

DIRETRIZES DIAGNÓSTICAS E TERAPÊUTICAS EM ONCOLOGIA

LINFOMA DIFUSO DE GRANDES CÉLULAS B NO ADULTO

1. METODOLOGIA DE BUSCA E AVALIAÇÃO DA LITERATURA

Foi realizada em 30/01/2012 uma busca na base eletrônica Medline, acessada via PubMed, utilizando os descritores de interesse para linfoma difuso de grandes células B ("Diffuse Large B-Cell Lymphoma"): (systematic review [ti] OR meta-analysis [pt] OR meta-analysis [ti] OR systematic literature review [ti] OR (systematic review [tiab] AND review [pt]) OR consensus development conference [pt] OR practice guideline [pt] OR cochrane database syst rev [ta] OR acp journal club [ta] OR health technol assess [ta] OR evid rep technol assess summ [ta] OR ((evidence based[ti] OR evidence-based medicine [mh] OR best practice* [ti] OR evidence synthesis [tiab]) AND (review [pt] OR diseases category[mh] OR behavior and behavior mechanisms [mh] OR therapeutics [mh] OR evaluation studies[pt] OR validation studies[pt] OR guideline [pt])) OR ((systematic [tw] OR systematically [tw] OR critical [tiab] OR (study selection [tw]) OR (predetermined [tw] OR inclusion [tw] AND criteri* [tw]) OR exclusion criteri* [tw] OR main outcome measures [tw] OR standard of care [tw] OR standards of care [tw]) AND (survey [tiab] OR surveys [tiab] OR overview* [tw] OR review [tiab] OR reviews [tiab] OR search* [tw] OR handsearch [tw] OR analysis [tiab] OR critique [tiab] OR appraisal [tw] OR (reduction [tw] AND (risk [mh] OR risk [tw]) AND (death OR recurrence))) AND (literature [tiab] OR articles [tiab] OR publications [tiab] OR publication [tiab] OR bibliography [tiab] OR bibliographies [tiab] OR published [tiab] OR unpublished [tw] OR citation [tw] OR citations [tw] OR database [tiab] OR internet [tiab] OR textbooks [tiab] OR references [tw] OR scales [tw] OR papers [tw] OR datasets [tw] OR trials [tiab] OR meta-analy* [tw] OR (clinical [tiab] AND studies [tiab]) OR treatment outcome [mh] OR treatment outcome [tw])) NOT (letter [pt] OR newspaper article [pt] OR comment [pt]).

Entre 103 referências encontradas, as 64 mais recentes (últimos cinco anos) foram selecionadas para revisão, das quais foram incluídos 22 estudos clínicos e meta-análises referentes a tratamento; e não foram considerados 20 estudos de ciência básica ou pré-clínica; 13 artigos sobre doenças fora do escopo destas Diretrizes; 7 revisões narrativas ou estudos opinativos; e 2 textos sobre produtos sem registro na ANVISA.

2. INTRODUÇÃO

Os linfomas (Doença de Hodgkin e Linfomas não Hodgkin) constituem um grupo de doenças neoplásicas malignas que se originam de células do sistema imunológico. Os Linfomas não Hodgkin (LNH) agressivos compreendem um grupo biológica e clinicamente heterogêneo de hematopias malignas. Destes, o Linfoma Difuso de Grandes Células B (LDGC B) é o mais comum, correspondendo a cerca de 40% dos novos casos diagnosticados e a cerca de 30% de todos os casos de LNH. Juntamente com o Linfoma de Burkitt, o LDGC B é dos mais incidentes em indivíduos HIV positivos[1-4].

O LDGC B pode-se manifestar nos linfonodos ou sítios extra-nodais, como osso, pele, tireoide, trato gastro-intestinal (TGI), sistema nervoso central (SNC) e testículo. A taxa de resposta completa (RC) a diversos tratamentos do LDGC B, encontrada em muitos estudos, varia entre 70% e 80%; e, há 25 anos, o tratamento padrão, com um índice de cura dos doentes adultos com LDGC B de 30% a 40%, é o CHOP (ciclofosfamida, doxorubicina, vincristina e prednisona)[5-7].

