31 (51,7)	31 (60,8)	
Estádio				
I	9 (8,1)	7 (11,7)	2 (3,9)	0,197
II	31 (27,9)	19 (31,7)	12 (23,5)	
III	14 (12,6)	5 (8,3)	9 (17,6)	
IV	57 (51,4)	29 (48,3)	28 (54,9)	
Bulky				
Não	76 (68,5)	40 (66,7)	36 (70,6)	0,687
Sim	35 (31,5)	20 (33,3)	15 (29,4)	
DHL				
Normal	58 (52,3)	30 (50)	28 (54,9)	0,148
>1 a 2 vezes	39 (35,1)	25 (41,7)	14 (27,5)	
>2 a 4 vezes	9 (8,1)	2 (3,3)	7 (13,7)	
>4 a 6 vezes	4 (3,6)	2 (3,3)	2 (3,9)	
>6 a 8 vezes	1 (0,9)	1 (1,7)	0 (0)	
>8 vezes	0 (0)	0 (0)	0 (0)	
IPI				
Baixo risco	35 (31,5)	22 (36,7)	13 (25,5)	0,405
Int. baixo	33 (29,7)	16 (26,7)	17 (33,3)	
Int. alto	27 (24,3)	12 (20)	15 (29,4)	
Alto	16 (14,4)	10 (16,7)	6 (11,8)	
R-IPI				
Muito bom	17 (15,3)	12 (20)	5 (9,8)	0,321
Bom	51 (45,9)	27 (45)	24 (47,1)	
Ruim	43 (38,7)	21 (35)	22 (43,1)	
NCCN				
Baixo risco	10 (9)	7 (11,7)	3 (5,9)	0,468
Int. baixo	43 (38,7)	25 (41,7)	18 (35,3)	
Int. alto	48 (43,2)	21 (35)	27 (52,9)	
Alto	10 (9)	7 (11,7)	3 (5,9)	

(1) dado ignorado em 1 paciente; (2) dado ignorado em 15 pacientes

Quanto ao risco de óbito, ter PET ínterim positiva demonstrou tendência estatística no risco de evoluir para óbito ($p=0,08$). A Tabela 26 mostra o PET ínterim e o risco de óbito.

Tabela 26 - PET ínterim e risco de óbito

Variável	Geral (n/%)	PET ínterim (n/%)		p
		Negativa	Positiva	
ÓBITO				
Negativo	91 (82)	53 (88,3)	38 (74,5)	0,082
Positivo	20 (18)	7 (11,7)	13 (35,5)	

5.7 RESPOSTA AO TRATAMENTO DE PRIMEIRA LINHA

Dos 147 pacientes do estudo, 130/147 (88,4%) concluíram o tratamento de primeira linha. Houve 15/147 (10,2%) óbitos e 2/147 (1,4%) perdas de seguimento. A principal causa de óbito foi sépsis 10/15 (66,6%), seguida de síndrome de lise tumoral em 2/15 (13,3%) casos. Resposta completa foi atingida em 102/147 (69,4%) pacientes e 27/147 (18,3%) casos tiveram RP (Gráfico 5).

Gráfico 5 - Taxa de resposta ao tratamento de primeira linha

5.7.1 Análise univariada e multivariada para obtenção de resposta completa ao tratamento de primeira linha

A análise univariada de todas as variáveis prognósticas avaliadas para a obtenção de RC demonstrou que DHL normal ($p=0,018$), estágio precoce I+II ($p=0,006$), IPI de risco baixo e IB ($p=0,015$), R-IPI muito bom ($p<0,001$) e PET ínterim negativa estiveram associados a maior taxa de RC. Na análise multivariada, a idade ($p=0,046$), a DHL normal ($p=0,004$) e a PET ínterim negativa ($p=0,001$) foram variáveis significativamente associadas a maior probabilidade de obter RC.

5.8 CURVAS DE SOBREVIDA

5.8.1 Curvas de sobrevida global e de sobrevida livre de progressão

5.8.1.1 Curvas de sobrevida global e sobrevida livre de progressão de toda a coorte

A mediana de acompanhamento de toda a coorte foi de 42,8 meses (mínima de 0,6 e máxima de 71,2 meses), com probabilidade de SG em 48 meses de 73,8%. A probabilidade de SLP em 30 meses foi de 84,3%. As curvas de Kaplan Meier estão representadas na Figura 7.

Figura 7 - Curva de sobrevida global e sobrevida livre de progressão

5.8.1.2 Curvas de sobrevida global e sobrevida livre de progressão pelo IPI

Na estratificação de risco pelo IPI, com mediana de acompanhamento de 42,8 meses (mínima de 0,6 e máxima de 71,2 meses), a probabilidade de SG em 48 meses para o grupo de baixo risco (agrupados baixo risco + intermediário baixo) foi de 85,9%. O grupo de alto risco (intermediário alto + alto risco) teve SG de 59,2, com diferença estatística ($p < 0,001$). A probabilidade de SLP em 30 meses para o grupo de baixo risco foi de 88,5% e de 75,4% para o grupo de alto risco, com diferença estatística ($p = 0,03$). As curvas de Kaplan Meier estão representadas na Figura 8.

Figura 8 - Curva de sobrevida global e sobrevida livre de progressão pelo IPI

5.8.1.3 Curvas de sobrevida global e sobrevida livre de progressão pelo R-IPI

Na estratificação de risco pelo R-IPI, com mediana de acompanhamento de 41,5 meses (mínima de 0,6 e máxima de 71,2 meses), a probabilidade de SG em 48 meses para os grupos muito bom, bom e ruim foi de 100%, 83,2% e 57,5%, respectivamente, com diferença estatística ($p < 0,001$). A probabilidade de SLP em 30 meses para os grupos muito bom, bom e ruim foi de 94,4%, 86,8% e 75%, respectivamente, sem significância estatística ($p = 0,06$). As curvas de Kaplan Meier estão representadas na Figura 9.

Figura 9 - Curva de sobrevida global e sobrevida livre de progressão pelo R-IPI

5.8.1.4 Curvas de sobrevida global e sobrevida livre de progressão pelo NCCN

Na estratificação de risco pelo NCCN, com mediana de acompanhamento de 42,8 meses (mínima de 0,6 e máxima de 71,2 meses), a probabilidade de SG em 48 meses para os grupos baixo, intermediário baixo, intermediário alto e alto risco foi de 100%, 91,5%, 68,4% e 35%, respectivamente, com diferença estatística ($p < 0,001$). A probabilidade de SLP em 30 meses para os grupos baixo, intermediário baixo, intermediário alto e alto risco foi de 100%, 87%, 78% e 73%, respectivamente, sem diferença estatística ($p = 0,16$). As curvas de Kaplan Meier estão representadas na Figura 10.

Figura 10 - Curva de sobrevida global e sobrevida livre de progressão pelo NCCN

5.8.1.5 Curvas de sobrevida global e sobrevida livre de progressão pelo Hans

Na estratificação de risco pela célula de origem, com mediana de acompanhamento de 42,8 meses (mínima de 0,6 e máxima de 71,2 meses), a probabilidade de SG em 48 meses para o grupo CG foi de 74,1%. O grupo não CG teve SG de 78,2%, sem diferença estatística ($p=0,86$). A probabilidade de SLP em 30 meses para o grupo CG foi de 85%. O grupo não CG teve SLP de 82%, sem diferença estatística ($p=0,76$). As curvas de Kaplan Meier estão representadas na Figura 11.

Figura 11 - Curva de sobrevida global e sobrevida livre de progressão pelo HANS

5.8.1.6 Curvas de sobrevida global e sobrevida livre de progressão pela PET ínterim

Na estratificação de risco pela PET ínterim, com mediana de acompanhamento de 42,8 meses (mínima de 0,6 e máxima de 71,2 meses), a probabilidade de SG em 48 meses para o grupo PET ínterim negativo foi de 89,3%. O grupo PET ínterim positivo teve SG de 77,5%, com diferença estatística ($p=0,04$). A probabilidade de SLP em 30 meses para o grupo PET ínterim negativo e positivo foi de 87,7% e 81,2%, respectivamente, sem diferença estatística ($p=0,45$). As curvas de Kaplan Meier estão representadas na Figura 12.

Figura 12 – Curva de sobrevida global e sobrevida livre de progressão pela PET ínterim

5.8.2 Análise univariada e multivariada para sobrevida global e sobrevida livre de progressão

A análise univariada de todas as variáveis prognósticas avaliadas para a SG demonstrou que a idade inferior a 60 anos ($p<0,001$), DHL normal ($p<0,001$), ECOG ≤ 1 ($p<0,001$), IPI de baixo risco e IB ($p<0,001$), R-IPI muito bom ($p<0,001$), NCCN de baixo risco ($p<0,001$) e PET ínterim negativa ($p=0,04$) estiveram associadas a maior SG. Na análise multivariada, a PET ínterim negativa (0,049) e a ausência de bulky ($p=0,049$) foram variáveis significativamente associadas a maior SG.

A análise univariada de todas as variáveis prognósticas avaliadas para a SLP demonstrou que o sexo feminino ($p=0,024$) e a DHL normal ($p=0,024$) estiveram associadas a maior SLP. Na análise multivariada, o sexo feminino ($p=0,024$) e a DHL normal ($p=0,024$) estiveram associadas a maior SLP.

5.9 ANÁLISE DE SUBGRUPOS DOS FATORES DE PROGNÓSTICO

5.9.1 Curvas de sobrevida global e sobrevida livre de progressão do IPI versus célula de origem

Na análise do subgrupo do IPI versus célula de origem, no subgrupo de IPI baixo risco (baixo risco + intermediário baixo), com mediana de acompanhamento de 47,1 meses (mínima de 5,2 e máxima de 71,2 meses), a probabilidade de SG em 48 meses foi de 86,9% no grupo CG e de 90,3% no grupo não CG, sem diferença estatística ($p=0,86$). No subgrupo de IPI de alto risco (intermediário alto + alto risco), a probabilidade de SG foi de 59,1% no grupo CG e de 62,5% no grupo não CG, sem diferença estatística ($p=0,82$). As curvas de Kaplan Meier estão representadas na Figura 13.

Figura 13 - Curva de sobrevida global do subgrupo de IPI versus Hans

A probabilidade de SLP em 30 meses no subgrupo de IPI baixo risco foi de 90% no grupo CG e de 90,4% no grupo não centro germinativo, sem diferença estatística ($p=0,93$). No subgrupo de IPI de alto risco, a probabilidade de SLP foi de 78% no grupo CG e de 71,5% no grupo não CG, sem diferença estatística ($p=0,76$). As curvas de Kaplan Meier estão representadas na Figura 14.

Figura 14 - Curva de sobrevida livre de progressão do subgrupo de IPI versus Hans

5.9.2 Curvas de sobrevida global e sobrevida livre de progressão do IPI versus PET ínterim

Na análise do subgrupo do IPI versus PET ínterim, no subgrupo de IPI baixo risco (baixo risco + intermediário baixo), com mediana de acompanhamento de 46,8 meses (mínima de 5,2 e máxima de 71,2 meses), a probabilidade de SG em 48 meses foi de 94,2% no grupo PET ínterim negativo e de 79% no grupo PET ínterim positivo, com diferença estatística ($p=0,02$). No subgrupo de IPI de alto risco (intermediário alto + alto risco), a probabilidade de SG foi de 81,3% no grupo PET ínterim negativo e de 76,2% no grupo PET ínterim positivo, sem diferença estatística ($p=0,58$). As curvas de Kaplan Meier estão representadas na Figura 15.

Figura 15 - Curva de sobrevida global do subgrupo de IPI versus PET ínterim

A probabilidade de SLP em 30 meses no subgrupo de IPI baixo risco foi de 100% no grupo CG e de 79% no grupo não centro germinativo, sem diferença estatística ($p=0,35$). No subgrupo de IPI de alto risco, a probabilidade de SLP foi de 75% no grupo CG e de 75,9% no grupo não CG, sem diferença estatística ($p=0,99$). As curvas de Kaplan Meier estão representadas na Figura 16.

Figura 16 - Curva de sobrevida livre de progressão do subgrupo de IPI versus PET ínterim

5.9.3 Curvas de sobrevida global e sobrevida livre de progressão da célula de origem e PET ínterim

Na análise do subgrupo da célula de origem versus PET ínterim, no subgrupo CG, com mediana de acompanhamento de 41,5 meses (mínima de 0,6 e máxima de 71,1 meses), a probabilidade de SG em 48 meses foi de 100% no grupo PET ínterim negativo e de 61,2% no grupo PET ínterim positivo, com diferença estatística ($p=0,002$). No subgrupo não CG, a probabilidade de SG foi de 88,3% no grupo PET ínterim negativo e de 83,5% no grupo PET ínterim positivo, sem diferença estatística ($p=0,12$). As curvas de Kaplan Meier estão representadas na Figura 17.

Figura 17 - Curva de sobrevida global do subgrupo célula de origem e PET ínterim

A probabilidade de SLP em 30 meses no subgrupo CG e PET ínterim negativo foi de 100% e de 60,3% no grupo PET positivo, com diferença estatística ($p=0,001$). No subgrupo não CG, a probabilidade de SLP G foi de 82,9% no grupo PET ínterim negativo e de 89,2% no grupo PET ínterim positivo, sem diferença estatística ($p=0,57$). As curvas de Kaplan Meier estão representadas na Figura 18.

Figura 18 - Curva de SLP do subgrupo célula de origem e PET ínterim

6 Discussão

O LDGCB é o linfoma mais comum em nosso centro. De aspecto heterogêneo na apresentação clínica, identificar grupos prognósticos distintos e suas correspondentes respostas ao tratamento é de extremo interesse, principalmente na identificação de pacientes com menor risco de cura. Idealmente, esses fatores prognósticos que servem como parâmetros confiáveis na predição de sobrevida deveriam ser capazes de identificar, de forma menos subjetiva, possíveis candidatos ou não a terapias individualizadas, mais ou menos agressivas.

Com a incorporação do rituximabe à quimioterapia e o surgimento de novas tecnologias na avaliação de resposta ao tratamento nos linfomas, revisitar antigos fatores prognósticos e aplicar novos modelos é essencial, especialmente no subtipo mais comum de LNH em nosso meio. Assim, a fundamentação deste trabalho permeia fatores prognósticos clínicos, relacionados ao tratamento, bem como fatores biológicos, a fim de avaliar se eles devem ser incorporados à rotina da prática clínica.

O diagnóstico de LNH é mais comum em pessoas dos 65 aos 74 anos de idade (SEER, 2014). Em nossa casuística, embora a mediana de idade tenha sido menor (58,9 anos), alguns estudos clássicos demonstram dados semelhantes, inclusive com a variável idade estando relacionada ao desfecho desses pacientes (Shipp et al., 1993; Sehn et al., 2007). Estudo mais recente que utilizou o banco de dados do NCCN também demonstrou

mediana de idade inferior, de 57 anos, à semelhança dos nossos casos (Zhou et al., 2014). No mesmo estudo, Zhou demonstrou que o efeito da idade na sobrevida desses pacientes não deve ser apenas dicotomizado, visto que a idade avançada está associada a maior risco. De forma interessante, observamos em nossa coorte que o risco de óbito relacionado à idade foi estatisticamente significativo em paciente com média de idade de 67,9 anos, sendo que apenas 17/147 (11,56%) dos nossos pacientes tinha idade superior a 75 anos.

