

## Principais intervenções terapêuticas no manejo de pacientes com linfoma não-Hodgkin

Main therapeutic interventions in the management of patients with non-Hodgkin's lymphoma

Principales intervenciones terapéuticas en el manejo de pacientes con linfoma no Hodgkin

Recebido: 11/10/2022 | Revisado: 26/10/2022 | Aceitado: 29/10/2022 | Publicado: 03/11/2022

**Bruno Antônio Rolim Coelho**

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8657-1645>

Centro Universitário de Patos, Brasil

E-mail: [brunocoelho@med.fiponline.edu.br](mailto:brunocoelho@med.fiponline.edu.br)

**Alanna Michely Batista de Morais**

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4441-9714>

Centro Universitário de Patos, Brasil

E-mail: [alannamorais@fiponline.edu.br](mailto:alannamorais@fiponline.edu.br)

### Resumo

*Objetivo:* identificar quais as principais intervenções terapêuticas no manejo de pacientes com linfoma não-Hodgkin. *Material e métodos:* Para se responder à questão de pesquisa “Quais as principais intervenções terapêuticas no manejo de pacientes com linfoma não-Hodgkin?”, optou-se por realizar uma revisão sistemática da literatura. A pesquisa será realizada por meio de uma busca, a partir de uma estratégia de pesquisa, nas bases de dados Medical Publisher (PUBMED) e na Science Direct, com o objetivo de selecionar artigos relacionados com as intervenções terapêuticas no manejo de pacientes com linfoma não-Hodgkin. *Resultados:* a associação de rituximabe com quimioterapia e com lenalidomida podem permitir respostas prolongadas em alguns pacientes e representa uma opção terapêutica eficaz. A estratégia de quimioterapia de alta dose com o transplante autólogo de células-tronco tem se mostrado viável e altamente eficaz em pacientes com linfoma primário do sistema nervoso central, fornecendo um melhor prognóstico aos pacientes. *Considerações finais:* é possível afirmar que a terapia de escolha inicialmente para o manejo de pacientes com linfoma não-Hodgkin ainda segue sendo a associação de rituximabe com quimioterapia no esquema R-CHOP, com a possibilidade de se associar ainda com a lenalidomida, permitindo respostas prolongadas em alguns pacientes e representando uma opção terapêutica eficaz. A terapia de manutenção com rituximabe demonstrou melhorar a sobrevida livre de progressão em pacientes com linfoma folicular, melhorando as taxas de sobrevida e a duração da remissão da doença. Terapia com modalidade combinada (quimioterapia + imunoterapia) pode apresentar melhores desfechos e prognóstico para pacientes com linfoma difuso de grandes células B.

**Palavras-chave:** Linfoma não-Hodgkin; Quimioterapia; Recorrência.

### Abstract

*Objective:* to identify the main therapeutic interventions in the management of patients with non-Hodgkin's lymphoma. *Material and methods:* In order to answer the research question “What are the main therapeutic interventions in the management of patients with non-Hodgkin's lymphoma?”, a systematic review of the literature was chosen. The research will be carried out through a search, based on a search strategy, in the Medical Publisher (PUBMED) and Science Direct databases, with the objective of selecting articles related to therapeutic interventions in the management of patients with non-invasive lymphoma. -Hodgkin. *Results:* the association of rituximab with chemotherapy and with lenalidomide may allow prolonged responses in some patients and represents an effective therapeutic option. The high-dose chemotherapy strategy with autologous stem cell transplantation has been shown to be viable and highly effective in patients with primary central nervous system lymphoma, providing a better prognosis for patients. *Final considerations:* it is possible to state that the therapy of choice initially for the management of patients with non-Hodgkin's lymphoma still continues to be the association of rituximab with chemotherapy in the R-CHOP regimen, with the possibility of still being associated with lenalidomide, allowing answers prolonged in some patients and representing an effective therapeutic option. Maintenance therapy with rituximab has been shown to improve progression-free survival in patients with follicular lymphoma, improving survival rates and the duration of disease remission. Combined modality therapy (chemotherapy + immunotherapy) may have better outcomes and prognosis for patients with diffuse large B-cell lymphoma.