O Rituximabe é um anticorpo monoclonal quimérico contra o antígeno CD 20 presente na superfície dos linfócitos B normais e neoplásicos, que, quando associado ao CHOP (R-CHOP), conforme demonstrado estatisticamente, aumenta os percentuais de RC, de SLD e de sobrevida global (SG). Os resultados estatísticos conhecidos de pesquisas feitas com o R-CHOP mostram um aumento de 20,6% na taxa de RC e uma diminuição de 31% no risco de morte em 04 anos. Um estudo da University of British Columbia (Vancouver, Canadá) mostrou que doentes com linfomas agressivos de célula B tratados com R-CHOP tiveram uma melhora absoluta de 18% na sobrevida livre de doença (SLD) em 02 anos e de 25% na sobrevida global (SG), quando comparado aos esquemas semelhantes ao CHOP, resultando numa diminuição de aproximadamente 50% no risco de morte nos primeiros 02 anos do diagnóstico[8-10].

As taxas de SLD e SG dos doentes tratados com o R-CHOP permanecem estatisticamente superiores no seguimento de 05 anos. Em revisões sistemáticas envolvendo doentes de LDGC B, o uso associado na quimioterapia com finalidade curativa apresentou um impacto de mais de 11% de probabilidade de sobrevida em 36 meses. Quando comparados CHOP versus R-CHOP, os seguintes resultados se apresentaram no estudo GELA (idosos): 53% versus 36% vivos em 07 anos; no estudo E4494 (idosos): 74% versus 63% vivos em 02 anos; e no estudo MinT (adultos): 95% versus 86% vivos. A quimioterapia com Rituximabe, no Canadá, aumentou a sobrevida em 2 anos para idosos (67% vs 40%) e adultos (87% vs 69%) com LDGC B[11-13].

Não se recomenda o uso de Rituximabe em doentes de LDGC B com anti-HIV positivo, mesmo em associação a terapia anti-retroviral muito ativa e antibiocioterapia profilática, particularmente se os doentes apresentam contagem baixa de linfócitos CD4[14,15].

3. CLASSIFICAÇÃO ESTATÍSTICA INTERNACIONAL DE DOENÇAS E PROBLEMAS RELACIONADOS À SAÚDE (CID-10)

C-83.3 - Linfoma não-Hodgkin difuso de grandes células, reticulossarcoma ou sarcoma de células reticulares.

O diagnóstico de LDGC B é estabelecido pela biópsia do tumor e, ao exame imuno-histoquímico ou de citometria de fluxo, a identificação de antígenos de linfócitos B (CD 19, 20, 22 e 79a), CD 45 e IgM de superfície[3,6,16].

Os seguintes exames são necessários para a avaliação inicial do doente e da extensão da doença (estadiamento):

- Exame físico;
- Hemograma completo com contagem de plaquetas e reticulócitos;
- Teste de Coombs;
- Desidrogenase láctica sérica;
- Beta-2-microglobulina;
- Exame sorológico para hepatite do tipo B e C;
- Exame sorológico para HIV;
- Biópsia de medula óssea;
- Tomografia computadorizada tóraco-abdômino-pélvica;
- Exame do líquor em caso de infiltração linfomatosa da medula óssea, SNC ou estrutura na cabeça e pescoço.

O sistema de estadiamento preconizado é dado pela classificação - TNM - Classificação de Tumores Malignos - UICC (Ann Arbor)[17], em quatro estágios tumorais (estádios):

ESTÁDIO	EXTENSÃO DA DOENÇA	SUBESTÁDIO
I	Cadeia linfonodal única. Localização/órgão extralinfático único, localizado.	IE
II	Duas ou mais cadeias linfonodais, mesmo lado do diafragma. Local/órgão extra-linfático único, localizado, com seus linfonodos regionais, com ou sem outras cadeias linfonodais do mesmo lado do diafragma.	IIIE
III	Cadeias linfonodais em ambos os lados do diafragma com ou sem local/órgão extralinfático único, localizado.	IIIE
	Baço. Ambos.	IIIS IIIE+S
IV	Comprometimento difuso ou multifocal de órgão(s) extralinfático(s) com ou sem linfonodo(s) regional(ais); órgão extralinfático isolado e linfonodos não regionais.	
Qualquer	Sem perda de peso/febre/sudorese.	A
	Com perda de peso/febre/sudorese.	B

Com a finalidade de estimar prognóstico, recomenda-se registrar o número de fatores de risco segundo o Índice Prognóstico Internacional (IPI), entre os seguintes: Idade maior do que 60 anos, estágio III ou IV, acometimento de mais de um sítio extra-nodal, performance status maior do que 2 e dosagem sérica de desidrogenase láctica além do limite máximo normal.

