

Fundação de Hematologia e Hemoterapia de Pernambuco -  
HEMOPE

**PROTÓCOLOS DE TRATAMENTO  
DE DOENÇAS HEMATOLÓGICAS**

*LINFOMA NÃO-HODGKINGS*

Versão 00/2015

**EQUIPE DE ELABORAÇÃO**

Dra. Alita Andrade Azevedo

Dra. Ana Maria Vanderlei

Dra. Bruna Rosa Viana Carvalho

Dra. Fernanda Ribeiro Souto

Dra. Ligia Paulino da Silva

Dra. Maria da Conceição de Barros Correia

Dra. Patricia Markmam

Dra. Reijane Alves de Assis

Dra. Renata Ligia Vieira Vasconcelos

Dr. Vlademir Yuri Monteiro Guimarães

## SUMÁRIO

	Pág.
1. Definição	04
2. Manifestações clínico-laboratoriais	04
3. Exames ao diagnóstico	04
4. Classificação da WHO 2008	06
5. Estratificação de risco	07
6. Tratamento	09

## 1- DEFINIÇÃO

Os linfomas não Hodgkin constituem um grupo de doenças heterogêneo e representam cerca de 5% de todos os tumores diagnosticados nos EUA.

A atual classificação da Organização Mundial de Saúde (WHO- 2008), tem por base a morfologia, imunofenotipagem, citogenética, patologia molecular, bem como a clínica e alguns aspectos da etiologia e patogênese. Também se dá de acordo com a origem celular de cada neoplasia, sendo atualmente o método padrão de classificação de todas as neoplasias hematológicas. Sabe-se que a algumas entidades foram classificadas como entidades provisórias e já foram anunciadas que novas subclassificações deverão ser incorporadas ao longo do ano de 2016.

### **1.1 - Classificação dos linfomas não Hodgkin de linhagem B e T, segundo a classificação da WHO 2008**

<b>LINFOMAS DE CÉLULAS B NEOPLASIAS DE CÉLULAS B PRECURSORAS</b>
<ul style="list-style-type: none"><li>• Leucemia/Linfoma Linfoblástico Pré B (LLA Pré-B)</li></ul>
<b>NEOPLASIAS DE CÉLULAS B MADURAS (PERIFÉRICO)</b>
<ul style="list-style-type: none"><li>• LLC-B/Linfoma linfocítico de pequenas células</li><li>• Leucemia Prolinfocítica B</li><li>• Linfoma Linfoplasmocitário - Macroglobulinemia de Waldenstrom</li><li>• Linfoma B da Zona Marginal Esplênico</li><li>• Tricoleucemia</li><li>• Linfoma esplênico, não classificado</li><li>• Linfoma esplênico de pequenas células B difuso da polpa vermelha</li><li>• Variante tricoleucemia</li><li>• Doença de cadeias pesadas (alpha, gamma, mu)</li><li>• Mieloma de células plasmáticas/ plasmocitoma ósseo/ plasmocitoma extra- ósseo</li><li>• Linfoma B da Zona Marginal extranodal associado à mucosa ou tipo MALT</li><li>• Linfoma B da Zona Marginal nodal</li><li>• Linfoma Folicular Linfoma primário de pele centro folicular</li><li>• Linfoma de células do Manto</li><li>• Linfoma B de Grandes Células Difuso (LDGCB) não especificado<ul style="list-style-type: none"><li>○ Rico em cél. T/ histiócitos</li><li>○ Primário SNC</li><li>○ Cutâneo primário , tipo “da perna”</li><li>○ EBV + do idoso</li></ul></li><li>• LDGCB associado a inflamação crônica</li><li>• Granulomatose linfomatóide</li><li>• Linfoma de grande céls B primário do mediastino</li><li>• Linfoma de grande céls B intravascular</li><li>• Linfoma de grande céls B ALK+</li><li>• Linfoma plasmablástico</li><li>• Linfoma efusional primário</li></ul>

<ul style="list-style-type: none"> <li>• LDGCB associado a doença de Castleman multicêntrica HHV-8 +</li> <li>• Linf. Céls B inclassificável, com achados entre DGC e Burkitt</li> <li>• Linf. Céls B inclassificável, com achados entre DGC e Hodgkin clássico</li> <li>• Linfoma de Burkitt</li> </ul>
<b>LINFOMA DE CÉLULAS T E NK NEOPLASIAS DE CÉLULAS T PRECURSORAS</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Leucemia/Linfoma Linfoblástico Pré T (LLA Pré-T)</li> <li>• Linfoma de Células NK blástico/CD4+/CD56+ neoplasia hematodérmica</li> </ul>
<b>NEOPLASIAS DE CÉLULAS T MADURAS (PERIFÉRICO)</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Leucemia Prolinfocítica T</li> <li>• Leucemia Linfocítica de céls. Grandes Granulares T</li> <li>• Doença linfoproliferativa crônica de células NK</li> <li>• Doença linfoproliferativa T EBV + da criança</li> <li>• Leucemia de célula NK agressiva</li> <li>• Linfoma tipo Hidroa vaciniforme</li> <li>• Leucemia /Linfoma de Célula T do Adulto (HTLV1+)</li> <li>• Linfoma T/NK Extranodal, Tipo Nasal</li> <li>• Linfoma T associado a enteropatia</li> <li>• Linfoma T Hepatoesplênico</li> <li>• Linfoma T tipo paniculite subcutânea</li> <li>• Micose Fungóide</li> <li>• Síndrome de Sézary</li> <li>• Doença linfoproliferativa T CD30+ primário de pele</li> <li>• Papulose Linfomatóide</li> <li>• Linfoma primário de pele anaplásico de grandes células <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Linfoma de céls T primário de pele gamma-delta</li> <li>○ Linfoma de céls T citotóxicas primário de pele (epidermotrófico agressivo CD8+)</li> <li>○ Linfoma de céls T pequenas/médias primário de pele (CD4+)</li> </ul> </li> <li>• Linfoma T Periférico não classificado em outra parte</li> <li>• Linfoma T Angioimunoblástico</li> <li>• Linfoma de Grandes Células Anaplásico ALK +</li> <li>• Linfoma de Grandes Células Anaplásico ALK –</li> </ul>

## 1.2 - Exames Laboratoriais Ao Diagnóstico

Anamnese e exame físico e avaliação do performance status através do Eastern Cooperative Oncology Group

### Escala de Performance Status ECOG

Grau	Definição
0	Totalmente ativo e sem restrições de atividade.
1	Restrito a atividades físicas, mas deambulando e apto a realizar atividades laborais leves.
2	Incapaz de realizar atividades laborais, mas deambulando e com autocuidado presente.

