

**UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS**  
**Faculdade de Medicina**  
**Programa de Pós Graduação de Ciências Aplicadas à Saúde do Adulto**

Thamiris Silva Soares

**RISCO DE RECORRÊNCIA EM SISTEMA NERVOSO CENTRAL  
DE LINFOMA DIFUSO DE GRANDES CÉLULAS B E SUA PROFILAXIA EM  
SERVIÇO PÚBLICO DE SAÚDE EM DOIS CENTROS NO BRASIL**

Belo Horizonte

2024

Thamiris Silva Soares

**RISCO DE RECORRÊNCIA EM SISTEMA NERVOSO CENTRAL  
DE LINFOMA DIFUSO DE GRANDES CÉLULAS B E SUA PROFILAXIA EM  
SERVIÇO PÚBLICO DE SAÚDE EM DOIS CENTROS NO BRASIL**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Ciências Aplicadas à Saúde do Adulto da Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Minas Gerais para obtenção do título de Mestre em Ciências Aplicadas à Saúde do Adulto.

Orientador: Daniel Dias Ribeiro

Belo Horizonte

2024

Soares, Thamiris Silva.  
SO676r Risco de recorrência em Sistema Nervoso Central de Linfoma Difuso de grandes células B e sua profilaxia em Serviço Público de Saúde em dois centros no Brasil [recursos eletrônicos]. / Thamiris Silva Soares. - - Belo Horizonte: 2024.  
45f.: il.  
Formato: PDF.  
Requisitos do Sistema: Adobe Digital Editions.

Orientador (a): Daniel Dias Ribeiro.  
Área de concentração: Doenças Neoplásicas.  
Dissertação (mestrado): Universidade Federal de Minas Gerais, Faculdade de Medicina.

1. Linfoma Difuso de Grandes Células B. 2. Recidiva. 3. Sistema Nervoso Central. 4. Prevenção de Doenças. 5. Dissertação Acadêmica. I. Ribeiro, Daniel Dias. II. Universidade Federal de Minas Gerais, Faculdade de Medicina. III. Título.

NLM: WH 525

Bibliotecário responsável: Fabian Rodrigo dos Santos CRB-6/2697



UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS  
FACULDADE DE MEDICINA  
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS APLICADAS À SAÚDE DO ADULTO

### ATA DE DEFESA DE DISSERTAÇÃO

Às 14:00 horas do dia nove de abril de dois mil e vinte e quatro, Av. Prof. Alfredo Balena, 190 - Santa Efigênia, SALA 526 DA FACULDADE DE MEDICINA DA UFMG, realizou-se a sessão pública para a defesa da Dissertação de **THAMIRIS SILVA SOARES**, número de registro **2022686130**, graduada no curso de MEDICINA, como requisito parcial para a obtenção do grau de Mestre em **CIÊNCIAS APLICADAS À SAÚDE DO ADULTO**. A presidência da sessão coube ao professor **Daniel Dias Ribeiro**, Orientador. Inicialmente, o presidente fez a apresentação da Comissão Examinadora assim constituída: **Daniel Dias Ribeiro (UFMG)**, **Angélica Nogueira Rodrigues (UFMG)**, **Prof. Paulo Henrique Costa Diniz (UFMG)**. Em seguida, a candidata fez a apresentação do trabalho que constitui sua Dissertação de Mestrado, intitulada: **RISCO DE RECORRÊNCIA EM SISTEMA NERVOSO CENTRAL DE LINFOMA DIFUSO DE GRANDES CÉLULAS B E SUA PROFILAXIA EM SISTEMA PÚBLICO DE SAÚDE EM DOIS CENTROS NO BRASIL**. Seguiu-se a arguição pelos examinadores e logo após, a Comissão reuniu-se, sem a presença da candidata e do público e decidiu considerar aprovada a Dissertação de Mestrado. O resultado final foi comunicado publicamente ao candidato pelo presidente da Comissão. Nada mais havendo a tratar, o presidente encerrou a sessão e lavrou a presente ata que, depois de lida, se aprovada, será assinada pela Comissão Examinadora.

Belo Horizonte, 09 de abril de 2024.

Assinatura dos membros da banca examinadora:



Documento assinado eletronicamente por **Paulo Henrique Costa Diniz, Membro**, em 09/04/2024, às 23:06, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 5º do [Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020](#).



Documento assinado eletronicamente por **Daniel Dias Ribeiro, Médico**, em 10/04/2024, às 10:51, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 5º do [Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020](#).



Documento assinado eletronicamente por **Angélica Nogueira Rodrigues, Professora do Magistério Superior**, em 03/05/2024, às 17:32, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 5º do [Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020](#).



A autenticidade deste documento pode ser conferida no site [https://sei.ufmg.br/sei/controlador\\_externo.php?acao=documento\\_conferir&id\\_orgao\\_acesso\\_externo=0](https://sei.ufmg.br/sei/controlador_externo.php?acao=documento_conferir&id_orgao_acesso_externo=0), informando o código verificador **3126553** e o código CRC **2B44C9B2**.



## RESUMO

O linfoma difuso de grandes células B (LDGCB) é o subtipo mais comum de linfoma não Hodgkin. A recaída em sistema nervoso central (SNC) é um evento raro, variando de 5% a 10%, de acordo com fatores de risco previamente definidos através do Índice Prognóstico Internacional do SNC (CNS-IPI) e sítios extranodais específicos. Apresenta desfechos insatisfatórios, com sobrevida global mediana de dois a cinco meses. Ao longo dos anos, diversas estratégias para reduzir a recaída em SNC foram avaliadas, e são cada vez mais controversas. As profilaxias para evitar recaída em SNC frequentemente utilizadas diferem na forma de administração, baseados em metotrexato intratecal (IT-MTX) ou de forma sistêmica em altas doses (HD-MTX), associado ou não a outros agentes quimioterápicos. Os estudos até então disponíveis foram realizados em países de alta renda e é questionado se limitações encontradas em países de transição econômica, com maior dificuldade de acesso a métodos diagnósticos e terapêuticos, trariam impacto ou poderiam justificar profilaxia para recaída em SNC. Realizamos um estudo retrospectivo em dois centros de saúde pública em Belo Horizonte, Brasil, entre janeiro de 2018 e julho de 2022, para avaliar a incidência de recaída em SNC em pacientes acometidos por LDGCB. Estimamos sobrevida livre de progressão e sobrevida global. Um total de 120 pacientes, com idade média de  $54,4 \pm 15,4$  anos e predomínio do sexo masculino (60,0%) foram avaliados no estudo. Destes, apenas sete (5,8%) receberam IT-MTX e quatro (3,3%) receberam HD-MTX. Não houve pacientes que receberam as duas vias de profilaxia. O escore prognóstico para risco inicial de recaída do SNC pelo CNS-IPI foi estimado como: baixo [0-1; 37 (30,8%)], moderado [2-3; 53 (44,2%)] ou alto [ $\geq 4$ ; 27 (22,5%)]. A recaída em SNC foi confirmada em quatro (3,3%) pacientes. Apesar do estudo ter sido realizado em centros de referência oncohematológicas, o n disponível foi pequeno ao considerar a raridade do evento. Não conseguimos demonstrar se há benefício ou não de profilaxia específica para recaída em SNC. Considerando a morbimortalidade desta complicação, sugere-se realizar mais estudos e investigar acometimento oculto de SNC em LDGCB ao diagnóstico.

Palavras-chave: Recidiva no SNC em LDGCB; envolvimento secundário do SNC; linfoma difuso de grandes células B; profilaxia do SNC.

## ABSTRACT

Diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL) is the most common subtype of non-Hodgkin lymphoma. Central nervous system (CNS) relapse is a rare event, varying from 5% to 10%, according to risk factors previously defined through the CNS International Prognostic Index (CNS-IPI) and specific extranodal sites. It presents unsatisfactory outcomes, with a median overall survival of two to five months. Over the years, several strategies to reduce CNS relapse have been evaluated, and they are increasingly controversial. Prophylaxis to prevent CNS relapse frequently used differs in the form of administration, based on intrathecal methotrexate (IT-MTX) or high-dose systemic (HD-MTX), associated or not with other chemotherapeutic agents. The studies available so far were carried out in high-income countries and it is questioned whether limitations found in economic transition countries, with greater difficulty in accessing diagnostic and therapeutic methods, would have an impact or could justify prophylaxis for CNS relapse. We carried out a retrospective study in two public health centers in Belo Horizonte, Brazil, between January 2018 and July 2022, to evaluate the incidence of CNS relapse in patients affected by DLBCL. We estimated progression-free survival and overall survival. A total of 120 patients, with a mean age of  $54.4 \pm 15.4$  years and a predominance of males (60.0%) were evaluated in the study. Of these, only seven (5.8%) received IT-MTX and four (3.3%) received HD-MTX. There were no patients who received both routes of prophylaxis. The prognostic score for initial risk of CNS relapse by CNS-IPI was estimated as: low [0-1; 37 (30.8%)], moderate [2-3; 53 (44.2%)] or high [ $\geq 4$ ; 27 (22.5%)]. CNS relapse was confirmed in four (3.3%) patients. Although the study was carried out in oncohematological reference centers, the number available was small considering the rarity of the event. We were unable to demonstrate whether or not there is benefit from specific prophylaxis for CNS relapse. Considering the morbidity and mortality of this complication, it is suggested to carry out further studies and investigate occult CNS involvement in DLBCL at diagnosis.

**KEY WORDS:** CNS relapse in DLBCL; secondary CNS involvement; diffuse large B-cell lymphoma; CNS prophylaxis.

## **LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS**

ABC – células B ativadas

GCB - centro germinativo

CNS-IPI - Índice Prognóstico Internacional do SNC

CR– Remissão completa

ECOG – estado de desempenho do Eastern Cooperative Oncology Group

HD-MTX - altas doses de metotrexato

IPI - Índice Prognóstico Internacional

IT – intratecal

IT-MTX - metotrexato intratecal

LDGCB - linfoma difuso de grandes células B

LDH - desidrogenase láctica

LLA - leucemia linfoblástica aguda

LNH - linfoma não-Hodgkin

PET-TC - Tomografia Computadorizada por Emissão de Pósitrons

R-CHOP - Rituximabe, ciclofosfamida, doxorrubicina, vincristina e prednisona

SNC - sistema nervoso central

## **LISTA DE TABELAS**

Tabela 1 – Risco de recorrência em SNC de acordo com CNSIPI

Tabela 2 - Dados demográficos da população

Tabela 3 - Características dos pacientes com recaída em SNC

Tabela 4 - Estudos demonstrando os métodos profiláticos de recaída em SNC de pacientes com DLBCL e os seus respectivos resultados

## **LISTA DE FIGURAS**

Figura 1. Curva de sobrevida livre de progressão estimada pelo método de Kaplan-Meier.

Figura 2. Curva de sobrevida global estimada pelo método de Kaplan-Meier.