De acordo com o número de fatores presentes, classificam-se os seguintes grupos de risco[2,6]:

- Baixo risco: 0 ou 1 fator de risco;
- Risco intermediário-baixo: 2 fatores de risco;
- Risco intermediário-alto: 3 fatores de risco;
- Alto risco: 4 ou 5 fatores de risco.

O IPI foi desenvolvido a partir de informações históricas sobre o tratamento de doentes com linfoma antes da introdução do rituximabe. Para doentes tratados com esquemas terapêuticos, quimioterápicos, contendo este medicamento, um agrupamento mais simples fornece boa discriminação prognóstica[18]:

- Baixo risco: nenhum fator de risco;
- Risco intermediário: 1 ou 2 fatores de risco;
- Alto risco: 3, 4 ou 5 fatores de risco.

Nos doentes com LDGC e infecção por HIV, o diagnóstico prévio de síndrome da imunodeficiência adquirida (AIDS/SIDA) e presença de 3 ou mais fatores de risco pelo IPI parecem indicar pior prognóstico[4].

5. OPÇÕES TERAPÊUTICAS

5.1- Quimioterapia de 1ª linha

5.1.1- CHOP

Ciclofosfamida - 750mg/m² - EV - Dia 1
 Doxorubicina - 50mg/m² - EV - D1
 Vincristina - 1,4mg/m² (máximo de 2mg) - EV - D1
 Prednisona - 40mg/m² - VO - D1 a D5
 Intervalo de 21 dias

Total de ciclos = 06, podendo ser 08, se não se alcançar RC após o 4º ciclo ou se houver doença residual após o 6º ciclo. Porém, o tratamento deve ser suspenso na ausência de resposta após o 4º ciclo ou se houver progressão da doença na vigência da quimioterapia.

NOTA: O CHOP aqui descrito, caracterizado como CHOP-21, pode ser substituído pelo CHOP-14. Embora haja outros esquemas quimioterápicos de 1ª linha, o CHOP deve ser considerado o de escolha[5].

5.1.2- R-CHOP

Indicado para doentes com mais de 18 anos de idade e diagnóstico histopatológico de LDGC B CD 20 positivo de novo, (ou seja, sem ser por evolução de outro tipo de linfoma), excluindo-se linfoma primário cerebral; em estágio III ou IV, ou em estágio I ou II com sintomas B ou com doença volumosa (maior do que 7,5 cm); sem tratamento prévio; e com resultado de exame sorológico negativo para HIV e incompatível com hepatite tipo B e tipo C ativa[9,10]. O Rituximabe não é indicado se o CHOP é contra-indicado.

esquema terapêutico consiste no CHOP (o mesmo do item 5.1.1) associado ao rituximabe (375mg/m² - EV - D1 - antes dos demais quimioterápicos), administrado em intervalo de 21 dias por

um total de seis (se se alcançar RC ao 4º ciclo) a oito ciclos (se não se alcançar RC após o 4º ciclo ou se houver doença residual após o 6º ciclo). Porém, o tratamento deve ser suspenso na ausência de resposta após o 4º ciclo ou se houver progressão da doença na vigência da quimioterapia.

5.2- Quimioterapia de 2ª linha

Indicada em caso de ausência de resposta após o 4º ciclo, ausência de RC após o 8º ciclo ou progressão na vigência da quimioterapia de 1ª linha, ou à primeira recidiva, utilizando-se esquemas terapêuticos como DHAP, ESHAP, EPOCH, ICE, MINE, com objetivo de identificar casos de doença sensível à quimioterapia e que possam se beneficiar de transplante autólogo de células tronco hematopoiéticas [7,19-21].