Clinicamente, diferente do encontrado na literatura, observamos em nosso meio um predomínio de acometimento por LNH no sexo feminino. Dados do Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE) mostram que, na distribuição da população segundo faixa etária, a população feminina acima de 50 anos é mais representativa do que a masculina, bem como a procura ao atendimento médico é maior nas mulheres mais idosas, o que poderia explicar nosso achado (IBGE, 2014).

Em nossa casuística, 22,6% dos pacientes tinham *performance status* ≥ 2 , resultado mais semelhante à população estudada no IPI do NCCN. Observamos também maior risco de óbito nos pacientes com ECOG ≥ 3 ($p=0,001$), diferente dos estudos originais, com ECOG ≥ 2 afetando de forma adversa a sobrevida global (Shipp et al., 1993; Zhou et al., 2014).

Observamos 38,3% de envolvimento extranodal em nosso estudo. Na literatura, a frequência de doença extralinfonodal primária é de 25% a 35%, mas com diferenças geográficas bastante significativas: 24% nos Estados Unidos da América, 37% na Dinamarca, 48% na Itália e, embora não

tenhamos estudos no Brasil, parece haver maior envolvimento extralinfonodal em países em desenvolvimento (Banfi et al., 1968; Freeman et al., 1971; D'Amore et al., 1991; Cavalli, 1997). Dos sítios extralinfonodais, o estômago, local extralinfonodal mais comumente envolvido, também foi o sítio mais frequente em nossa casuística (Freeman, 1972; Ghimire et al., 2011)

Em nosso estudo, os dois casos com envolvimento testicular tiveram desfecho fatal, com significância estatística na avaliação desta topografia extralinfonodal e risco de óbito ($p=0,043$). Uma das amostras avaliada quanto à célula de origem por IHC demonstrou tratar-se do subtipo célula B ativada, à semelhança da literatura (Li et al., 2010).

A presença de sintomas B, mais comum em nossos pacientes, pode refletir o retardo na chegada do paciente ao serviço terciário de tratamento. Apesar de já estar incorporado à rotina de anamnese e ter sido no passado relacionado a pior desfecho, não demonstrou impactar em nossa casuística, à semelhança do estudo do IPI, no qual foi excluído como variável prognóstica clinicamente significativa (Shipp et al., 1993). Tampouco impactou na sobrevida global na recente publicação do IPI do NCCN (Zhou et al., 2014). Possivelmente, sua importância atual seja mais diagnóstica do que prognóstica, bem como no monitoramento de pacientes em remissão, já que a maioria dos casos de recidiva é diagnosticada na história clínica (El-Galaly et al., 2014). Ademais, a recomendação atual é a de exclusão dos sufixos “A” e “B” para os pacientes assintomáticos e sintomáticos, respectivamente (Cheson et al., 2014).

Encontramos estágio avançado de doença em 65,8% dos nossos pacientes, valor igual ao encontrado na coorte do estudo do IPI (66%) (Shipp et al., 1993). Dados mais atuais, como os encontrados no IPI NCCN, demonstraram estadiamento mais avançado com menor frequência (55% e 59% dos casos) (Zhou et al., 2014). O achado de estádios avançados no estudo original do IPI pode ser explicado pela miscelânea de tipos histológicos de LNH no estudo do IPI, muitos com doença estágio IV por características inerentes ao LNH (linfoma de células do manto e de imunofenótipo T). Embora na publicação mais atual do NCCN doença avançada seja encontrada em proporção um pouco menor e os autores não façam referência ao exame de imagem utilizado no estadiamento, como adotamos o estadiamento baseado em exame funcional, doença mais avançada pode ser explicada pela maior sensibilidade do exame quando comparado ao estadiamento tomográfico (Moog et al., 1997; 1998a; 1998b). Além disso, em nosso serviço, observamos que, desde o início dos sintomas até o tratamento do LDGCB, o paciente leva em média 8,8 meses para chegar ao especialista, o que pode também contribuir para o achado de maior número de casos em estádios mais avançados (Xavier et al., 2014).

Da mesma forma, a maior frequência de doença bulky em nosso estudo possivelmente reproduz a falta de acesso rápido ao serviço de onco-hematologia. Em nossa análise, a presença de massa tumoral ≥ 10 cm demonstrou tendência estatística para risco de óbito ($p=0,075$). Outros autores demonstraram, tanto na era pré-rituximabe como em pacientes tratados com imunoterapia, que a presença de massa tumoral volumosa

estava associada a menor chance de resposta (Wilder et al., 2001; Gaudio et al., 2011).

Com relação ao DHL, outra variável utilizada na construção do IPI, observamos o mesmo resultado em nossa coorte quando comparado ao IPI do NCCN, que incluiu apenas LDGCB. Ademais, em nossa análise, ter DHL normal diminuía o risco de óbito de forma estatística ($p=0,012$) e, de forma interessante, quando dividimos o DHL em diferentes categorias (de normal até aumentado >8 vezes), ter DHL aumentado de 2 a 4 vezes aumentava o risco de óbito de forma significativa ($p<0,001$). No estudo original do IPI, o valor preditivo de sobrevida do DHL foi de 1,2 vez o valor normal. Porém, na publicação do IPI do NCCN, o valor de DHL atingiu um *plateau* em 3 vezes acima do normal, com consequente divisão em três categoriais distintas: normal, >1 a 3 e >3 (Shipp et al., 1993; Zhou et al., 2014).

A distribuição da nossa coorte quando comparada à publicação original do IPI em baixo risco (28,1% versus 35%), intermediário baixo (29,5% versus 27%), intermediário alto (25,3% versus 22%) e alto risco (17,1% versus 16%), demonstrou resultado semelhante, assim como quando comparados com o estudo do R-IPI em muito bom (13% versus 10%), bom (45% versus 44,5%) e ruim (45% versus 42,5%) (Shipp et al., 1993; Sehn et al., 2007). Porém, na análise do IPI do NCCN, nossa população se assemelhou mais ao grupo controle canadense (Tabela 27).

Tabela 27 - Comparação dos grupos pelo IPI do NCCN

	ICESP	NCCN	BCCA
BAIXO	8,2%	19%	12%
INTERMEDIÁRIO BAIXO	35,6%	42%	37%
INTERMEDIÁRIO ALTO	42,5%	31%	37%
ALTO	13,7%	8%	14%

Quando avaliados para o risco de óbito, pacientes com IPI de baixo risco, R-IPI muito bom e bom, e IPI do NCCN de baixo risco apresentaram menor risco de óbito, com significância estatística ($p < 0,001$). Porém, IPI de alto risco, R-IPI ruim, e NCCN de alto risco foram associados a maior risco de óbito com significância estatística ($p < 0,001$).

Em nosso estudo, aplicamos o algoritmo IHC de Hans em 114 (77,5%) amostras e obtivemos igual distribuição entre os dois grupos (49,1% CG versus 50,9% não CG). Embora com resultado muito semelhante à casuística do Consórcio Internacional de Estudos do LDGCB R-CHOP, que avaliou pacientes americanos, europeus e asiáticos, parece haver predomínio no subtipo CG no ocidente, em detrimento ao fenótipo não CG em asiáticos (Hans et al., 2004; Nyman et al., 2007; Meyer et al., 2011; Visco et al., 2012; Hwang et al., 2014). De etnia heterogênea e ausência de dados avaliando a célula de origem em nossa população, nosso achado precisa ser confirmado por outros grupos.

Também observamos idade mais avançada no grupo não CG, com significância estatística ($p = 0,021$). Em 2002, Rosenwald observou número

maior de pacientes acima de 60 anos no grupo não CG, e Thumberg, em carta ao editor, também demonstrou que o número de pacientes agrupados como não CG aumenta de forma estatisticamente significativa com o avançar da idade, dado este que deve ser considerado em estudos clínicos que selecionam pacientes por idade (Rosenwald et al., 2002; Thumberg et al., 2012). De forma curiosa, observamos maior presença de doença bulky nos pacientes no grupo CG, com p estatístico ($p=0,008$). Entretanto, mesmo com a presença bulky sendo considerada fator adverso nos pacientes com LDGCB, não encontramos em outras casuísticas menção a este dado clínico, o que poderia pelo menos em parte explicar a ausência de impacto no risco de óbito e de sobrevida entre os grupos CG e não CG em nossa casuística.

Por razões práticas e em razão da baixa reprodutibilidade com o anti-Bcl6, aplicamos o algoritmo de Hans modificado e obtivemos excelente taxa de concordância com o Hans original (98,2%), à semelhança do observado na literatura, o que pode tornar a aplicação do algoritmo mais exequível na prática diária (Meyer et al., 2011).

Seguramente, desde a era tomográfica, a introdução da PET/CT foi o maior avanço na avaliação dos linfomas por métodos de imagem. Com 140/147 pacientes com PET avaliável ao diagnóstico, em 4 casos (2,85%) não observamos avidéz pela ^{18}F -fluorodeoxiglicose. Este dado é consistente com a literatura mundial, o que o torna, junto com a intenção curativa, um dos mais interessantes modelos de neoplasia maligna para a aplicação do PET/CT.

Com maior sensibilidade e especificidade quando comparado a CT, obtivemos mudança de estadiamento e de tratamento em 15% dos casos, à semelhança da literatura internacional. Felizmente, seu uso foi incorporado ao SUS desde o ano passado, após recomendação pela Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias (CONITEC) (Moog, 1997; 1998a; 1998b; Diário Oficial da União, 2014).

De forma interessante, o PET/CT demonstrou sensibilidade muito superior à BMO (76,9% versus 29,4%) na avaliação de infiltração medular, não tendo diagnosticado apenas 3/130 (2,3%) casos de invasão medular. Embora não tenha sido o escopo do trabalho, quando olhamos para o tipo de infiltração, das três amostras não diagnosticadas pela PET/CT, em duas a medula óssea tinha infiltração discordante (linfoma de baixo grau). Na outra amostra, a medula demonstrava invasão por 25% de células atípicas.

Em análise retrospectiva, avaliando a infiltração de medula óssea por linfoma concordante versus discordante, Sehn demonstrou que apenas a histologia concordante impactava de forma estatisticamente significativa na SG, mantendo-se, na análise multivariada, como variável independente de menor SLP ($p < 0,001$) e SG ($p = 0,007$) (Sehn et al., 2011). Em recente publicação que avaliou a infiltração de medula óssea por PET/CT e BMO em 130 pacientes de forma retrospectiva, com demonstração de excelente acurácia da PET/CT na infiltração de MO, os pacientes que tinham estágio avançado (IV) documentado por BMO tiveram desfecho pior, com significância estatística, quando comparados aos pacientes com estágio IV documentados por invasão medular apenas à PET/CT, ou mesmo quando

comparados ao estágio avançado IV não por invasão medular. Neste estudo, os autores sugerem que o pior desfecho observado nos casos com invasão de MO pela BMO se deve, provavelmente, à grande extensão de doença, e que talvez a BMO seja mais indicada em pacientes com captação medular difusa pelo FDG, sem outros fatores de alto risco, a fim de descartar medula reacional, por exemplo (Khan et al., 2013). Neste estudo, com casuística muito semelhante à nossa coorte, a BMO só foi positiva para infiltração em 2/130 (1,53%) (2 falsos negativos pela PET/CT), contra 3/130 (2,3%) em nossa análise.

Da publicação que resultou o Consenso da Conferência Internacional do Grupo de Trabalho de Imagens em Linfomas Malignos, Barrington afirma que, mesmo com a alta sensibilidade na detecção de infiltração por LDGCB, a PET/CT pode não diagnosticar doença com pequeno volume de envolvimento (<20%) e histologia discordante, exatamente como nossos achados (25% de infiltração em um dos casos).

Hoje, em razão da maior sensibilidade da PET/CT sobre a BMO, a recomendação da Classificação de Lugano é de que a BMO não seja realizada ao estadiamento de pacientes com LDGCB que realizam PET/CT. Como raramente casos com doença precoce têm medula invadida e aqueles pacientes com doença avançada terão PET/CT positiva ou terão estágio IV por doença sistêmica, a BMO seria indicada apenas se a identificação de medula discordante fosse necessária em um estudo clínico, ou ainda se esse achado mudasse o tratamento (Cheson et al., 2014). Em nosso centro,

a realização de BMO em LDGCB foi abandonada com a publicação dessa recomendação.

Com PET ínterim avaliável em 111/147 (71,4%) dos nossos pacientes, não observamos diferenças nos achados clínico-laboratoriais com significância estatística entre os grupos PET ínterim negativo e positivo e apenas uma tendência estatística no risco de óbito, maior para o grupo PET ínterim positivo ($p=0,08$).

Com 87,7% de resposta global (RC+RP), a análise univariada para obtenção de resposta completa demonstrou que DHL normal, estágio precoce, IPI B + IB, R-IPI MB e PET ínterim negativa foram associados, com significância estatística, a maior taxa de RC. Na análise multivariada, idade, DHL normal e PET ínterim negativa foram fatores prognósticos independentes para obtenção de RC. Assim, exceto pelo PET ínterim, observamos a importância de algumas variáveis clínicas que compõem o IPI e do próprio índice na identificação deste grupo.

Nossa casuística na era R-CHOP demonstrou SG em 48 meses de 73,8% para toda a coorte e SLP de 84,3% em 30 meses. Em estudo recente Fase III realizado no Reino Unido, que selecionou pacientes com diagnóstico de LDGCB de 119 centros e randomizou em R-CHOP 21 ou R-CHOP 14, com mediana de seguimento de 46 meses, a SG para o grupo R-CHOP 21 foi de 80,8%, com SLP de 74,8% (Cunningham et al., 2013). Embora todos os estádios clínicos tenham sido selecionados na análise, ECOG ≥ 3 era critério de exclusão, o que dificulta a comparação dos estudos clínicos com a nossa amostra, na qual a inclusão dos pacientes foi feita de forma

consecutiva, representando a rotina clínica diária de um serviço público de saúde, a despeito do *performance status*.

Em nosso centro, a aplicação do IPI demonstrou significância estatística para SG na análise dos grupos de baixo risco (85,9%) e alto risco (59,2) ($p < 0,001$). Na compilação dos estudos MinT, RICOVER-60 e megaCHOEP, que validou a relevância do prognóstico do IPI na era rituximabe, observamos com entusiasmo que, apesar da casuística mais seleta e de tratamentos mais agressivos do que em nossa amostra, nossas curvas de sobrevida global, quando separadas pelo IPI, se assemelham às destes estudos clínicos (0,1,2 pontos de IPI=85,9%; 3,4,5 pontos=59,2% versus 0,1 ponto de IPI=91,4%; 2 pontos=80,9%; 3 pontos=65,1%; 4,5 pontos=59% na análise de Ziepert).

Assim como Sehn et al., observamos diferença com significância estatística entre os diferentes grupos de risco pelo R-IPI ($p < 0,001$). Comparada à coorte canadense, semelhante à nossa na distribuição do R-IPI, obtivemos melhores taxas de SG em 48 meses para o grupo muito bom (100% versus 94%), bom (83,2% versus 80%) e ruim (57,5% versus 53%). Também observamos melhores resultados em termos de SLP, no grupo bom e ruim, mas com seguimento inferior (30 meses versus 48 meses).

Estimulante foi aplicar um novo índice de prognóstico clínico, o IPI do NCCN, e observar que em nossa análise ele foi capaz de, além de estratificar os pacientes em diferentes grupos de risco com significância estatística ($p < 0,001$), identificar, na era rituximabe, um grupo ruim, de mau prognóstico, com SG inferior a 50% (35% em nossa análise), grupo não mais

identificável pelo IPI e R-IPI. Zhou et al. encontraram, no estudo original, 33% e 38% de SG nas coortes do NCCN e britânicas, respectivamente (Zhou et al., 2014).