3	Autocuidado limitado e confinado ao leito ou cadeira durante mais de 50% do período em que permanece acordado.
4	Impossível o autocuidado e totalmente confinado ao leito ou à cadeira.

### 1.1.1 - Diagnóstico

- Biópsia da lesão suspeita (gânglio, baço, medula óssea ou mesmo PAAF se material satisfatório), OBRIGATORIAMENTE com Imunohistoquímica.
- Biópsia de Medula óssea
- nas formas leucemizadas em que o diagnóstico advir da imunofenotipagem, muitas vezes não é possível classificar adequadamente o subtipo histológico e deve-se sempre buscar por áreas que possam ser biopsiadas, exceto se a condição clínica do paciente não permitir ou estiver em urgência quimioterápica (síndrome de veia cava superior, rebaixamento do nível de consciência, paciente em UTI, etc)

### 1.1.2 - Estadiamento

Exames a serem realizados pré tratamento:

- Hemograma
- DHL
- Uréia, creatinina, eletrólitos.
- Ácido úrico
- TGO, TGP, GGT, Fosfatase alcalina, Bilirrubina total e frações
- Sorologias – HIV, HCV, HBV, HTLV 1 e 2, EBV, VDRL e Chagas
- BETA-HCG para mulheres em idade fértil
- Beta 2 Microglobulina
- Ecocardiograma
- TCs de pescoço, tórax, abdome e pelve ou PET-TC (devido a baixa disponibilidade ainda no SUS, optar por usar o PET-CT ao termino do tratamento, como exame de avaliação de resposta a terapia empregada)

**Indicações de punção lombar**

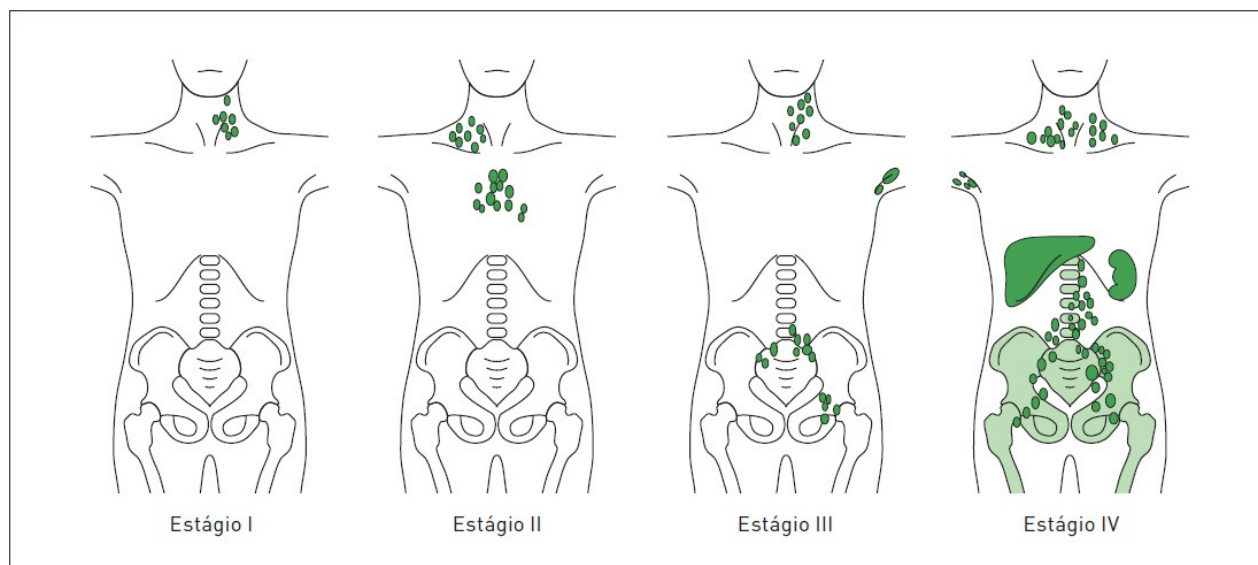
- LNH linfoblástico;
- Linfoma de Burkitt;
- LDGCB com acometimento testicular, paranasal, parameningeo, mama, MO infiltrada, paraorbital ou HIV positivo;
- Linfoma do Manto;
- Qualquer subtipo com sintomas neurológicos

**1.1.3 - Estadiamento Ann Arbor**

- . Estadio I: Única área linfonodal ou órgão linfoide
- . Estadio II: 2 ou mais grupos do mesmo lado do diafragma
- . Estadio III: Linfonodos acometidos em ambos os lados do diafragma
- . Estadio IV: Sítio extranodal, Medula óssea, fígado, cérebro ou pleura.