O total de ciclos é 06, podendo ser 08, se não se alcançar RC após o 4º ciclo ou se houver doença residual após o 6º ciclo, porém, o tratamento deve ser suspenso na ausência de resposta após o 4º ciclo ou se houver progressão da doença na vigência da quimioterapia. O número total de ciclos dependerá da resposta clínica obtida, tolerância do paciente e tratamento subsequentemente indicado - transplante de células-tronco hematopoiéticas ou radioterapia.

5.3- Quimioterapia de 3ª linha

Indicada com intuito paliativo em casos selecionados, quando houver ausência de resposta, progressão clínica ou recidiva após a quimioterapia de 2ª linha em doente com capacidade funcional classificada como Zubrod 0, 1 ou 2[19,22]. Utiliza-se esquema terapêutico não utilizado anteriormente como de 2ª linha.

Total de ciclos = 06, podendo ser 08, se não se alcançar RC após o 4º ciclo ou se houver doença residual após os 06 ciclos. Porém, o tratamento deve ser suspenso na ausência de resposta após o 4º ciclo ou se houver progressão da doença na vigência da quimioterapia.

5.4- Fator estimulante de crescimento de colônias de granulócitos

Reservado para os casos de doentes intensamente neutropênicos, em intervalo de quimioterapia (fora do nadir) e impedidos de receber a quimioterapia programada[23]. Caso as neutropenias (fora do nadir) se repetirem em pelo menos dois ciclos consecutivos, comprovadas por hemograma, pode-se adotar o tratamento profilático com o fator estimulante.

5.5- Transplante de Células-Tronco Hematopoiéticas (CTH)

A indicação de TCTH autólogo se faz para doentes com recidiva sensível à quimioterapia de 2ª linha, medicamente aptos para o procedimento.

O uso do rituximab no tratamento inicial não limita a indicação de TCTH, mas pacientes primariamente refratários ou com recidiva resistente ao tratamento de 2ª linha não se beneficiam desta modalidade terapêutica. A obtenção de células-tronco para o procedimento pode ser feita da medula óssea (punção aspirativa) ou, preferencialmente, a partir do sangue periférico (aférese)[25-27].

As indicações e os procedimentos de TCTH devem observar o Regulamento Técnico do Sistema Nacional de Transplante em vigor no Brasil.

5.6- Radioterapia

A radioterapia não é uma modalidade terapêutica de uso estabelecido para doentes com LDGC B, ficando a sua utilização a critério das condutas adotadas nos serviços[28,29].

NOTA: Esgotadas as possibilidades terapêuticas descritas no item 5, o atendimento do doente assume caráter paliativo e deve ser privilegiado o controle de sintomas e a preservação da qualidade de vida.

6. MONITORIZAÇÃO DO TRATAMENTO

6.1. AVALIAÇÃO DA RESPOSTA TERAPÊUTICA

O exame físico e os exames complementares de resultado anormal à avaliação inicial do doente e da extensão da doença (estadiamento) devem ser repetidos para a avaliação da resposta terapêutica ao final do 4º ciclo (se o doente apresentar RC ao exame físico) e do último ciclo da quimioterapia planejada (6º, se alcançada RC ao 4º ciclo, ou 8º, se não alcançada RC ao 4º ciclo), sendo a resposta terapêutica assim estabelecida:

- Resposta Completa (RC) - Quando há o desaparecimento total da(s) lesão(ões) previamente existente(s). Sem aparecimento de novas lesões.

- Resposta Parcial (RP) - Quando se observa uma redução de, no mínimo, 50% da(s) lesão(ões) previamente existente(s). Sem aparecimento de novas lesões.

- Doença Estável (DE) - Redução inferior a 50% ou aumento inferior a 25%. Sem aparecimento de novas lesões.

- Progressão de Doença (PD) - Aumento de 25%, ou mais, no tamanho de uma ou mais lesões, comparado à avaliação prévia, ou aparecimento de uma nova lesão.

NOTA 1: Define-se como Recidiva o reaparecimento de lesão antiga ou o aparecimento de nova lesão, após o alcance de resposta completa.