## Sumário

<b>1 INTRODUÇÃO</b> .....	<b>11</b>
<b>2 REFERENCIAL TEÓRICO</b> .....	<b>12</b>
2.1 Definição e diagnóstico .....	12
2.2 Tratamento .....	13
2.3 Recaída .....	13
2.4 Avaliação de risco de recaída em SNC .....	13
2.5 Métodos profiláticos.....	15
<b>3 OBJETIVOS</b> .....	<b>17</b>
3.1 Objetivo primário: .....	17
3.2 Objetivos secundários: .....	17
<b>4 MATERIAIS E MÉTODOS</b> .....	<b>18</b>
4.1 Delineamento do estudo .....	18
4.2 Locais de desenvolvimento do trabalho e recrutamento de pacientes .....	18
4.2 Critérios de inclusão e exclusão .....	18
4.3 Variáveis selecionadas .....	19
4.4 Desfechos .....	20
4.5 Análise estatística.....	20
4.6 Aspectos éticos .....	21
<b>5 RESULTADOS</b> .....	<b>22</b>
<b>6 DISCUSSÃO</b> .....	<b>27</b>
<b>7 CONCLUSÃO</b> .....	<b>36</b>
<b>8 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS</b> .....	<b>38</b>
<b>APÊNDICES</b> .....	<b>40</b>
TCLE.....	40
<b>ANEXOS</b> .....	<b>41</b>
Parecer de aprovação do CEP .....	41

## 1 INTRODUÇÃO

A recaída em sistema nervoso central (SNC) de linfoma difuso de grandes células B, sem outra especificação (LDGCB, NOS), ocorre em aproximadamente 5-10% dos pacientes durante ou após o término do tratamento e apresenta desfechos insatisfatórios. (1,2)

Apesar de outros linfomas terem maior incidência de acometimento secundário de SNC e utilizar métodos profiláticos como prática padrão, o impacto negativo na morbimortalidade traz um consenso de que a recaída no SNC do LDGCB deve ser minimizada. Vários estudos com objetivo de estratificar os pacientes quanto ao risco de recaída e avaliar métodos profiláticos que reduziram esses índices foram realizados. O Índice Prognóstico Internacional do SNC (CNS-IPI) foi um escore criado para guiar a profilaxia, que é recomendada para pacientes de alto risco. Alguns outros fatores de risco não inclusos no escore podem estar associados a aumento do risco de recaída. As profilaxias frequentemente utilizadas diferem na forma de administração, baseados em metotrexato intratecal ou de forma sistêmica em altas doses, associado ou não a outros agentes quimioterápicos. (3)

Apesar do grande número de estudos até então realizados, em sua maioria retrospectivos, ainda se questiona o benefício da profilaxia de SNC e qual estratégia mais eficaz. Os estudos disponíveis até então foram realizados em países de alta renda e é questionado se limitações encontradas em países de transição econômica, com discrepâncias socioeconômicas, culminado em diagnóstico tardio com estádios avançados; métodos diagnósticos, prognósticos e terapêuticos limitados, trariam impacto ou poderiam justificar profilaxia para recaída em SNC. Neste estudo busca-se demonstrar a epidemiologia da recaída de SNC em linfoma de grandes células B, a abordagem profilática utilizada na realidade do Sistema Único de Saúde (SUS) e seu respectivo impacto.

## 2 REFERENCIAL TEÓRICO

### 2.1 Definição e diagnóstico

Segundo a *5th edition of the World Health Organization Classification of Haematolymphoid Tumours*, os linfomas não Hodgkin (LNH) são subdivididos por locais de acometimento, suas características patológicas e moleculares. O subgrupo conhecido como linfomas de grandes células B é de relevância para este trabalho. Compreende: linfoma difuso de grandes células B, sem outra especificação (LDGCB, NOS), entidade mais comum; linfoma de células B de alto grau, NOS (HGBL, NOS), dos quais 54% abrigam a assinatura de “duplo expressor”, determinado pela expressão de MYC/BCL2 em imuno-histoquímica; linfoma difuso de grandes células B/linfoma de células B de alto grau com rearranjos MYC e BCL2 (LDGCB/HGBL-MYC/ BCL2), antes conhecido como double hit; linfoma difuso de grandes células B primário cutâneo, *leg type*. (ALAGGIO et al., 2022; LIU; BARTA, 2019; SEHN; SALLES, 2021) Ao considerar a classificação do *International Consensus Classification (ICC)*, dividimos os linfomas agressivos de células B da seguinte forma: linfoma difuso de grandes células B, NOS; linfoma de grandes células B com aberração 11q; linfoma de células B com predominância de linfócitos nodulares; linfoma de grandes células B rico em células T/histiócitos; linfoma difuso de grandes células B primário de sistema nervoso central; linfoma difuso de grandes células B primário do testículo; linfoma difuso de grandes células B primário cutâneo, *leg type*; linfoma intravascular de grandes células B; linfoma primário de efusão HHV-8 e vírus Epstein-Barr negativo; úlcera mucocutânea positiva para vírus Epstein-Barr; linfoma difuso de grandes células B vírus positivo Epstein-Barr; linfoma primário da efusão e linfoma primário extracavitário da efusão; linfoma de Burkitt; linfoma difuso de grandes células B associado à inflamação crônica; linfoma difuso de grandes células B associado à fibrina; Granulomatose linfomatóide; linfoma de células B de alto grau, com rearranjos MYC e BCL2; linfoma de células B de alto grau com rearranjos MYC e BCL6; linfoma de células B de alto grau, SOE; linfoma mediastinal zona cinzenta.

O LDGCB, NOS, perfaz 30-40% dos LNH, predomina em homens, com idade média de 64 anos. O início da doença é geralmente abrupto e usualmente o paciente é sintomático. O diagnóstico é feito através de biópsia excisional de linfonodos que é encaminhado para análise anatomopatológica e imuno-histoquímica. É definido morfológicamente pela presença de células grandes, com fenótipo de células B maduras. O estadiamento oncológico geralmente é feito por Tomografia Computadorizada por Emissão de Pósitrons (PET-TC), e quando indisponível, por Tomografia Computadorizada de região cervical, tórax, abdome e pelve

associado a biópsia de medula óssea e investigação de trato gastrointestinal, se indicado. Aproximadamente 60% dos casos são diagnosticados nos estádios III e IV. (1,2,4)

## 2.2 Tratamento

O tratamento dos LDGCB baseia-se em quimioimunoterapia com Rituximabe (anticorpo monoclonal anti-CD20), ciclofosfamida, doxorrubicina, vincristina e prednisona, mais conhecido como esquema R-CHOP. Desde a introdução do Rituximabe, as taxas de sobrevida melhoraram significativamente: em análise de quatro anos, a taxa de sobrevida variou de 55% a 94% usando os escores revisados do IPI (Índice Prognóstico Internacional) em comparação com 26% a 73% em cinco anos antes do uso de Rituximabe. (1,2) Como tentativa de intensificar ainda mais as respostas e consequentemente alcançar melhora na sobrevida, estudos em andamento associaram o esquema convencional descrito acima a imunomoduladores ou inibidor da tirosina quinase de Bruton, e até o momento, não houve recaída em SNC com os pacientes desses estudos. (5,6)

## 2.3 Recaída

Apesar da alta taxa de remissão do linfoma, existe um risco de recaída sistêmica e/ou em SNC. O acometimento em SNC varia em incidência e tempo de acordo com o subtipo histológico, sendo 5-10% no LDGCB, NOS e 30% no linfoma linfoblástico e linfoma de Burkitt. Nos linfomas de grandes células B, particularmente no LDGCB, NOS, o acometimento geralmente ocorre na primeira recaída, cerca de um ano do diagnóstico, com uma média de cinco meses. Pode envolver o cérebro, meninges, nervos cranianos, olhos e/ou medula espinhal, que são considerados locais imunoprivilegiados devido barreiras hematoencefálicas e hemoretinianas, criando desafios terapêuticos por dificuldade de acesso das drogas. Está associado a desfechos insatisfatórios, com sobrevida global mediana de dois a cinco meses e taxas de resposta completa que variam de 25 a 63% mesmo para pacientes aptos o suficiente para receber terapias intensivas, como quimioterapia de altas doses e transplante autólogo de células-tronco. (5,7,8)

## 2.4 Avaliação de risco de recaída em SNC

Dado a alta morbimortalidade da recaída no SNC, *German Hodgkin Lymphoma Study Group* (GHLSG) publicou um escore para era do uso do Rituximabe com o intuito de orientar a realização de uma profilaxia, o Índice Prognóstico Internacional do SNC (CNS-IPI). Foi

realizada uma coorte que incluiu mais de 2000 pacientes com linfoma de grandes células B tratados com R-CHOP. Em uma análise multivariada, foram identificados fatores individuais de IPI (Índice Prognóstico Internacional) que aumentavam o risco de recorrência do SNC e foi definido um sistema de pontuação que aloca um ponto para cada fator de risco convencional de IPI (60 anos, desidrogenase láctica – LDH - alta, PS ECOG – escala de desempenho do *Eastern Cooperative Oncology Group* – maior que dois, estadio III-IV, mais de um sítio extranodal), bem como envolvimento renal/adrenal, conforme a Tabela 1. O grupo de alto risco, que possui uma pontuação de quatro pontos ou mais, está associado a um risco de recaída do SNC de 9-10%, enquanto no risco baixo e intermediário de 1% e 5%, respectivamente. Locais extranodais específicos como rins, adrenais, pele, pulmão e peritônio também foram associados a um alto risco de evento do SNC em análise univariada; contudo, após ajuste para os fatores individuais de IPI, apenas o envolvimento renal e/ou adrenal e a pele permaneceram como fatores de alto risco. (9)

Tabela 1 – Risco de recorrência em SNC de acordo com CNSIPI	
Variáveis	
≥ 60 anos	1 ponto
LDH alto	1 ponto
PS ECOG > 2	1 ponto
Estádio III-IV	1 ponto
Sítios extranodais ≥ 2	1 ponto
Envolvimento rim / suprarrenal	1 ponto
Classificação de risco de recaída em SNC	Risco de recaída em SNC
Baixo risco 0-1 ponto	1%
Risco intermediário 2-3 pontos	5%
Alto risco ≥ 4 pontos	9-10%

Outras características não incluídas no CNS-IPI, como rearranjo double hit ou envolvimento de locais extranodais específicos, como testículo, medula óssea, mamas, pericárdio, seios paranasais, epidural, órbita, ovário, útero, podem estar associados a maior incidência de recidiva do SNC. Estudo da *British Columbia Cancer Agency* demonstrou que a expressão dupla de MYC e BCL2 em imuno-histoquímica também está associada a um maior risco de recaída do SNC em 2 anos (9,7% para expressão de MYC e BCL2 em comparação com 2,2% na ausência da expressão) assim como subtipo de células B ativadas (ABC) da classificação por células de origem, dada pelo algoritmo de Hans, 9,1% em comparação com 2,1% para aqueles

com origem no centro germinativo (GCB). A presença de mutações de alta frequência de MYD88L ou CD79B, ou ambos, conhecidos como subtipo MCD, que também são observados em linfomas extranodais primários como de SNC, testículos, mama, também são descritos como alta recorrência de recaída em SNC (38% *versus* 8%). Desta forma, apenas o uso do CNS-IPI pode afetar a capacidade de discriminar com precisão os pacientes de “baixo risco”. (3,6,7,10–12)

## 2.5 Métodos profiláticos

A quimioterapia intratecal (IT) com metotrexato (IT-MTX), associado a citarabina e/ou esteróides é o método mais comumente usado como profilaxia do SNC no cenário oncológico, principalmente em linfoma e leucemia. Estudos anteriores sugerem que seus níveis terapêuticos podem ocorrer no espaço subaracnóideo e em dois a três milímetros do parênquima superficial do SNC devido à pressão do líquido intersticial. Análises específicas do melhor momento para a realização estão ausentes. Apesar de dados escassos, investigações sobre toxicidade foram realizadas. Além do desconforto provocado durante a realização da punção lombar para administração da quimioterapia IT, um grande estudo retrospectivo descreveu uma associação independente com hospitalização relacionada à infecção e uso de metotrexato IT junto com R-CHOP em pacientes idosos. (3,6,7,13)

Desde 2009 houve questionamentos sobre a evidência da profilaxia IT, com estudos evidenciando a ausência de benefício na prevenção da recidiva do SNC na era do Rituximabe, exigindo a exploração de estratégias alternativas. A administração de quimioterapia sistêmica em altas doses com potencial penetrante em SNC, como altas doses de metotrexato (HD-MTX) (3 g/m<sup>2</sup> em infusões de quatro a seis horas) e/ou ou altas doses de citarabina foi a abordagem mais recente. As diferenças entre as vias de administração incluem maior penetração parenquimatosa com altas doses de metotrexato ao custo de maiores toxicidades hematológicas, renais e outras, e possíveis atrasos relacionados na terapia principal caso seja realizada intercalada com a quimioimunoterapia. Devido a seu perfil de toxicidade, normalmente o uso fica limitado a pacientes com menos de 70 anos de idade, sem derrames serosos e com função renal adequada. Embora a administração ambulatorial seja viável, a maioria dos pacientes ainda são tratados em regime de internação devido a esquemas complexos de hidratação e resgate, proporcionando um encargo administrativo e financeiro substancial para hospitais e pacientes. Wilson et al conduziram um estudo retrospectivo multicêntrico com 1384 pacientes tratados

com regimes semelhantes ao R-CHOP e profilaxia com HD-MTX, intercalada ou no final do tratamento, e concluíram que não houve diferença no risco de recidiva do SNC entre pacientes tratados com qualquer uma das duas estratégias. Notaram ainda que o HD-MTX intercalado foi associado ao aumento da toxicidade, resultando em um atraso do R-CHOP subsequente em 19,3% dos pacientes. (3,5,8,13–15)

### **3 OBJETIVOS**

#### 3.1 Objetivo primário:

Avaliar a incidência de recaída em sistema nervoso central em pacientes acometidos por linfoma de grandes células B de acordo com grupos de risco em pacientes do serviço público de saúde de país de renda intermediária.