TABELA 61.1 Sistema de estadiamento de Ann Harbor

Estadiamento	Região envolvida
Doença limitada	I Apenas um linfonodo (I) ou um sítio extralinfático (IE)
	II Duas ou mais cadeias de linfonodos do mesmo lado do diafragma (II) ou uma ou mais cadeias de linfonodos com extensão local extralinfática do mesmo lado do diafragma (IIE)
Doença avançada	III Linfonodos em ambos os lados do diafragma (III), podendo ou não estar acompanhados de extensão extralinfática (IIIE)
	IV Envolvimento de órgãos extralinfáticos
Subclassificação	A Ausência de sintomas sistêmicos
	B Presença de, pelo menos, um dos sintomas: perda de peso maior que 10% do peso basal em 6 meses, febre (temperatura > 38°C) recorrente e sudorese noturna
Doença <i>bulky</i>	Massa que excede 10 cm em seu maior diâmetro ou massa mediastinal que ultrapasse um terço do diâmetro transversal transtorácico (raio X anteroposterior ao nível de T5-T6)



#### 1.4 - Cálculo Escore Prognóstico

**Calculo do IPI** - para todos os subtipos, exceto linfoma folicular (FLIP) e Manto (MIPI)

<ul style="list-style-type: none"> <li>. Idade &gt; 60 anos;</li> <li>. DHL &gt; normal</li> <li>. Performance Status 2-4</li> <li>. Estadio III ou IV</li> <li>. Envolvimento de sítio extranodal &gt; 1</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>. Baixo risco: 0 ou 1</li> <li>. Intermediário Baixo: 2</li> <li>. Intermediário Alto: 3</li> <li>. Alto risco: 4 ou 5</li> </ul>
--	--

- Age – Adjusted IPI( Paciente menores que 60anos)

<ul style="list-style-type: none"> <li>. Estadio III ou IV</li> <li>. DHL &gt; normal</li> <li>. Performance status 2-4</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>. Baixo: 0</li> <li>. Intermediário baixo: 1</li> <li>. Intermediário alto: 2</li> <li>. Alto: 3</li> </ul>
--	--

#### **Critérios de Flipi – 1**

<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Idade &gt; ou = 60 anos</li> <li>▪ Ann Arbor III-IV</li> <li>▪ Hb &lt; 12g/dl</li> <li>▪ DHL acima do limite normal</li> <li>▪ Número de sítios linfonodais &gt; ou = a 5</li> </ul> <p style="text-align: center;">Grupo de risco de acordo com o FLIPI</p>
---

Baixo 0 – 1	OS aos 5 anos 90,6%	OS aos 10 anos 70,7%
Intermediário 2	OS aos 5 anos 77,6%	OS aos 10 anos 50,9%
Alto > ou = 3	OS aos 5 anos 52%	OS aos 10 anos 35,5%

**CrITÉRIOS de Flipi – 2**

<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Idade acima de 60 anos</li> <li>▪ B2-microglobulina acima do limite superior</li> <li>▪ Maior diâmetro do maior linfonodo envolvido &gt; 6cm</li> <li>▪ Hb &lt; 12g/dl</li> <li>▪ Medula óssea acometida</li> </ul>		
Grupo de risco de acordo com o FLIPI		
Baixo 0		OS aos 3 anos 99%
Intermediário 1-2		OS aos 3 anos 96%
Alto 3-5		OS aos 3 anos 84%

**Mantle cell lymphoma international prognostic index (MIPI)**

Ponto	Idade (Anos)	ECOG performance status	LDH: ULN	Leucócitos (10 <sup>9</sup> /L)
0	< 50	0 a 1	< 0,67	< 6,70
1	50 a 59		0,67 a 0,99	6,70 a 9,90
2	60 a 69	2 a 4	1,00 a 1,49	10,00 a 14,90
3	≥ 70		≥ 1,50	≥ 15,00

ULN é acima do limite da normalidade; ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group

Pontuação	Grupo de Risco	Sobrevida Média	Sobrevida em 5 anos
0 a 3	Baixo	Não atingido	60%
4 a 5	Intermediário	58 meses	35%
6 a 12	Alto	37 meses	20%