Em nossa casuística, não observamos diferença em termos de SG e SLP de acordo com a célula de origem pelo algoritmo de Hans. Optamos por avaliar este algoritmo imuno-histoquímico principalmente por ser um dos mais utilizados na literatura e na seleção de pacientes em pesquisa clínica, e possibilidade de adoção na prática clínica. Além disso, com a remoção do anti bcl6, marcador de mais difícil reprodutibilidade, a proposta do algoritmo de Hans modificado seria ainda mais plausível. Uma possível explicação para a célula de origem não impactar em nosso centro seria a não uniformidade no tratamento utilizado comparando as coortes (CHOP no Hans original e R-CHOP em nossa casuística) e a possibilidade do rituximabe anular o poder preditivo da célula de origem obtido por IHC. Com populações distintas, também observamos em nossa amostra mais pacientes com estágio avançado (65,8% versus 49%) e IPI de alto risco (42,4% versus 34%), embora sem significância estatística entre a célula de origem. Ademais, outros autores também não conseguiram reproduzir os resultados de Hans em pacientes tratados com imunoterapia associada à QT (Nyman et al., 2007; Ott et al., 2010; Gutiérrez-Garcia et al., 2011; Castillo et al., 2012). À semelhança do nosso achado, Nyman et al. demonstraram que apenas o IPI teve impacto prognóstico no grupo tratado com R-CHOP (Nyman et al., 2007).

Demonstrando controvérsia e corroborando a relevância do nosso estudo, alguns autores demonstraram que, com alta concordância entre os achados obtidos por GEP, a aplicação do algoritmo IHC foi capaz de prever o desfecho em uma população de pacientes tratados na era R-CHOP (Meyer et al., 2011; Visco et al., 2012).

Outra explicação para a não significância da célula de origem em nossa amostra pode estar no fato de que o trabalho publicado pelo Consórcio de Biomarcadores de Linfoma de Lunenburg, que explorou em laboratórios de referência com expertise em hematopatologia técnicas de coloração de marcadores imuno-histoquímicos, incluindo o CD10, bcl6 e MUM1, bem como o percentual de concordância entre observadores e a reprodutibilidade dos escores, observou-se que, à exceção do CD10, CD20 e HLA-DR, houve pouca concordância nos resultados encontrados pelos patologistas, especialmente para o bcl6 (de Jong et al., 2007).

De atual interesse e que também poderia contribuir para nossos resultados seria a possibilidade de que, no grupo CG, existam casos *double hit* (DH), ou seja, com rearranjo dos genes myc e bcl2, visto que a maioria dos DH ocorre no subtipo CG. Esses linfomas, embora morfológicamente se assemelhem ao linfoma de Burkitt, podem ser indistinguíveis do LDGCB em bases puramente morfológicas. Além disso, o índice de proliferação avaliado pelo ki67 também parece não ser capaz de identificar esses linfomas mais agressivos (Tomita et al., 2009; Johnson et al., 2012).

Na tentativa de mimetizar as técnicas citogenéticas, a utilização de anticorpos anti myc por IHC tem sido estudada e, de forma motivacional, tem

demonstrado resultados interessantes. A expressão isolada do myc por IHC não impacta na sobrevida mas, quando associada ao bcl2, os chamados *double-expressor* (DE) impactam de forma significativamente estatística nas taxas de resposta, SG e SLP. Embora mais comum no subtipo não CG, os DE mantiveram impacto prognóstico na análise multivariada independente do IPI e da célula de origem (Green et al., 2012).

Embora tenhamos observado diferença em termos de SG na estratificação de risco pela PET ínterim (SG 89,3% PETi- versus SG 77,5% PETi+) ($p=0,04$), na SLP obtivemos, além de curvas muito semelhantes entre os grupos (87,7% e 81,2%), resultados muito bons e incapazes de identificar um grupo ruim, mesmo no grupo PET ínterim positivo. Possivelmente, esses pacientes que são respondedores mais lentos ainda se beneficiam da complementação da exposição da antraciclina após os dois ciclos de R-CHOP, visto que, olhando para esses casos, observamos que, dos 51/111 (45,9%) PETi positivos, mais da metade 26/51(51%) se tornará PET final negativo após o tratamento, em um estudo não baseado em terapia risco adaptada. Assim, embora com significância estatística para SG, questionamos a significância clínica desses resultados.

Outro achado interessante em nosso estudo foi obtido com a revisão centralizada das imagens do PETi aplicando os critérios de Deauville (escala de 5 pontos) (Cashen et al., 2011; Barrington et al., 2014). Na avaliação de resposta precoce, como o tratamento ainda está incompleto, a recomendação atual é a de que não se aplique a escala visual, com dicotomização dos pacientes em negativos ou positivos. Dessa forma,

considerando os escores 1, 2 e 3 como negativos ao PETi, observamos um refinamento na avaliação precoce, com 45,9% dos casos sendo considerados PETi positivos, contra 68,6% na análise pregressa. Outra possível explicação para o bom desfecho dos pacientes PETi positivos é a presença de falsos positivos. Captações não malignas em processos inflamatórios inespecíficos, doenças granulomatosas, necrose, gordura marrom e administração de fator de crescimento já foram descritas (Belakhlef et al., 2008; Han et al., 2009; Joshi et al., 2012; Feio et al., 2013). Em trabalho publicado no JCO em 2010, Moskowitz avaliou o valor preditivo da PETi em tratamento de risco adaptado após 4 ciclos de R-CHOP 14. Nos pacientes PETi negativos, os pacientes eram consolidados com 3 ciclos de ICE. Nos pacientes PETi positivos, a biópsia era obrigatória e guiava a segunda randomização: biópsia negativa consolidava com 3 ciclos de ICE e biópsia positiva consolidava com 2 ciclos de ICE + 01 R-ICE, seguida de QT em altas doses e resgate de células-tronco hematopoéticas (Moskowitz et al., 2010). Em 44 meses de seguimento e com SLP idêntica no grupo PETi– versus PETi+/bx–, além da PETi não ser capaz de prever desfecho neste estudo, dos 38 pacientes com PETi+, 33/38 (86,7%) apresentaram biópsia falso positiva (FP) após análise histopatológica. Algumas explicações para os FP encontrados neste estudo podem ser a data da realização da PETi (D+12 após a QT) e a utilização de imunoterapia em doses mais altas, aumentando o processo inflamatório em razão da citotoxicidade celular mediada por anticorpos e ativação de complemento, conhecidos mecanismos de ação do rituximabe, responsáveis pelo recrutamento de

mediadores inflamatórios para o sítio tumoral. Assim, os autores concluem que, em terapia de risco adaptada à resposta ao PETi, a biópsia deve sempre ser realizada antes de mudança no tratamento. Outros autores já demonstraram baixo VPP possivelmente relacionados à imunoterapia (Han et al., 2009; Avivi et al., 2013). Em artigo recente avaliando o papel da PET/CT com ^{18}F FDG de vigilância em pacientes com LDGCB tratados com QT à base de antracíclicos com ou sem imunoterapia, a taxa de falsos positivos foi maior no grupo R-CHOP vs CHOP (77% vs 26%, $p < 0,001$). Na análise multivariada, o uso de rituximabe foi o maior preditor de resultados falsos positivos (Avivi et al., 2013).

Em nosso estudo, em análise univariada, idade inferior a 60 anos, DHL normal, ECOG ≤ 1 , IPI de baixo risco e IB, R-IPI muito bom, NCCN de baixo risco e PET ínterim negativa foram associadas a maior SG. Na análise multivariada, PET ínterim negativa e ausência de bulky foram fatores prognósticos independentes para a SG.

Na análise univariada para SLP, sexo feminino e DHL normal foram associadas a maior SLP e permaneceram como variáveis prognósticas independentes para obtenção de SLP. Semelhante ao observado na obtenção de RC, algumas variáveis clínicas que compõem o IPI e o próprio índice impactaram na SG e SLP. Interessantemente, Müller et al. demonstraram em um estudo de farmacocinética diminuição do clearance e aumento de meia-vida do rituximabe no sexo feminino quando comparados ao masculino, o que pode justificar nosso achado (Müller et al., 2012).

De forma inesperada e contrária às nossas expectativas, na análise de subgrupos dos fatores de prognóstico estudados, observamos um grupo de muito bom prognóstico, identificado pela presença do CG e negatividade ao PETi. Este grupo foi associado a SG e SLP de 100%. Neste subgrupo, a SG para o PETi positivo foi de apenas 61,2%, com significância estatística entre os grupos ($p=0,002$), levantando a hipótese de que esses respondedores metabólicos rápidos e originados no CG pela IHC talvez mereçam ser o grupo menos tratado em estudos clínicos.

7 Conclusão

1. Os índices de prognóstico clínicos de IPI, R-IPI e IPI do NCCN foram capazes de estratificar os pacientes com diagnóstico de LDGCB em diferentes grupos de risco na era rituximabe e quimioterapia.
2. O IPI do NCCN foi o único índice capaz de identificar um grupo de pacientes com SG inferior a 50%.
3. Embora com significância estatística para SG, a PET ínterim não foi capaz de identificar um grupo de mau prognóstico.
4. A célula de origem pelo algoritmo de Hans não foi, de forma isolada, preditora de desfecho.
5. Em nossa casuística, identificamos um grupo de excelente prognóstico, identificado pelo algoritmo de Hans como CG e negatividade à PETi.
6. Não conseguimos identificar, em nossa análise, um grupo de muito mau prognóstico na era rituximabe e quimioterapia.

8 Referências

A clinical evaluation of the International Lymphoma Study Group classification of non-Hodgkin's Lymphoma. The Non-Hodgkin's Lymphoma Classification Project. *Blood*. 1997;89:3909-3918.

Alizadeh AA, Eisen MB, Davis RE, Ma C, Lossos IS, Rosenwald A, Boldrick JC, Sabet H, Tran T, Yu X, Powell JI, Yang L, Marti GE, Moore T, Hudson J Jr, Lu L, Lewis DB, Tibshirani R, Sherlock G, Chan WC, Greiner TC, Weisenburger DD, Armitage JO, Warnke R, Levy R, Wilson W, Grever MR, Byrd JC, Botstein D, Brown PO, Staudt LM. Distinct types of diffuse large B-cell lymphoma identified by gene expression profiling. *Nature*. 2000;403(6769):503-11.

Anderson JR, Ginsberg S, Gottlieb Aj. Chemotherapy of diffuse large cell lymphoma – rapidly responding patients have more durable remissions. *J Clin Oncol*. 1986;4(9):1420-1421.

André M, Mounier N, Leleu X, Sonet A, Brice P, Henry-Amar M, Tilly H, Coiffier B, Bosly A, Morel P, Haioun C, Gaulard P, Reyes F, Gisselbrecht C; Groupe D'Etude Des Lymphomes De L'Adulte. Second cancers and late toxicities after treatment of aggressive non-Hodgkin lymphoma with the ACVBP regimen: a GELA cohort study on 2837 patients. *Blood*. 2004;103(4):1222-8.

Apter S, Avigdor A, Gayer G, Portnoy O, Zissin R, Hertz M. Calcification in lymphoma occurring before therapy: CT features and clinical correlation. *Am J Roentgenol*. 2002;178(4):935-8.

Armitage JO, Fyfe MA, Lewis J. Long-term remission durability and functional status of patients treated for diffuse histiocytic lymphoma with the CHOP regimen. *J Clin Oncol*. 1984;2(8):898-902.

Armitage JO, Weisenburger DD, Hutchins M, Moravec DF, Dowling M, Sorensen S, Mailliard J, Okerbloom J, Johnson PS, Howe D, et al. Chemotherapy for diffuse large-cell lymphoma – rapidly responding patients have more durable remissions. *J Clin Oncol*. 1986;4(2):160-164.

Avivi I, Zilberlicht A, Dann EJ, Leiba R, Faibish T, Rowe JM, Bar-Shalom R. Strikingly high false positivity of surveillance FDG-PET/CT scanning among patients with diffuse large cell lymphoma in the rituximab era. *Am J Hematol*. 2013;88(5):400-405.

Banfi A, Bonadonna G, Carnevali G, Oldini C, Salvini E. Preferential sites of involvement and spread in malignant lymphomas. *Eur J Cancer*. 1968;4(3):319-324.

Barrington SF, Mikhaeel G, Kostakoglu L, Meignan M, Hutchings M, Müller SP, Schwartz LH, Zucca E, Fisher RI, Trotman J, Hoekstra OS, Hicks RJ, O'Doherty MJ, Hustinx R, Biggi A, Cheson BD. 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 32(27):3048-3058.

Belakhlef A, Jani C, Church C, Fraser R, Lakhanpal S. Fat necrosis mimicking B-cell lymphoma: a PET/CT and FDG study. *Clin Nucl Med*. 2008;33(4):271-2.

Bennett MH, Farrer-Brown G, Henry K, et al. The Non-Hodgkin's Lymphoma Pathologic Classification Project. National Cancer Institute-sponsored study of classifications of non-Hodgkin's lymphomas: summary and description of a working formulation for clinical usage. *Cancer*. 1982;49:2112-2135.

Bonnet C, Fillet G, Mounier N, Ganem G, Molina TJ, Thiéblemont C, Fermé C, Quesnel B, Martin C, Gisselbrecht C, Tilly H, Reyes F; Groupe d'Etude des Lymphomes de l'Adulte. CHOP alone compared with CHOP plus radiotherapy for localized aggressive lymphoma in elderly patients: a study by the Groupe d'Etude des Lymphomes de l'Adulte. *J Clin Oncol*. 2007; 25(7):787-792.

Carbone P, Kaplan H, Musshoff K, Smithers DW, Tubiana M. Report of the Committee on Hodgkin's Disease Staging Classification. *Cancer Res*. 1971; 31(1):1860-1861.

Carr R, Barrington SF, Madan B, O'Doherty MJ, Saunders CA, van der Walt J, Timothy AR. Detection of lymphoma in bone marrow by whole-body positron emission tomography. *Blood*. 1998; 91(9):3340-3346.

Cartron G, Watier H, Golay J, Solal-Celigny P. From the bench to the bedside: ways to improve rituximan efficacy. *Blood*. 2004;104:2635-2642.

Cashen AF, Dehdashti, Luo J, Homb A, Siegel BA, Bartlett NL. ¹⁸F-FDG PET/CT for early response assessment in diffuse large B-cell lymphoma: poor predictive value of international harmonization project interpretation. *J Nucl Med*. 2011;52(3):386-392.

Castillo JJ, Beltran BE, Song MK, Ilic I, Leppa S, Nurmi H, Seki R, Uccella S, Li JM, Treaba DO, Stachurski D, Butera JN. The Hans algorithm is not prognostic in patients with diffuse large B-cell lymphoma treated with R-CHOP. *Leuk Res*. 2012. 36(4):413-7.

Cavalli F. Extranodal lymphomas. In: Magrath IT (9ed): *The Non-Hodgkin's lymphomas* (2nd edition). London: Arnold; 1997. p.1007-27.

Cheson BD, Fisher RI, Barrington SF, Cavalli F, Schwartz LH, Lister TA; Alliance, Australasian Leukaemia and Lymphoma Group; Eastern Cooperative Oncology Group; European Mantle Cell Lymphoma Consortium; Italian Lymphoma Foundation; European Organisation for Research; Treatment of Cancer/Dutch Hemato-Oncology Group; Grupo Español de Médula Ósea; German High-Grade Lymphoma Study Group; German Hodgkin's Study Group; Japanese Lymphoma Study Group; Lymphoma Study Association; NCIC Clinical Trials Group; Nordic Lymphoma Study Group; Southwest Oncology Group; United Kingdom National Cancer Research Institute. Recommendations for initial evaluation, staging, and response assessment of Hodgkin and non-Hodgkin lymphoma: the Lugano classification. *J Clin Oncol*. 2014;32(27): 3059-68.

