

HOSPITAL DE CLÍNICAS DE PORTO ALEGRE
SERVIÇO DE HEMATOLOGIA E HEMOTERAPIA
PROGRAMA DE RESIDÊNCIA MÉDICA EM HEMATOLOGIA E HEMOTERAPIA

VITOR RIBEIRO DE SIQUEIRA

ORIENTADORA: DRA. TAHIANE DE BRUM SOARES

**AVALIAÇÃO DE PROGRESSÃO/RECAÍDA EM SISTEMA NERVOSO CENTRAL
EM PACIENTES COM DIAGNÓSTICO DE LINFOMA DIFUSO DE GRANDES
CÉLULAS B:
UMA ANÁLISE RETROSPECTIVA**

PORTO ALEGRE, 2023

VITOR RIBEIRO DE SIQUEIRA

**AVALIAÇÃO DE PROGRESSÃO/RECAÍDA EM SISTEMA NERVOSO CENTRAL
EM PACIENTES COM DIAGNÓSTICO DE LINFOMA DIFUSO DE GRANDES
CÉLULAS B:
UMA ANÁLISE RETROSPECTIVA**

Este trabalho é apresentado como requisito para obtenção do título em Hematologia e Hemoterapia por meio do Programa de Residência Médica em Hematologia e Hemoterapia no Hospital de Clínicas de Porto Alegre.

Orientadora: Dra. Tahiane de Brum Soares

Porto Alegre, 2023

CIP - Catalogação na Publicação

Siqueira, Vitor Ribeiro de
Avaliação de progressão/recaída em sistema nervoso central em pacientes com diagnóstico de linfoma difuso de grandes células B: uma análise retrospectiva / Vitor Ribeiro de Siqueira. -- 2023.
18 f.
Orientador: Tahiane de Brum Soares.

Trabalho de conclusão de curso (Especialização) -- Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Hospital de Clínicas de Porto Alegre, Residência Médica em Hematologia e Hemoterapia , Porto Alegre, BR-RS, 2023.

1. Linfoma Difuso . 2. Sistema Nervoso Central . 3. Recidiva . I. Soares, Tahiane de Brum, orient. II. Título.

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO	6
2. MÉTODOS.....	7
3. RESULTADOS	10
4. DISCUSSÃO	16
5. CONCLUSÃO	19

RESUMO

O linfoma difuso de grandes células B (LDGCB) é o subtipo mais comum de linfoma não-Hodgkin (LNH) podendo ter acometimento extranodal incluindo o sistema nervoso central (SNC). A recaída em SNC é uma complicação incomum, porém se caracteriza por ser um evento devastador levando a uma redução significativa da sobrevida. É avaliado o risco de recorrência de doença em SNC através do cálculo do escore CNS-IPI (central nervous system international prognostic index), além de outras variáveis como célula de origem, presença de translocação C-MYC/ BCL2 (double hit) e envolvimento testicular.

O presente estudo é uma coorte retrospectiva do período de janeiro de 2015 até dezembro de 2020, sendo incluídos 123 pacientes com LDGCB em primeira linha de tratamento. A sobrevida global em 5 anos foi de 63,9%, a sobrevida livre de progressão em 2 anos foi de 65% e a sobrevida livre de progressão para SNC foi de 93% em 2 anos. A progressão para o SNC ocorreu em 7,3% do total e todos os participantes deste grupo foram a óbito em uma mediana de 4 meses após o evento de progressão. As variáveis que tiveram relação com a progressão para o SNC foram o PET-CT positivo ao final do tratamento ($p = 0,01$) e escore CNS-IPI de alto risco ($p = 0,02$). Diferente do escore R-IPI, acometimento de adrenal, profilaxia com terapia intratecal e tipo de protocolo de tratamento não mostraram significância estatística ($p > 0,05$).

Em conclusão, a recaída em SNC é um evento catastrófico, abreviando a sobrevida dos pacientes. O escore CNS-IPI é uma ferramenta importante na estratificação de risco. Apesar disso, o papel da profilaxia de recorrência em SNC com terapia sistêmica intravenosa ainda é controverso e o uso de profilaxia intratecal vem sendo desencorajado nos estudos mais recentes.

Palavras-chave: Linfoma Difuso de Grandes Células B, Sistema Nervoso Central, Recidiva.