#### 3.2 Objetivos secundários:

Avaliar a diferença de recaída em sistema nervoso central de linfoma de grandes células B em pacientes com CNS-IPI alto risco ou associado a outro fator de risco ao utilizar metotrexato intratecal e/ou metotrexato em dose alta ou não realizar a profilaxia.

Estimar sobrevida livre de progressão, sobrevida global e sobrevida após o diagnóstico de recaída em SNC.

Comparar cada fator de risco associado a recaída de forma isolada.

## 4 MATERIAIS E MÉTODOS

### 4.1 Delineamento do estudo

Trata-se de um estudo observacional retrospectivo, tipo coorte, conduzido no Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Minas Gerais e Hospital Luxemburgo, na cidade de Belo Horizonte, Minas Gerais, Brasil.

### 4.2 Locais de desenvolvimento do trabalho e recrutamento de pacientes

O trabalho foi conduzido através da análise de prontuário nos hospitais supracitados, considerados referência do Sistema Único de Saúde (SUS) no tratamento destas enfermidades, abrangendo grande número de pacientes onco-hematológicos do estado de Minas Gerais. Tais serviços possuem residência médica em Hematologia e Hemoterapia e, portanto, estão em constante atualização científica.

A amostra foi selecionada através de códigos gerados por abertura de laudo de solicitação/autorização de procedimento ambulatorial – APAC – para linfoma não Hodgkin de alto grau, independente da linha de tratamento (primeira, segunda ou terceira). Tal escolha se deu por considerar que o padrão das instituições dá-se por admissão dos pacientes com o diagnóstico e comunicação com a equipe de onco-hematologia, que muitas vezes, iniciam quimioterapia rapidamente ou é realizado abertura da APAC para iniciar posteriormente. Após a aquisição da lista dos pacientes com o respectivo código, os prontuários foram avaliados quanto ao diagnóstico e a pertinência em sua inclusão ou não no estudo, determinados pelos critérios de inclusão e/ou exclusão.

A coleta de dados ocorreu nos meses de junho e julho de 2023.

Os pacientes tiveram um follow-up mínimo de 12 meses, considerando que a data do último diagnóstico foi em julho de 2022 e os prontuários foram todos reavaliados em outubro de 2023.

Não foi realizado cálculo amostral já que a amostra foi por conveniência.

### 4.2 Critérios de inclusão e exclusão

Foram incluídos pacientes, de ambos os sexos, entre 18 e 80 anos com diagnóstico de linfoma de grandes células B entre janeiro de 2018 e julho de 2022.

Foram excluídos da coorte pacientes com linfoma de Burkitt, linfoma primário do mediastino, acometimento de SNC ao diagnóstico, portadores de HIV e pacientes com passado de linfoma indolente, como leucemia linfocítica crônica e linfoma folicular, transformados em linfoma de grandes células B.

#### 4.3 Variáveis selecionadas

Os dados de interesse do estudo foram: sexo, idade, presença de disfunção renal (ritmo de filtração glomerular menor que 90 ml/min/1,73m<sup>2</sup>) e sintomas B (febre – temperatura maior que 38°C, sudorese noturna a ponto de molhar a cama, perda de mais de 10% peso em seis meses) ao diagnóstico, definição de célula de origem pelo algoritmo de *Hans* (tipo centro germinativo ou não centro germinativo) ou duplo expressor (presença de MYC e BCL2 na imuno-histoquímica), lactato desidrogenase (LDH) - descrito de acordo com os intervalos de referência institucionais, estado de desempenho (PS) - padronizado de acordo com a escala *Eastern Cooperative Oncology Group* (ECOG). A escala ECOG avalia como a doença afeta as habilidades de vida diária do paciente, com escore que varia de zero a cinco pontos, permitindo classificar o paciente com o índice 0 (totalmente ativo, capaz de continuar todo o desempenho de pré-doença, sem restrição), 1 (restritos para atividade física extenuante, porém capazes de realizar um trabalho de natureza leve ou sedentária), 2 (completamente capaz para o autocuidado, mas incapaz de realizar quaisquer atividades de trabalho; fora do leito por mais de 50% do tempo), 3 (capacidade de autocuidado limitada, restrito ao leito ou à cadeira mais de 50% do tempo de vigília), 4 (completamente limitado, não pode exercer qualquer autocuidado; restrito ao leito ou à cadeira) e 5 (morto). Coletados ainda dados relacionados ao tratamento e quimioterapia realizada (CHOP, R-CHOP, RDAEPOCH, outra), tempo de recaída em SNC após o diagnóstico e como foi feito o diagnóstico de recidiva, como sintomas, achados em imagem radiológica ou citometria de fluxo. Avaliações morfológicas do líquido não foram realizadas na grande maioria dos casos. Os exames de anatomopatológico e imuno-histoquímica dos dois centros foram realizados por laboratórios diferentes, desencadeando variação nos marcadores utilizados.

O escore CNS-IPI foi calculado para cada paciente com base nos dados clínicos disponíveis (número de sítios extranodais, LDH, idade, estado de desempenho, estadiamento, envolvimento de rim e adrenal). Aqueles com dados ausentes, mas que ainda preenchiam os critérios de alto risco (por exemplo, valor de LDH ausente, mas com um CNS-IPI já pontuando quatro ou mais)

foram incluídos nas respectivas análises, enquanto aqueles com dados incompletos que poderiam afetar sua classificação, foram apenas informados.

Os pacientes foram subdivididos pelo risco de recaída em SNC de acordo com critérios previamente definidos pelo CNS-IPI (zero a um - baixo risco, dois a três - risco intermediário, quatro pontos ou mais - alto risco), além de acometimento de locais extranodais específicos, como testículo, anel de Waldeyer, medula óssea, trato gastrointestinal; qual o tratamento definido para a doença sistêmica e qual o método utilizado para profilaxia do SNC (HD-MTX, definido como metotrexato, no mínimo 3 g/m<sup>2</sup> em infusões endovenosas de quatro a seis horas associado ou não a altas doses de citarabina; IT-MTX, definido como a administração intratecal de MTX combinado ou não a citarabina/dexametasona; nenhuma ou ambos os métodos).

#### 4.4 Desfechos

O desfecho primário foi a recidiva no SNC definida como novo envolvimento por falha de resposta ou recidiva após remissão completa (RC) no cérebro, nervos cranianos, leptomeninges, líquido cefalorraquidiano e/ou medula espinhal. Tal achado foi confirmado por histologia, morfologia e/ou citometria de fluxo do líquido ou por achados radiográficos irrefutáveis. Os desfechos secundários foram: sobrevida livre de progressão (SLP) definida como o tempo desde o diagnóstico até a progressão/recorrência da doença, óbito ou último seguimento; sobrevida global (SG), definida como o tempo desde o diagnóstico até o óbito ou último seguimento; sobrevida após o diagnóstico de recorrência do SNC definida como o tempo do diagnóstico da recaída até óbito ou último seguimento.

#### 4.5 Análise estatística

Foram descritas as variáveis categóricas e contínuas e quando necessário, cálculos das médias  $\pm$  2 desvios padrão (DP)/mediana. Na sequência, foram calculadas as respectivas frequências relativas (%) das variáveis sociodemográficas. Realizadas análises univariadas. A força dos fatores prognósticos foi estimada pela determinação dos riscos relativos e os correspondentes intervalos de confiança de 95% (IC). Utilizadas calculadoras disponíveis de forma online e software R para cálculos de médias, medianas e RR.

SLP e SG foram analisadas utilizando o método de Kaplan Meier no software R.

#### 4.6 Aspectos éticos

Os participantes ou seus respectivos responsáveis receberam um Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (Anexo A), onde foram informados o motivo da pesquisa e suas implicações, dando-lhes a liberdade de, em qualquer momento, retirar-se do estudo. Foi informado aos pacientes o risco de perda de anonimato, mesmo considerando os cuidados dos pesquisadores.

O estudo foi aprovado pelos Comitê Ética de ambas as instituições, conforme Anexo B.

## 5 RESULTADOS

A Tabela 2 lista os dados demográficos dos participantes.

Tabela 2 - Dados demográficos da população					
Variáveis	Geral (n = 120)	Recaída SNC (n = 4)	Sem recaída SNC (n = 116)	RR	IC 95%
<b>Sexo masculino, n (%)</b>	72 (60,0%)	2 (50,0%)	70 (60,3%)		
<b>Idade (anos)</b>					
Média (anos)	54,4 ± 15,4				
< 60 anos, n (%)	73 (60,8%)	3 (75,0%)	70 (58,3%)		
≥ 60 anos, n (%)	47 (39,2%)	1(25,0%)	46 (38,3%)	0,52	0,06-4,83
<b>ECOG, n (%)</b>					
0-1	40 (33,3%)	0 (0,0%)	40 (34,5%)		
≥ 2	78 (65,0%)	4(100,0%)	74 (63,8%)		
Não informado, n (%)	2 (1,7%)	0(0,0%)	2 (1,7%)		
<b>Disfunção renal basal, n (%)</b>					
Sim n (%)	6 (5,0%)	0 (0,0%)	6 (5,2%)		
Não n (%)	114(95,0%)	0 (0,0%)	110 (94,8%)		
<b>Sintomas B</b>					
Presente, n(%)	70 (58,3%)	3 (75,0%)	67 (57,7%)		
Ausente, n(%)	34 (28,3%)	0 (0,0%)	34 (29,3%)		
Não informado, n (%)	16 (13,3%)	1(25,0%)	15 (12,9%)		
<b>LDH sérica, n (%)</b>					
Elevado, n (%)	74 (61,7%)	3 (75,0%)	71 (61,2%)	1,62	0,17-15,08
Não elevado, n (%)	40 (33,3%)	1(25,0%)	39 (33,6%)		
Não informado, n (%)	6 (5,0%)	0 (0,0%)	6 (5,2%)		
<b>Estadio, n (%)</b>					
Limitado I-II, n (%)	43 (35,8%)	1(25,0%)	42 (36,2%)		
Avançado III-IV, n (%)	75 (62,5%)	3 (75,0%)	72 (62,1%)	1,72	0,18-16,03
Não informado, n (%)	2 (1,7%)	0 (0,0%)	2 (1,7%)		
<b>Número sítios extranodais envolvidos*</b>					
0 n (%)	31 (25,8%)	1(25,0%)	27 (23,3%)		
1 n (%)	66 (55,0%)	2 (50,0%)	65 (56,0%)	0,98	0,11-9,02
≥ 2 n (%)	19 (15,8%)	1(25,0%)	18 (15,5%)		
Não informado, n (%)	4 (3,3%)	0 (0,0%)	4 (3,3%)		
<b>Sítios extranodais envolvidos</b>					
Rim/adrenal, n (%)	4 (3,3%)	0 (0,0%)	3 (2,6%)		
Estômago, n (%)	19 (15,8%)	1(25,0%)	18 (15,5%)		
Intestino, n (%)	14 (11,7%)	1(25,0%)	13 (11,2%)		
Ósseo, n (%)	11 (9,2%)	1(25,0%)	10 (8,6%)		
Medula óssea, n (%)	7 (5,8%)	0 (0,0%)	6 (5,2%)		
Anel de Waldeyer, n (%)	6 (5,0%)	0 (0,0%)	6 (5,2%)		
Testículo, n (%)	2 (1,7%)	0 (0,0%)	2 (1,7%)		
<b>CNS IPI**</b>					
0-1 (baixo), n (%)	37 (30,8%)	1(25,0%)	36 (31,1%)		
2-3 (moderado), n (%)	53 (44,16%)	2 (50,0%)	51 (44,0%)	1,11	0,12-10,25
≥ 4 (alto), n (%)	27 (22,5%)	1(25,0%)	26 (22,4%)		
Não informado, n (%)	3 (2,5%)	0 (0,0%)	3 (2,6%)		
<b>Estadiamento por PETTC</b>					
Sim n (%)	25 (20,8%)	0 (0,0%)	25 (21,5%)		
Não n (%)	95 (79,2%)	0 (0,0%)	95 (81,9%)		
<b>Célula origem</b>					
CGB n (%)	56 (46,7%)	4(100,0%)	52 (44,8%)		
ABC n (%)	51 (42,5%)	0 (0,0%)	51 (44,0%)		
Não especificado n (%)	13 (10,8%)	0 (0,0%)	13 (11,2%)		
<b>Duplo expressor, n (%)</b>					
Sim, n (%)	27 (22,5%)	1(25,0%)	26 (22,4%)	0,65	0,06-6,78
Não, n (%)	35 (29,2%)	2 (50,0%)	33 (28,4%)		
Não informado, n (%)	58 (48,3%)	1(25,0%)	57 (49,1%)		
<b>Regime de quimioterapia ***</b>					
RCHOP, n (%)	90 (75%)	3 (75,0%)	87 (75,0%)		
RDAEPOCH, n (%)	6 (5,0%)	0 (0,0%)	6 (5,2%)		
CHOP/CEOP, n (%)	14 (11,6%)	1(25,0%)	13 (11,2%)	2,29	0,26-20,48
Outros, n (%)	2 (1,7%)	0 (0,0%)	2 (1,7%)		
<b>Profilaxia MTX</b>					
IT-MTX, n (%)	7 (5,8%)	0 (0,0%)	7 (6,1%)		
HD-MTX, n (%)	4 (3,3%)	0 (0,0%)	4 (3,4%)		