Cheson BD, Horning SJ, Coiffier B, Shipp MA, Fisher RI, Connors JM, Lister TA, Vose J, Grillo-López A, Hagenbeek A, Cabanillas F, Klippensten D, Hiddemann W, Castellino R, Harris NL, Armitage JO, Carter W, Hoppe R, Canellos GP. Report of an international workshop to standardize response criteria for non-Hodgkin's lymphomas. NCI Sponsored International Working Group. *J Clin Oncol*. 1999;17(4):1244.

Cheson BD, Pfistner B, Juweid ME, Gascoyne RD, Specht L, Horning SJ, Coiffier B, Fisher RI, Hagenbeek A, Zucca E, Rosen ST, Stroobants S, Lister TA, Hoppe RT, Dreyling M, Tobinai K, Vose JM, Connors JM, Federico M, Diehl V; International Harmonization Project on Lymphoma. Revised response criteria for malignant lymphoma. *J Clin Oncol*. 2007; 25(5): 579-586.

Choi WW, Weisenburger DD, Greiner TC, Piris MA, Banham AH, Delabie J, Braziel RM, Geng H, Iqbal J, Lenz G, Vose JM, Hans CP, Fu K, Smith LM, Li M, Liu Z, Gascoyne RD, Rosenwald A, Ott G, Rimsza LM, Campo E, Jaffe ES, Jaye DL, Staudt LM, Chan WC.. A new immunostain algorithm classifies diffuse large B-cell lymphoma into molecular subtypes with high accuracy. *Clin Cancer Res*. 2009;15(17):5494-5502.

Coiffier B, Bryon PA, Berger F, Archimbaud E, French M, Extra JM, Guyotat D, Fiere D, Gentilhomme O, Magaud JP, et al. Intensive and sequential combination chemotherapy for aggressive malignant lymphomas (protocol LNH-80). *J Clin Oncol* 1986;4(2):147-153.

Coiffier B, Haioun C, Ketterer N, Engert A, Tilly H, Ma D, Johnson P, Lister A, Feuring-Buske M, Radford JA, Capdeville R, Diehl V, Reyes F. Rituximab (anti CD20 monoclonal antibody) for the treatment of patients with relapsing or refractory aggressive lymphoma: a multicenter Phase II study. *Blood*. 1998;92(6):1927-32.

Coiffier B, Lepage E, Briere J, Herbrecht R, Tilly H, Bouabdallah R, Morel P, Van Den Neste E, Salles G, Gaulard P, Reyes F, Lederlin P, Gisselbrecht C. CHOP chemotherapy plus rituximab compared with CHOP alone in elderly patients with diffuse large-B-cell lymphoma. *N Engl J Med*. 2002;346(4):235-42.

Coiffier B, Lepage E, Herbrecht R, et al. Mabthera (Rituximab) plus CHOP is superior to CHOP alone in elderly patients with diffuse large B-cell lymphoma (DLCL): Interim results of a randomized GELA trial (abstract). *Blood*. 2000;96:223A. Abstract 950.

Coiffier B, Thieblemont C, Van Den Neste E, Lepeu G, Plantier I, Castaigne S, Lefort S, Marit G, Macro M, Sebban C, Belhadj K, Bordessoule D, Fermé C, Tilly H. Long-term outcome of patients in the LNH-98.5 trial, the first randomized study comparing rituximab-CHOP to standard CHOP chemotherapy in DLBCL patients: a study by the Groupe d'Etudes des Lymphomes de l'Adulte. *Blood*. 2010;116(12):2040-45.

Cortelazzo S, Rambaldi A, Rossi A, Oldani E, Ghielmini M, Benedetti F, Tarella C, Zaglio F, Vitolo U, Di Nicola M, Pogliani E, Cavalli F, Gianni AM, Barbui T. Intensification of salvage treatment with high-dose sequential chemotherapy improves the outcome of patients with refractory or relapsed aggressive non-Hodgkin's lymphoma. *Br J Haematol*. 2001;114(2):333-41.

Cunningham D, Hawkes EA, Jack A, Qian W, Smith P, Mouncey P, Pocock C, Ardeshtna KM, Radford JA, McMillan A, Davies J, Turner D, Kruger A, Johnson P, Gambell J, Linch D. Rituximab plus cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, and prednisolone in patients with newly diagnosed diffuse large B-cell non-Hodgkin lymphoma: a phase 3 comparison of dose intensification with 14-day versus 21-day cycles. *Lancet*. 2013;381(9880):1817-26.

Davis RE, Brown KD, Siebenlist U, Staudt LM. Constitutive nuclear factor kappaB activity is required for survival of activated B cell-like diffuse large B cell lymphoma cells. *J Exp Med* 2001;194(12):1861-1874.

D'Amore F, Christensen BE, Brincker H, Pedersen NT, Thorling K, Hastrup J, Pedersen M, Jensen MK, Johansen P, Andersen E, et al. Clinico-pathological features and prognostic factors in extranodal non-Hodgkin's lymphomas. *Eur J Cancer*. 1991;27(10):1201-8.

De Jong D, Rosenwald A, Chhanabhai M, Gaulard P, Klapper W, Lee A, Sander B, Thorns C, Campo E, Molina T, Norton A, Hagenbeek A, Horning S, Lister A, Raemaekers J, Gascoyne RD, Salles G, Weller E; Lunenburg Lymphoma Biomarker Consortium. Immunohistochemical prognostic markers in diffuse large B-cell lymphoma: Validation of tissue microarray as a prerequisite for broad clinical applications – a study from the Lunenburg Lymphoma Biomarker Consortium. *J Clin Oncol*. 2007;25(7):805-812.

Delarue R, Tilly H, Mounier N, Petrella T, Salles G, Thieblemont C, Bologna S, Ghesquières H, Hacini M, Fruchart C, Ysebaert L, Fermé C, Casasnovas O, Van Hoof A, Thyss A, Delmer A, Fitoussi O, Molina TJ, Haioun C, Bosly A. Dose-dense rituximab-CHOP compared with standard rituximab-CHOP in elderly patients with diffuse large B-cell lymphoma (the LNH03-6B study): a randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2013;14(6):525-33.

Diário Oficial da União - JusBrasil. Torna pública a decisão de incorporar o PET/CT no estadiamento e avaliação da resposta ao tratamento do Linfoma de Hodgkin e Linfoma não Hodgkin no Sistema Único de Saúde – SUS. Diário Oficial da União – Portaria nº9 de 22 de abril de 2014; ISSN 1677-7042.

Dunleavy K, Pittaluga S, Czuczman MS, Dave SS, Wright G, Grant N, Shovlin M, Jaffe ES, Janik JE, Staudt LM, Wilson WH. Differential efficacy of bortezomib plus chemotherapy within molecular subtypes of diffuse large B-cell lymphoma. *Blood.* 2009;113(24):6069-6076.

El-Galaly TC, Mylan KJ, Bogsted M, Brown P, Rossing M, Gang AO, Haglund A, Arboe B, Clausen MR, Jensen P, Pedersen M, Bukh A, Jensen BA, Poulsen CB, d'Amore F, Hutchings M. Role of routine imaging in detecting recurrent lymphoma: A review of 258 patients with relapsed aggressive non-Hodgkin and Hodgkin lymphoma. *Am J Hematol.* 2014;89(6):575–580.

Elstrom R, Guan L, Baker G, Nakhoda K, Vergilio JA, Zhuang H, Pitsilos S, Bagg A, Downs L, Mehrotra A, Kim S, Alavi A, Schuster SJ. Utility of FDG-PET scanning in lymphoma by WHO classification. *Blood.* 2003;101(10):3875-76.

Engelhard M, Brittinger G, Huhn D, Gerhartz HH, Meusers P, Siegert W, Thiel E, Wilmanns W, Aydemir U, Bierwolf S, Griesser H, Tiemann M, Lennert K. Subclassification of diffuse large B-cell lymphomas according to the Kiel classification: distinction of centroblastic and immunoblastic lymphomas is a significant prognostic risk factor. *Blood*. 1997; 89(7):2291-2297.

Feio PSQ, Gomes CB, Nogueira AS, Almeida LY, Vassallo J, Soares FA, Almeida OP, León JE. Reactive tonsillar enlargement showing strong 18F-FDG uptake during the follow-up of follicular lymphoma. *Head Neck Pathol*. 2013;7(3):258-62.

Ferry JA. Extranodal lymphoma. *Arch Pathol Lab Med*. 2008; 132(4):565-78.

Feugier P, Van Hoof A, Sebban C, Solal-Celigny P, Bouabdallah R, Fermé C, Christian B, Lepage E, Tilly H, Morschhauser F, Gaulard P, Salles G, Bosly A, Gisselbrecht C, Reyes F, Coiffier B. Long term results of the R-CHOP study in the treatment of elderly patients with diffuse large B-cell lymphoma: a study by the Groupe d'Etude des Lymphomes de l'Adulte. *J Clin Oncol*. 2005; 23(18):4117-26.

Fisher RI, Gaynor ER, Dahlborg S, Oken MM, Grogan TM, Mize EM, Glick JH, Coltman CA Jr, Miller TP. Comparison of a standard regimen (CHOP) with three intensive chemotherapy regimens for advanced non-Hodgkin's lymphoma. *N Engl J Med*; 1993;328(14):1002-1006.

Fisher RI, Miller TP, O'Connor OA. Diffuse aggressive lymphoma. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*. 2004: 221-236.

Freeman C, Berg JW, Cutler SJ. Occurrence and prognosis of extranodal lymphomas. *Cancer*. 1972;29(1):253-60.

Gascoyne RD, Adomat SA, Krajewski S, Krajewska M, Horsman DE, Tolcher AW, O'Reilly SE, Hoskins P, Coldman AJ, Reed JC, Connors JM. Prognostic significance of bcl-2 protein expression and bcl-2 gene rearrangement in diffuse aggressive non-Hodgkin's lymphoma. *Blood*. 1997;90(1):244-51.

Gaudio F, Giordano A, Perrone T, Pastore D, Curci P, Delia M, Napoli A, de' Risi C, Spina A, Ricco R, Liso V, Specchia G. High Ki67 index and bulky disease remain significant adverse prognostic factors in patients with diffuse large B cell lymphoma before and after the introduction of rituximab. *Acta Haematol*. 2011;126(1):44-51.

Ghimire P, Wu GY, Zhu L. Primary gastrointestinal lymphoma. *World J Gastroenterol*. 2011;17(6):697-707.

Gisselbrecht C, Glass B, Mounier N, Singh Gill D, Linch DC, Trneny M, Bosly A, Ketterer N, Shpilberg O, Hagberg H, Ma D, Brière J, Moskowitz CH, Schmitz N. Salvage regimens with autologous transplantation for relapsed large B-cell lymphoma in the rituximab era. *J Clin Oncol*. 2010;28:4184-90.

Greb A, Bohlius J, Schiefer D, Schwarzer G, Schulz H, Engert A. High-dose chemotherapy with autologous stem cell transplantation in the first line treatment of aggressive non-Hodgkin lymphoma (NHL) in adults. *Cochrane Database Syst Rev*. 2008 Jan 23;(1):CD004024.

Green, TM, Young KH, Visco C, Xu-Monette ZY, Orazi A, Go RS, Nielsen O, Gadeberg OV, Mourits-Andersen T, Frederiksen M, Pedersen LM, Møller MB. Immunohistochemical double-hit score is a strong predictor of outcome in patients with diffuse large B-cell lymphoma treated with rituximab plus cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, and prednisone. *J Clin Oncol*. 2012;30(28):3460-3467.

Gu K, Weisenburger DD, K Fu, Chan WC, Greiner TC, Aoun P, Smith LM, Bast M, Liu Z, Bociek RG, Bierman PJ, Armitage JO, Vose JM. Cell of origin fails to predict survival in patients with diffuse large B-cell lymphoma treated with autologous hematopoietic stem cell transplantation. *Hematol Oncol*. 2012;30(3):143-149.

Gutiérrez-García G, Cardesa-Salzmänn T, Climent F, González-Barca E, Mercadal S, Mate JL, Sancho JM, Arenillas L, Serrano S, Escoda L, Martínez S, Valera A, Martínez A, Jares P, Pinyol M, García-Herrera A, Martínez-Trillos A, Giné E, Villamor N, Campo E, Colomo L, López-Guillermo A; Grup per l'Estudi dels Limfomes de Catalunya i Balears (GELCAB). Gene-expression profiling and not immunophenotypic algorithms predicts prognosis in patients with diffuse large B-cell lymphoma treated with immunochemotherapy. *Blood*. 2011;117(18):4836-4843.

Haïoun C, Itti E, Rahmouni A, Brice P, Rain JD, Belhadj K, Gaulard P, Garderet L, Lepage E, Reyes F, Meignan M. [18F]fluoro-2-deoxy-D-glucose positron emission tomography (FDG-PET) in aggressive lymphoma: an early prognostic tool for predicting patient outcome. *Blood*. 2005;106(4):1376-1381.

Han HS, Escalón MP, Hsiao B, Serafini A, Lossos IS. High incidence of false-positive PET scans in patients with aggressive non-Hodgkin's lymphoma treated with rituximab-containing regimens. *Ann Oncol*. 2009;20(2):309-18.

Hans CP, Weisenburger DD, Greiner TC, Gascoyne RD, Delabie J, Ott G, Müller-Hermelink HK, Campo E, Braziel RM, Jaffe ES, Pan Z, Farinha P, Smith LM, Falini B, Banham AH, Rosenwald A, Staudt LM, Connors JM, Armitage JO, Chan WC. Confirmation of the molecular classification of diffuse large B-cell-lymphoma by immunohistochemistry using a tissue microarray. *Blood*. 2004;103(1):275-282.

Harris NL, Jaffe ES, Stein H, Banks PM, Chan JK, Cleary ML, Delsol G, De Wolf-Peeters C, Falini B, Gatter KC, et al. A revised European-American classification of lymphoid neoplasms: a proposal from the International Lymphoma Study Group. *Blood*. 1994;84(5):1361-1392.

Hoffbrand AV, Pettit JE. *Hematologia Clínica Ilustrada*. Manual e Atlas Colorido. Barueri: Editora Manole; 1991.

Horning SJ, Weller E, Kim K, Earle JD, O'Connell MJ, Habermann TM, Glick JH. Chemotherapy with or without radiotherapy in limited-stage diffuse aggressive non-Hodgkin's lymphoma: Eastern Cooperative Oncology Group study 1484. *J Clin Oncol*. 2004;22:3032-8.

Huang JZ, Sanger WG, Greiner TC, Staudt LM, Weisenburger DD, Pickering DL, Lynch JC, Armitage JO, Warnke RA, Alizadeh AA, Lossos IS, Levy R, Chan WC. The t(14;18) defines a unique subset of diffuse large B-cell lymphoma with a germinal center B-cell gene expression profile. *Blood*. 2002;99(7):2285-90.