1. INTRODUÇÃO

O linfoma difuso de grandes células B (LDGCB) é o subtipo mais comum de linfoma não-Hodgkin (LNH), representando cerca de 25 a 30% de todos os LNH (1). Apesar de mais da metade se apresentar com doença avançada ao diagnóstico (estágio clínico III e IV), cerca de 60% dos pacientes podem se curar com o tratamento padrão R-CHOP (rituximabe, ciclofosfamida, doxorrubicina, vincristina e prednisona) (1). De modo geral, o LDGCB compreende um grupo heterogêneo caracterizado por subtipos patológicos distintos, com variantes morfológicas e genéticas resultando na proliferação clonal de uma célula B neoplásica com origem no centro germinativo ou pós-centro germinativo (2). Os pacientes podem iniciar o quadro clínico com linfadenopatia progressiva, doença extranodal ou ambos, sendo que no momento do diagnóstico mais da metade terão doença em estágio clínico (EC) avançado (1). O diagnóstico deve ser feito preferencialmente através de biópsia excisional de um tecido linfoide, mais comumente linfonodo. Durante a avaliação de um paciente com diagnóstico de LDGCB deve ser feito o estadiamento através da classificação de Lugano (3). Além disso, é fundamental estimar critérios prognósticos através do cálculo do IPI (International Prognostic Index) ou, mais recentemente, o R-IPI (Revised International Prognostic Index). Estes escores avaliam parâmetros clínicos (idade, lactato desidrogenase, estágio clínico, performance status e quantidade de locais acometidos), classificando os pacientes em três categorias de risco (muito bom, bom e adverso/ruim) de acordo com a estimativa de sobrevida global e sobrevida livre de progressão em 5 anos (4).

O envolvimento do Sistema Nervoso Central (SNC) é um evento incomum e frequentemente fatal nos pacientes com linfoma difuso de grandes células B, podendo ocorrer durante o tratamento de primeira linha ou após o término (1). As células tumorais atingem o SNC por via hematogênica, contiguidade ou disseminação linfática, afetando sobretudo o parênquima cerebral, as meninges ou o líquido cefalorraquidiano (5). O LDGCB é uma doença linfoproliferativa heterogênea e suas taxas de progressão para SNC podem apresentar relação com fatores biológicos, genéticos, biomarcadores, tipo de órgão acometido, entre outros (5).

Uma das maneiras encontradas para estratificar o risco de recidiva em SNC é através do escore CNS-IPI. De acordo com este escore, os pacientes foram estratificados em risco baixo, intermediário e alto, sendo os índices de recaída em 2 anos em SNC de 0,6%, 3,4% e 10,2%, respectivamente. Este modelo foi publicado por um grupo alemão em 2016 e contempla os 5 critérios do R-IPI (idade > 60 anos, aumento de LDH, ECOG > 1, estágio clínico III ou IV, sítio extranodal > 1), além do envolvimento renal ou adrenal (6).

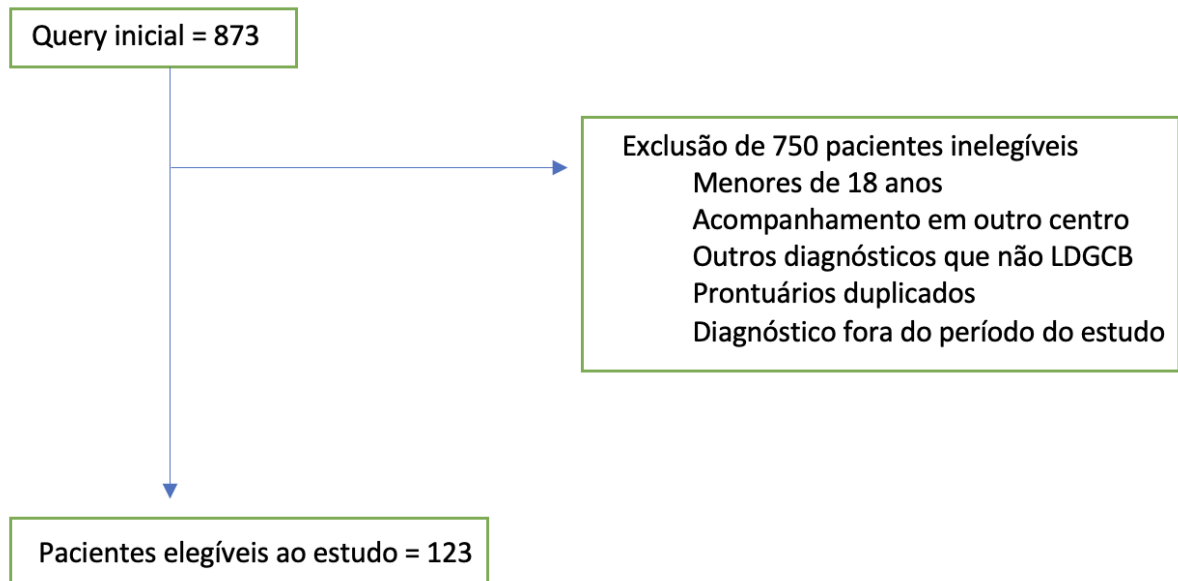
Atualmente, ainda existe discussão sobre a necessidade de adoção de uma estratégia para minimizar o risco de recorrência no SNC, de modo a incorporar tratamentos profiláticos que penetrem a barreira hematoencefálica e que tragam benefícios para os pacientes. Um destes tratamentos é o uso sistêmico de metotrexato em altas doses e o outro é o uso de terapia intratecal, geralmente a base de metotrexato, citarabina e dexametasona (5). Sabendo-se que a recaída cefalorraquidiana é um evento catastrófico, o presente estudo de coorte retrospectivo tem por objetivo avaliar a taxa de progressão para o sistema nervoso central nos pacientes com LDGCB do Hospital de Clínicas de Porto Alegre.