NOTA 2: Não é recomendado o uso do PET-CT na avaliação da resposta terapêutica para doentes com LBG-C [30-33].

6.2. CRITÉRIOS DE INTERRUPÇÃO DO TRATAMENTO

A quimioterapia deve ser suspensa, temporária ou definitivamente, na ocorrência de:

- Graus de toxicidade 3 e 4, conforme os parâmetros mensuráveis do National Cancer Institute - NCI, de uso internacional.
- Capacidade funcional do doente, também mensurada como medida dos graus de toxicidade de 3 e 4, utilizando-se os critérios propostos pelo Eastern Cooperative Oncology Group - ECOG.
- Ausência de resposta após o 4º ou o 8º ciclo.
- Progressão de doença.
- Falta de aderência ao tratamento.

7. ACOMPANHAMENTO PÓS-TRATAMENTO

O acompanhamento pós-tratamento para doentes com LDGC-B visa à identificação e tratamento de complicações do tratamento e recidivas da doença. Apesar de potencialmente curável, 10% a 65% dos pacientes apresentarão recidiva da doença, a depender do estágio clínico e do IPI; quando a recidiva ocorre após um ano do tratamento, recomenda-se a repetição da biópsia para confirmar o tipo histopatológico do linfoma. Após o tratamento, deve-se atentar para o rastreamento de infertilidade, hipotireoidismo (irradiação do pescoço), cárie e doença periodontal (irradiação da boca e glândulas salivares), mielodisplasia e neoplasias malignas secundárias, tais como leucemia mieloide aguda, câncer de mama, melanoma e câncer do colo uterino[6,34,35].

Inexiste evidência inquestionável de que exames de imagem no paciente em remissão completa possam melhorar a sobrevida com o diagnóstico precoce de recaída. Além do mais, algumas alterações de imagem podem levar a resultado falso positivo, passando esses exames a representarem fonte de ansiedade. Assim, exame de imagem deve ser solicitado conforme os achados anormais ao exame físico, na suspeita de recaída.

Além de vacinação anual para influenza e antipneumocócica a cada cinco anos, recomenda-se:

- A cada 3 meses, por dois anos e semestral no terceiro ano: - exame físico, atentando em especial para os linfonodos superficiais, pele, tireoide, tórax e abdome; e
- hemograma e dosagem de desidrogenase láctica sérica; e
- dosagem de hormônio tireoestimulante (TSH), se houve irradiação do pescoço.

A cada 6 meses, no quarto e quinto ano de seguimento: - exame físico, atentando em especial para os linfonodos superficiais, pele, tireoide, tórax e abdome; e

- hemograma e dosagem de desidrogenase láctica sérica.
- Anualmente, no quarto e quinto ano de seguimento: - dosagem de hormônio tireoestimulante (TSH), se houve irradiação do pescoço.

8. REGULAÇÃO/CONTROLE/AVALIAÇÃO PELO GESTOR

Doentes com diagnóstico de linfoma difuso de grandes células B devem ser atendidos em hospitais habilitados em oncologia com porte tecnológico suficiente para diagnosticar, tratar e realizar o seu acompanhamento.

Além da familiaridade que esses hospitais guardam com o estadiamento, o tratamento, o manejo das doses e o controle dos efeitos adversos, eles têm toda a estrutura ambulatorial, de internação, de terapia intensiva, de hemoterapia, de suporte multiprofissional e de laboratórios necessária para o adequado atendimento e obtenção dos resultados terapêuticos esperados.

Os procedimentos radioterápicos (Grupo 03, Subgrupo 01) e de transplantes (Grupo 05, Subgrupo 05) da Tabela de Procedimentos, Medicamentos e OPM do SUS podem ser acessados, por código do procedimento ou nome do procedimento e por código da CID - Classificação Estatística Internacional de Doenças e Problemas Relacionados à Saúde - para a respectiva neoplasia maligna, no SIG-TAP-Sistema de Gerenciamento dessa Tabela (<http://sigtap.datasus.gov.br/tabela-unificada/app/seg/inicio.jsp>), com versão mensalmente disponibilizada.