Duas vias, n (%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)
Sem profilaxia, n (%)	109 (90,8%)	4(100,0%)	100 (85%)

ECOG, estado de desempenho do Eastern Cooperative Oncology Group; CNS-IPI, Índice Prognóstico Internacional do SNC; LDH, desidrogenase láctica; PET-TC, Tomografia Computadorizada por Emissão de Pósitrons; GCB, centro germinativo; ABC, células B ativadas; RCHOP, Rituximabe, ciclofosfamida, daunorrubicina, vincristina e prednisona; RDAEPOCH, Rituximabe, etoposídeo, daunorrubicina, vincristina, prednisona, ciclofosfamida; IT-MTX, metotrexato intratecal; HD-MTX, altas doses de metotrexato

Um total de 120 pacientes com linfoma agressivo de células B, com idade média de  $54,4 \pm 15,4$  anos, foram avaliados no estudo. Houve predomínio do sexo masculino 72(60,0%) e 78 (65,0%) tinham ECOG maior ou igual a dois. Do total, 75(62,5%) apresentavam estadios avançados (III/IV) ao diagnóstico e 70(58,3%) apresentavam sintomas B. A LDH sérica estava elevada em 74(61,7%). Não houve pacientes com linfoma difuso de grandes células B/linfoma de células B de alto grau com rearranjos MYC e BCL2 por falta de recursos financeiros disponíveis. Pelo menos um sítio extra nodal foi documentado em 66(55,0%) pacientes e 19(15,8%) apresentavam dois ou mais sítios extra nodais. Locais predominantes incluíam: estômago 19(15,8%), intestino 14(11,7%), medula óssea 7(5,8%), anel de Waldeyer 6(5,0%), renal/adrenal 4(3,3%) e testículo 2(1,7%). O estadiamento foi realizado por tomografia computadorizada de pescoço, tórax, abdome e pelve e quando disponível, em 25(20,8%) pacientes, por tomografia computadorizada por emissão de pósitrons (PET-TC). Mesmo em alguns casos em que não foi possível a realização de PET-TC, a biópsia de medula óssea e a investigação de trato gastrointestinal com endoscopia digestiva alta e colonoscopia não foram realizadas rotineiramente.

Em relação ao regime de primeira linha de tratamento, 90(75,0%) receberam esquema baseado em Rituximabe, ciclofosfamida, doxorubicina, vincristina e prednisona (R-CHOP/Rmini-CHOP/R-CVP); 6(5,0%) receberam rituximabe, etoposídeo, prednisona, vincristina, ciclofosfamida e doxorubicina (R-EPOCH); 14(11,6%) receberam esquemas sem Rituximabe; e 2(1,7%) receberam outros esquemas, incluindo tratamento sem quimioimunoterapia, como cirurgia ou radioterapia isolada. Como a maioria dos pacientes apresentavam doença em estadios avançados, seis foi o número médio de ciclos de tratamento. Com relação aos pacientes que receberam profilaxias para SNC, 7 (5,8%) receberam profilaxia IT, 4(3,3%) receberam HD-MTX. Não houve pacientes que receberam as duas vias de profilaxia.

O escore prognóstico para risco inicial de recaída do SNC pelo CNS-IPI foi: baixo [0-1; 37 (30,8%)], moderado [2-3; 53(44,1%)] ou alto [ $\geq 4$ ; 27(22,5%)]; 3(2,5%) tinham dados CNS-

IPI incompletos, não sendo possível classificá-los. O risco de recaída do SNC para a população do estudo em geral foi de 3,3%.

A Tabela 3 demonstra as características dos pacientes com recaída em SNC. De 120 pacientes, 4(3,3%) apresentaram recaída apenas em SNC confirmada em biópsia, ressonância magnética ou citometria de fluxo líquido, sendo um deles com CNS-IPI alto risco, dois com risco moderado e um com risco baixo. Destes, três não haviam sido estadiados com PET-TC ou biópsia de medula óssea, e outro não apresentava medula óssea infiltrada. Três apresentavam acometimento extranodal, sendo dois do trato gastrointestinal, como estômago e intestino, e um ósseo. Todos os quatro eram de origem do centro germinativo. Com relação a presença de MYC e BCL2 na imuno-histoquímica, um era duplo expressor, um negativo e outro não avaliado. Três pacientes foram submetidos a quimioterapia com RCHOP e um CHOP. Nenhum deles foi submetido a profilaxia com IT-MTX ou HD-MTX. Duas recaídas aconteceram em parênquima e meninge simultaneamente e duas em parênquima isolada. Mediana do tempo até a recidiva foi de sete meses. De quatro recaídas em SNC, três evoluíram a óbito como causa desta e um paciente apresentou resposta completa após tratamento, com follow up de 45 meses desde o diagnóstico da infiltração em SNC.

Tabela 3 - Características dos pacientes com recaída em SNC	
Variáveis	Geral (n =4)
<b>Estadiamento</b>	
I n(%)	1 (25%)
II n(%)	2 (25%)
III n(%)	0 (0%)
IV n(%)	2 (50%)
<b>Sintomas B</b>	
Sim n (%)	3 (75%)
Não n (%)	1 (25%)
<b>LDH</b>	
Normal n (%)	1 (25%)
Alterado n (%)	3 (75%)
<b>Célula de origem</b>	
CGB n(%)	4 (100%)
ABC n(%)	0 (0%)
<b>Duplo expressor</b>	
Sim n (%)	1 (25%)

Não n (%)	1 (25%)
Não informado n (%)	2 (50%)
<b>Estadiamento por PETTC</b>	
Sim n (%)	1 (25%)
Não n (%)	3 (75%)
<b>IPI-CNS</b>	
0 n (%)	0 (0%)
1 n (%)	2 (50%)
2 n (%)	1 (25%)
3 n (%)	0 (0%)
4 n (%)	1 (25%)
5 n (%)	0 (0%)
6 n (%)	0 (0%)
<b>Regime de quimioterapia</b>	
RCHOP n(%)	3 (75%)
CHOP n(%)	1 (25%)
<b>Profilaxia SNC</b>	
IT-MTX	0 (0%)
HD-MTX	0 (0%)
<b>Envolvimento parênquima/meningeo</b>	
Parênquima	2 (50%)
Meningeo	0 (0%)
Ambos	2 (50%)
<b>Diagnóstico da recaída</b>	
Ressonância magnética	4 (100%)
Citometria de fluxo do líquido	2 (50%)
Biópsia lesão parenquimatosa	1 (25%)
<b>Sintomas neurológicos</b>	
Confusão mental/alteração comportamental	2 (50%)
Crise convulsiva	1 (25%)
Ptose palpebral e anisocoria	1 (25%)
<b>Tempo após diagnóstico (mediana) (meses)</b>	
	7

CNS-IPI, Índice Prognóstico Internacional do SNC; LDH, desidrogenase láctica; PET-TC, Tomografia Computadorizada por Emissão de Pósitrons; GCB, centro germinativo; ABC, células B ativadas; RCHOP, Rituximabe, ciclofosfamida, daunorrubicina, vincristina e prednisona; RDAEPOCH, Rituximabe, etoposídeo, daunorrubicina, vincristina, prednisona, ciclofosfamida; IT-MTX, metotrexato intratecal; HD-MTX, altas doses de metotrexato

As Figuras 1 e 2 apresentam, respectivamente, a curva de sobrevida livre de progressão e a curva de sobrevida global estimadas pelo método de Kaplan-Meier.

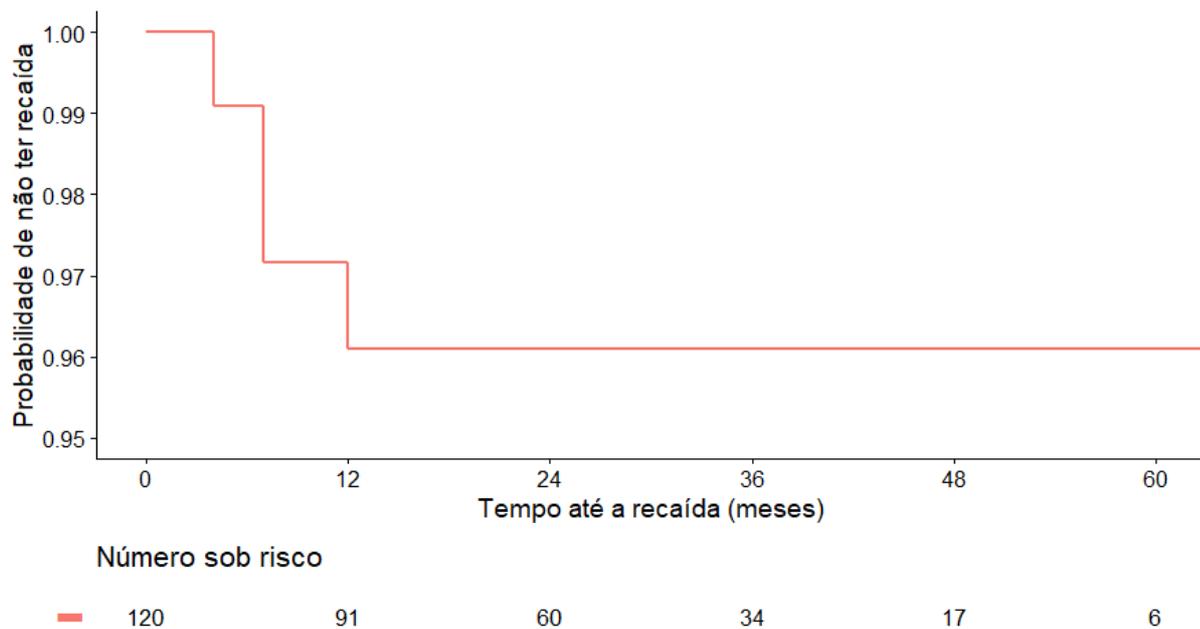


Figura 1. Curva de sobrevida livre de progressão estimada pelo método de Kaplan-Meier.