2. MATERIAIS E MÉTODOS

2.1 PACIENTES

Inicialmente, o projeto foi submetido via Plataforma Brasil e aprovado pelo comitê de ética do Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA). Após, solicitou-se *query* para o CGTI do Hospital de Clínicas de Porto Alegre de todos os pacientes que tiverem CID-10 relacionados a linfoma não-Hodgkin difuso (C83), do período de janeiro de 2015 a dezembro de 2020. Os critérios de elegibilidade foram idade acima de 18 anos com diagnóstico de linfoma não-Hodgkin difuso de Grandes B de acordo com os critérios da Organização Mundial de Saúde diagnosticados no período descrito, e que realizaram acompanhamento no HCPA. Excluiu-se os pacientes com prontuários incompletos ou duplicados, CID não correspondente a LDGCB, além de tratamento em outro centro. A *query* inicial foi de 873 e, após aplicados os critérios de exclusão, restaram 123 prontuários que foram analisados, conforme esquematizado no **Fluxograma 1.**

Fluxograma 1. Pacientes incluídos no estudo



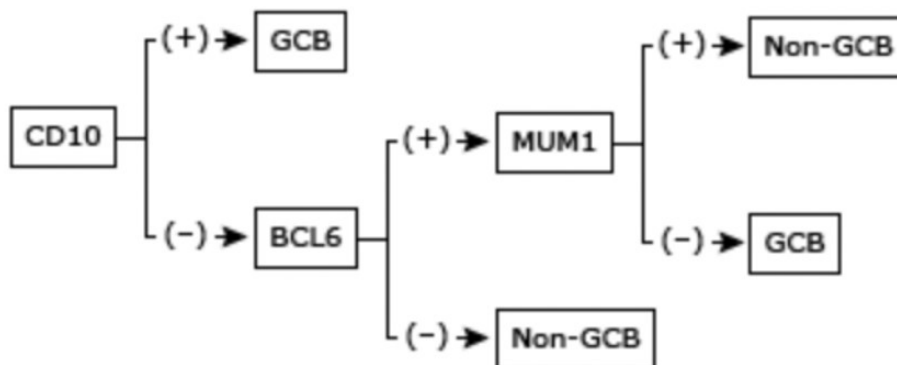
2.2 FATORES EM ESTUDO

As variáveis analisadas foram: gênero, idade, estadiamento clínico, protocolo de tratamento, subtipo de acordo com a célula de origem, *performance status* através do escore de ECOG, presença de infecção por HIV, escore prognóstico (R-IPI) e escore para avaliação de risco de recaída em SNC (CNS-IPI). Além disso, avaliou-se também a presença de infiltração medular, resposta ao final do tratamento, acometimento renal ou suprarrenal no diagnóstico, realização de profilaxia sistêmica ou intratecal, recaída ou progressão para SNC e óbito.

Os escores R-IPI e CNS-IPI foram calculados para todos os pacientes no momento do diagnóstico, independente das demais variáveis. A classificação de subtipo de acordo com a célula de origem categorizou os pacientes em dois grupos, de acordo com o algoritmo de Hans (**Fluxograma 2.**) (10): origem em centro germinativo (GCB) e os que não são de origem em centro germinativo (Não-GCB). Os pacientes que não tinham marcadores imunohistoquímicos suficientes para aplicação do algoritmo de Hans, ou seja, ausência de CD10, BCL6 ou MUM-1, não foram classificados. Considerou-se positivo o acometimento medular nos casos captantes após análise da tomografia por emissão de pósitrons (PET-CT) ou da presença de células neoplásicas pela avaliação direta da medula óssea pelo exame anatomopatológico. A resposta ao final do tratamento foi dividida em 3 grupos de acordo com a tomografia

computadorizada (TC) ou PET-CT, sendo eles resposta completa, resposta parcial e doença em progressão baseados na classificação de Lugano. O tratamento profilático para recaída em SNC foi dicotomizado em tratamento sistêmico com metotrexato em altas doses (HD-MTX) ou terapia intratecal com metotrexato, citarabina e dexametasona (MADIT).