**Keywords:** Lymphoma, non-Hodgkin; Chemotherapy; Recurrence.

## Resumen

**Objetivo:** identificar las principales intervenciones terapéuticas en el manejo de pacientes con linfoma no Hodgkin. **Material y métodos:** Para responder a la pregunta de investigación “¿Cuáles son las principales intervenciones terapéuticas en el manejo de pacientes con linfoma no Hodgkin?”, se optó por una revisión sistemática de la literatura. La investigación se realizará a través de una búsqueda, basada en una estrategia de búsqueda, en las bases de datos Medical Publisher (PUBMED) y Science Direct, con el objetivo de seleccionar artículos relacionados con intervenciones terapéuticas en el manejo de pacientes con linfoma no invasivo. Hodgkin. **Resultados:** la asociación de rituximab con quimioterapia y con lenalidomida puede permitir respuestas prolongadas en algunos pacientes y representa una opción terapéutica eficaz. La estrategia de quimioterapia de dosis alta con trasplante autólogo de células madre ha demostrado ser viable y altamente eficaz en pacientes con linfoma primario del sistema nervioso central, proporcionando un mejor pronóstico para los pacientes. **Consideraciones finales:** es posible afirmar que la terapia de elección inicialmente para el manejo de los pacientes con linfoma no Hodgkin sigue siendo la asociación de rituximab con quimioterapia en régimen R-CHOP, con posibilidad de seguir asociado a lenalidomida, permitiendo respuestas prolongadas en algunos pacientes y representando una opción terapéutica eficaz. Se ha demostrado que la terapia de mantenimiento con rituximab mejora la supervivencia libre de progresión en pacientes con linfoma folicular, mejorando las tasas de supervivencia y la duración de la remisión de la enfermedad. La terapia de modalidad combinada (quimioterapia + inmunoterapia) puede tener mejores resultados y pronóstico para los pacientes con linfoma difuso de células B grandes.

**Palabras clave:** Linfoma no Hodgkin; Quimioterapia; Reparación.

## 1. Introdução

Os linfomas comportam um grupo heterogêneo de doenças geradas por linfócitos malignos, tendo uma maior prevalência no sexo masculino, com dois picos de morbidade: um entre os 20 e 30 anos e outro entre os 60 e 70 anos de idade. Geralmente, esses leucócitos danosos acumulam-se nos linfonodos e eventualmente acometem o sangue periférico (fase leucêmica) ou infiltram outros órgãos externos ao tecido linfoide. A Organização Mundial da Saúde, classifica os linfomas em mais de 30 tipos, com o principal critério de classificação consistindo no tumor originado de células B (86%), Células T (12%) ou células natural killer (NK) (2%) (Oliveira *et al.*, 2021).

Os linfomas não-Hodgkin apresentam-se como um grupo heterogêneo de doenças malignas clonais que levam a mutações somáticas nas células linfoides progenitoras. A célula maligna possui fenótipo de célula B, T ou NK (natural killer). Aproximadamente cerca de um terço dos LNH surgem em tecidos diferentes dos linfonodos e, devido a isso, são chamados de linfomas extranodais. Nas últimas duas décadas, o número de casos de linfomas extranodais ultrapassou a quantidade de relatos de linfomas nodais (Oliveira *et al.*, 2021).

O linfoma difuso de grandes células B, o tipo mais comum de linfoma não-Hodgkin (LNH), representando 30%–40% de todos os casos de LNH em adultos diagnosticados. Essa condição é uma doença altamente heterogênea e agressiva. Embora a maioria dos pacientes tratados com R-CHOP atinjam a remissão completa, 30-40% dos pacientes são refratários a esta terapia ou recidiva após a remissão do linfoma, necessitando de novas abordagens terapêuticas. Consiste em uma neoplasia de células B maduras de alto grau que se origina na linfa, nos linfonodos ou no tecido linfoide extranodal. Mesmo que seja considerada como uma entidade única, é uma doença notavelmente heterogênea, com características clínicas variáveis, anormalidades morfológicas e genéticas e resposta ao tratamento (Lopez-Santillan *et al.*, 2021).

O índice internacional de prognóstico avalia fatores preditivos de sobrevivência, analisando fatores intrínsecos (idade e status de performance), a extensão e agressividade da doença (estágio, presença de infiltração extranodal, níveis de lactato desidrogenase). No entanto, esses parâmetros clínicos não abordam a heterogeneidade dos fatores biológicos subjacentes da doença (Chigurupati, *et al.*, 2021).