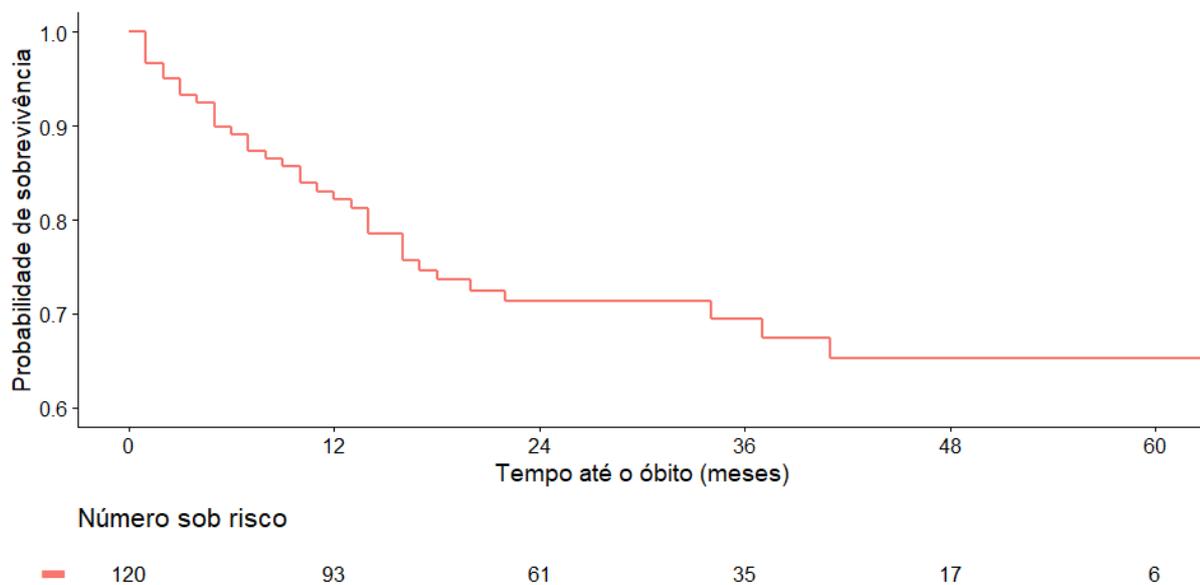


Figura 2. Curva de sobrevida global estimada pelo método de Kaplan-Meier.

## 6 DISCUSSÃO

A Tabela 4 resume os estudos relevantes referentes as medidas adotadas para redução de recaída em SNC.

Tabela 4 - Estudos demonstrando os métodos profiláticos de recaída em SNC de pacientes com DLBCL e os seus respectivos resultados									
	Estudo	Característica do estudo	Idade (anos)	Pacientes (n)	Quimioterapia	Crítérios de profilaxia	Profilaxia	Incidência de recaída em SNC	Local de acometimento
Rituximabe	BOEHME, <i>et al</i> , 2009/RICOVER-60	Análise post hoc de um estudo randomizado	61-80	1222	(1) R-CHOP-14 (2) CHOP-14	MO, testículo, seios paranasais, órbita, cavidade oral, língua, glândula salivar	IT-MTX 39%	(1) 4,1% (2) 6,9%	
	GHOSE, <i>et al</i> , 2015	Revisão sistemática	> 60	4859	(1) R-CHOP/R-CHOEP (2) CHOP	Variou de nenhum, ≥ 1 fator de risco a todos os pacientes	Rituximabe, IT-MTX	(1) 5.52% ± 2.21% (2) 4.43% ± 0.9% P< 0.05	A incidência de envolvimento leptomeníngeo foi de 16,17% ± 0,44% versus 38,62% ± 1,93% para o grupo do rituximabe (p < 0,000)
	VILLA, <i>et al</i> , 2009	Retrospectivo	≥ 16	435	(1) R-CHOP (2) CHOP	Estádios III/IV ou I/II com sintomas B e/ou doença Bulky, linfoma testicular	IT-MTX	7,10%	Proporção maior de recidivas apenas parenquimatosas em comparação com recidivas leptomeníngeas ou leptomeníngeas/parenquimatosas no grupo Rituximabe (63% x 25%)
Intensificação de quimioterapia	MCMILLIAN, <i>et al</i> , 2020/Fase II UK NCRI	Prospectivo fase II	18-65	111	R-CODOX-M-IVAC		IT-MTX e HD-MTX para todos como parte protocolo	3,60%	
	HOLTE, <i>et al</i> , 2013/Fase II Nordic Lymphoma Group study	Prospectivo fase II	18-65	145	R-CHOEP-14		Citarabina e MTX em altas doses	4,50%	
	TILLY, <i>et al</i> , 2003/GELA study	Prospectivo fase II	< 70	974	(1)ACVBP (2)CHOP		(1) IT-MTX, HD-MTX e consolidação (ifosfamida, etoposídeo e citarabina)	(1) 2,8% (2) 8,3%	
	THIEBLEMONT <i>et al</i> , 2021/LYSA and GLA/DSHNHL analysis	Prospectivo fase II	18-60	2203	(1)R-ACVBP seguido de consolidação a depender do risco com HD-MTX ou HD-MTX+ASTC (2) R-CHOP/R-CHOEP/Rmega CHOEP		(1) HD-MTX ou HD-MTX+ASTC (2) IT-MTX	(1) 0% (2) 1% p 0,5	
Profilaxia IT	EYRE, <i>et al</i> , 2020.	Revisão sistemática		7357	RCHOP/CHOP/RDAEPOCH		IT 11,9%	1,9 a 8,4%	
Profilaxia MTXHD	WILSON, <i>et al</i> , 2022	Retrospectivo	≥ 16	1384	R-CHOP ou MACOP-B±R	Sem critérios específicos, todos receberam HD-MTX	HD-MTX intercalado com quimioimunoterapia	5,7	53% parênquima, 21% parênquima e leptomeníngeo e 27% leptomeníngeo

							HD-MTX fim do tratamento	5,8	
	CHEAH <i>et al.</i> , 2014	Retrospectivo	16-84	49	(1) R-CHOP + IT-MTX	≥2 dos seguintes: múltiplos locais extra nodais, LDH elevada, sintomas B; ou envolvimento extra nodal de qualquer dos seguintes: medula óssea, mama, testículos, rim, adrenal, seios paranasais, nasofaringe, fígado, paravertebral	(1) MTX IT	18,40%	
125				(2) R-CHOP + HD-MTX	(2) HD-MTXx2		6,90%		
43				(3)RHCVAO ou RCODOX-M-IVAC	(3)IT ou HD-MTX como parte protocolo		2,30%		
	LEWIS, <i>et al.</i> , 2022	Retrospectivo	18-80	2267	R-CHOP/RDAEP OCH	IPISNC alto risco, rearranjo MYC ou BCL2, linfoma mama e testículo primário	(1) Sem profilaxia	(1) 8,4%	
							(2) HD-MTX	(2) 9,1%	
Profilaxia IT e HD-MTX	ORELLANA-NOIA <i>et al.</i> , 2022	Retrospectivo	> 18	1162	R-CHOP/REPOCH		(1)20,9% HD-MTX (2) 79,1% IT-MTX	(1) 6,8% (2) 5,4% p 0,4	

RCHOP, Rituximabe, ciclofosfamida, daunorrubicina, vincristina e prednisona; RDAEPOCH, Rituximabe, etoposídeo, daunorrubicina, vincristina, prednisona, ciclofosfamida; R-CODOX-M-IVAC (Rituximabe, ciclofosfamida, vincristina, doxorubicina, metotrexato, ifosfamida, etoposídeo e citarabina); R-CHOEP-14 (R-CHOP associado a etoposídeo) seguido por citarabina e metotrexato em altas doses; ACVBP (doxorubicina, ciclofosfamida, vindesina, bleomicina, prednisona) seguido de metotrexato intratecal, dois ciclos de metotrexato em alta dose de 3 g/m<sup>2</sup> e consolidação com quatro ciclos de ifosfamida-etoposídeo e citarabina em alguns pacientes; IT-MTX, metotrexato intratecal; HD-MTX, altas doses de metotrexato

Conforme demonstrado em nossa análise, três pacientes com recaída em SNC evoluíram para óbito decorrente da progressão de doença. A alta mortalidade pode ser atribuída a vários fatores: baixa penetrância dos quimioterápicos no SNC, função neurocognitiva prejudicada e pior estado performance do paciente, contribuindo para o aumento da toxicidade relacionada ao tratamento, além de aberrações genéticas recorrentes que conferem resistência ao tratamento. (6)

Considerando os fatores de risco associados a maior recaída em SNC, descritos anteriormente, como alguns sítios extra nodais específicos, nota-se que 33 de 120 (27,5%) apresentavam envolvimento de trato gastrointestinal (TGI), como estômago e intestino, incluindo duas recaídas. Sabe-se que um terço dos casos de LDGCB extra nodal ocorre no TGI, tornando-o o sítio extra nodal primário mais comum. Apesar de serem frequentes, apresentam baixo risco de envolvimento de SNC. (16)

Desde a introdução de Rituximabe, o prognóstico do LDGCB melhorou consideravelmente e este poderia estar associado a proteção de recaída em SNC. O Rituximabe intravenoso é uma molécula grande que é incapaz de passar dos vasos sanguíneos para dentro do líquido cefalorraquidiano (LCR) no espaço subaracnóideo ou para o parênquima cerebral. No entanto, eles exercem o seu efeito citotóxico no fornecimento de sangue nestas áreas e, portanto, minimizam as recidivas do SNC. (17) No estudo RICOVER-60, que randomizou 1222 pacientes entre R-CHOP-14 e CHOP-14, a recidiva do SNC ocorreu em 58 pacientes (4,8%); sendo 6,9% em pacientes tratados com CHOP-14 e 4,1% em pacientes com R-CHOP-14 ( $p = 0,043$ ), o que demonstra que o Rituximabe reduz a recaída em SNC. Entretanto, GHOSE *et al.*, 2015, em sua revisão sistemática de 2015 com 7 estudos, incluindo RICOVER-60, comparou R-CHOP/R-CHOEP com CHOP, demonstrou resultados conflitantes. A média de incidência de recaída em SNC foi  $5,52 \pm 2,21\%$  no grupo R-CHOP/R-CHOEP comparado com  $4,43 \pm 0,9\%$  no grupo CHOP,  $p < 0,05$ . Notaram ainda que pacientes que usaram Rituximabe tiveram maior recorrência de doença leptomeníngea. Discordante destes resultados, VILLA *et al.*, 2009, ao investigar 435 pacientes, observou uma proporção maior de recidiva parenquimatosa em comparação com recidivas leptomeníngeas ou leptomeníngeas/parenquimatosas no grupo Rituximabe (63% versus 25%), o que é consistente com a penetração limitada neste compartimento do SNC. (9,13,18–21)

Em nosso estudo, três (75%) dos pacientes recaídos receberam Rituximabe como parte do esquema terapêutico e houve maior incidência de recaída parenquimatosa, sendo duas (50%) isolada e outras duas (50%) com envolvimento meníngeo e parenquimatoso concomitantes, concordante com os dados apresentados por VILLA *et al.*, 2009. Comparando pacientes que não receberam *versus* os que receberam Rituximabe (R-CHOP like e REPOCH), o risco relativo foi 2,29 (IC 95% 0,26-20,48), que não houve significância estatística.

Considerando os estudos com resultados conflitantes para profilaxia em SNC com Rituximabe, avaliaram se intensificar a quimioimunoterapia com agentes penetrantes no SNC seria uma alternativa de abordagem profilática de recaída em SNC em linfoma agressivo de células B. Realizado um estudo de fase II utilizando os seguintes regimes: R-CODOX-M-IVAC (Rituximabe, ciclofosfamida, vincristina, doxorubicina, metotrexato, ifosfamida, etoposídeo e citarabina); R-CHOEP-14 (R-CHOP associado a etoposídeo) seguido por citarabina e metotrexato em altas doses; ACVBP (doxorubicina, ciclofosfamida, vindesina, bleomicina, prednisona) seguido de metotrexato intratecal, dois ciclos de metotrexato em alta dose de 3

g/m<sup>2</sup> e consolidação com quatro ciclos de ifosfamida–etoposídeo e citarabina em alguns pacientes. Tais estudos demonstraram as respectivas recaídas: 3,6%; 4,5%; e 2,2% em geral, sendo 4,1% para pacientes de alto risco no grupo ACVBP. Tais porcentagens são muito próximas do que é encontrado na população geral. Esses estudos não incluíam um grupo comparativo de pacientes com características semelhantes tratados sem drogas penetrantes no SNC. Em estudo do grupo Francês e Alemão, compararam RACVBP com esquema R-CHOP *like*, no qual recidiva do SNC foi de 0% no grupo R-ACVBP versus 1% no grupo R-CHOP; *p* 0,52. (6,22) Portanto, estes estudos demonstram que a realização de esquemas mais agressivos podem reduzir recaída em SNC por estar associada à melhor controle da doença sistêmica ou por possuir agentes específicos que penetram no SNC. PUCKRIN *et al*, 2021 notou uma menor taxa de recidiva do SNC em pacientes de alto risco que receberam quimioimunoterapia intensiva ou autotransplante consolidativo, concluindo que talvez otimizar a terapia de primeira linha para obter melhor controle da doença sistêmica pode ser uma estratégia mais eficaz para reduzir o risco de recidiva do SNC. (23) Em nosso estudo podemos observar que 6 (5,0%) pacientes foram submetidos a esquemas terapêuticos mais agressivos, como RDAEPOCH, mas não foi possível estabelecer um padrão de seleção para este grupo e esta quimioimunoterapia não possui drogas penetrantes em SNC. Também não foi possível analisar o risco de recaída desse grupo já que não houve eventos no grupo RDAEPOCH.