Fluxograma 2. Algoritmo de Hans



2.3 ANÁLISE ESTATÍSTICA

O estudo foi observacional de coorte retrospectivo. Conforme análise da normalidade, os dados foram apresentados como média, desvio padrão, mediana, percentis e intervalo interquartil (IIQ). As correlações entre cada variável e correlação com progressão de doença em SNC foram realizadas através de teste exato de Fisher, para variáveis categóricas, e teste de Mann-Whitney, para variáveis numéricas, e considerado valor estatisticamente significativo quando $p < 0,05$. As variáveis com valor de p significativo na correlação univariada foram analisadas através de regressão multivariada com um modelo de riscos proporcionais de Cox. As curvas de sobrevida global e sobrevida livre de progressão foram realizadas por meio de curva de Kaplan Mayer. As análises estatísticas foram feitas com o programa SPSS 22.0 (SPSS Inc., Chicago, IL, USA).

O objetivo primário deste estudo foi avaliar a taxa de progressão de doença no sistema nervoso central. Dentre os objetivos secundários, destaca-se a sobrevida global em todos os pacientes e no grupo com progressão para SNC, a sobrevida livre de progressão para SNC e o perfil clínico e epidemiológico. Também foi avaliada a sobrevida global de acordo com o CNS-IPI e PET-CT ao final do tratamento. Além disso, avaliou-se a correlação de progressão para SNC de acordo com as variáveis ECOG, PET-CT ao final do tratamento, realização de quimioterapia intratecal profilática, esquema de tratamento utilizado, CNS-IPI, subtipo de acordo com a célula de origem e acometimento adrenal.

3. RESULTADOS

No período de 01 de janeiro de 2015 a 31 de dezembro de 2020, após aplicação dos critérios de exclusão, foram incluídos 123 pacientes para o estudo e suas características estão descritas na **Tabela 1**. A mediana de idade foi de 60 anos, sendo a maioria do sexo masculino (52,8%) e mais da metade dos pacientes foram classificados como centro germinativo (53,7%). Quanto ao estágio clínico, 75% eram considerados com doença avançada (EC III e IV). Dos 123 pacientes, 83 (67,5%) realizaram tratamento com o protocolo R-CHOP, 22 (17,9%) com R-DA-EPOCH e 18 (14,6%) com outros esquemas terapêuticos (CVP, GDP ou HyperCVAD). Quanto à performance status, 79,7% foram classificados como ECOG 0 ou 1. Mais da metade dos pacientes (52%) tinham prognóstico pobre/adverso pela classificação R-IPI. Ressalta-se também que 12,2% dos pacientes eram pessoas vivendo com HIV e 8,1% tinham infiltração em medula óssea por células neoplásicas. Ao final do tratamento proposto, 78 pacientes (63,4%) apresentaram resposta completa (score Lugano menor ou igual a três no PET-CT).

Tabela 1. Características clínicas e demográficas dos pacientes

Característica	Total
Sexo – n (%)	
Homem	65 (52,8)

Mulher 58 (47,2)

Idade – anos

Mediana 60

Intervalo 19 – 86

Subtipo de acordo com a célula de origem – n (%)

Centro germinativo 66 (53,7)

Não centro germinativo 30 (24,4)

Não classificado 27 (22,0)

Estadiamento Clínico – n (%)

(Classificação Lugano)

Estágio I 10 (8,1)

Estágio II 22 (17,9)

Estágio III 30 (24,4)

Estágio IV 61 (49,6)

Protocolo de Tratamento – n (%)

R-CHOP / R-mini-CHOP 83 (67,5)

R-DA- EPOCH 22 (17,9)

Outros 18 (14,6)

ECOG Performance Status – n (%)

0 52 (42,3)

	12
1	46 (37,4)
2	16 (13,0)
3	7 (5,7)
4	2 (1,6)
Envolvimento Medular – n (%)	
Sim	10 (8,1)
Não	108 (87,8)
Não avaliado	5 (4,1)
Revised International Prognostic Index (R-IPI)	
Muito bom	7 (5,7)
Bom	52 (42,3)
Pobre/Adverso	64 (52,0)
HIV	
Não	108 (87,8)
Sim	15 (12,2)

Ao final do estudo, a sobrevida global foi de 63,9% em 5 anos, mediana não atingida, conforme **figura 4**. Já em relação a sobrevida livre de progressão em geral e sobrevida livre de progressão para SNC em 2 anos, foi 65% e 93%, respectivamente. A mediana de acompanhamento dos pacientes foi de 48 meses.

A progressão para o SNC encontrada foi de 7,3%, ou seja, 9 dos 123 pacientes incluídos e a mortalidade encontrada neste grupo foi de 100%. Além disso, nestes pacientes com doença em SNC, a mediana de sobrevida global foi de 10,5 meses (IIQ 2,6 - 18,5 meses) (**figura 1.**) e a mediana de sobrevida após a recidiva foi de 4 meses

(IIQ 2 - 7,5 meses). Categorizou-se todos os pacientes do estudo, de acordo com o escore CNS-IPI, em risco baixo, intermediário e alto, apresentando taxa de progressão de 3,1%, 4,4% e 21,7% ($p = 0,02$), respectivamente, tendo a curva de sobrevida global de acordo com esta variável descrita na **figura 2**. Outro dado em destaque é a mediana de tempo até a recaída em SNC que foi de 6 meses (IIQ 1,5 - 8 meses).