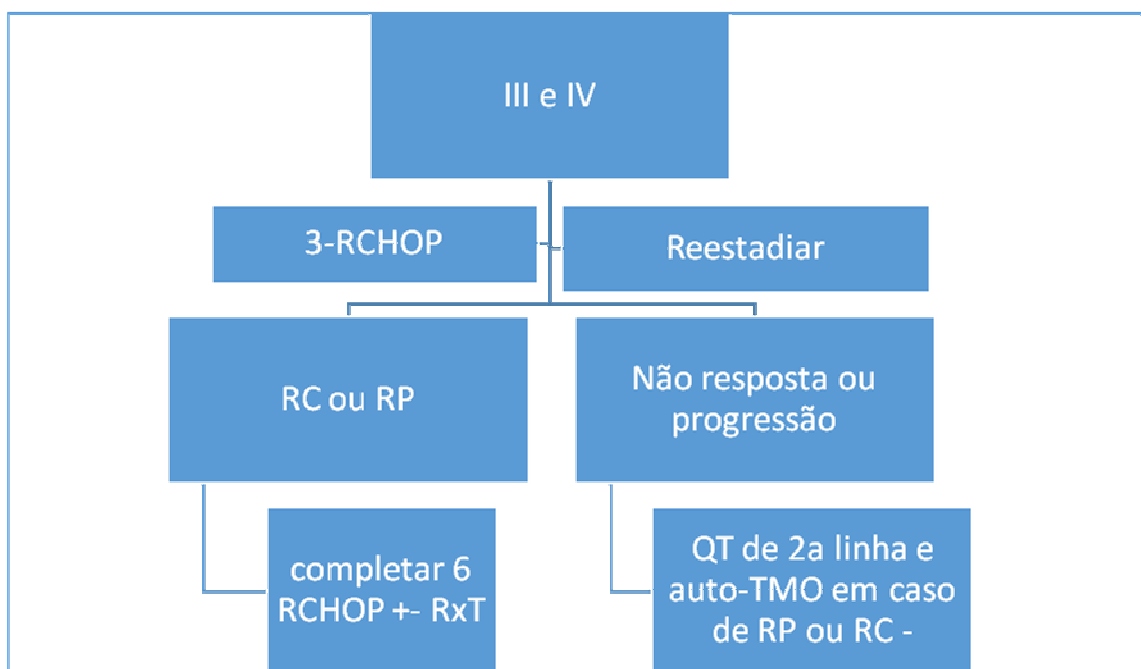
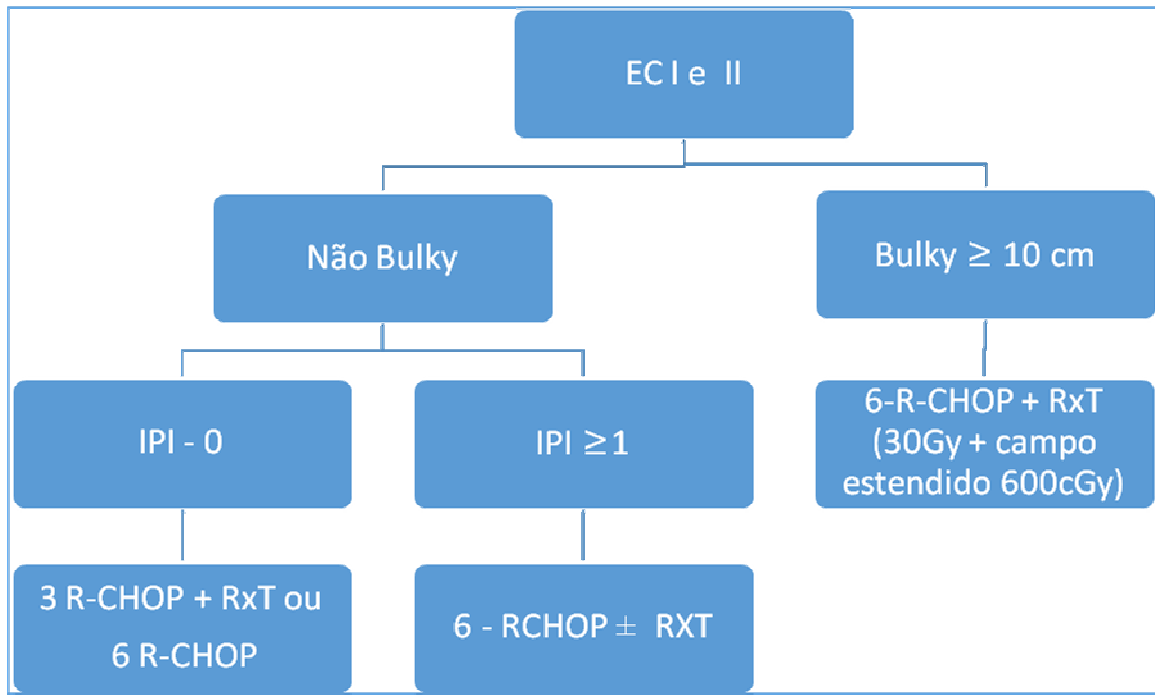
**1.5 - Tratamento**

O tratamento deverá ser particularizado de acordo com o subtipo histológico, havendo casos como nos linfomas foliculares ou manto indolente, em que não será necessário o tratamento imediato podendo ser realizada apenas observação rigorosa do paciente a cada 3 meses.

Categorias que tenham seus esquemas de tratamento específicos como: ATLL, linfomas T, Burkitt, LLC/prolinfocítica, terão seus tratamentos discutidos individualmente e em capítulos a parte.

### **1.5.1 - Medidas de Suporte**

- Anti-helmíntico pré quimioterapia:
- Albendazol 400mg por 5 dias ou ivermectina 6mg/30kg - dose única;
- Profiláticos:
  - Sulfametoxazol + Trimetopim 400/80mg , 2 x ao dia, nas segundas, quartas e sextas;
  - em caso de pacientes HIV positivos é recomendado uso diário de SMT/TMP – 400/80 mg ao dia
  - Aciclovir 400mg a cada 12 horas (ajuste renal se for o caso)
  - Fluconazol 150mg/dia – na presença de fatores de risco adicional como lesões ungueais e cutâneas suspeitas de lesões fúngicas, pelo menos até sua resolução.
- Protetor gástrico: omeprazol 40 mg/dia
- Profilaxia de Lise Tumoral: Alopurinol 300mg/dia
- Anti-eméticos de acordo com o potencial emetizante de cada esquema
- Hidratação em casos de risco de lise tumoral (\* se possível sempre ambulatorial)

**1) Linfoma não Hodgkin Difuso de Grandes células B e Linfomas Foliculares grau III A e B**


- Pacientes com Ecocardiograma normal e sorologias Hep B, Hep C e HIV negativas:
  - . R- CHOP (Rituximab 375mg/m<sup>2</sup>; Ciclofosfamida 750mg/m<sup>2</sup>; Doxorubicina 50mg/m<sup>2</sup>; Vincristina 1,4mg/m<sup>2</sup>-máx 2mg- todas no D1 e Prednisona 60mg/m<sup>2</sup> do D1 ao D5) por 6 ciclos
  
- Pacientes com ecocardiograma com fração de ejeção entre 40% e 60%:
  - . Mini R-CHOP( Rituximab 375mg/m<sup>2</sup>; Ciclofosfamida 400mg/m<sup>2</sup>; Doxorubicina 25mg/m<sup>2</sup>; Vincristina 1mg/m<sup>2</sup> no D1 e prednisona 40mg/m<sup>2</sup> do D1 ao D5)
  
- Pacientes com ecocardiograma e fração de ejeção < 40%
  - . R-CVP( Rituximab 375mg/m<sup>2</sup>; Ciclofosfamida 750mg/m<sup>2</sup> ; Vincristina 1,4mg/m<sup>2</sup> - máx: 2mg- no D1 e Prednisona 100mg D1 ao D5.

**OBSERVAÇÃO:** Os ciclos são repetidos a cada 21 dias no total de 6-8ciclos.

***Pacientes com sorologia + para Hep B, Hep C (portadores crônicos e agudos) ou HIV positivas, não realizarão o Rituximab, por determinação do protocolo do Ministerio da Saude, já que pela literatura vigente, os portadores de HIV teriam indicação de fazer uso de Rituximab.***

Quimioterapia Intratecal (MADIT) por 4 ciclos está indicada nos pacientes que apresentarem: *Envolvimento de seios da face, testículo, medula óssea, HIV +, envolvimento de mais de 2 sítios extranodais e DHL elevado.*

Radioterapia pode ser indicada para pacientes com massa bulky ao fim do tratamento quimioterápico. No caso de linfomas testiculares, após completar a quimioterapia o paciente deve ser encaminhado para radioterapia em testiculo contra-lateral. Pacientes em estadio I e II, nos quais houver contra indicação ao uso de quimioterapia, encaminhar para radioterapia isolada.