Ainda com objetivo de reduzir o acometimento secundário em SNC, IT-MTX foi utilizado como a primeira estratégia profilática. A maioria dos estudos clínicos de profilaxia intratecal são difíceis de interpretar devido à sua natureza retrospectiva (ou *post hoc*), variabilidade nas populações-alvo e dosagem dos quimioterápicos, administração simultânea de antimetabólitos em altas doses e as baixas taxas de eventos de recaída do SNC. Uma revisão sistemática feita por Eyre *et al*, 2020, na era do Rituximabe, avaliou o papel da profilaxia intratecal. Foram incluídos três ensaios com análise *post-hoc* (RICOVER-60, R-CHOP-14/21 e GOYA), banco de dados prospectivo e dez séries retrospectivas, com um total de 7357 pacientes. Uma mediana de 11,9% dos pacientes receberam profilaxia intratecal, independente do grupo de risco, ou a critério do investigador. A incidência cumulativa de recidiva do SNC variou de 1,9% em 6,5 anos a 8,4% em cinco anos. A maioria das recaídas do SNC (73%) envolveram parênquima cerebral. Especificamente no estudo RICOVER-60, os pacientes considerados de alto risco (infiltração de medula óssea e testículos ou locais na parte superior do pescoço ou cabeça) receberam IT-MTX. Em um modelo Cox multivariável incluindo IPI, houve uma interação significativa entre a exposição ao IT-MTX e a exposição ao Rituximabe (RR 6,1), com risco de

recaída do SNC significativamente reduzido com IT-MTX no grupo CHOP, mas sem diferença observada no grupo R-CHOP. O efeito de Rituximabe foi significativo independentemente do IT-MTX e, portanto, nos pacientes que não recebem Rituximabe, talvez devessem receber profilaxia IT. Em nosso estudo, 7 (5,8%) receberam profilaxia intratecal, sendo cinco classificados como alto risco e outros por apresentarem outros fatores de risco como envolvimento de anel de Waldeyer e testículo. No grupo que fez IT-MTX não houve nenhuma recaída em SNC. (3,8,13)

Após diversas análises mostrando ausência de benefício na profilaxia intratecal, nos últimos anos, HD-MTX foi proposto como uma estratégia potencialmente melhor em pacientes com LDGCB de alto risco, como é feito em tratamento de linfoma de células B primário de SNC, considerando dados de que recidivas na era do Rituximabe ocorrem de forma mais prevalente no parênquima cerebral. (5,14,15,24)

Cheah et al em seu estudo retrospectivo multicêntrico avaliou HD-MTX na prevenção de doenças do SNC. Selecionaram 217 pacientes com LDGCB divididos em três grupos: R-CHOP ou MACOP-B±Rituximabe (dose de MTX era menor que 1 g/m<sup>2</sup> e, portanto, pouco provável de atingir níveis terapêuticos no parênquima cerebral); R-CHOP *like* com HD-MTX; HyperCVAD ou RODOXMIVAC (regimes com HD-MTX). As taxas de recidiva no SNC em três anos foram de 18,4% (IC 95% 9,5–33,1%), 6,9% (IC 95% 3,5–13,4%) e 2,3% (IC 95% 0,4–15,4%) nos grupos 1–3, respectivamente (p 0,009). Considerando as altas taxas de recidiva no SNC no primeiro grupo, que não recebeu metotrexato em altas doses, este estudo mostrou potencial benefício de HD-MTX. (25)

Uma grande coorte retrospectiva avaliou 2267 pacientes na era do Rituximabe com alto risco de recidiva do SNC (CNS-IPI = 4–6 [89,2%], linfoma de células B de alto grau com rearranjos MYC, BCL2 associado ou não a BCL6, linfoma testicular primário ou LDGCB de mama), tratados com esquemas semelhante a R-CHOP (93,8%), referente ao uso de metotrexato em altas doses ou não. Um total de 410 pacientes (17,8%) receberam altas doses de metotrexato e 32 de 410 (7,8%) tiveram recidiva do SNC em comparação com 169 de 1890 (8,9%) entre os pacientes tratados sem altas doses de metotrexato. As taxas de recaída do SNC ajustadas em cinco anos foram de 8,4% no grupo de metotrexato de alta dose versus 9,1% no grupo sem metotrexato de alta dose, p 0,1. Entre 455 pacientes que tiveram uma resposta completa, 284 (19,5%) receberam altas doses de metotrexato e 16 de 284 (5,6%) apresentaram recaída do SNC

em comparação com 68 de 1171 (5,8%) tratados sem alta dose de metotrexato. Não foi observada diferença no risco de recidiva do SNC em cinco anos entre os grupos (5,0% vs 6,0%). Se a verdadeira diferença for uma diminuição de 1% na recaída do SNC em favor de altas doses de metotrexato, isso significaria que 100 pacientes precisariam ser tratados para evitar uma recaída no SNC. (6)

O número de pacientes que receberam profilaxia com HD-MTX em nosso estudo foi baixo, e não houve pacientes com recaída no SNC neste grupo. Não foi possível realizar uma análise multivariada para avaliar significância estatística do grau de proteção da profilaxia com as recorrências em SNC. Apesar de séries retrospectivas iniciais sugerirem um benefício potencial do HD-MTX na prevenção de doenças do SNC, vários grandes estudos retrospectivos dos últimos anos não conseguiram demonstrar uma redução na recidiva do SNC, mantendo taxas de 6-12% em pacientes com linfoma de células B agressivo de alto risco. Portanto, é necessário cautela na interpretação dos resultados, já que há grande variabilidade na estratificação de risco dos pacientes além de tendência maior de utilizar metotrexato em altas doses em pacientes mais jovens. (15)

Por fim, estudo recente comparou os resultados de HD-MTX e IT-MTX. Orellana-Noia et al sugeriram que não existe nenhum benefício em uma série de 1162 pacientes de 21 instituições acadêmicas dos EUA que receberam profilaxia do SNC (IT-MTX n 894, HD-MTX n 236). Por categoria CNS-IPI, a incidência foi de 5,1% com baixo risco, 3,8% com risco moderado e 8,4% com alto risco (p 0,02). Excluindo pacientes com envolvimento testicular dos grupos de risco CNS-IPI, as taxas ajustadas de recidiva do SNC para baixo, moderado e alto risco foram de 3,6%, 3,7% e 8,2%, respectivamente e 5,0% no geral. Em termos de regimes de quimioimunoterapia, as taxas de recaída do SNC não diferiram significativamente entre os receptores de R-CHOP *versus* R-EPOCH (OR 1,25, IC 95% 0,51-3,10; p 5,74), inclusive quando ajustado para *double hit* e CNS-IPI (dados não apresentados). Não houve diferença significativa nas taxas de recaída do SNC por via de profilaxia: 48 (5,4%) IT *versus* 16 (6,8%) HD-MTX (OR 1,28, IC 95% 0,71-2,30; p 5,4). Não tiveram diferenças significativas também quando os grupos de pacientes foram estratificados por CNS-IPI, National Comprehensive Cancer Network–IPI e *double hit*. Isto é, as taxas de recaída não são desprezíveis e a reconsideração das estratégias de profilaxia no LDGCB é de necessidade crítica, mas ainda não há uma alternativa segura e com dados suficientes para serem adotadas. (3,15)

Neste estudo, ao avaliar a variável CNS-IPI e comparar o grupo alto com baixo/moderado risco, o risco relativo de recaída foi 1,11 (IC 95% 0,12-10,25), reforçando que pacientes com CNS-IPI alto apresentam maior risco, apesar de não haver significância estatística. Ressaltamos ainda que os pacientes que apresentaram recorrência apresentavam predominantemente baixo e moderado risco no CNS-IPI, o que pode reforçar a hipótese de fragilidade desse escore para estratificar pacientes de risco, principalmente o envolvimento extranodal. Pode significar também um possível protetor para pacientes alto risco que receberam profilaxia e não recaíram, não sendo possível confirmar nenhuma das hipóteses por impossibilidade de realização de análises multivariadas.

Visto que a recaída é precoce, com uma mediana de sete meses neste estudo, uma outra hipótese a ser aventada é a de infiltração de SNC anterior ao tratamento. A frequência de envolvimento assintomático do SNC no diagnóstico inicial de LDGCB não é conhecida, pois a avaliação do líquido cefalorraquidiano e imagem abrangendo o SNC (incluindo ressonância magnética) não são realizados de forma rotineira. Siegal e Goldschmidt propuseram que a recidiva do SNC em alguns pacientes com LDGCB pode estar relacionada a células ocultas de linfoma presentes no SNC no momento do diagnóstico, enquanto em outros acreditam que seja devido a uma penetração posterior. HEDGE, *et al*, 2005 avaliaram 92 pacientes com diagnóstico de linfoma de células B, dentre eles LDGCB alto risco para infiltração SNC e linfoma de Burkitt. Analisaram o líquido de 51 pacientes, sendo que 11 apresentavam envolvimento oculto do SNC no diagnóstico, definido por resultados positivos de citometria de fluxo, e cinco desses recidivaram posteriormente no SNC. Apesar da análise englobar pacientes com linfoma de Burkitt, sabidamente com maior risco de infiltração em SNC, não é possível desconsiderar esse envolvimento oculto em LDGCB. Deve-se levar em consideração ainda que com a introdução do Rituximabe e o consequente predomínio de envolvimento parenquimatoso, a avaliação apenas líquórica induz ao questionamento de que o número de acometidos ocultos poderia ser maior ao realizar exame de imagem ao diagnóstico. Desta forma, um primeiro passo importante na prevenção do envolvimento secundário do SNC seria a triagem sistemática dos pacientes de alto risco (imagem e análise do líquido cefalorraquidiano com citologia e citometria de fluxo) e desenvolvimento de técnicas mais sensíveis para capturar o envolvimento mínimo do SNC, como análise de DNA tumoral circulante no líquido cefalorraquidiano. (8,26,27)

Perspectivas futuras na redução de recaída de LDGCB no SNC envolvem intensificação de tratamento, mas não com quimioterapia convencional, e sim novas drogas, algumas já com

evidência de atingirem SNC, como lenalidomida e o inibidor de tirosina quinase de Bruton, ibrutinibe. Tais medicações estudadas previamente mostram atividade clínica no linfoma do SNC, apesar de resultados ainda duvidosos. O ensaio ROBUSTO de fase 3 e estudo ECOG-ACRIN E1412 de fase 2 avaliando R-CHOP-lenalidomida versus R-CHOP ainda não relataram taxas infiltração de SNC. A fase 3 do estudo PHOENIX comparando R-CHOP-ibrutinib com R-CHOP em LDGCB não centro germinativo mostrou taxas globais de recaída do SNC baixas e semelhantes (2,4% versus 3,8%). Por fim, o uso de CART, terapia promissora para LDGCB recaídos, que tem respostas observadas em metade dos pacientes com linfoma do SNC, podem teoricamente ajudar a prevenir a recaída do SNC. No recente estudo de fase 2 ZUMA-12, nenhum dos 40 pacientes com LDGCB com pontuação CNS-IPI de três ou mais e PET positivo após dois cursos de quimioterapia à base de antraciclina tratados com axicabtagene ciloleucel tiveram recaídas do SNC em um acompanhamento médio de 15,9 meses. Esta hipótese geral merece uma investigação mais aprofundada. (5,6)

As limitações e considerações deste estudo foram: mesmo sendo coletados dados em centros de referência, o n foi pequeno, o que dificulta a avaliação de um desfecho raro; possibilidade de erro aleatório; por ser um estudo observacional, é difícil estabelecer uma relação causal entre os resultados dos pacientes e a profilaxia do SNC devido à falta de controle sobre a atribuição de riscos e à falta de alocação aleatória dos participantes do estudo aos grupos de tratamento; heterogeneidade no tratamento basal dos pacientes; perda de seguimento dos pacientes, considerando que alguns não retornam para o acompanhamento, possibilidade de óbitos que não ocorreram no hospital de origem, mudança de endereço e alteração do centro de tratamento, porém após o período mínimo de follow up de 12 meses, os prontuários foram reavaliados e checado grau de perda. Não foi realizada análise multivariada devido a desfecho com n pequeno. Apesar da amostra ter sido selecionada, cuidados foram tomados para evitar viés de seleção: os participantes foram selecionados de acordo com abertura de laudo de solicitação/autorização de procedimento ambulatorial – APAC; em alguns casos, pacientes muito graves podem evoluir a óbito antes da abertura de APAC. Alguns vieses de informação conhecidos foram bem definidos a fim de reduzi-los, como definição cuidadosa dos desfechos; os prontuários com os códigos de APAC de linfoma de grandes células B foram avaliados sobre inclusão ou não no estudo e os dados foram coletados de forma criteriosa; com relação a qualidade de informações, os centros foram selecionados por serem serviços de referência, em hospitais-escola, voltados para aperfeiçoamento contínuo e descrição detalhada dos dados. A avaliação do SNC ao diagnóstico não foi realizada na quase totalidade dos pacientes e, portanto,

o envolvimento oculto do SNC em alguns pacientes contribuiria como um viés nos resultados globais. É provável que exista um viés de indicação em relação ao tratamento, uma vez que os pacientes mais jovens com bom estado de desempenho são geralmente mais propensos a receber profilaxia do SNC ou até quimioterapia mais intensiva do que os pacientes mais velhos ou inaptos. Ou seja, o estudo é suscetível a inúmeros vieses, mas diversas tentativas para reduzi-los foram adotadas além de cuidado na coleta e análise dos dados.