Figura 1. Sobrevida global nos pacientes com e sem progressão para SNC

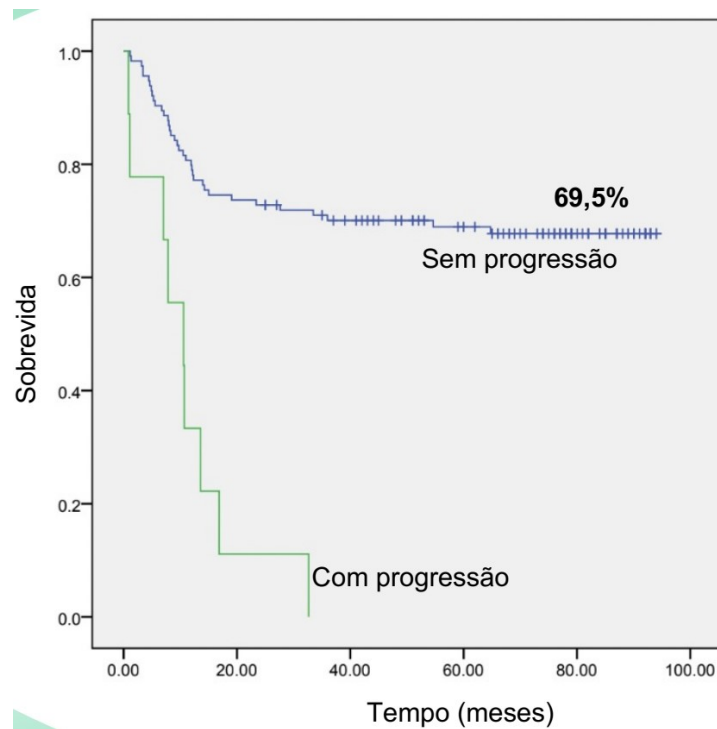
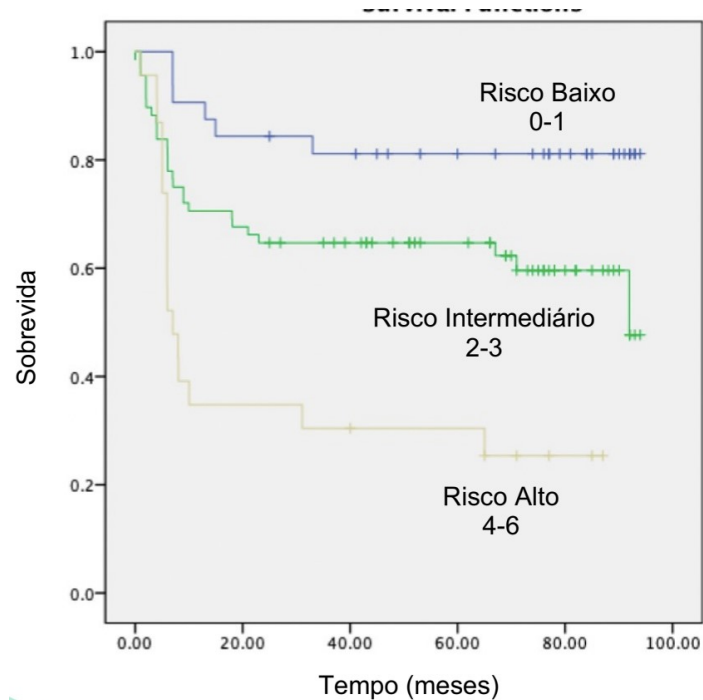


Figura 2. Sobrevida global no subgrupo de pacientes de acordo com o escore CNS-IPI



Considerando o subgrupo de pacientes com PET-CT ao final do tratamento com categoria 5 de Lugano, ou seja, doença progressiva, 21,2% progrediram para SNC, contrastando com apenas 1,2% no grupo dos pacientes com resposta completa, (Lugano 1, 2 ou 3) ($p = 0,001$). A curva de sobrevida global de acordo com o resultado do PET-CT ao final do tratamento está demonstrada na **figura 3**. Destaca-se ainda que 12 pacientes do total da amostra (9,8%) cursaram com envolvimento adrenal ao diagnóstico e apenas 2 desses progrediram para doença em SNC. Diferente dos 111 participantes sem doença adrenal em que apenas 7 progrediram para SNC (taxa de progressão de 16,7% vs 6,3% $p = 0,2$). Em relação ao tratamento profilático de recidiva central entre todos os participantes, 26 fizeram uso de quimioterapia intratecal e apenas 1 fez uso da terapia sistêmica com metotrexato em altas doses. Entre os que utilizaram tratamento intratecal, 11,5% evoluíram com acometimento de SNC com $p > 0,05$, sugerindo que o uso de profilaxia intratecal não reduz risco de progressão em SNC. A correlação das variáveis avaliadas com a presença de recorrência em SNC está descrita na **Tabela 2**. Vale destacar também que entre os 9 pacientes com progressão para SNC, 5 (55%) tiveram comprometimento parenquimatoso, 3 (33%) com infiltração leptomeníngea e 1 (12%) cursou com envolvimento de ambos os compartimentos. Além disso, dos 9 pacientes com recidiva em SNC, 6 (66%) deles