Hummel M, Bentink S, Berger H, Klapper W, Wessendorf S, Barth TF, Bernd HW, Cogliatti SB, Dierlamm J, Feller AC, Hansmann ML, Haralambieva E, Harder L, Hasenclever D, Kühn M, Lenze D, Lichter P, Martin-Subero JL, Möller P, Müller-Hermelink HK, Ott G, Parwaresch RM, Pott C, Rosenwald A, Rosolowski M, Schwaenen C, Stürzenhofecker B, Szczepanowski M, Trautmann H, Wacker HH, Spang R, Loeffler M, Trümper L, Stein H, Siebert R; Molecular Mechanisms in Malignant Lymphomas Network Project of the Deutsche Krebshilfe. A biologic definition of Burkitt's lymphoma from transcriptional and genomic profiling. *N Engl J Med*. 2006;354(23):2419-2430.

Hwang HS, Park CS, Yoon DH, Suh C, Huh J. High concordance of gene expression profiling-correlated immunohistochemistry algorithms in diffuse large B-cell lymphoma, not otherwise specified. *Am J Surg Pathol*. 2014;38(8):1046-57.

Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística. Disponível em: <http://www.ibge.gov.br/home/estatistica/populacao/trabalhoerendimento/pnad98/saude/analise.shtm>. Acesso em 21 de dezembro de 2014.

Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva. Coordenação de Prevenção e Vigilância. Estimativa 2014: Incidência de Câncer no Brasil / Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva, Coordenação de Prevenção e Vigilância. Rio de Janeiro: Inca; 2014.

Isasi CR, Lu P, Blaufox MD. A metaanalysis of 18F-2-Deoxy-2-Fluoro-D-glucose positron emission tomography in the staging and restaging of patients with lymphoma. *Cancer*. 2005;104:1066-74.

Jaffe ES, Harris NL, Stein H, et al. *Pathology and genetics of tumours of haematopoietic and lymphoid tissues*. Lyon, France: IARC Press; 2001.

Jerusalem G, Beguin Y, Fassotte MF, Najjar F, Paulus P, Rigo P, Fillet G. Persistent tumor 18F-FDG uptake after a few cycles of polychemotherapy is predictive of treatment failure in non-Hodgkin's lymphoma. *Haematologica* 2000; 85(6):613-618.

Jerusalem G, Beguin Y, Fassotte MF, Najjar F, Paulus P, Rigo P, Fillet G. Whole-body positron emission tomography using 18F-fluorodeoxyglucose for posttreatment evaluation in Hodgkin's disease and non-Hodgkin's lymphoma has higher diagnostic and prognostic value than classical computed tomography scan imaging calcification in lymphoma occurring before therapy: CT features and clinical correlation. *Blood*. 1999; 94(2):429-433.

Jerusalem G, Hustinx R, Beguin Y, et al. Evaluation of therapy for lymphoma. *Semin Nucl Med.* 2005;35(3):186-96.

Joshi P, Lele V, Mahajan P. Lymphadenopathy resulting from acute toxoplasmosis mimicking relapse of non-Hodgkin's lymphoma on fluorodeoxyglucose positron emission tomography/computed tomography. *J Cancer Res Ther.* 2012;8(1):126-8.

Johnson NA, Slack GW, Savage KJ, Connors JM, Ben-Neriah S, Rogic S, Scott DW, Tan KL, Steidl C, Sehn LH, Chan WC, Iqbal J, Meyer PN, Lenz G, Wright G, Rimsza LM, Valentino C, Brunhoeber P, Grogan TM, Brazier RM, Cook JR, Tubbs RR, Weisenburger DD, Campo E, Rosenwald A, Ott G, Delabie J, Holcroft C, Jaffe ES, Staudt LM, Gascoyne RD. Concurrent expression of MYC and BCL2 in diffuse large B-cell lymphoma treated with rituximab plus cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, and prednisone. *J Clin Oncol.* 2012;30(28):3452-3459.

JusBrasil. Torna pública a decisão de incorporar o PET/CT no estadiamento e avaliação da resposta ao tratamento do Linfoma de Hodgkin e Linfoma não Hodgkin no Sistema Único de Saúde – SUS. Diário Oficial da União – Portaria nº9 de 22 de Abril de 2014; ISSN 1677-7042

Juweid ME, Wiseman GA, Vose JM, Ritchie JM, Menda Y, Wooldridge JE, Mottaghy FM, Rohren EM, Blumstein NM, Stolpen A, Link BK, Reske SN, Graham MM, Cheson BD. Response assessment of aggressive non-Hodgkin's lymphoma by integrated International Workshop Criteria and fluorine-18-fluorodeoxyglucose positron emission tomography. *J Clin Oncol.* 2005;23(21):4652-61.

Kazama T, Faria SC, Varavithya V, Phongkitkarun S, Ito H, Macapinlac HA. FDG PET in the evaluation of treatment for lymphoma: clinical usefulness and pitfalls. *Radiographics.* 2005;25(1):191-207.

Kasamon YL, Wahl RL. FDG PET and risk-adapted therapy in Hodgkin's and non-Hodgkin's lymphoma. *Curr Opin Oncol*. 2008;20(2):206-219.

Khan AB, Barrington SF, Mikhaeel NG, Hunt AA, Cameron L, Morris T, Carr R. PET-CT staging of DLBCL accurately identifies and provides new insight into the clinical significance of bone marrow involvement. *Blood*. 2013;122(1):61-67.

Knowles DM. Etiology and pathogenesis of AIDS-related non-Hodgkin's lymphoma. *Hematol Oncol Clin North Am*. 2003;17(3):785-820.

Kostakoglu L, Leonard JP, Kuji I, Coleman M, Vallabhajosula S, Goldsmith SJ. Comparison of fluorine-18fluorodeoxyglucose positron emission tomography and Ga-67 scintigraphy in evaluation of lymphoma. *Cancer*. 2002; 94(4):879-88.

Kreel L. The EMI whole body scanner in the demonstration of lymph node enlargement. *Clin Radiol*. 1976;27(4):421-9.

Krol ADG, Cessie S, Snijder S, Kluin-Nelemans JC, Kluin PM, Noordijk EM. Primary extranodal non-Hodgkin's lymphoma (NHL): the impact of alternative definitions tested in the Comprehensive Cancer Centre West population-based NHL registry. *Ann Oncol*. 2003;14(1):131-139.

Kwee TC, Kwee RM, Nievelstein RA. Imaging in staging of malignant lymphoma: A systematic review. *Blood*. 2008;111(2):504-16.

Lam LT, Wright G, Davis RE, Lenz G, Farinha P, Dang L, Chan JW, Rosenwald A, Gascoyne RD, Staudt LM. Cooperative signaling through the signal transducer and activator of transcription 3 and nuclear factor-kappa B pathways in subtypes of diffuse large B-cell lymphoma. *Blood*. 2008;111(7):3701-13.

Lavelly WC, Delbeke D, Greer JP, Morgan DS, Byrne DW, Price RR, Hallahan DE. FDG PET in the follow up management of patients with newly diagnosed Hodgkin and non-Hodgkin lymphoma after first-line chemotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2003;57(2):307-15.

Lennert K, Mohri N, Stein H, et al. The histopathology of malignant lymphoma. *Br J Haematol*. 1975;31(suppl):193-203.

Lenz G Davis RE, Ngo VN, Lam L, George TC, Wright GW, Dave SS, Zhao H, Xu W, Rosenwald A, Ott G, Muller-Hermelink HK, Gascoyne RD, Connors JM, Rimsza LM, Campo E, Jaffe ES, Delabie J, Smeland EB, Fisher RI, Chan WC, Staudt LM. Oncogenic CARD11 mutations in human diffuse large B cell lymphoma. *Science*. 2008a;319(5870):1676-1679.

Lenz G, Wright G, Dave SS, Xiao W, Powell J, Zhao H, Xu W, Tan B, Goldschmidt N, Iqbal J, Vose J, Bast M, Fu K, Weisenburger DD, Greiner TC, Armitage JO, Kyle A, May L, Gascoyne RD, Connors JM, Troen G, Holte H, Kvaloy S, Dierickx D, Verhoef G, Delabie J, Smeland EB, Jares P, Martinez A, Lopez-Guillermo A, Montserrat E, Campo E, Braziel RM, Miller TP, Rimsza LM, Cook JR, Pohlman B, Sweetenham J, Tubbs RR, Fisher RI, Hartmann E, Rosenwald A, Ott G, Muller-Hermelink HK, Wrench D, Lister TA, Jaffe ES, Wilson WH, Chan WC, Staudt LM; Lymphoma/Leukemia Molecular Profiling Project. Stromal gene signatures in large-B-cell lymphomas. *N Engl J Med*. 2008b;359(22):2313-2323.

Li D, Xie P, Mi C, Mi C. Primary testicular diffuse large B-cell lymphoma shows an activated B-cell-like phenotype. *Pathol Res Pract*. 2010;206(9):611-5.

Lister TA, Crowther D, Sutcliffe SB, Glatstein E, Canellos GP, Young RC, Rosenberg SA, Coltman CA, Tubiana M. Report of a committee convened to discuss the evaluation and staging of patients with Hodgkin's disease: Cotswolds meeting. *J Clin Oncol*. 1989;7(11):1630-1636.

Lukes R, Collins R. Immunologic characterization of human malignant lymphomas. *Cancer*. 1974;34(4 Suppl):1488-1503.

Martin A, Conde E, Arnan M, Canales MA, Deben G, Sancho JM, Andreu R, Salar A, García-Sánchez P, Vázquez L, Nistal S, Requena MJ, Donato EM, González JA, León A, Ruiz C, Grande C, González-Barca E, Caballero MD; Grupo Español de Linfomas/Trasplante Autólogo de Médula Osea (GEL/TAMO Cooperative Group). R-ESHAP as salvage therapy for patients with relapsed or refractory diffuse large B-cell lymphoma: the influence of prior exposure to rituximab on outcome. A GEL/TAMO study. *Hematologica*. 2008;93:1829-1836.

Matolcsy A. High-grade transformation of low-grade non-Hodgkin's lymphomas: mechanisms of tumor progression. *Leuk Lymphoma*. 1999; 34(3-4):251-9.

Meyer PN, Fu K, Greiner TC, Smith LM, Delabie J, Gascoyne RD, Ott G, Rosenwald A, Braziel RM, Campo E, Vose JM, Lenz G, Staudt LM, Chan WC, Weisenburger DD. Immunohistochemical methods for predicting cell of origin and survival in patients with diffuse large B-cell lymphoma treated with rituximab. *J Clin Oncol*. 2011;29(2):200-207.

Mikhaeel NG, Hutchings M, Fields PA, O'Doherty MJ, Timothy AR. FDG-PET after two to three cycles of chemotherapy predicts progression-free and overall survival in high grade non-Hodgkin lymphoma. *Ann Oncol* 2005; 16(9):1514-23.

Miller TP, Dahlberg S, Cassady JR, Adelstein DJ, Spier CM, Grogan TM, LeBlanc M, Carlin S, Chase E, Fisher RI. Chemotherapy alone compared with chemotherapy plus radiotherapy for localized intermediate- and high-grade non-Hodgkin's lymphoma. *N Engl J Med*. 1998;339(1):21-26.

Miller TP, Leblanc M, Spier CM, et al. CHOP alone compared to CHOP plus radiotherapy for early stage aggressive non-Hodgkin Lymphomas: update of the Southwest Oncology Group (SWOG) Randomized Trial [abstract]. *Blood*. 2001;98:724a. Abstract 3024.

Moog F, Bangerter M, Diederichs CG, Guhlmann A, Merkle E, Frickhofen N, Reske SN. Extranodal malignant lymphoma: detection with FDG PET versus CT. *Radiology*. 1998a; 206(2):475-81.

Moog F, Bangerter M, Kotzerke J, Guhlmann A, Frickhofen N, Reske SN. 18-F-fluorodeoxyglucose-positron emission tomography as a new approach to detect lymphomatous bone marrow. *J Clin Oncol*. 1998b;16(2):603-9.

Moog F, Bangerter M, Diederichs CG, Guhlmann A, Kotzerke J, Merkle E, Kolokythas O, Herrmann F, Reske SN. Lymphoma: role of whole-body 2-deoxy-2-(F-18)fluoro-D-glucose (FDG) PET in nodal staging. *Radiology*. 1997; 203(3):795-800.

Moskowitz CH, Schöder H, Feldstein-Teruya J, Sima C, Iasonos A, Portlock CS, Straus D, Noy A, Palomba ML, O'Connor OA, Horwitz S, Weaver SA, Meikle JL, Filippa DA, Caravelli JF, Hamlin PA, Zelenetz AD. Risk-adapted dose-dense immunotherapy determined by interim FDG-PET in advanced-stage diffuse large B-cell lymphoma. *J Clin Oncol*. 2010;28(11):1896-1903.

Müller C, Murawski N, Wiesen MHJ, Held G, Poeschel V, Zeynalova S, Wenger M, Nickenig C, Peter N, Lengfelder E, Metzner B, Rixecker T, Zwick C, Pfreundschuh M, Reiser M. The role of sex and weight on rituximab clearance and serum elimination half-life in elderly patients with DLBCL. *Blood*. 2012;119(14):3276-3284.

North LB, Wallace S, Lindell MM Jr, Jing BS, Fuller LM, Allen PK. Lymphography for staging lymphomas: is it still a useful procedure? *Am J Roentgenol*. 1993;161(4):867-9.

Nyman H, Adde M, Karjalainen-Lindsberg ML, Taskinen M, Berglund M, Amini RM, Blomqvist C, Enblad G, Leppä S. Prognostic impact of immunohistochemically defined germinal center phenotype in diffuse large B-cell lymphoma patients treated with immunochemotherapy. *Blood*. 2007; 109(11):4930-4935.

Ohmachi K, Tobinai K, Kobayashi Y, Itoh K, Nakata M, Shibata T, Morishima Y, Ogura M, Suzuki T, Ueda R, Aikawa K, Nakamura S, Fukuda H, Shimoyama M, Hotta T; Lymphoma Study Group of the Japan Clinical Oncology Group. Phase III trial of CHOP-21 versus CHOP-14 for aggressive non-Hodgkin's lymphoma: final results of the Japan Clinical Oncology Group Study, JCOG 9809. Lymphoma Study Group of the Japan Clinical Oncology Group. *Ann Oncol*. 2011;22(6):1382-1391.

Oken MM, Creech RH, Tormey DC, Horton J, Davis TE, McFadden ET, Carbone PP. Toxicity and response criteria of the Eastern Cooperative Oncology Group. *Am J Clin Oncol*. 1982;5(6):649-55.

Oliansky DM, Czuczman F, Fisher RI, Irwin FD, Lazarus HM, Omel J, Vose J, Wolff SN, Jones RB, McCarthy PL Jr, Hahn T. The role of cytotoxic therapy with hematopoietic stem cell transplantation in the treatment of diffuse large B-cell lymphoma: update of the 2001 evidence-based review. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2011;17(1):20-47.

Ott G, Zipert M, Klapper W, Horn H, Szczepanowski M, Bernd HW, Thorns C, Feller AC, Lenze D, Hummel M, Stein H, Müller-Hermelink HK, Frank M, Hansmann ML, Barth TF, Möller P, Cogliatti S, Pfreundschuh M, Schmitz N, Trümper L, Loeffler M, Rosenwald A. Immunoblastic morphology but not the immunohistochemical GCB/nonGCB classifier predicts outcome in diffuse large B-cell lymphoma in the RICOVER-60 trial of the DSHNHL. *Blood*. 2010;116(23):4916-4925.

Pakos EE, Fotopoulos AD, Ioannidis JP. 18F-FDG PET for evaluation of bone marrow infiltration in staging of lymphoma: a meta-analysis. *J Nucl Med*. 2005; 46(6):958-63.