## 7 CONCLUSÃO

A incidência de recaída de LDGCB em SNC desta coorte com 120 participantes foi de quatro casos (3,3%), menor do que dados demonstrados na literatura e se comparada a outros linfomas, como o de Burkitt. Mediana do tempo até a recidiva foi de sete meses, semelhante ao que já foi descrito. O escore prognóstico para risco inicial de recaída do SNC pelo CNS-IPI foi estimado como: baixo [0-1; 37 (30,8%)], moderado [2-3; 53 (44,2%)] ou alto [ $\geq$  4; 27 (22,5%)] e o risco de recaída em alto ao comparar a baixo e moderado riscos foi de 1,11 (IC 95% 0,12-10,25), estatisticamente não significativa. Houve predomínio de recaída em pacientes com CNS-IPI baixo (um caso) e moderado (dois casos). Nenhum dos pacientes recaídos foram submetidos a profilaxia e no estudo, apenas 11 receberam profilaxia do SNC. Com relação ao risco relacionado ao tratamento, a ausência de uso de Rituximabe possui risco maior de recaída, de 2,29 (IC 95% 0,26-20,48), porém não foi estatisticamente significativa. Houve predomínio de recaída em parênquima, com a totalidade de casos, sendo duas em associação com meninges, semelhante a dados da literatura. Apesar da recaída em SNC ser um desfecho raro, é uma complicação com alta mortalidade, onde três pacientes com recaída em SNC evoluíram a óbito como causa desta e um deles apresentou resposta completa após tratamento, com follow up de 45 meses desde o diagnóstico da infiltração em SNC. Não foi possível avaliar comparativamente a diferença de recaída em SNC de LDGCB em pacientes com CNS-IPI alto risco ou associado a outro fator de risco independente da profilaxia devido a baixo número de pacientes recaídos.

Considerando as contradições da literatura, dificuldade em realização de estudos prospectivos e desfecho incomum, a interpretação dos dados e a obtenção de recomendações para estratificação de risco e estratégia profilática/terapêutica adequadas não são fáceis. Sugere-se que os pacientes devam continuar sendo triados para risco de recorrência em SNC tendo em vista sua incidência não desprezível e a gravidade da complicação. Investigação apropriada de SNC antes do início do tratamento é uma recomendação válida, considerando o envolvimento oculto de SNC. Profilaxia e/ou intensificação do tratamento sistêmico devem ser definidas pelo médico assistente até que mais estudos clínicos randomizados sejam realizados e haja maior definição com relação a melhor abordagem e até modificações na classificação de risco para recaída em SNC. Estratégias futuras com intensificação do tratamento com novas drogas devem seguir em estudos.

Apesar das limitações encontradas em nosso estudo, os possíveis erros sistemáticos foram devidamente controlados e reportados, sendo assim é possível que estes dados sejam incorporados a revisões sistemáticas e metanálises futuras.

## 8 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Sehn LH, Salles G. Diffuse Large B-Cell Lymphoma. *N Engl J Med* [Internet]. 2021;384(9):842–58. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/33657296>
2. Liu Y, Barta SK. Diffuse large B-cell lymphoma: 2019 update on diagnosis, risk stratification, and treatment. Vol. 94, *American Journal of Hematology*. Wiley-Liss Inc.; 2019. p. 604–16.
3. Schmitz, Norbert; Frontzek F. CNS prophylaxis in DLBCL: time to say goodbye? Vol. 139, *Blood*. Elsevier B.V.; 2022. p. 413–4.
4. Alaggio R, Amador C, Anagnostopoulos I, Attygalle AD, Araujo IB de O, Berti E, et al. The 5th edition of the World Health Organization Classification of Haematolymphoid Tumours: Lymphoid Neoplasms. *Leukemia*. 2022;36(7):1720–48.
5. Bobillo S, Khwaja J, Ferreri AJM, Cwynarski K. Prevention and management of secondary central nervous system lymphoma. *Haematologica*. 2023;108(3):673–89.
6. Eyre TA, Savage KJ, Cheah CY, El-galaly TC, Lewis KL, Mckay P, et al. Review CNS prophylaxis for diffuse large B-cell lymphoma. 2022;1735.
7. Zahid MF, Khan N, Hashmi SK, Kizilbash SH, Barta SK. Central nervous system prophylaxis in diffuse large B-cell lymphoma. Vol. 97, *European Journal of Haematology*. Blackwell Publishing Ltd; 2016. p. 108–20.
8. Eyre TA, Savage KJ, Cheah CY, El-Galaly TC, Lewis KL, McKay P, et al. CNS prophylaxis for diffuse large B-cell lymphoma. *Lancet Oncol*. 2022;23(9):e416–26.
9. Schmitz N, Zeynalova S, Nickelsen M, Kansara R, Villa D, Sehn LH, et al. CNS International Prognostic Index: A risk model for CNS relapse in patients with diffuse large B-Cell lymphoma treated with R-CHOP. *J Clin Oncol*. 2016 Sep 10;34(26):3150–6.
10. Roschewski M. Central nervous system prophylaxis in diffuse large B-cell lymphoma: A race to the bottom. *Haematologica*. 2021;106(2):332–4.
11. Kansara R. Central Nervous System Prophylaxis Strategies in Diffuse Large B Cell Lymphoma. *Curr Treat Options Oncol*. 2018;19(11).
12. Qualls D, Abramson JS. Advances in risk assessment and prophylaxis for central nervous system relapse in diffuse large B-cell lymphoma. *Haematologica*. 2019;104(1):25–34.
13. Eyre TA, Djebbari F, Kirkwood AA, Collins GP. Efficacy of central nervous system prophylaxis with stand-alone intrathecal chemotherapy in diffuse large B-cell lymphoma patients treated with anthracycline-based chemotherapy in the rituximab era: a systematic review. *Haematologica*. 2020;105(7):1914–24.
14. Bobillo S, Joffe E, Sermer D, Mondello P, Ghione P, Caron PC, et al. Prophylaxis with intrathecal or high-dose methotrexate in diffuse large B-cell lymphoma and high risk of CNS relapse. *Blood Cancer J* [Internet]. 2021;11(6):5–10. Available from: <http://dx.doi.org/10.1038/s41408-021-00506-3>
15. Orellana-Noia VM, Reed DR, McCook AA, Sen JM, Barlow CM, Malecek MK, et al. Single-route CNS prophylaxis for aggressive non-Hodgkin lymphomas: real-world outcomes from 21 US academic institutions. *Blood*. 2022;139(3):413–23.
16. Thomas A. Ollila and AJO. Extranodal Diffuse Large B-Cell Lymphoma: Molecular

- Features, Prognosis, and Risk of Central Nervous System Recurrence. *Curr Treat Options Oncol*. 2019;
17. Chua BJG, Low CE, Yau CE, Tan YH, Chiang J, Chang EWY, et al. Recent updates on central nervous system prophylaxis in patients with high-risk diffuse large B-cell lymphoma. *Exp Hematol Oncol* [Internet]. 2024;13(1):1. Available from: <https://ehoonline.biomedcentral.com/articles/10.1186/s40164-023-00467-2>
  18. Villa D, Connors JM, Shenkier TN, Gascoyne RD, Sehn LH, Savage KJ. Incidence and risk factors for central nervous system relapse in patients with diffuse large B-cell lymphoma: The impact of the addition of rituximab to CHOP chemotherapy. *Ann Oncol* [Internet]. 2009;21(5):1046–52. Available from: <https://doi.org/10.1093/annonc/mdp432>
  19. Bernstein SH, Unger JM, LeBlanc M, Friedberg J, Miller TP, Fisher RI. Natural history of CNS relapse in patients with aggressive non-hodgkin's lymphoma: A 20-year follow-up analysis of swog 8516-the southwest oncology group. *J Clin Oncol*. 2009;27(1):114–9.
  20. Boehme V, Schmitz N, Zeynalova S, Loeffler M, Pfreundschuh M. CNS events in elderly patients with aggressive lymphoma treated with modern chemotherapy (CHOP-14) with or without rituximab: An analysis of patients treated in the RICOVER-60 trial of the German High-Grade Non-Hodgkin Lymphoma Study Group (DSHNHL). *Blood*. 2009;113(17):3896–902.
  21. Ghose A, Elias HK, Guha G, Yellu M, Kundu R, Latif T. Influence of Rituximab on Central Nervous System Relapse in Diffuse Large B-Cell Lymphoma and Role of Prophylaxis - A Systematic Review of Prospective Studies. *Clin Lymphoma, Myeloma Leuk* [Internet]. 2015;15(8):451–7. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.clml.2015.02.026>
  22. Thieblemont C, Altmann B, Frontzek F, Renaud L, chartier loic, KETTERER N, et al. Central nervous system relapse in younger patients with diffuse large B-cell lymphoma: a LYSA and GLA/ DSHNHL analysis. *Blood Adv*. 2023;7(15).
  23. Puckrin R, El Darsa H, Ghosh S, Peters A, Owen C, Stewart D. Ineffectiveness of high-dose methotrexate for prevention of CNS relapse in diffuse large B-cell lymphoma. *Am J Hematol*. 2021;96(7):764–71.
  24. Wilson MR, Eyre TA, Kirkwood AA, Wong Doo N, Soussain C, Choquet S, et al. Timing of high-dose methotrexate CNS prophylaxis in DLBCL: a multicenter international analysis of 1384 patients. *Blood*. 2022;139(16):2499–511.
  25. Cheah CY, Herbert KE, O'Rourke K, Kennedy GA, George A, Fedele PL, et al. A multicentre retrospective comparison of central nervous system prophylaxis strategies among patients with high-risk diffuse large B-cell lymphoma. *Br J Cancer*. 2014;111(6):1072–9.
  26. Al-Mansour M, Absi A, Al-Mufti R, Alahmadi M, El-Hemaidi I, Alamoudi S, et al. Outcomes of high-dose methotrexate for CNS prophylaxis in diffuse large B-cell lymphoma with an intermediate or high CNS-International Prognostic Index: A single-center retrospective cohort study. *Mol Clin Oncol*. 2022;17(6).
  27. Hegde U, Filie A, Little RF, Janik JE, Grant N, Steinberg SM, et al. High incidence of occult leptomeningeal disease detected by flow cytometry in newly diagnosed aggressive B-cell lymphomas at risk for central nervous system involvement: The role of flow cytometry versus cytology. *Blood*. 2005;105(2):496–502.