também tiveram recaída sistêmica. Por fim, Apenas 1 paciente apresentou acometimento testicular ao longo do estudo e apesar deste dado ser significativo como fator de risco de recidiva no SNC nos demais estudos (5), não foi possível fazer uma análise estatística.

Figura 3. Sobrevida global por subgrupo após realização do PET-CT ao final do tratamento

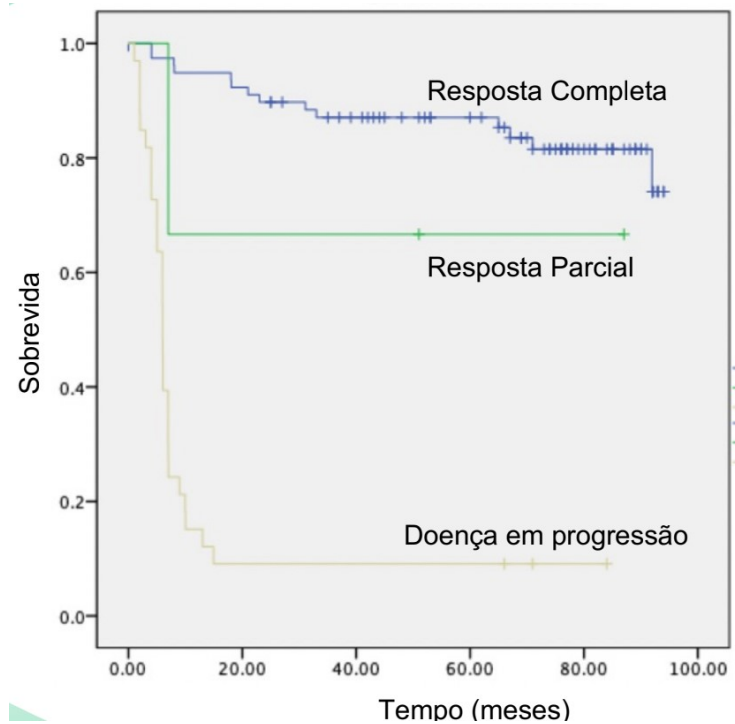
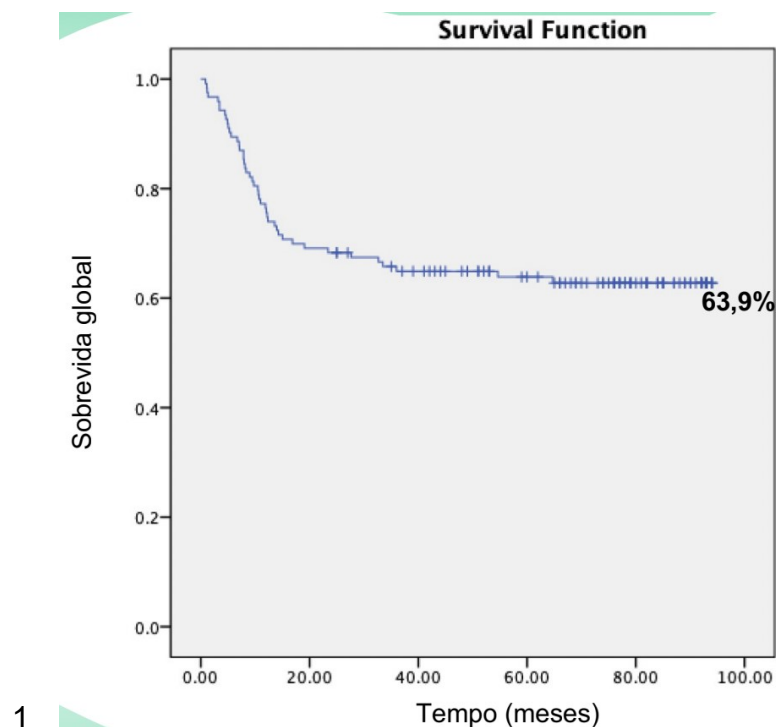


Tabela 2. Análise multivariada da correlação entre os fatores analisados com presença de recaída/progressão para SNC (Teste exato de Fisher ou Mann-Whitney)

Fator analisado	Significância (p)
CNS-IPI	0,02
Estágio Clínico	0,36
R-IPI	0,22
PET-CT ao final do tratamento	0,01
Acometimento suprarrenal	0,21
Profilaxia intratecal	0,28