### 1.5.2 - Tratamento pacientes Refratários ou Recaídas

**\* apesar de todos os protocolos internacionais lançarem mão do uso em 2ª linha do Rituximab, como a portaria do MS não contempla seu uso e financiamento, o mesmo só poderá ser utilizado se o paciente conseguir o mesmo através de mandato judicial.**

Em geral os esquemas de resgate mais classicamente utilizados : DHAP, ICE, ESHAP, são protocolos de uso hospitalar já que necessitam de infusão contínua em 24 hs de algumas drogas. Alguns serviços lançam mão de protocolos adaptados, reduzindo tempo de infusão das drogas em esquema infusional para períodos abaixo de 12 horas, e necessitam de um hospital dia mais atuante para o manejo dos pacientes ambulatoriais.

- 1 opção:

. R-DHAP ou DHAP: Rituximab 375mg/m<sup>2</sup> ; Cisplatina 100mg/m<sup>2</sup> em 24h no D2; Citarabina 2g/m<sup>2</sup> a cada 12 horas no D3; Dexametasona 40mg/dia no D1 ao D4.

Obs: Colírio de Dexametasona iniciado no D1 e manter até o D4 da QT;

Hidratação venosa vigorosa no dia da cisplatina +/- manitol.

Granulokine iniciado no D7 ao D14 da QT

- 2 opção:

. R- ICE ou ICE: Rituximab 375mg/m<sup>2</sup> no D1; Etoposídeo 100mg/m<sup>2</sup> do D1 ao D3 Ifosfamida 5000mg/m<sup>2</sup> contínuo em 24h no D3; Carboplatina AUC de 5 no D3 ( \* dose máxima = 800 mg) .

Obs: Mesna na dose de 1:1 da Ifosfamida

Granulokine iniciado no D7 ao D14 da QT

- Encaminhar paciente ao TCTH autólogo após primeira recaída ou se primariamente refratário com a melhor resposta possível (resposta completa ou parcial).

- Avaliar TCTH alogênico em caso de 2º recaída.

- Pacientes que já realizaram as 3 linhas de tratamento propostas acima discutir individualmente a conduta.

- Em casos de recaída rebiopsiar a lesão.

## 2 - LINFOMA FOLICULAR

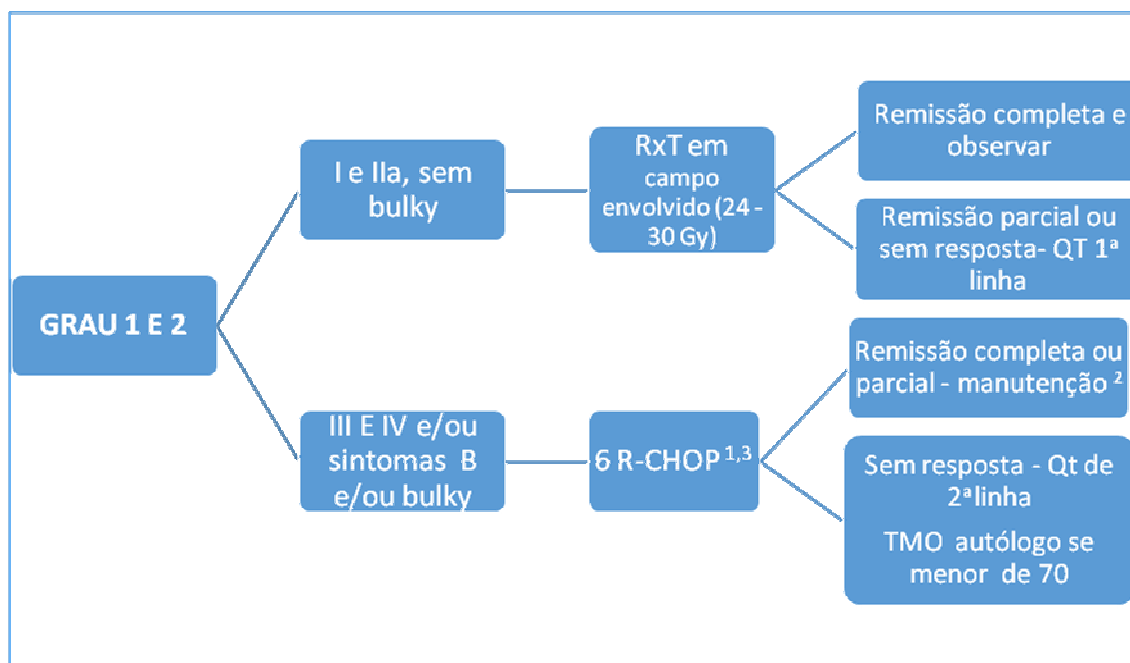
Exames especiais:

- Citogenética convencional ou FISH - t (14;18)
- Imunohistoquímica – CD10 positivo (pode ser negativo na fase leucêmica), bcl-2, bcl-6 e CD20 positivos, CD23 positivo ou negativo, CD43 (pode ser positivo no grau 3), CD5 e Ciclina D1 negativos. Raros casos podem ser CD10 e bcl-2 negativos.