São os seguintes os procedimentos da tabela do SUS para a quimioterapia de adultos com linfoma difuso de grandes células B: 03.04.06.013-5 - Quimioterapia de linfoma não Hodgkin de grau de malignidade intermediário ou alto - 1ª linha

03.04.06.022-4 - Quimioterapia de linfoma difuso de grandes células B - 1ª linha (excluído com o procedimento 03.04.06.013-5 Quimioterapia de Linfoma não Hodgkin de Grau Intermediário ou Alto - 1ª linha)

03.04.06.011-9 - Quimioterapia de linfoma não Hodgkin grau intermediário ou alto - 2ª linha

03.04.06.012-7 - Quimioterapia de linfoma não Hodgkin grau intermediário ou alto - 3ª linha

A regulação do acesso é um componente essencial da gestão para a organização da rede assistencial e garantia do atendimento dos doentes, e muito facilita as ações de controle e avaliação. Ações de controle e avaliação incluem, entre outras: a manutenção atualizada do Cadastro Nacional dos Estabelecimentos de Saúde (CNES); a autorização prévia dos procedimentos; o monitoramento da produção dos procedimentos (por exemplo, frequência apresentada versus autorizada, valores apresentados versus autorizados versus ressarcidos); a verificação dos percentuais das frequências dos procedimentos quimioterápicos em suas diferentes linhas (cuja ordem descendente - primeira maior do que segunda maior do que terceira - sinaliza a efetividade terapêutica) e análise dos percentuais de LDGC B entre o total de LNH de graus intermediário e alto e entre o total de todos os procedimentos de LNH.

Ações de auditoria devem verificar in loco, por exemplo, a existência e a observância da conduta ou protocolo adotados no hospital; regulação do acesso assistencial; qualidade da autorização; a conformidade da prescrição e da dispensação e administração dos medicamentos (tipos e doses); compatibilidade do procedimento codificado com o diagnóstico (LDGC B e CD 20 positivo); compatibilidade do procedimento codificado com o diagnóstico e capacidade funcional (escala de Zubrod); a compatibilidade da cobrança com os serviços executados; a abrangência e a integralidade assistenciais; e o grau de satisfação dos doentes.

Exceto pela Talidomida para o tratamento de Mieloma Múltiplo e pelo Mesilato de Imatinibe para a quimioterapia do Tumor do Estroma Gastrointestinal (GIST), da Leucemia Mieloide Crônica e Leucemia Linfoblástica Aguda cromossoma Philadelphia positivo, o Ministério da Saúde e as Secretarias de Saúde não padronizam nem fornecem medicamentos antineoplásicos diretamente aos hospitais ou aos usuários do SUS. Os procedimentos quimioterápicos da tabela do SUS não fazem referência a qualquer medicamento e são aplicáveis

às situações clínicas específicas para as quais terapias antineoplásicas medicamentosas são indicadas. Ou seja, os hospitais credenciados no SUS e habilitados em Oncologia são os responsáveis pelo fornecimento de medicamentos oncológicos que eles, livremente, padronizam, adquirem e fornecem, cabendo-lhes codificar e registrar conforme o respectivo procedimento. Assim, a partir do momento em que um hospital é habilitado para prestar assistência oncológica pelo SUS, a responsabilidade pelo fornecimento do medicamento antineoplásico é desse hospital, seja ele público ou privado, com ou sem fins lucrativos.

9. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1 - Simon R, Durrleman S, Hoppe RT, Bonadonna G, Bloomfield CD, Rudders RA, et al. The Non-Hodgkin Lymphoma Pathologic Classification Project. Long-term follow-up of 1153 patients with non-Hodgkin lymphomas. *Ann Intern Med.* 1988 Dec 15;109(12):939-45.

2 - The International Non-Hodgkin's Lymphoma Prognostic Factors Project. A predictive model for aggressive non-Hodgkin's lymphoma. The International Non-Hodgkin's Lymphoma Prognostic Factors Project. *N Engl J Med.* 1993 Sep 30;329(14):987-94.

3 - Harris NL, Jaffe ES, Diebold J, Flandrin G, Muller-Hermelink HK, Vardiman J. Lymphoma classification—from controversy to consensus: the R.E.A.L. and WHO Classification of lymphoid neoplasms. *Ann Oncol.* 2000;11 Suppl 1:3-10.