O linfoma extranodal de células T/NK é agressivo e resistente à quimioterapia e radioterapia. Patologicamente, o linfoma extranodal de células T/NK apresenta um comportamento clínico altamente agressivo. Geralmente envolve a cavidade nasal, nasofaringe, trato aerodigestivo superior, pele, trato gastrointestinal ou outras partes do corpo, apresentando com menor sobrevida. Até o presente momento, não há tratamento padrão para recidivas ou doença refratária. O transplante alogênico de

células-tronco hematopoiéticas é um tratamento curativo para linfomas de alto risco devido ao seu efeito enxerto-versus-lymphoma. Atualmente, o transplante autólogo de células-tronco hematopoiéticas é comumente realizado em casos de linfomas extranodais de células T/NK avançados ou recidivantes/refratários ao tratamento (Iqbal *et al.*, 2019; Peng *et al.*, 2021).

Os linfomas periféricos de células T são um grupo de doenças relativamente raras, distúrbios linfoproliferativos heterogêneos que se desenvolvem em células sanguíneas maduras chamadas células T e células natural killer (NK), que representam 10-15% de todos os linfomas não-Hodgkin na população ocidental. Geralmente, são mais raros e mais difíceis de tratar quando comparados com o linfoma de células B. Os subtipos mais comuns são linfomas de células T sem outra especificação (25,9%), linfoma angioimunoblástico de células T (18,5%) e linfoma anaplásico de grandes células (12,1%), que pode ser positivo ou negativo para linfoma anaplásico quinase (ALK) (Yang *et al.*, 2016).

Pacientes com linfomas de células T sem outra especificação são caracterizados por maus resultados do tratamento com quimioterapia convencional e nenhum padrão estabelecido de atendimento para pacientes com configurações recidivantes e refratárias. A terapia padrão de primeira linha consiste em CHOP (ciclofosfamida, doxorubicina, vincristina e prednisona) (Yang *et al.*, 2016).

Comprometimento extranodal ocorre em 40% dos pacientes com linfoma e representa doença linfoproliferativa em tecidos diferentes dos linfonodos, timo e tonsilas. A exceção é o baço, considerado nodal na doença de Hodgkin e extranodal no linfoma não Hodgkin (LNH). Linfomas são considerados extranodais primários quando não há envolvimento nodal ou há um envolvimento mínimo de linfonodos, sendo o componente extranodal dominante. O envolvimento secundário, como doença avançada, é significativamente mais comum (Fajardo *et al.*, 2016).

A doença extranodal é mais comum no LNH, ocorrendo em 25% dos casos. Na tomografia computadorizada (TC), o linfoma normalmente apresenta-se com densidade discretamente menor que o parênquima do órgão envolvido. Frequentemente, mostra pouca impregnação pelo contraste. Realce heterogêneo pode ser visto em massas volumosas, decorrente de áreas de necrose central. Calcificações habitualmente não são encontradas no linfoma sem tratamento prévio (Fajardo *et al.*, 2016).

Para pacientes em estágios menores (I/II), quimioterapia e radioterapia combinadas são recomendadas, atingindo uma taxa de sobrevida de 5 anos variando de 42% a 83%. Em contraste, pacientes em estágios avançados (III/IV) não demonstraram se beneficiar da adição de radioterapia e quimioterapia sistêmica. O prognóstico geral do linfoma extranodal de células T/NK é reservado e sua taxa de sobrevida esperada de 5 anos é inferior a 20% (Peng *et al.*, 2021)

Os linfomas ósseos primários são raros, constituindo menos de 2% de todos os linfomas na população adulta. Esses tumores envolvem principalmente o fêmur, outros ossos das extremidades e pelve. Tumores primários do sacro são raros, constituindo 1-2% de todos os tumores musculoesqueléticos e menos de 7% de todos os tumores espinhais primários. A metástase é a malignidade mais comum no sacro, e o cordoma é o mais comum de todos os tumores sacrais primários (Chigurupati, et al., 2021).

Geralmente, o linfoma primário do osso ocorre na faixa etária média a idosa com predominância do sexo masculino. O linfoma é o tipo mais comum encontrado. Sintomas clínicos comuns são dor nas costas com ou sem radiculopatia associada. Sintomas usuais do tipo B, como febre, sudorese e perda de peso raramente são encontrados. O tamanho aproximado da apresentação é de 2 a 7 cm, e os achados laboratoriais são geralmente inespecíficos. O achado mais comum na imagem é a destruição óssea osteolítica observada em 70% dos casos. O diagnóstico diferencial de imagem é metástase, mieloma múltiplo e outros tumores ósseos primários. Os achados usuais de ressonância magnética são hipossinal em imagens ponderadas em T1 e hiperssinal nas imagens ponderadas em T2, embora não específico do linfoma do osso (Chigurupati, et al, 2021).