GRADUAÇÃO PELA HISTOPATOLOGIA	
Grau 1	0-5 centroblastos/campo de grande aumento
Grau 2	6-15 centroblastos/campo de grande aumento
Grau 3: 3a e 3b	Acima de 15 centroblastos/campo de grande aumento Centrócitos presentes Centrócitos ausentes

### 2.1 - Indicações Para Tratamento

Sintomas B, disfunção de órgão alvo, citopenia(s) secundária(s) ao LNH, Bulky, progressão da doença



1- considerar R-COP em cardiopatas, idosos, PS >2

2- no Brasil a manutenção com Rituximab ainda não foi incorporada nos códigos de procedimentos liberados pelo SUS. A portaria nº 103, de janeiro de 2015 - passa a liberar o uso de Rituximab, com fornecimento pelo MS diretamente aos CACONS e UNACONS, sob os códigos, 03.04.03.023-6 Quimioterapia de Linfoma Folicular - 1ª linha e 03.04.03.024-4 Quimioterapia de Linfoma Folicular - 2ª linha

3 – uma opção para paciente mais idosos ou com baixa carga tumoral (ausência de massas bulky ou gânglios menores que 5 cm seria monoterapia com Rituximab 375 mg/m<sup>2</sup> por 4 semanas, seguida da manutenção, porém também por determinação da nova portaria do MS não são permitidas

Recomendações da Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS (CONITEC) - Relatório nº 81 e que passam a reger a liberação de Rituximab nos linfomas foliculares. Ficaram aprovadas as seguintes situações;

**a)** Quimioterapia de primeira linha (em pacientes que **não** receberam tratamento sistêmico prévio):

- Em pacientes com LF grau 1, 2 ou 3A, com capacidade funcional preservada (escala ECOG 0 ou 1), estágio III/IV ou estágio I/II X (doença volumosa): rituximabe 375mg/m<sup>2</sup> de superfície corpórea por ciclo, em combinação com quimioterapia (CVP, CHOP, FCM ou FC), máximo de 8 ciclos;
- Em pacientes com LF grau 3B, com capacidade funcional preservada (escala ECOG 0 ou 1), estágio III/IV ou estágio I/II X (doença volumosa): rituximabe 375mg/m<sup>2</sup> de superfície corpórea por ciclo, em combinação com o regime quimioterápico CHOP, máximo de 8 ciclos;

**b)** Quimioterapia de segunda linha (em pacientes que receberam tratamento sistêmico prévio **sem** rituximabe):

- Em pacientes com LF grau 1, 2 ou 3A, com capacidade funcional preservada (escala ECOG 0 ou 1), estágio III/IV ou estágio I/II X (doença volumosa): rituximabe 375mg/m<sup>2</sup> de superfície corpórea por ciclo, em combinação com quimioterapia (CVP, CHOP, FCM ou FC), máximo de 8 ciclos;
- Em pacientes com LF grau 1, 2 ou 3A, com capacidade funcional comprometida (escala ECOG 2), estágio III/IV ou estágio I/II X (doença volumosa): rituximabe 375mg/m<sup>2</sup> de superfície corpórea semanal por quatro semanas.

**Assim, a Conitec não considerou os dados de eficácia disponíveis suficientemente definitivos para justificar o uso do rituximabe em manutenção nesta doença de longa evolução, incurável e recidivante.**

Nos casos de suspeita de recaída, deve-se sempre procurar rebiopsiar e documentar possíveis transformações para Linfoma de alto grau. O risco de transformação é de cerca de 3% ao ano (30% ao longo de 10 anos)

**Os linfomas foliculares de grau III deverão ser manejados conforme protocolo de Linfoma difuso de grandes células.**

**Considera-se recaída precoce – recaída abaixo de 1 ano e recaída tardia – acima de 12 meses**

### **3 - LINFOMA DO MANTO**

- Citogenética convencional ou FISH: t (11;14 ), t(14,18)
- Imuno-histoquímica – CD5, CD20, CD43, ciclina D1 positivos, CD23, bcl-6 negativos, CD10 negativo ou positivo. Alguns podem apresentar CD5 negativo ou CD23 positivo. Se o diagnóstico for suspeito, fazer ciclina D1, associada ao FISH t(11;14). Raros casos são ciclina D1 negativos e ciclinas D2 e D3 positivos (se disponível).
- Punção lombar nos casos de variante blastóide ou sintomas neurológicos.
- EDA e colonoscopia estão recomendados para todos os pacientes com sintomas gastrointestinais ou que forem receber tratamento agressivo.
- Se candidato ao TMO (PS menor que 2, abaixo de 65 anos, sem comorbidades graves) - HLA do paciente e irmãos.

#### **3.1 - Prognóstico**

- A classificação IPI tem um valor preditivo limitado no linfoma do manto já que a maioria dos pacientes se apresenta com doença avançada, variante leucêmica ou com acometimento de sítios extranodais.
- A maioria dos pacientes apresenta uma evolução clínica agressiva. Pacientes com envolvimento linfonodal nodular ou com padrão da zona do manto podem apresentar evolução clínica mais indolente.
- O mais importante preditor biológico da evolução do linfoma do manto um índice alto de Ki67 na imuno-histoquímica, o que confere pior prognóstico , associado a variante blastóide, forma leucêmica com linfonodomegalias associadas e alterações citogenéticas como trissomia 12 e cariótipo complexo.
- O score prognóstico usado para o linfoma do manto é o MIPI. Este índice tem valor na sobrevida global, porém não tem valor para prever resposta à quimioterapia e sobrevida livre de progressão. (descrito acima)

- Ao contrário do linfoma folicular, todo caso de linfoma de células do manto, deve ser tratado assim que feito o diagnóstico, exceto por cerca de 10% dos casos, que apresentam uma progressão lenta.

### **3.2 - Tratamento dos casos com Linfoma de células do manto**

- Estágio I e II sem Bulky (paciente considerado com bom status performance- FIT) → 4 ciclos R-CHOP e radioterapia.

- **Pacientes jovens, com grandes massas, esplenomegalia e leucocitose →**

- R- HyPERCVAD - 4 a 6 ciclos com consolidação com TMO ( justificar na APAC a necessidade de tratamento com esquemas de leucemias ) + consolidação com TMO autólogo em 1ª remissão.