Persky DO, Unger JM, Spier CM, Stea B, LeBlanc M, McCarty MJ, Rimsza LM, Fisher RI, Miller TP; Southwest Oncology Group. Phase II Study of Rituximab Plus Three Cycles of CHOP and Involved-Field Radiotherapy for Patients With Limited-Stage Aggressive B-Cell Lymphoma: Southwest Oncology Group Study 0014. *J Clin Oncol*. 2008;26(14):2258-2263.

Pfreundschuh M, Kuhnt E, Trümper L, Osterborg A, Trneny M, Shepherd L, Gill DS, Walewski J, Pettengell R, Jaeger U, Zinzani PL, Shpilberg O, Kvaloy S, de Nully Brown P, Stahel R, Milpied N, López-Guillermo A, Poeschel V, Grass S, Loeffler M, Murawski N; MabThera International Trial (MInT) Group. CHOP-like chemotherapy with or without rituximab in young patients with good-prognosis diffuse large-B-cell lymphoma: 6-year results of an open-label randomised study of the MabThera International Trial (MInT) Group. *Lancet Oncol*. 2011;12(11):1013-1022.

Pfreundschuh M, Trümper L, Kloess M, Schmits R, Feller AC, Rudolph C, Reiser M, Hossfeld DK, Metzner B, Hasenclever D, Schmitz N, Glass B, Rube C, Loeffler M; German High-Grade Non-Hodgkin's Lymphoma Study Group. Two-weekly or 3-weekly CHOP chemotherapy with or without etoposide for the treatment of elderly patients with aggressive lymphomas: results of the NHL-B2 trial of the DSHNHL. *Blood*. 2004;104(3):626-633.

Pfreundschuh M, Trumper L, Osterborg A, Pettengell R, Trneny M, Imrie K, Ma D, Gill D, Walewski J, Zinzani PL, Stahel R, Kvaloy S, Shpilberg O, Jaeger U, Hansen M, Lehtinen T, López-Guillermo A, Corrado C, Scheliga A, Milpied N, Mendila M, Rashford M, Kuhnt E, Loeffler M; MabThera International Trial Group. CHOP-like chemotherapy plus rituximab versus CHOP-like chemotherapy alone in young patients with good-prognosis diffuse large-B-cell lymphoma: A randomised controlled trial by the MabThera International Trial (MInT) Group. *Lancet Oncol*. 2006;7(5):379-391.

Philip T, Guglielmi C, Hagenbeek A, Somers R, Van der Lelie H, Bron D, Sonneveld P, Gisselbrecht C, Cahn JY, Harousseau JL, et al. Autologous bone marrow transplantation as compared with salvage chemotherapy in relapses of chemotherapy-sensitive non-Hodgkin lymphoma. *N Engl J Med*. 1995;333(23):1540-1545.

Pombo F, Rodriguez E, Caruncho MV, Villalva C, Crespo C. CT attenuation values and enhancing characteristics of thoracoabdominal lymphomatous adenopathies. *J Comput Assist Tomogr*. 1994;18(1):59-62.

Rappaport H, Winter W, Hicks E. Follicular lymphoma. A re-evaluation of its position in the scheme of malignant lymphoma, based on a survey of 253 cases. *Cancer*. 1956;9(4):792-821.

Redman HC; Glatstein E; Castellino RA; Federal WA. Computed tomography as an adjunct in the staging of Hodgkin's disease and non-Hodgkin's lymphomas. *Radiology*. 1977;124(2):381-5.

Rohatiner A, d'Amore F, Coiffier B, Crowther D, Gospodarowicz M, Isaacson P, Lister TA, Norton A, Salem P, Shipp M, et al. Report on a workshop convened to discuss the pathological and staging classifications of gastrointestinal tract lymphoma. *Ann Oncol*. 1994; 5(5):397-400.

Römer W, Hahauske A-R, Zieger S, Thödtmann R, Weber W, Fuchs C, Enne W, Herz M, Nerl C, Garbrecht M, Schwaiger M. Positron-emission tomography in non-Hodgkin's lymphoma: assessment of chemotherapy with fluorodeoxyglucose. *Blood*. 1998;91(12):4464-4471.

Rosenwald A, Wright G, Chan WC, Connors JM, Campo E, Fisher RI, Gascoyne RD, Muller-Hermelink HK, Smeland EB, Giltane JM, Hurt EM, Zhao H, Averett L, Yang L, Wilson WH, Jaffe ES, Simon R, Klausner RD, Powell J, Duffey PL, Longo DL, Greiner TC, Weisenburger DD, Sanger WG, Dave BJ, Lynch JC, Vose J, Armitage JO, Montserrat E, López-Guillermo A,

Grogan TM, Miller TP, LeBlanc M, Ott G, Kvaloy S, Delabie J, Holte H, Krajci P, Stokke T, Staudt LM; Lymphoma/Leukemia Molecular Profiling Project. The use of molecular profiling to predict survival after chemotherapy for diffuse large B-cell lymphoma. *N Engl J Med*. 2002;346(25):1937-47.

Ruan J, Martin P, Furman RR, Lee SM, Cheung K, Vose JM, Lacasce A, Morrison J, Elstrom R, Ely S, Chadburn A, Cesarman E, Coleman M, Leonard JP. Bortezomib plus CHOP-rituximab for previously untreated diffuse large B-cell lymphoma and mantle cell lymphoma. *J Clin Oncol*. 2011;29(6):690-7.

Savage KJ, Monti S, Kutok JL, Cattoretti G, Neuberg D, De Leval L, Kurtin P, Dal Cin P, Ladd C, Feuerhake F, Aguiar RC, Li S, Salles G, Berger F, Jing W, Pinkus GS, Habermann T, Dalla-Favera R, Harris NL, Aster JC, Golub TR, Shipp MA. The molecular signature of mediastinal large B-cell lymphoma differs from that of other diffuse large B-cell lymphomas and shares features with classical Hodgkin lymphoma. *Blood*. 2003;102(12):3871-9.

Seam P, Juweid ME, Cheson BD. The role of FDG-PET scans in patients with lymphoma. *Blood*. 2007;110(10):3507-16.

Sehn LH, Berry B, Chhanabhai M, Fitzgerald C, Gill K, Hoskins P, Klasa R, Savage KJ, Shenkier T, Sutherland J, Gascoyne RD, Connors JM. The revised International Prognostic Index (R-IPI) is a better predictor of outcome than the standard IPI for patients with diffuse large B-cell lymphoma treated with R-CHOP. *Blood*. 2007;109(5):1857-1861.

Sehn LH, Donaldson J, Chhanabhai M, Fitzgerald C, Gill K, Klasa R, MacPherson N, O'Reilly S, Spinelli JJ, Sutherland J, Wilson KS, Gascoyne RD, Connors JM. Introduction of combined CHOP plus rituximab therapy dramatically improved outcome of diffuse large B-cell lymphoma in British Columbia. *J Clin Oncol*. 2005;23(22):5027-5033.

Sehn LH, Scott DW, Chhanabbai M, Berry B, Ruskova A, Berkahn L, Connors JM, Gascoyne RD. Impact of concordant and discordant bone marrow involvement on outcome in diffuse large B-cell lymphoma treated with R-CHOP. *J Clin Oncol*. 2011;29(11):1452-1457.

Shaffer AL, Lin KI, Kuo TC, Yu X, Hurt EM, Rosenwald A, Giltane JM, Yang L, Zhao H, Calame K, Staudt LM. Blimp-1 orchestrates plasma cell differentiation by extinguishing the mature B cell gene expression program. *Immunity*. 2002;17(1):51-62.

Shipp M, Harrington D, Chairpersons, et al. A predictive model for aggressive non-Hodgkin's lymphoma: The International NHL Prognostic Factors Project. *N Eng J Med*. 1993; 329(14):987-994.

Soares Jr J, Fonseca RP, Cerci JJ, Buchpiguel CA, Cunha ML, Mamed M, Almeida SA. Lista de recomendações do exame PET/CT com 18F-FDG em oncologia. Consenso entre a Sociedade Brasileira de Cancerologia e a Sociedade Brasileira de Biologia, Medicina Nuclear e Imagem Molecular. *Radiol Bras*. 2010;43(4):255-259.

Soussain C, Patte C, Ostronoff M, Delmer A, Rigal-Huguet F, Cambier N, Leprisé PY, François S, Cony-Makhoul P, Harousseau JL, et al. Small noncleaved cell lymphoma and leukemia in adults. A retrospective study of 65 adults treated with the LMB pediatric protocols. *Blood*. 1995;85(3):664-74.

Spaepen K, Stroobants S, Dupont P, Van Steenweghen S, Thomas J, Vandenberghe P, Vanuytsel L, Bormans G, Balzarini J, De Wolf-Peeters C, Mortelmans L, Verhoef G. Prognostic value of positron emission tomography (PET) with fluorine-18 fluorodeoxyglucose (^{18}F FDG) after first-line chemotherapy in non-Hodgkin's lymphoma: Is ^{18}F FDG-PET a valid alternative to conventional diagnostic methods? *J Clin Oncol*. 2001;19(2):414-419.

Stansfeld AG, Diebold J, Noel H, Kapanci Y, Rilke F, Kelenyi G, Sundstrom C, Lennert K, van Unnik JA, Mioduszevska O, et al. Updated Kiel classification for lymphomas. *Lancet*. 1988;1(8580):292-293.

Stewart FM, Williamson BR, Innes DJ, Hess CE. Residual tumor masses following treatment for advanced histiocytic lymphoma. Diagnostic and therapeutic implications. *Cancer*. 1985;55(3): 620-23.

Stiff PJ, Unger JM, Cook J, Constine S, Couban S, Shea TC, Winter JN, Miller TP, Tubbs RR, Marcellus DC, Friedberg JW, Barton K, Mills GM, LeBlanc ML, Rimsa L, Forman SJ, Fisher RI; Loyola University Medical Center, Maywood, IL; SWOG Statistical Center, Seattle, WA; Cleveland Clinic Foundation, Cleveland, OH; University of Rochester, Rochester, NY; Queen Elizabeth II Health Sciences Centre, Halifax, NS, Canada; University of North Carolina at Chapel Hill, Chapel Hill, NC; Northwestern University, Chicago, IL; University of Arizona, Tuscon, AZ; Margaret and Charles Juravinski Cancer Centre, Hamilton, ON, Canada; Louisiana State University, Shreveport, LA; City of Hope, Duarte, CA. Randomized phase III U.S./Canadian intergroup trial (SWOG S9704) comparing CHOP±R for eight cycles to CHOP±R for six cycles followed by autotransplant for patients with high-intermediate (H-Int) or high IPI grade diffuse aggressive non-Hodgkin lymphoma (NHL). *J Clin Oncol*. 2011;29 (suppl., abstract 8001).

Surveillance, Epidemiology, and End Results Cancer, 2014. Disponível em: <http://seer.cancer.gov/statfacts/html/nhl.html>. Acesso em 17 de dezembro de 2014.

Swerdlow SH, Campo E, Harris NL, et al. *World Health Organization Classification of tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues*. Lyon, France: IARC Press; 2008.

Thieblemont C, Berger F, Dumontet C, Moullet I, Bouafia F, Felman P, Salles G, Coiffier B. Mucosa-associated lymphoid tissue lymphoma is a disseminated disease in one third of 158 patients analyzed. *Blood*. 2000;95(3):802-806.

Thieblemont C, Briere J, Mounier N, Voelker HU, Cuccuini W, Hirchaud E, Rosenwald A, Jack A, Sundstrom C, Cogliatti S, Trougouboff P, Boudova L, Ysebaert L, Soulier J, Chevalier C, Bron D, Schmitz N, Gaulard P, Houlgatte R, Gisselbrecht C. The germinal center/activated B-cell subclassification has a prognostic impact for response to salvage therapy in relapsed/refractory diffuse large B-cell lymphoma: a bio-CORAL study. *J Clin Oncol*. 2011;29(31):4079-4087.

Thunberg U, Enblad G, Berglund M. Classification of diffuse large B-cell lymphoma by immunohistochemistry demonstrates that elderly patients are more common in the non-GC subgroup and younger patients in the GC subgroup. *Haematologica*. 2012;97(2):e3.

Tomita N, Tokunaka M, Nakamura N, Takeuchi K, Koike J, Motomura S, Miyamoto K, Kikuchi A, Hyo R, Yakushijin Y, Masaki Y, Fujii S, Hayashi T, Ishigatsubo Y, Miura I. Clinicopathological features of lymphoma/leukemia patients carrying both *BCL2* and *MYC* translocations. *Haematologica*. 2009;94(7):935-943.

Vinnicombe SJ, Reznick RH. Computerised tomography in the staging of Hodgkin's disease and non-Hodgkin's lymphoma. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2003;30(Suppl 1):S42-55.

Visco C, Li Y, Xu-Monette ZY, Miranda RN, Green TM, Li Y, Tzankov A, Wen W, Liu WM, Kahl BS, d'Amore ES, Montes-Moreno S, Dybkær K, Chiu A, Tam W, Orazi A, Zu Y, Bhagat G, Winter JN, Wang HY, O'Neill S, Dunphy CH, Hsi ED, Zhao XF, Go RS, Choi WW, Zhou F, Czader M, Tong J, Zhao X, van Krieken JH, Huang Q, Ai W, Etzell J, Ponzoni M, Ferreri AJ, Piris MA, Møller MB, Bueso-Ramos CE, Medeiros LJ, Wu L, Young KH. Comprehensive gene expression profiling and immunohistochemical studies support application of immunophenotypic algorithm for molecular subtype classification in diffuse large B-cell lymphoma: a report from the International DLBCL Rituximab-CHOP Consortium Program Study. *Leukemia*. 2012; 26(9):2103-2113.

Vose J, Sneller V. Outpatient regimen rituximab plus ifosfamide, carboplatin and etoposide (R-ICE) for relapsed non-Hodgkin's lymphoma. *Ann Oncol*. 2003;14(Supl. 1):i17-20.

Webb MS, Saltman DL, Connors JM, Goldie JH. A literature review of single agent treatment of multiply relapsed aggressive non-Hodgkin's lymphoma. *Leuk Lymphoma*. 2002;43(5):975-82.

Weiler-Sagie M, Busheley O, Epelbaum R, Dann EJ, Haim N, Avivi I, Ben-Barak A, Ben-Arie Y, Bar-Shalom R, Israel O. (18)F-FDG avidity in lymphoma readdressed: a study of 766 patients. *J Nucl Med*. 2010; 51(1):25-30.

Wilder RB, Rodriguez MA, Ha CS, Pro B, Hess MA, Cabanillas F, Cox JD. Bulky disease is an adverse prognostic factor in patients treated with chemotherapy comprised of cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, and prednisone with or without radiotherapy for aggressive lymphoma. *Cancer*. 2001; 91(12):2440-6.

Wirth A, Seymour JF, Hicks RJ, Ware R, Fisher R, Prince M, MacManus MP, Ryan G, Januszewicz H, Wolf M. Fluorine-18 fluorodeoxyglucose positron emission tomography, gallium-67 scintigraphy, and conventional staging for Hodgkin's disease and non-Hodgkin's lymphoma. *Am J Med.* 2002; 112(4): 262-8.

Wright G, Tan B, Rosenwald A, Hurt EH, Wiestner A, Staudt LM. A gene expression-based method to diagnose clinically distinct subgroups of diffuse large B cell lymphoma. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2003;100(17):9991-6.