## APÊNDICES

## TCLE

## TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO (TCLE)

Convido você como voluntário(a) a participar da pesquisa: **RISCO DE RECORRÊNCIA EM SISTEMA NERVOZO CENTRAL DE LINFOMA DIFUSO DE GRANDES CELULAS B.**

Esta pesquisa se justifica por se tratar de uma complicação grave, com impacto na sobrevida e na qualidade de vida dos pacientes quem possuem recaída de linfoma difuso de grandes células B em no sistema nervoso central. São candidatos a participar do estudo qualquer paciente que foi diagnosticado com linfoma difuso de grandes células B a partir de 2018 nos Hospitais: Hospital das Clínicas da UFMG, Hospital Luxemburgo e Santa Casa de Misericórdia de BH.

O objetivo geral desse projeto é avaliar a chance da doença voltar no sistema nervoso central em pacientes portadores de linfoma difuso de grandes células B.

Os benefícios indiretos desta pesquisa serão avaliar se há alguma medida protetora a ser realizada para evitar tal complicação, conseqüentemente reduzindo a recaída e o impacto por ela causados.

Sua participação **CONSISTIRÁ EM PERMITIR USO DE DADOS EM PRONTUÁRIOS COLETADOS PELO INVESTIGADOR DESTA PESQUISA.** Por ser coleta de dados de prontuário, não haverá risco de mudança de tratamento, exames ou outra intervenção. O RISCO deste projeto é de PERDA DO ANONIMATO E/OU CONFIDENCIALIDADE e EXPOSIÇÃO DE DADOS, mas em momento algum será colocado nome ou número de prontuário ou outro dado que possa te identificar.

**ARMAZENAMENTO DE DADOS:** Ao final da pesquisa, todo o material será mantido por dez anos em um banco de dados de pesquisa, de acesso restrito, com sigilo de identidade, sob a responsabilidade do (a) pesquisador(a) para utilização em pesquisas futuras conforme Resoluções do CNS nº 466/12, nº 510/16, 441/11 e a Portaria 2.201 do Conselho Nacional de Saúde e suas complementares), utilizando as informações somente para fins acadêmicos e científicos.

**GARANTIA DE ESCLARECIMENTO, LIBERDADE DE RECUSA E GARANTIA DE SIGILO:** Você será esclarecido(a) sobre a pesquisa em qualquer aspecto que desejar. Você é LIVRE PARA RECUSAR-SE A PARTICIPAR, RETIRAR SEU CONSENTIMENTO OU INTERROMPER A PARTICIPAÇÃO A QUALQUER MOMENTO. A sua participação é voluntária e a recusa ou desistência em participar NÃO ACARRETERÁ QUALQUER PENALIDADE OU PERDA DE BENEFÍCIOS. O(s) pesquisador(es) irá(ão) tratar a sua identidade com padrões profissionais de sigilo.

**CUSTOS DA PARTICIPAÇÃO:** A participação no estudo não acarretará custos para você e não será disponível nenhuma compensação financeira adicional.

**RESSARCIMENTO E INDENIZAÇÃO POR EVENTUAIS DANOS:** Não será disponível nenhuma compensação financeira e se houver algum dano decorrente da pesquisa, você terá direito a buscar indenização por meio de vias judiciais.

Este termo de consentimento encontra-se impresso em duas vias originais, sendo que uma será arquivada pelo pesquisador responsável, em um banco de dados, e a outra será fornecida ao Sr. (a).

Eu, \_\_\_\_\_ fui informada (o) dos objetivos, métodos, riscos e benefícios da pesquisa de maneira clara e detalhada e esclareci minhas dúvidas. Sei que em qualquer momento poderei receber ou solicitar novas informações. O (A) pesquisador (a) certifica-me de que todos os dados desta pesquisa serão confidenciais. Em caso de dúvidas, exclusivamente relativas ao projeto, poderei contactar os pesquisadores pelo seguintes e-mails: [ribeiro.daniel@ebserh.gov.br](mailto:ribeiro.daniel@ebserh.gov.br) e/ou [thamirisoares@hotmail.com](mailto:thamirisoares@hotmail.com) ou pelo telefone (31) 3307-9397. Em caso de dúvida, incômodo, reclamação quanto à condução ética do estudo, entre em contato com o Comitê de Ética em Pesquisa do HC UFMG (COEP) através do e-mail [coep@prpq.ufmg.br](mailto:coep@prpq.ufmg.br) ou telefone (31) 3409-4592. Esse comitê é formado por um grupo de pessoas que têm por objetivo defender os interesses dos participantes das pesquisas em sua integridade e dignidade e assim, contribuir para que sejam seguidos padrões éticos na realização de pesquisas Declaro que concordo em participar desse estudo. Recebi uma via deste termo de consentimento livre e esclarecido e me foi dada a oportunidade de ler e esclarecer as minhas dúvidas.

Assinatura do participante: \_\_\_\_\_

Assinatura do pesquisador: \_\_\_\_\_

Belo Horizonte, \_\_\_ de \_\_\_\_\_ de 20\_\_.

Rubrica participante

Rubrica pesquisador

## ANEXOS

## Parecer de aprovação do CEP

UNIVERSIDADE FEDERAL DE  
MINAS GERAIS



**PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP**

**DADOS DO PROJETO DE PESQUISA**

**Título da Pesquisa:** RISCO DE RECORRÊNCIA EM SISTEMA NERNOSO CENTRAL DE LINFOMA DIFUSO DE GRANDES CELULAS B

**Pesquisador:** Daniel Dias Ribeiro

**Área Temática:**

**Versão:** 2

**CAAE:** 67516822.0.0000.5149

**Instituição Proponente:** Hospital das Clínicas - Universidade Federal de Minas Gerais

**Patrocinador Principal:** Financiamento Próprio

**DADOS DO PARECER**

**Número do Parecer:** 6.097.387

**Apresentação do Projeto:**

Trata-se de emenda em resposta a parecer anterior:

- Apresentar TCLE como carta convite, resguardando a confidencialidade dos dados, o anonimato, o direito à recusa, e desistir do projeto a qualquer momento sem qualquer prejuízo. Devem constar Consentimento para registro de áudio, vídeo, imagens (caso pertinente). Dados do pesquisador e do COEP.
- Conforme Res.466/12 não existe pesquisa sem riscos. Nesses termos devem estar expressos, no TCLE e no formulário do projeto, os riscos( mesmo que mínimos) e os procedimentos para minimizá-los.
- Incluir na Plataforma Brasil as instituições co-participantes tendo em vista que ambas apresentam Comitê de ética em Pesquisa Próprios.

**Objetivo da Pesquisa:**

**Objetivo Primário:**

Avaliar incidência de recaída em sistema nervoso central em pacientes portadores de linfoma difuso de grandes células B de acordo com grupos de risco pré-definidos.

**Endereço:** Av. Presidente Antonio Carlos, 6627 2º Andar Sala 2005 Campus Pampulha

**Bairro:** Unidade Administrativa II

**CEP:** 31.270-901

**UF:** MG

**Município:** BELO HORIZONTE

**Telefone:** (31)3409-4592

**E-mail:** coep@prpq.ufmg.br

Continuação do Parecer: 6.067.387

**Objetivo Secundário:**

Avaliar comparativamente a diferença de recaída em sistema nervoso central de linfoma difuso de grandes células B em pacientes com alto risco ou outro marcador que aumente o risco de recaída ao usar metotrexato intratecal e metotrexato em dose alta ou não realizar a profilaxia. Avaliar se há diferença na incidência de recaída em pacientes que fizeram quimioimunoterapia com Rituximab. Comparar os dados com dados obtidos em outros estudos.

**Avaliação dos Riscos e Benefícios:**

**Riscos:**

Não há riscos para paciente por se tratar estudo observacional, retrospectivo.

**Benefícios:**

Avaliar método que possa reduzir recorrência de LDGCB em SNC e aumentar sobrevida e qualidade de vida dos pacientes.

**Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:**

Projeto relevante para a área da saúde, vinculado ao PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS APLICADAS À SAÚDE DO ADULTO e atende os preceitos éticos. Possui co-participação da Santa Casa de Misericórdia de Belo Horizonte e Hospital Luxemburgo. Trata-se de uma coorte, conduzida com dados de cerca de 300 prontuário dos pacientes portadores de linfoma difuso de grandes células B que serão divididos em 3 grupos:

- 1- PROFILAXIA COM MADIT
- 2- PROFILAXIA COM MTX
- 3- SEM PROFILAXIA

Recomendações e adequações de parecer anterior atendidas

**Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:**

TCLE como carta convite, resguardando a confidencialidade dos dados, o anonimato, o direito à recusa, e desistir do projeto a qualquer momento sem qualquer prejuízo. Foi informado sobre a metodologia, o objetivo e o armazenamento de 05 anos dos dados, salvaguardando a sua consulta. Esclarece que não haverá qualquer forma de pagamento, mas disponibiliza apoio em

Endereço: Av. Presidente Antonio Carlos, 6627 2º. Andar Sala 2005 Campus Pampulha  
 Bairro: Unidade Administrativa II CEP: 31.270-901  
 UF: MG Município: BELO HORIZONTE  
 Telefone: (31)3409-4592 E-mail: coep@ppq.ufmg.br

UNIVERSIDADE FEDERAL DE  
MINAS GERAIS



Continuação do Parecer: 6.067.367

caso de gerar algum risco à integridade física, mental ou de qualquer outra natureza ao participante. Consentimento para registro de áudio, vídeo, imagens. Dados do pesquisador e do COEP relatados

**Recomendações:**

Riscos da pesquisa devidamente incluídos no TCLE. Necessário incluir também no formulário de informações básicas do projeto.

**Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:**

Na condição de se atender as recomendações solicitadas, sou, S.M.J. favorável à aprovação do projeto.

**Considerações Finais a critério do CEP:**

Tendo em vista a legislação vigente (Resolução CNS 466/12), o CEP-UFMG recomenda aos Pesquisadores: comunicar toda e qualquer alteração do projeto e do termo de consentimento via emenda na Plataforma Brasil, informar imediatamente qualquer evento adverso ocorrido durante o desenvolvimento da pesquisa (via documental encaminhada em papel), apresentar na forma de notificação relatórios parciais do andamento do mesmo a cada 06 (seis) meses e ao término da pesquisa encaminhar a este Comitê um sumário dos resultados do projeto (relatório final).

**Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:**

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_PROJETO_1973767.pdf	15/05/2023 08:06:51		Aceito
Outros	Carta_resposta.docx	15/05/2023 08:05:34	Daniel Dias Ribeiro	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLE_editadomsio.docx	15/05/2023 07:56:14	Daniel Dias Ribeiro	Aceito
Outros	Parecer.pdf	30/01/2023 14:56:34	Daniel Dias Ribeiro	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	Projeto_para_plataforma_Brasil.pdf	16/08/2022 14:04:01	Daniel Dias Ribeiro	Aceito
Folha de Rosto	Folha_de_Rosto.PDF	16/08/2022 13:41:30	Daniel Dias Ribeiro	Aceito
Outros	QUESTIONARIO_PDF.pdf	15/08/2022 13:22:16	Daniel Dias Ribeiro	Aceito

Endereço: Av. Presidente Antonio Carlos, 6627 2º Andar Sala 2005 Campus Pampulha  
Bairro: Unidade Administrativa II CEP: 31.270-901  
UF: MG Município: BELO HORIZONTE  
Telefone: (31)3409-4592 E-mail: coep@prpq.ufmg.br

UNIVERSIDADE FEDERAL DE  
MINAS GERAIS



Continuação do Parecer: 6.097.387

TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCUD_assinado_compactado.pdf	15/08/2022 13:18:43	Daniel Dias Ribeiro	Aceito
Declaração de Instituição e Infraestrutura	Cartas_anuencia.pdf	15/08/2022 13:17:15	Daniel Dias Ribeiro	Aceito
Cronograma	Cronograma.docx	09/07/2022 08:55:32	Daniel Dias Ribeiro	Aceito

**Situação do Parecer:**

Aprovado

**Necessita Apreciação da CONEP:**

Não

BELO HORIZONTE, 02 de Junho de 2023

---

**Assinado por:**  
**Corinne Davis Rodrigues**  
(Coordenador(a))

**Endereço:** Av. Presidente Antonio Carlos, 6627 2º Andar Sala 2005 Campus Pampulha  
**Bairro:** Unidade Administrativa II **CEP:** 31.270-901  
**UF:** MG **Município:** BELO HORIZONTE  
**Telefone:** (31)3409-4592 **E-mail:** coep@prpq.ufmg.br