ECOG	0,09
Protocolo de tratamento	0,42
Subtipo de acordo com célula de origem	0,38

Figura 4. Sobrevida global nos pacientes do estudo



4. DISCUSSÃO

O linfoma difuso de grandes células B (LDGCB) é o subtipo mais comum de Linfoma não-Hodgkin (LNH), representando cerca de 30% de todos os casos e, como a maioria deles, a incidência aumenta com a idade (8). Nesta coorte, a mediana de idade foi de 60 anos e o sexo masculino foi o mais acometido (52,8 vs 47,2%), dados semelhantes aos encontrados na literatura (1). Ressalta-se também que no presente trabalho o subtipo de origem no centro germinativo teve uma incidência maior se comparado ao não-centro germinativo (53,7 vs 24%), o que difere dos demais estudos que apontam uma incidência semelhante entre os grupos (55 vs 45%) (9). Entretanto, isto pode ser justificado, pois quase um quarto dos pacientes não foram classificados, tendo em vista que a imunohistoquímica do diagnóstico estava incompleta para categorizá-los de acordo com o algoritmo de Hans (10).

Em geral, apenas uma minoria dos pacientes apresentam-se ao diagnóstico com doença localizada, definida como doença em estágio I ou II, sem massa bulky e sintomas sistêmicos (1). Apesar disso, os índices de doença avançada encontrados em nosso estudo foram de quase 75%, diferindo dos 60% que são encontrados em outros centros (11). Contudo, cabe frisar que a realidade de países subdesenvolvidos como o Brasil é distinta do que é demonstrada nos estudos internacionais, fazendo com que os pacientes tenham atraso no diagnóstico e que o acesso a grandes centros seja limitado. Apesar disso, a sobrevida global de 63,5% em nosso estudo foi semelhante ao que é descrito na literatura, que é em torno de 60% (1).

O presente estudo revelou que a progressão para SNC foi um evento terminal nos pacientes acometidos, tendo em vista que houve 100% de mortalidade em uma mediana de sobrevida de 4 meses após a recidiva neurológica. Diante disso, existe discussão sobre a necessidade de adoção de uma estratégia para minimizar o risco de recorrência no SNC, de modo a incorporar tratamentos profiláticos que penetrem a barreira hematoencefálica e que tragam benefícios para os pacientes (5). Porém, a prática de realizar a profilaxia através da quimioterapia intratecal está em desuso e os estudos ainda debatem sobre quais grupos de pacientes são beneficiados com a terapia sistêmica profilática de metotrexato em altas doses (HDMTX) (12).

Corroborando com a prática atual de não instituir o tratamento profilático intratecal, o nosso trabalho não demonstrou benefício em evitar recidiva em SNC entre o grupo que realizou a profilaxia e o que não realizou (6,2% vs 11,5%, respectivamente), porém não houve diferença estatística entre os grupos com relação a progressão para SNC ($p > 0,05$). Atualmente, a realização de tratamento profilático com HDMTX não é rotina no centro deste estudo, tal informação fica mais evidente ao analisarmos que apenas 1 paciente realizou essa terapia durante os 5 anos do estudo, impossibilitando uma análise estatística mais detalhada. Cabe ressaltar que não há um protocolo definido em nosso centro sobre quais pacientes devem realizar a profilaxia, ficando a decisão a cargo do médico assistente considerar ou não a realização do tratamento profilático.

Um dado relevante no estudo foi o benefício da realização do escore CNS-IPI para categorizar os pacientes de acordo com o risco de recidiva no SNC. No grupo de

pacientes estratificados como alto risco pelo CNS-IPI, o índice de recidiva para SNC foi de 21,7% ($p = 0,02$), muito superior aos 10,2% encontrados no estudo do grupo alemão que validou este escore (6). Entretanto, destaca-se que o CNS-IPI tem baixa especificidade e os pacientes considerados como de alto risco representaram apenas 55% daqueles com recidiva em SNC (5). Diante disso, outros marcadores prognósticos para avaliar risco de progressão em SNC são fundamentais na avaliação do paciente com LDGCB. Atualmente, técnicas moleculares estão sendo aperfeiçoadas para melhor estratificação dos pacientes e o uso de sequenciamento de nova geração (NGS) vem se mostrando como uma ferramenta promissora (5).

Uma das limitações do nosso trabalho foi não conseguir avaliar outros fatores que aumentam risco de progressão em SNC, como, por exemplo, a translocação C-MYC/BCL2 (double hit) (5), pois não temos FISH disponível no sistema público de saúde. Além disso, a literatura evidencia que o acometimento testicular e o tipo de célula de origem (GCB x Não-GCB) agregam risco de recidiva em SNC (7), porém neste estudo não foi estatisticamente significativo ($p > 0,05$). Isto pode ser explicado, pois apenas 1 paciente teve doença testicular e que quase 25% da amostra não foi classificada de acordo com a célula de origem.