Xavier FD, Levy D, Pereira J. Time-to-treatment of diffuse large B-cell lymphoma in São Paulo. *Clinics.* 2014;69(5):367-371.

Zerbini MCN, Soares FA, Morais JC, Vassallo J, Velloso EDRP; Chauffaille MLLF, Chiattonne CS, Aldred VL, Siqueira SAC, Alves AC, Castelli JB, Oliveira CRGMC, Menezes Y, Paes RP. Classificação dos tumores hematopoéticos e linfoides de acordo com a OMS: padronização da nomenclatura em língua portuguesa, 4ª edição. *J Bras Patol Med Lab.* 2011;47(6):643-48.

Zhou Z, Rademaker AW, Gordon LI, LaCasce AS, Vanderplas A, Crosby-Thompson A, Zelenetz AD, Abel GA, Rodriguez MA, Nademanee A, Kaminski MS, Czuzcman MS, Millenson M, Niland J, Friedberg JW, Winter JN. An Enhanced International Prognostic Index (IPI) for patients with diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL) in the rituximab era using the National Comprehensive Cancer Network (NCCN) Database. 54th ASH Annual Meeting and Exposition. Abstract #2656. *Blood*, 2012;120:2656.

Zhou Z, Sehn LH, Rademaker AW, Gordon LI, Lacasce AS, Crosby-Thompson A, Vanderplas A, Zelenetz AD, Abel GA, Rodriguez MA, Nademanee A, Kaminski MS, Czuczman MS, Millenson M, Niland J, Gascoyne RD, Connors JM, Friedberg JW, Winter JN. An Enhanced International Prognostic Index (NCCN-IPI) for patients with diffuse large B-cell lymphoma in the rituximab era. *Blood*. 2014;123(6):837-842.

Ziepert M, Hasenclever D, Kuhnt E, Glass B, Schmitz N, Pfreundschuh M, Loeffler M. Standard International Prognostic Index remains a valid predictor of outcome for patients with aggressive CD20+ B-cell lymphoma in the rituximab era. *J Clin Oncol*. 2010;28(14):2373-2380.

Zijlstra JM, Lindauer-van der Werf G, Hoekstra OS, Hooft L, Riphagen II, Huijgens PC. 18F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography for posttreatment evaluation of malignant lymphoma: a systematic review. *Haematologica*. 2006;91(4):522-9.

Zinzani PL, Magagnoli M, Chierichetti F, Zompatori M, Garraffa G, Bendandi M, Gherlinzoni F, Cellini C, Stefoni V, Ferlin G, Tura S. The role of positron emission tomography (PET) in the management of lymphoma patients. *Ann Oncol*. 1999;10(10):1181-4.

9 Apêndices

9 APÊNDICES – PUBLICAÇÕES BASEADAS NO PRESENTE TRABALHO

9.1 An enhanced International Prognostic Index (NCCN-IPI) for patients with diffuse large B-cell lymphoma treated in the rituximab era

10/02/2015

Blood Journal | Create HighWire: Comment

Advertisement

ASH Home Blood App My Folders Alerts RSS Sign In

Leading the way in experimental and clinical research in hematology

Advanced Search

[Home](#) | [About Blood](#) | [Authors](#) | [Submit to Blood](#) | [Subscriptions](#) | [Classifieds](#)

[f](#) [t](#) [in](#)

[Current Issue](#) | [First Edition](#) | [Topics](#) | [Collections](#) | [All Issues](#) | [Abstracts](#)

Home / February 6, 2014; Blood: 123 (6)

An enhanced International Prognostic Index (NCCN-IPI) for patients with diffuse large B-cell lymphoma treated in the rituximab era

Zheng Zhou¹, Laurie H. Sehn², Alfred W. Rademaker¹, Leo I. Gordon¹, Ann S. LaCasce³, Allison Crosby-Thompson³, Ann Vanderplas⁴, Andrew D. Zelenetz⁵, Gregory A. Abel³, Maria A. Rodriguez⁶, Auayporn Nademanee⁷, Mark S. Kaminski⁸, Myron S. Czuczman⁹, Michael Millenson¹⁰, Joyce Niland⁴, Randy D. Gascoyne², Joseph M. Connors², Jonathan W. Friedberg¹¹, and Jane N. Winter¹

+ Author Affiliations

This article has an Erratum 124(6):982

Article
Figures & Data
Info & Metrics
E-Letters
PDF

Submit a Response to This Article

NCCN-International Prognostic Index (NCCN-IPI) is a potential prognostic model in patients with peripheral T-cell lymphoma
Wei-Li Zhao (31 January 2014)

International prognostic index versus NCCN-IPI for patients with diffuse large B-cell lymphoma treated with R-CHOP in Brazil
Renata O Costa (11 March 2014)

NCCN-IPI: New hope in Rituximab Era
Kamal Kant Sahu (11 March 2014)

The enhanced international prognostic index: finally a reliable prognosticator for early stage diffuse large B-cell lymphomas?
Michael Mian (20 March 2014)

NCCN-International Prognostic Index (NCCN-IPI) is a potential prognostic model in patients with peripheral T-cell lymphoma
Wei-Li Zhao, Wei-Li Zhao, Deputy Director of Shanghai Institute of Hematology,
Other Contributors:
Peng-Peng Xu, Wen-Jiao Qin, Li Wang, Bo-Bin Chen, Yang Shen, Xiao-Ping Xu
(31 January 2014)
Peripheral T-cell lymphomas (PTCL) represent the most prevalent subtype among T-cell neoplasms and constitute a heterogeneous group of disorders. Prognostic characterization of patients is an essential prerequisite for risk-adapted therapies in PTCL. NCCN-IPI has recently been proposed¹ and demonstrated better discrimination of risk subgroups than IPI in diffuse large B-cell lymphoma.² Thus prognostic significance of NCCN-IPI in PTCL remains great interest.

February 06, 2014
Table of Contents

← Previous
Next Article →

DOI:
<http://dx.doi.org/10.1182/blood-2013-09-524108>

Email

Print

Citation Alert

Correction Alert

Citation Tools

Download PPT

Save to My Folders

Request Permissions

Share

Article

Abstract

Introduction

Patients, Materials, And Methods

Results

Discussion

Authorship

<http://www.bloodjournal.org/content/123/6/837.e-letters>

1/5

10/02/2015

Blood Journal | Create HighWire Comment

Here we conducted a retrospective analysis in 252 PTCL patients treated with CHOP-based chemotherapy (eight cases received subsequently high-dose chemotherapy and autologous stem-cell transplantation). The estimated 5-year progression-free survival (PFS) and overall survival (OS) rate were 21.1% and 36.5%, with median PFS and OS at 12.6 and 30.8 months, respectively. The prognosis of the patients varied from histological subtypes, in agreement with previous cohort.³ NCCN-IPiI owned lower Akaike information criterion value (PFS: 1496.267 vs 1502.117, OS: 1161.130 vs 1172.765) and higher concordance probability index (PFS: 0.72 vs 0.69, OS: 0.78 vs 0.75) than IPiI. When controlling for NCCN-IPiI, histological subtype was no longer a significant predictor of survival (PFS: $P=0.232$, OS: $P=0.132$). In the multivariate analysis including the five factors of NCCN-IPiI, all the enhancements in NCCN-IPiI as the categorization of age, LDH and specific extranodal sites¹ were independent prognostic factors of PFS ($P=0.022$; $P=0.044$; $P=0.013$) and OS ($P=0.006$; $P=0.001$; $P=0.011$), further supporting the predictive efficacy of NCCN-IPiI.

According to risk subgroups, the survival rate of low-risk patients was remarkably higher in NCCN-IPiI than in IPiI. Identification of these "ultra" low-risk patients is of paramount importance, since they may benefit from conservative chemotherapy like CHOP regimen to achieve optimal prognosis. Regarding high-risk patients, NCCN-IPiI and IPiI are both efficient. These patients should receive intensive treatment with stem-cell transplant and/or novel targeted agents. Together, similar as B-cell lymphoma, NCCN-IPiI is also more powerful than IPiI for risk prognostication in PTCL.

Table 1. Clinical characteristics of the PTCL patients and their correlation with survival

Characteristics	No. (%)	5-yr PFS (%)	P value	5-yr OS (%)	P value
Histological subtype					
Peripheral T-cell lymphoma, not otherwise specified	100 (39.7)	28.7	0.062	38.3	0.027
Angioimmunoblastic T-cell lymphoma	69 (27.4)	18.1		34.4	
ALK-negative anaplastic large T-cell lymphoma	28 (11.1)	0		46.7	
ALK-positive anaplastic large T-cell lymphoma	28 (11.1)	32.0		75.0	
Enteropathy-type T-cell lymphoma	16 (6.3)	11.0		23.8	
Subcutaneous panniculitis-like T-cell lymphoma	9 (3.6)	51.9		68.6	
Hepatosplenic T-cell lymphoma	2 (0.8)	0		0	
Age (years)					
<40	72 (28.6)	31.8	0.007	53.3	0.004
40-60	106 (42.1)	29.4		45.2	
61-75	66 (26.2)	17.5		29.6	
>75	8 (3.2)	0		16.7	
Lactic dehydrogenase level					
Normal	98 (38.9)	26.3	0.001	52.8	<0.001
1-3 upper limit of normal	126 (50.0)	27.4		37.9	
>3 upper limit of normal	28 (11.1)	27.7 (2-yr)		20.2 (2-yr)	
Extranodal sites in either BM, CNS, liver/GI or lung					
No	130 (51.6)	39.6	<0.001	57.6	<0.001
Yes	122 (48.4)	15.3		27.3	
NCCN-International prognostic index (NCCN-IPiI)					
Low	34 (13.5)	48.7	<0.001	88.9	<0.001
Low-intermediate	116 (46.0)	32.0		47.9	

<http://www.bloodjournal.org/content/123/6/837.e-letters>

Footnotes

References

Figures & Data

Info & Metrics

E-Letters

PDF

Related Articles

Old variables, new value: a refined IPiI for DLBCL

Zhou Z, Sehn LH, Rademaker AW, et al. An enhanced International Prognostic Index (NCCN-IPiI) for patients with diffuse large B-cell lymphoma treated in the rituximab era. *Blood*. 2014;123(6):837-842.

Cited By...

Related Collections

Web of Science Citations (14)

Articles by Zhou, Z.

Articles by Winter, J.

Articles by Zhou, Z.

Articles by Winter, J.

2/5

10/02/2015

Blood Journal | Create HighWire Comment

Intermediate-high	82 (32.5)	15.0	24.7
High	20 (7.9)	10.0 (2-yr)	14.8 (2-yr)
International prognostic index (IPI)			
Low	68 (27.0)	38.3	<0.001 67.6 <0.001
Low-intermediate	81 (32.1)	27.7	48.0
Intermediate-high	67 (26.6)	16.4	22.8
High	36 (14.3)	16.3 (2-yr)	19.1 (2-yr)

Acknowledgements

This work was supported by the National Natural Science Foundation of China (81325003, 81172254, 81201862 and 81201863), the Shanghai Commission of Science and Technology (11JC1407300) and the Program of Shanghai Subject Chief Scientists (13XD1402700).

References

1. Zhou Z, Sehnh LH, Rademaker AW, et al. An enhanced International Prognostic Index (NCCN-IPI) for patients with diffuse large B-cell lymphoma treated in the rituximab era. *Blood*. 2013. Prepublished on November 21, 2013, as DOI 10.1182/blood-2013-09-524108
2. The International Non-Hodgkin's Lymphoma Prognostic Factors Project. A predictive model for aggressive non-Hodgkin's lymphoma. *N Engl J Med*. 1993;329(14):987-994.
3. Vose J, Armitage J, Weisenburger D. International peripheral T-cell and natural killer/T-cell lymphoma study: pathology findings and clinical outcomes. *J Clin Oncol*. 2008;26(25):4124-4130.

Conflict of interest:

None declared

Conflict of interest: None declared.

[Back to top](#)

International prognostic index versus NCCN-IPI for patients with diffuse large B-cell lymphoma treated with R-CHOP in Brazil

Renata O Costa, Doctor

Other Contributors:

Abraham E. Hallack Neto, Luis Alberto P. C. Lage, Sheila Siqueira, Henrique M. Paula, Juliana Pereira

(11 March 2014)

Recently, an enhanced international prognostic index (IPI) was proposed by the National Comprehensive Cancer Network (NCCN-IPI) for diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL) patients¹. We retrospectively evaluated 146 de novo DLBCL patients, according to NCCN-IPI, 12 patients (8.2%) were classified as low risk, 52 (35.6%) as low-intermediate risk, 62 (42.5%) as high-intermediate risk, and 20 (13.7%) as high risk. The 30-month OS was 100% for low risk patients, 94.2% (mean: 54.9 months; 95% CI: 51.4 - 58.5) for low-intermediate, 78.7% (mean: 41.4 months; 95% CI: 36 - 46.8) for high-intermediate, and 30% (mean: 14.9 months; 95% CI: 9.1 - 18.6) for high risk patients ($p=0.001$). The 30-month PFS was 100% for low risk patients, 86.5% (mean: 42.9 months; 95% CI: 40.6 - 45.2) for low-intermediate, 70.5% (mean: 36 months; 95% CI: 33.4 - 38.5) for high-intermediate, and 30% (mean: 16.2 months; 95% CI: 9.7 - 22.7) for high risk patients ($p=0.001$). Interestingly, 20/146 (13.7%) patients were high risk according to the NCCN-IPI. This result is more similar to that of the external validation British Columbia Cancer Agency (BCCA) cohort (14%) than that obtained in the NCCN cohort (8%)¹. The median age of our cohort (58.9 years) was higher than that of the NCCN cohort (57 years) and lower than that of the BCCA cohort (63 years). We also had a high percentage of patients with poor performance status (22.6%), more than in the NCCN cohort (11%). Furthermore, a high percentage ($n=96$, 65.8%) of our patients had advanced stage III/IV disease. This data may explain the higher percentage of patients in the high risk group compared to the NCCN cohort¹.

In conclusion, when applied to a population of patients in Brazil, the new NCCN-

10/02/2015

Blood Journal | Create Highwire: Comment

IPI was able to discriminate a higher risk group of DLBCL patients undergoing R-CHOP therapy.

References

1.Zou Z, Sehn LH, Rademaker AW, et al. Na enhanced international prognostic index (NCCN-IPI) for patients with diffuse large B-cell lymphoma in the rituximab era. Blood 2014; 123: 837-842

Conflict of Interest:

None declared

Conflict of Interest: None declared.

[Back to top](#)

NCCN-IPI: New hope in Rituximab Era

Kamal Kant Sahu, MD medicine, DM clinical haematology

Other Contributors:

Pankaj Malhotra, Subhash Chander Varma, Gaurav Prakash, Alka Khadwal

(11 March 2014)

NCCN-IPI seems to be a better index to categorise newly diagnosed case of DLBCL. Considering the fact that categorisation will do affect the treatment outcome but other factors like comorbidities (diabetes mellitus, coronary artery disease, hypertension, COPD, immunocompromised status) should also be considered and taken into account as they certainly affect the ultimate outcome. Incorporation of B2 microglobulin levels will provide staging of lymphomas more informative. Similarly serum albumin level is an indirect indicator of nutritional status of an individual and this factor may be a vital factor as population in the developing country are malnourished and if this factor is included in NCCN-IPI then it will be a better representative and unbiased for all sorts of population. Although author has concluded that genitourinary tract involvement is not a high risk factor, however more keen analysis needs still to be done as testicular involvement in general has propensity to behave in an aggressive way. It is known that while on treatment or after completion except for age (in most cases) with time all the other variables change and till now there is no concept of allocating "new IPI" risk stratification according to changed values of parameters and herein concept of "DYNAMIC STAGING" lies which not only helps patient to be reallocated into new risk group based on treatment response but also helps oncologist to quantify and document the improvement or deterioration of patient's condition and to chalk out the future chemotherapy in a better way.