- Excelentes resultados foram conseguidos com o protocolo Nordico, que alterna ciclos de R-CHOP/R-DHAP, seguido do TMO autólogo e parece ser um esquema com menor toxicidade que o HyperCVAD , além de menor custo, pois o paciente não precisaria internar em todos os ciclos.

- A adição da citarabina em altas doses em pacientes jovens, levou a maiores taxas de resposta e maior tempo de remissão, e meta-análise mostrou melhora na PFS após o TMO autólogo.

- Idosos FIT/ jovens com comorbidades → R-CHOP ou R-CVP, consolidando com TMO ou manutenção com Rituximab (\*ainda não liberado uso de manutenção pelo MS) mas já provado aumentar a sobrevida (OS)
- Idosos Unfit: observação/ R Clorambucil/ R- COP

**ATENÇÃO: Rituximab deve ser solicitado à SES via norma técnica já previamente aprovada e só iniciar o uso após sinalização de liberação e fornecimento da medicação**

Ainda é controverso o potencial risco de infiltração em SNC, tanto no diagnóstico como na recaída, mas deve ser discutido naqueles pacientes de maior risco: DHL elevado, performance status menor que 2, variante blastóide, alto MIPI e sintomas B → nesta população recomenda-se punção líquorica e QT IT. (no caso do protocolo Hyper CVAD já contempla QT IT, no caso do protocolo Nordico, sugerimos acrescentar – ao menos na fase do R-DHAP – 4 ciclos de MADIT: Dexametasona 2 mg + MTX 12 mg + Citarabina 60 mg.

### **3.3 - Quimioterapia de 2ª linha**

- Avaliar cada caso individualmente (preferencialmente em reunião do corpo clínico), não existe nenhum estudo randomizado demonstrando superioridade entre os esquemas de segunda linha.

- Esquemas com Fludarabina: FCR / FCMR / FMR
- Considerar transplante alogênico se for obtida resposta com esquema de 2º linha e paciente apresentar condições clínicas. (nos casos de recaída pós autólogo)

## LINFOMAS ASSOCIADOS À MUCOSA

### **4 - LINFOMA DE ZONA MARGINAL EXTRANODAL (LINFOMA MALT) GÁSTRICO**

#### **4.1 - Exames específicos**

- Anamnese e exame físico (atentar para sítios não gástricos como olhos e pele);
- Imunohistoquímica: CD5 negativo, CD10 negativo (o que diferencia do linfoma folicular), CD20+, CD23-/+, ciclina D1 negativo, CD43 e BCL-1 negativos, BCL-2 positivo;
- Coloração para *H. pylori* no histopatológico da biópsia gástrica, se negativo utilizar métodos não invasivos, se disponíveis (teste respiratório, sorológico);

PCR ou FISH para t(11;18) se o histopatológico for positivo para *H. pylori*; recomendado mas ainda não disponível e nível SUS.

#### **4.2 - Exames Desejáveis**

- US endoscópico para determinar acometimento linfonodal perigástrico; **QUANDO DISPONÍVEL**

Estadiamento TMN	Sistema de Estadiamento de Lugano para Linfomas gastrointestinais	Sistema de Estadiamento TMN adaptado ao linfoma gástrico	Estadiamento de Ann Arbor	Extensão tumoral
I	Confinado ao tracto gastrointestinal (primário solitário ou múltiplo, não contíguos)	T1 N0 M0 T2 N0 M0 T3 N0 M0	IE IE IE	Mucosa, submucosa Muscularis própria Serosa
II	Extensão ao abdómen II1 = envolvimento de gânglios locais II2 = envolvimento de gânglios distantes	T1-3 N1 M0 T1-3 N2 M0	IIE IIE	Gânglios linfáticos perigástricos Gânglios linfáticos regionais mais distantes
IIE	Penetração da serosa com envolvimento de tecidos ou órgãos adjacentes	T4 N0 M0	IE	Invasão de estruturas adjacentes
IV	Envolvimento extranodal disseminado ou envolvimento nodal supradiaphragmático	T1-4 N3 M0 T1-4 N-3 M1	IIIE IVE	Gânglios linfáticos nos dois lados do diafragma/metástases distantes (por ex. medula óssea locais extranodais adicionais)

#### 4.3 - Tratamento

• Estágio IE ou IIE, *H. pylori* positivo: antibioticoterapia para *H. pylori*.

a) Re-estadiamento em 3 meses com EDA e biópsia:

- *H. pylori* negativo, linfoma negativo: Observar;
- *H. pylori* negativo, linfoma positivo: Assintomático (Observar por mais 3 meses ou radioterapia), sintomático (radioterapia);
- *H. pylori* positivo, linfoma negativo: tratamento antibiótico de segunda linha;
- *H. pylori* positivo, linfoma positivo: Doença estável (tratamento antibiótico de segunda linha), doença progressiva ou sintomática (tratamento antibiótico de segunda linha + radioterapia).

b) Segundo re-estadiamento após 3 meses com EDA e biópsia:

**b.1)** Resposta completa: seguimento clínico a cada 3-6 meses durante 5 anos e depois anualmente se clinicamente indicado.

Obs: Não existe intervalo definido para o seguimento endoscópico e de imagem; estes devem ser guiados pelos sintomas. ESMO sugere controle por EDA com multiplas biopsias, no 3º e 6º mês pos tratamento do *H. pylori* → se negativo, de 6/6 meses durante 2 anos

- *Recorrência pós radioterapia*: tratar conforme protocolo de Linfoma Folicular se o paciente for sintomático, se apresentar citopenias secundárias ao linfoma, Bulky ou progressão de doença.

Recorrência pós antibióticos

Sistêmica (tratar como descrito no item anterior), localizada (radioterapia).

**b.2) Sem resposta:**

- Radioterapia prévia: tratar conforme protocolo de Linfoma Folicular se o paciente for sintomático, se apresentar citopenias secundárias ao linfoma, Bulky ou progressão de doença.