A presença de doença no rim ou na adrenal é descrita como fator de risco para recidiva em SNC (6). No entanto, neste trabalho não foi possível demonstrar esta associação, provavelmente pela baixa incidência deste evento (9,8% e $p > 0,05$). Outra variável que também não foi estatisticamente significativa é o escore R-IPI ($p = 0,22$). Porém, deste modo, destaca-se a relevância do cálculo do CNS-IPI em todos os pacientes, tendo em vista que é a junção do R-IPI com o envolvimento renal ou adrenal, demonstrando um poder estatisticamente significativo para estimar o risco de envolvimento do SNC, como já descrito acima ($p < 0,05$).

Por fim, a realização do PET-CT ao final do tratamento evidenciou em nosso estudo que os pacientes com doença em progressão (Lugano 5) tiveram mais recidiva em SNC se comparados com aqueles com resposta completa (1,3% vs 21,2% ; $p = 0,01$). Tais dados se justificam, pois a recorrência de doença no SNC está associada a tumores altamente proliferativos, justificando um pior desfecho nestes pacientes quimiorrefratários (7). Também é importante ressaltar que a recaída em SNC é

intraparenquimatosa em mais da metade dos casos, convergindo com os resultados encontrados em nosso estudo (55%) (7).

5. CONCLUSÃO

A recaída em sistema nervoso central nos pacientes com linfoma difuso de grandes células B é um evento devastador e mostrou-se ser fatal em nosso estudo. Apesar disso, a estratificação dos pacientes por meio da aplicação do escore CNS-IPI se mostrou como uma ferramenta importante como preditora de recidiva em SNC. Também foi possível associar um risco aumentado de recaída em SNC no grupo de pacientes quimiorrefratários com PET-CT positivo ao final do tratamento. Porém, até o momento não existem dados robustos que nos definam qual é a melhor estratégia profilática a ser adotada. Assim, o desafio atual permanece na elaboração de novos estudos prospectivos multicêntricos visando buscar alternativas para melhor prevenir a recaída em SNC, além de integrar os fatores de risco moleculares com os dados clínicos para identificar os pacientes de muito alto risco.

REFERÊNCIAS

1. SEHN, L. H.; SALLES, G. Diffuse Large B-Cell Lymphoma. *New England Journal of Medicine*, v. 384, n. 9, p. 842–858, 4 mar. 2021.
2. SUSANIBAR-ADANIYA, S.; BARTA, S. K. 2021 Update on Diffuse large B cell lymphoma: A review of current data and potential applications on risk stratification and management. *American Journal of Hematology*, v. 96, n. 5, p. 617–629, 1 maio 2021.
3. CHESON, B.D. et. al. Recommendations for Initial Evaluation, Staging, and Response Assessment of Hodgkin and Non-Hodgkin Lymphoma: The Lugano Classification. *J Clin Oncol* 2014; 32:3059-3067.
4. RUPPERT, A.S.; DIXON, J.G.; SALLES, G.; International prognostic indices in diffuse large B-cell lymphoma: a comparison of IPI, R-IPI, and NCCN-IPI. *Blood*. 2020 Jun 4; 135(23):2041-2048.
5. EYRE, T.A. et. al. CNS prophylaxis for diffuse large B-cell lymphoma. *Lancet Oncol* 2022; 23: e416–26.
6. SCHMITZ, N. 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; 34 (26): 3150-6.
7. OLLILA, T.A.; OLSZEWSKI, A.J.; Extranodal Diffuse Large B Cell Lymphoma: Molecular Features, Prognosis, and Risk of Central Nervous System Recurrence. *Curr. Treat. Options in Oncol* 2018. 19, 38.
8. SMITH, A. et al. Incidence of haematological malignancy by sub-type: a report from the Haematological Malignancy Research Network. *Br J Cancer* 2011; 105:1684.
9. LI, S.; YOUNG, K.H.; MEDEIROS, J.; Diffuse Large B-Cell Lymphoma. *Pathology* 2018. 50 (1): 74-87.
10. HANS, C.P. et. al. Confirmation of the molecular classification of diffuse large B cell lymphoma by immunohistochemistry using a tissue microarray. *Blood* 2004; 103:275.
11. ARMITAGE, J.O.; WEISENBURGER, D.D.; New approach to classifying non-Hodgkin's lymphomas: clinical features of the major histologic subtypes. *Non-Hodgkin's Lymphoma Classification Project. J Clin Oncol* 1998; 16:2780.
12. ORELLANA-NOIA, V. et. al. Single-route CNS prophylaxis for aggressive non-Hodgkin lymphomas: real-world outcomes from 21 US academic institutions. *Blood* 2022; 139 (3): 413-423.

13. BOBILLO, S. et. al. Prophylaxis with intrathecal or high-dose methotrexate in diffuse large B-cell lymphoma and high risk of CNS relapse. *Blood Cancer Journal* 202. 11: 113.