4 - Tanaka PY, Pracchia LF, Bellesso M, Chamone DA, Calore EE, Pereira J. A prognostic score for AIDS-related diffuse large B-cell lymphoma in Brazil. *Ann Hematol.* 2009 Jun 4.

5 - Hallack Neto AE, Pereira J, Beitler B, Chamone DA, Llacer PD, Dulley FL, et al. Results of CHOP chemotherapy for diffuse large B-cell lymphoma. *Braz J Med Biol Res.* 2006 Oct;39(10):135-22.

6 - Jost L. Newly diagnosed large B-cell non-Hodgkin's lymphoma: ESMO clinical recommendations for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol.* 2007;18 Suppl 2:ii55-6.

7 - Flowers CR, Sinha R, Vose JM. Improving outcomes for patients with diffuse large B-cell lymphoma. *CA Cancer J Clin.* 2010;60(6):393-408.

8 - Sehn LH, Donaldson J, Chhanabhai M, Fitzgerald C, Gill K, Klasa R, et al. Introduction of combined CHOP plus rituximab therapy dramatically improved outcome of diffuse large B-cell lymphoma in British Columbia. *J Clin Oncol.* 2005 Aug 1;23(22):5027-33.

9 - Pfreundschuh M, Trumper L, Osterborg A, Pettengill R, Trneny M, Imrie K, et al. CHOP-like chemotherapy plus rituximab versus CHOP-like chemotherapy alone in young patients with good-prognosis diffuse large-B-cell lymphoma: a randomised controlled trial by the MabThera International Trial (MInT) Group. *Lancet Oncol.* 2006 May;7(5):379-91.

10 - Coiffier B, Lepage E, Briere J, Herbrecht R, Tilly H, Bouabdallah R, et al. CHOP chemotherapy plus rituximab compared with CHOP alone in elderly patients with diffuse large-B-cell lymphoma. *N Engl J Med.* 2002 Jan 24;346(4):235-42.

11 - Molina A. A decade of rituximab: improving survival outcomes in non-Hodgkin's lymphoma. *Annu Rev Med.* 2008;59:237-50.

12 - Hill M, Kyle F. NHL (diffuse large B-cell lymphoma). *Clin Evid (Online).* 2010;2010.

13 - Gao G, Liang X, Jiang J, Zhou X, Huang R, Chu Z, et al. A systematic review and meta-analysis of immunochemotherapy with rituximab for B-cell non-Hodgkin's lymphoma. *Acta Oncol.* 2010;49(1):3-12.

14 - Kaplan LD, Lee JY, Ambinder RF, Sparano JA, Cesarman E, Chadburn A, et al. Rituximab does not improve clinical outcome in a randomized phase 3 trial of CHOP with or without rituximab in patients with HIV-associated non-Hodgkin lymphoma: AIDS-Malignancies Consortium Trial 010. *Blood.* 2005 Sep 1;106(5):1538-43.

15 - Levine AM. HIV-associated lymphoma. *Blood.* 2010 Apr 15;115(15):2986-7.

16 - Costa FPS, Pereira FG, Vassalo J, Freitas LLL, Lorand-Metzel I. A utilidade da citologia por punção com agulha fina aliada a imunofenotipagem no diagnóstico dos linfomas não-Hodgkin. *Rev Bras Hematol Hemoter.* 2005;27(1):16-20.

17 - International Union Against Cancer. TNM: classificação de tumores malignos, 6a. ed. Rio de Janeiro: INCA, 2004. 254p.

18 - Sehn LH, Berry B, Chhanabhai M, Fitzgerald C, Gill K, Hoskins P, et al. The revised International Prognostic Index (R-IPI) is a better predictor of outcome than the standard IPI for patients with diffuse large B-cell lymphoma treated with R-CHOP. *Blood.* 2007 Mar 1;109(5):1857-61.

19 - Seshadri T, Kuruvilla J, Crump M, Keating A. Salvage therapy for relapsed/refractory diffuse large B cell lymphoma. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2008;14(3):259-67.