Antibioticoterapia prévia: radioterapia

- *H. pylori* positivo, t(11;18) positivo: tratar com antibioticoterapia seguido de radioterapia de sítio envolvido 30-33 Gy (preferido) ou rituximabe (se disponível) se a radioterapia for contra-indicada.

• **Estágio IE ou IIE, *H. pylori* negativo:**

- Radioterapia de sítio envolvido 30-33 Gy (preferido) ou rituximabe (se disponível) se a radioterapia for contra-indicada.

**a) Re-estadiamento com 3-6 meses com EDA e biópsia:**

- *H. pylori* negativo, linfoma negativo: Observar. Follow-up idem ao item acima “b”.
- *H. pylori* negativo, linfoma positivo: Ver tratamento inicial para Linfoma Folicular I, II.
- *H. pylori* positivo, linfoma negativo: tratamento antibiótico. Follow-up idem ao item acima “b”.
- *H. pylori* positivo, linfoma positivo: Ver tratamento inicial para Linfoma Folicular I, II.

**• Estágio III ou IV.****• Indicações de tratamento:**

- Sintomático
- hemorragia de TG
- Lesão bulky
- Progressão de doença.

▪ Considerar QT de indução (quimio-imunoterapia – RCHOP ou RCOP) ou RT localizada em situações específicas. Monitorar com EDA e biópsia (se recaída, tratar conforme protocolo de Linfoma Folicular).

• Tratamento cirúrgico somente é indicado em situações emergenciais.

**Atenção** - pacientes com doença avançada que apresentem risco elevado de Hemorragia ou perfuração ao iniciar a QT.

**ERRADICAÇÃO DO *H. Pylori*:** 2 esquemas possíveis: Fazer por 14 dias, taxa de sucesso de 85%.

Atualmente tem se reportado altas taxas de resistência bacteriana com este esquema padrão, em caso de persistência de *H. pylori* em EDA de controle, sugere-se consultar gastroenterologista.

PROTOCOLO 1	CONVENCIONAL	PROTOCOLO 2	P/ ALÉRGICOS A PENICILINA
Omeprazol	20mg VO 12/12h	Omeprazol	20mg VO 12/12h
Amoxicilina	1g VO 12/12h	Metronidazol	500mg VO 12/12h
Claritromicina	500mg VO 12/12h	Claritromicina	500mg VO 12/12h

**5 - LINFOMA DE ZONA MARGINAL EXTRANODAL (LINFOMA MALT) NÃO GÁSTRICO****5.1 - Exames recomendados na dependência do sítio envolvido**

- Intestinal: Colonoscopia, pesquisa de *Campylobacter jejuni*
- Pulmões: Lavado broncoalveolar, broncoscopia
- Órbita: RNM, exame oftalmológico, pesquisa de *Chlamydia psittaci*
- Pele: Pesquisa de *Borrelia burgdorferi*

- Mama: Tomografia computadorizada

## **5.2 - Estágio IE e II**

- RxT de sítio envolvido (20-30 Gy). Cirurgia pode ser considerada para os sítios pulmão, mama, pele, tireóide, cólon e delgado.
  - No caso de tratamento cirúrgico, considerar RxT adicional se margem da peça não for livre de doença.
  - O seguimento clínico a cada 3-6 meses durante 5 anos e depois anualmente se clinicamente indicado. Obs: Não existe intervalo definido para o seguimento endoscópico e de imagem; estes devem ser guiados pelos sintomas.
  - Recaída local: Radioterapia ou tratamento conforme protocolo de Linfoma Folicular (estágios avançados).
  - Recaída sistêmica: tratamento conforme protocolo de Linfoma Folicular (estágios avançados)
- **Estágios III e IV:** tratamento conforme protocolo de Linfoma Folicular (estágios avançados)
  - **Estágios I a IV coexistindo com grandes células B:** ver protocolos de tratamento para LDGCB.

## **6 - LINFOMA DA ZONA MARGINAL NODAL**

- Imunohistoquímica típica: CD5 negativo, CD10 negativo, CD20+, CD23+/-, ciclina D1 negativo e bcl-2 negativo;
- Afastar sítios extra-nodais primários: linfonodos cervicais (olhos, tireóide e glândulas salivares), linfonodos do mediastino (pulmões), linfonodos axilares (pulmões, pele, glândulas salivares), linfonodos abdominais (TGI) e linfonodos inguinais (trato geniturinário e pele);
- Estadiamento e tratamento conforme os linfomas foliculares.

## **7 - LINFOMA DA ZONA MARGINAL ESPLÊNICO**

### **7.1 - HCV positivo com indicação de tratamento anti-viral**

- Tratamento para HCV (se não atingir RC ou RP, ou se houver contra-indicação para o tratamento da hepatite C, tratar conforme fluxo de hepatite C negativa).

- Se RC ou RP, seguimento clínico a cada 3-6 meses durante 5 anos e depois anualmente se clinicamente indicado.
- Se houver progressão da doença, tratar conforme protocolo de Linfoma Folicular (estágios avançados).

### **7.2 - HCV negativo**

- Assintomático: observar;
- Com sintomas do LNH e/ou citopenias progressivas e/ou esplenomegalia sintomática: esplenectomia (preferencialmente) ou Rituximabe (se disponível).

Seguimento clínico a cada 3-6 meses durante 5 anos e depois anualmente se clinicamente indicado. Se houver progressão da doença, tratar conforme protocolo de Linfoma Folicular (estágios avançados).

Obs: A esplenectomia deve ser desconsiderada se:

- Sem condições clínicas para cirurgia ou;
- Linfocitose rápida e progressiva ou;
- Linfonodos abdominais e/ou envolvimento extranodal ou;
- AHAI ou outras doenças auto-imunes.

### **7.3 - Acompanhamento após Término do Tratamento**

- Retorno trimestral nos dois primeiros anos; Semestral após o 2º ano até o 5º e após anualmente.
- Realizar HMG, DHL, função renal e hepática a cada consulta.
- Realizar TCs ou Pet-CT de controle semestral nos primeiros 2 anos e após se houver indicação clínica.