Conflict of Interest:

None declared

Conflict of Interest: None declared.

[Back to top](#)

The enhanced international prognostic index: finally a reliable prognosticator for early stage diffuse large B-cell lymphomas?

Michael Mian, Physician

Other Contributors:

Luigi Marcheselli, Andrea Rossi, Carlo Visco, Annalisa Chiappella, Volpetti Stefano, Francesco Zaja, Patrizia Mondello, Michael Fiegl, Sergio Cortelazzo

(20 March 2014)

We have read with interest the proposal of the NCCN-IPI for diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL) by Zhou et al (1). The IPI published in 1993 (2) had some important limitations, especially for patients with localized disease. First, they will never present with more than one site of extranodal disease and second, the putative adverse outcome of stage II compared to stage I was not considered by the IPI. To evaluate the discriminating power of the new NCCN-IPI in the setting of patients with localized disease in the Rituximab era, we retrospectively assessed 271 consecutive stage I/II patients of six cancer centers. All patients underwent R-CHOP (like) (3) immunotherapy. At time of diagnosis 45 (16%) were aged <40 years, 83 (31%) between 40 and 60, 95 (35%) between 61 and 75 and 48 (18%) were >75 years. Using normal LDH as a reference, a LDH ratio of >1.3 was registered in 80 (29%) and >3 in 7 (3%). Forty-one patients (15%) had a poor performance status (≥2). This resulted in an NCCN-IPI of 0-1 in 91 cases (34%), of 2-3 in 143 (53%) and of 4-5 in 37 (14%). Median follow up was 4.7 years (range 0.1-10.2). 5-year overall survival (OS) varied significantly between the three risk groups, being 98% (CI 95% 92-99%) in the low risk group,

10/02/2015

Blood Journal | Create Highwire Comment

84% (CI95% 76-90%) in the low- intermediate risk group and 66% (CI95% 47-79%) in the high-intermediate group ($p < 0.001$). The hazard ratio (HR) between high-intermediate and low-risk groups was 7.58 (CI95% 1.78-32.4) and 3.20 (CI95% 1.65-6.21) between high and high-intermediate risk. The c-Harrel was 0.723 (CI95% 0.646-0.801, standard deviation from 250 bootstrap re-samples). The NCCN-IPI is a valid prognosticator for stage I/II DLBCL and seems to overcome the limits of the previous IPI why we recommend using it in clinical routine also for patients with stage I/II disease.

REFERENCES

1. Zhou Z, Sehn LH, Rademaker AW, et al. An enhanced International Prognostic Index (NCCN-IPI) for patients with diffuse large B-cell lymphoma treated in the rituximab era. *Blood*. 2014;123(6):837-842.
2. A predictive model for aggressive non-Hodgkin's lymphoma. The International Non-Hodgkin's Lymphoma Prognostic Factors Project. *N Engl J Med*. 1993;329(14):987-994.
3. Fisher RI, Gaynor ER, Dahlborg S, et al. Comparison of a standard regimen (CHOP) with three intensive chemotherapy regimens for advanced non-Hodgkin's lymphoma. *N Engl J Med*. 1993;328(14):1002-1006.

Conflict of Interest:

None declared

Conflict of Interest: None declared.

[Back to top](#)

[▲ Back to top](#)

Advertisement

blood[®]

Leading the way in experimental and clinical research in hematology

American Society of Hematology

2021 L Street NW, Suite 900, Washington, DC 20036
Phone 202-776-0544 | Fax 202-776-0545

[Current Issue](#)

[First Edition](#)

[Topics](#)

[Collections](#)

[All Issues](#)

[Abstracts](#)

[Subscriptions](#)

[About *Blood*](#)

[Newsroom](#)

[Public Access](#)

[Permissions](#)

[Order Reprints](#)

[Submit to *Blood*](#)

[Alerts](#)

[RSS](#)

[Blood App](#)

[Contact Us](#)

[Feedback](#)

Information for:

[Authors](#)

[Subscribers](#)

[Institutions/Librarians](#)

[Advertisers](#)

[ASH Home](#) | [Research](#) | [Education](#) | [Advocacy](#) | [Meetings](#) | [ASH Store](#)

[f](#) [t](#) [in](#)

Copyright © 2015 by American Society of Hematology

9.2 ¹⁸ F-FDG PET interim and determination of cellular origin by immunohistochemistry identify a group of very good prognosis in patients with diffuse large B-cell lymphoma in the rituximab era

10/02/2015 Paper: 18 F-FDG PET Interim and Determination of Cellular Origin By Immunohistochemistry Identify a Group of Very Good Prognosis in Patients w...

Start/Search

Browse by Day

Browse by Program

Browse by Author

Browse by Keyword

Online Scheduler

ASH Meeting Home

ASH Home

-Author name in bold denotes the presenting author

-Asterisk * with author name denotes a Non-ASH member

☞ denotes an abstract that is clinically relevant

📎 denotes that this is a recommended PHD Trainee Session

🎫 denotes that this is a ticketed session

Last updated December 17, 2014. Please note that this site represents the latest program changes and differs from the print version in some details.

3051 18 F-FDG PET Interim and Determination of Cellular Origin By Immunohistochemistry Identify a Group of Very Good Prognosis in Patients with Diffuse Large B-Cell Lymphoma in the Rituximab Era

Program: Oral and Poster Abstracts

Session: 623. Lymphoma: Chemotherapy, excluding Pre-Clinical Models: Poster II

Sunday, December 7, 2014, 6:00 PM-8:00 PM

West Building, Level 1 (Moscone Center)

Luís Alberto de Padua Covas Lage Sr., MD^{1,*}, Renata Oliveira Costa, MD^{2,*}, Abrahão Elias Hallack Neto, MD, PhD^{3,*}, Sheila Siqueira, PhD^{4,*}, Rodrigo Santucci, MD^{5,*}, Henrique Moura de Paula, MD^{6,*} and Juliana Pereira, PhD^{8,9,10,*}

¹Hematology, University of São Paulo, São Paulo, Brazil

²Hematology, Instituto do Câncer de São Paulo Octavio Frias de Oliveira and Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da USP, São Paulo, Brazil

³UNIVERSIDADE FEDERAL DE JUIZ DE FORA, Juiz de Fora, Brazil

⁴São Paulo University / Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da USP, São Paulo, Brazil

⁵HEMOMED, São Paulo, Brazil

⁶HEMOMED, São Paulo, Brazil

⁷Universidade Federal de Goiás, Goiânia, Brazil

⁸Serviço de Hematologia, Hospital das Clínicas da FMUSP, São Paulo, Brazil

⁹Department of Hematology, Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da USP, São Paulo, Brazil

¹⁰Hematology, Cancer Institute of the State of São Paulo-University of São Paulo Medical School, São Paulo, Brazil

Background: Diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL) is the most common subtype of non-Hodgkin lymphoma (NHL) in our institution (49.5%). The World Health Organization (WHO) classification recognizes several subtypes of DLBCL based on morphology, immunohistochemistry (IHC) and molecular analysis. A half of patients remain incurable with standard strategy with anti-CD20 monoclonal antibody (rituximab) and anthracycline-based chemotherapy. Therefore, it is necessary to identify high risk patients to try to improve their prognosis. In the pre-rituximab era, the best way to identify this high-risk group was based on International Prognostic Index (IPI) and more recently on molecular aspects that characterize the gene signature of the malignant cell. Patients with gene expression profile similar to normal cells from germinal center (GC) showed better prognosis than those with B-cells activated signature. Correspondence algorithms based in IHC were also proposed and that proposed by Hans is the most commonly used. However, these prognostic indicators have been questioned in the rituximab era. On the other hand, currently, the positron emission tomography with 18 F-fluorodeoxyglucose (PET 18 F-FDG) has been recommended at diagnosis and at the end of treatment to improve accuracy of staging and response evaluation. Even though some studies have shown improvement on survival in patients with negative PET after 2-3 cycles of R-CHOP its impact as a prognostic factor in DLBCL remains controversial.

Objective: This study was proposed to investigate the association between interim PET (iPET) and cellular origin of DLBCL using Hans' algorithm as prognosis in patients treated with R-CHOP.

Methods: Were analyzed prospectively 146 DLBCL patients treated with R-CHOP 21. The 18 F-FDG PET was performed after 2 cycles of R-CHOP and at the end of treatment in 105 patients. DLBCL was classified as GC and NGC subtype by IHC using Hans's algorithm.

Results: The median age of GC-DLBCL (52.7 years) was lower than NGC-DLBCL (59.4 years) (p=0.021) and in patients with negative iPET (52.7 years) versus positive iPET (59.4 years) (p=0.031). Bulky disease was more common in GC-DLBCL (p=0.008). The overall survival (OS) at 30 months for GC-DLBCL was 100% for patients with negative iPET and 70.4% for patients with positive iPET (p=0.063) (Figure 1). Progression-free survival (PFS) at 30 months was 100% for GC-DLBCL and iPET negative and 64.3% for GC-DLBCL and iPET positive (p=0.02) (Figure 2).

Conclusion: We concluded that iPET and cell origin determination by Hans's immunohistochemical algorithm was able to identify a subgroup of very good prognosis showing GC origin and negative iPET. However, our results should be confirmed in others studies.

<[if !vml]>

10/02/2015 Paper: 18 F-FDG PET Interim and Determination of Cellular Origin By Immunohistochemistry Identify a Group of Very Good Prognosis in Patients w...

Figure 1: Analysis of overall survival in patients with GC-DLBCL according to positivity of iPET.

Figure 2: Analysis of progression-free survival in patients with GC-DLBCL according to positivity of iPET.

Disclosures: No relevant conflicts of interest to declare.

See more of: 623. Lymphoma: Chemotherapy, excluding Pre-Clinical Models: Poster II
See more of: Oral and Poster Abstracts

<< Previous Abstract | Next Abstract >>

* signifies non-member of ASH

American Society of Hematology
2021 L Street NW, Suite 900, Washington, DC 20036 | Phone 202-776-0544 | Fax 202-776-0545
Contact Us | Terms of Service | Privacy Policy | RSS
Copyright © 2014 American Society of Hematology

9.3 Clinical prognostic models in diffuse large B-cell lymphoma patients are still essential in the rituximab era

10/02/2015

Paper: Clinical Prognostic Models in Diffuse Large B-Cell Lymphoma Patients Are Still Essential in the Rituximab Era

Start/Search

Browse by Day

Browse by
ProgramBrowse by
AuthorBrowse by
Keyword

Online Scheduler

ASH Meeting
Home

ASH Home

-Author name in bold
denotes the presenting
author

-Asterisk * with author
name denotes a Non-ASH
member

🔍 denotes an abstract
that is clinically
relevant

🎓 denotes that this is a
recommended PHD
Trainee Session.

🎫 denotes that this is a
ticketed session.

Last updated December 17, 2014. Please note that this site represents the latest program changes
and differs from the print version in some details.

3057 Clinical Prognostic Models in Diffuse Large B-Cell Lymphoma Patients Are Still Essential in the Rituximab Era

Program: Oral and Poster Abstracts

Session: 623. Lymphoma: Chemotherapy, excluding Pre-Clinical Models: Poster II

Sunday, December 7, 2014, 6:00 PM-8:00 PM

West Building, Level 1 (Moscone Center)

Luís Alberto de Padua Covas Lage Sr., MD^{1,*}, Renata Oliveira Costa^{2,3,*}, Abrahão Elias Hallack Neto, MD, PhD^{4,*}, Sheila Siqueira, PhD^{5,*}, Rodrigo Santucci, MD⁶, Henrique Moura de Paula, MD^{7,*} and Juliana Pereira, PhD^{8,9,10,*}

¹Hematology, University of São Paulo, São Paulo, Brazil²Fundação Lusitana, Santos, Brazil³São Paulo University, São Paulo, Brazil⁴UNIVERSIDADE FEDERAL DE JUIZ DE FORA, Juiz de Fora, Brazil⁵São Paulo University / Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da USP, São Paulo, Brazil⁶HEMOMED, São Paulo, Brazil⁷Universidade Federal de Goiás, Goiânia, Brazil⁸Serviço de Hematologia, Hospital das Clínicas da FMUSP, São Paulo, Brazil⁹Department of Hematology, Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da USP, São Paulo, Brazil¹⁰Hematology, Cancer Institute of the State of São Paulo-University of São Paulo Medical School, São Paulo, Brazil

Introduction: To evaluate a new enhanced IPI proposed by the National Comprehensive Cancer Network (NCCN-IPI) in DLBCL patients, we compared the international prognostic index (IPI), R-IPI and NCCN-IPI in DLBCL patients treated with rituximab, cyclophosphamide, hydroxydaunorubicin, vincristine and prednisone (R-CHOP).

Methods: From June 2008 to November 2011 we retrospectively evaluated 146 DLBCL patients treated with R-CHOP-21 referred for cancer treatment in a single university institution in Brazil. Patient's clinical data were assessed to calculate the IPI, R-IPI and NCCN-IPI.

Results: Patient's median age was 58.9 years (range 16 – 86); 85 (57.8%) were female. According to IPI, risk categories were low (n=41, 28.1%), low-intermediate (n=43, 29.5%), high-intermediate (n=37, 25.3%) and high (n=25, 17.1%). Using R-IPI, risk categories were very good (n=19, 13%), good (n=65, 44.5%) and poor (n=62, 42.5%). According to NCCN-IPI, risk categories were low (n=12, 8.2%), low-intermediate (n=52, 35.6%), high-intermediate (n=62, 42.5%) and high (n=20, 13.7%). At 30 months (median follow up 17.7 months - range 0.6-58.2 months) the overall survival (OS) was 75.5%. The progression-free survival (PFS) at a median follow-up of 16.3 months (range 0.6-52.4) was 68.3% for all patients. Using IPI, the OS at 30 months did not differ between low and low-intermediate risk patients (96.8% vs. 82.2%; p=0.136); however, it was higher than the OS of high-intermediate risk (n=37; 96.8% vs 74.1% p=0.11) and high-risk (n=25; 96.8% vs 41% p < 0.001) patients (Figure 1). The NCCN-IPI demonstrated significant differences in OS (p < 0.001) and PFS (p<0.001) among low-intermediate, high-intermediate, and high risk groups, with the high-risk group exhibiting worse OS (32.1% in 30 months) (Figure 2). According to IPI, the OS in high-risk patients was 41%.

Figure 1: OS and PFS according to International Prognostic Index (IPI)

Figure 2: OS and PFS according to NCCN-IPI
Conclusion: In our study the NCCN-IPI, but not the IPI or R-IPI was able to discriminate a high-risk group of DLBCL patients treated with R-CHOP with worse OS.

Disclosures: No relevant conflicts of interest to declare.

See more of: 623. Lymphoma: Chemotherapy, excluding Pre-Clinical Models: Poster II
See more of: Oral and Poster Abstracts

<< Previous Abstract | Next Abstract >>

* signifies non-member of ASH

American Society of Hematology
2021 L Street NW, Suite 900, Washington, DC 20036 | Phone 202-776-0544 | Fax 202-776-0545
Contact Us | Terms of Service | Privacy Policy | RSS
Copyright ©2014 American Society of Hematology