20 - Gisselbrecht C, Mounier N. Improving second-line therapy in aggressive non-Hodgkin's Lymphoma. *Semin Oncol.* 2004 Feb;31(1 Suppl 2):12-6.

21 - Pritchard M, Harris T, Williams ME, Densmore JJ. Treatment strategies for relapsed and refractory aggressive non-Hodgkin's lymphoma. *Expert Opin Pharmacother.* 2009 Apr;10(6):983-95.

22 - Salminen E, Nikkanen V, Lindholm L. Palliative chemotherapy in non-Hodgkin's lymphoma. *Oncology.* 1997 Mar-Apr;54(2):108-11.

23 - Lyman GH. Guidelines of the National Comprehensive Cancer Network on the use of myeloid growth factors with cancer chemotherapy: a review of the evidence. *J Natl Compr Canc Netw.* 2005 Jul;3(4):557-71.

24 - van Kampen RJ, Canals C, Schouten HC, Nagler A, Thomson KJ, Vernant JP, et al. Allogeneic stem-cell transplantation as salvage therapy for patients with diffuse large B-cell non-Hodgkin's

lymphoma relapsing after an autologous stem-cell transplantation: an analysis of the European Group for Blood and Marrow Transplantation Registry. *J Clin Oncol.* 2011;29(10):1342-8.

25 - Baldissera R, Bigni R, Neto AEH, Dias DF, Souza RA, Chiattono CS, et al. O transplante de células-tronco hematopoéticas no tratamento dos linfomas não Hodgkin. *Rev Bras Hematol Hemoter.* 2010;32(Supl.1):106-14.

26 - Oliansky DM, Czuczman M, Fisher RI, Irwin FD, Lazarus HM, Omel J, et al. The role of cytotoxic therapy with hematopoietic stem cell transplantation in the treatment of diffuse large B cell lymphoma: update of the 2001 evidence-based review. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2011;17(1):20-47 e30.

27 - Smith SD, Bolwell BJ, Rybicki LA, Kang T, Dean R, Advani A, et al. Comparison of outcomes after auto-SCT for patients with relapsed diffuse large B-cell lymphoma according to previous therapy with rituximab. *Bone Marrow Transplant.* 2011;46(2):262-6.

28 - Lowry L, Smith P, Qian W, Falk S, Benstead K, Illidge T, et al. Reduced dose radiotherapy for local control in non-Hodgkin lymphoma: a randomised phase III trial. *Radiother Oncol.* 2011 Jul;100(1):86-92.

29 - Akoum R, Brihi E, Saade M, Hanna T, Chahine G. Salvage abdominal irradiation for refractory non-Hodgkin's lymphoma. *J Cancer Res Ther.* 2007 Jul-Sep;3(3):143-9.

30 - Terasawa T, Dahabreh IJ, Nihashi T. Fluorine-18-fluorodeoxyglucose positron emission tomography in response assessment before high-dose chemotherapy for lymphoma: a systematic review and meta-analysis. *Oncologist.* 2010;15(7):750-9.

31 - Terasawa T, Lau J, Bardet S, Couturier O, Hotta T, Hutchings M, et al. Fluorine-18-fluorodeoxyglucose positron emission tomography for interim response assessment of advanced-stage Hodgkin's lymphoma and diffuse large B-cell lymphoma: a systematic review. *J Clin Oncol.* 2009;27(11):1906-14.

32 - Terasawa T, Nagai H. Current clinical evidence on interim fluorine-18 fluorodeoxy glucose positron emission tomography for advanced-stage Hodgkin lymphoma and diffuse large B-cell lymphoma to predict treatment outcomes. *Leuk Lymphoma.* 2009;50(11):1750-2.

33 - Hosein PJ, Lossos IS. The evolving role of F-FDG PET scans in patients with aggressive non-Hodgkin's lymphoma. *European J Clin Med Oncol.* 2010 Feb;2(1):131-8.

34 - Tilly H, Dreyling M. Diffuse large B-cell non-Hodgkin's lymphoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol.* 2010;21 Suppl 5:v172-4.

35 - Wolach O, Bairey O, Lahav M. Late-onset neutropenia after rituximab treatment: case series and comprehensive review of the literature. *Medicine (Baltimore).* 2010;89(5):308-18.