As manifestações clínicas mais comuns dos linfomas não-Hodgkin dependem da sua localização, do tipo histológico e do estágio do tumor. Os primeiros sintomas costumam aparecer com linfonodos crescendo lentamente, indolores e se

acumulando em aglomerados. Quando em estágio mais avançado, ou seja, extranodais, os sintomas locais podem estar acompanhados de sintomas constitucionais ou sintomas B, como pirexia acima de 38°C sem outra causa, perda ponderal acima de 10% sem explicação nos últimos 6 meses e sudorese noturna profusa. A característica mais comum do linfoma é a linfadenopatia clinicamente palpável. Ainda, pode haver envolvimento de qualquer cadeia linfática do corpo (Oliveira *et al.*, 2021).

Apesar dessa heterogeneidade, a quimioterapia combinada de rituximabe, ciclofosfamida, doxorubicina, vincristina e prednisona (R-CHOP) é hoje considerado a terapia padrão de primeira linha para todos os pacientes com essa condição. O tratamento de escolha é R-CHOP (rituximab, ciclofosfamida, doxorubicina, vincristina e prednisolona) regime de quimioterapia seguido de radioterapia. Pacientes com medula espinhal ou características de compressão da cauda equina devem realizar cirurgia para descompressão e diagnóstico de tecidos seguido por radioterapia. O linfoma não-Hodgkin primário localizado no osso tem melhor prognóstico do que aqueles nos quais o envolvimento ósseo é secundário para doença sistêmica (Parrot *et al.*, 2017; Illerhaus, et al., 2018; Chigurupati, et al., 2021; Lopez-Santillan *et al.*, 2021).

O estadiamento da doença de Hodgkin é dividido em: estágio I (envolvimento de um único sítio linfonodal ou extranodal), estágio II (envolvimento de 2 ou mais linfonodos do mesmo lado do diafragma), estágio III (envolvimento de linfonodos nos dois lados do diafragma) e estágio IV (envolvimento de múltiplos órgãos extra nodais com ou sem envolvimento linfonodal ou envolvimento de um órgão extranodal com envolvimento linfonodal a distância) (Oliveira *et al.*, 2021).

Dessa forma, esse estudo tem por objetivo verificar as principais associações no manejo terapêutico para os principais tipos de linfoma não-Hodgkin utilizando-se como estratégia a construção de uma revisão sistemática da literatura com a seguinte questão de pesquisa: “Quais as principais intervenções terapêuticas no manejo de pacientes com linfoma não-Hodgkin?”. Optou-se pela escolha desse tema devido à grande morbidade dessa condição clínica e da importância de se conhecer as principais intervenções terapêuticas para o manejo desse tipo grave de câncer, com o intuito de melhorar a qualidade de vida dos pacientes que sofrem com essa condição clínica.

## 2. Metodologia

Realizou-se uma revisão sistemática da literatura do tipo intervenção/diagnóstico com caráter qualitativo, fazendo a associação de critérios de pesquisa claros e objetivos e também relacionando informações para analisar quais as principais intervenções terapêuticas no manejo de pacientes com linfoma não-Hodgkin por meio da seguinte questão de pesquisa: “Quais as principais intervenções terapêuticas no manejo de pacientes com linfoma não-Hodgkin?”.

Revisões sistemáticas da literatura permitem uma síntese sobre as principais evidências publicadas na literatura relacionadas a um determinado assunto, utilizando-se da aplicação de critérios e métodos explícitos e sistematizados de busca, com análise crítica, objetiva e descritiva das informações encontradas. Estudos com essas características são úteis para a integração das principais informações de estudos realizados sobre determinado assunto, podendo apresentar resultados conflitantes ou mesmo coincidentes, identificando ainda temas que necessitam de maior evidência, permitindo assim um auxílio na orientação para futuras pesquisas (Donato & Donato, 2019).

De acordo com os autores Donato e Donato (2019), os principais passos para a construção de um artigo de revisão sistemática são:

A primeira etapa na construção dessa revisão consistiu na formulação da questão de pesquisa. É a partir da questão de pesquisa que é possível delimitar quais serão os próximos passos a serem feitos ao longo do estudo, quais as informações necessárias e quais etapas serão realizadas, assim como quais estudos serão selecionados para compor a amostra final. Aqui delimitou-se a seguinte questão de pesquisa: “Quais as principais intervenções terapêuticas no manejo de pacientes com

linfoma não-Hodgkin?”. Utilizou-se uma adaptação do acrônimo PICO, P: pacientes com linfoma não-Hodgkin; E: intervenções clínicas; O: principais intervenções clínicas em pacientes com linfoma não-Hodgkin.

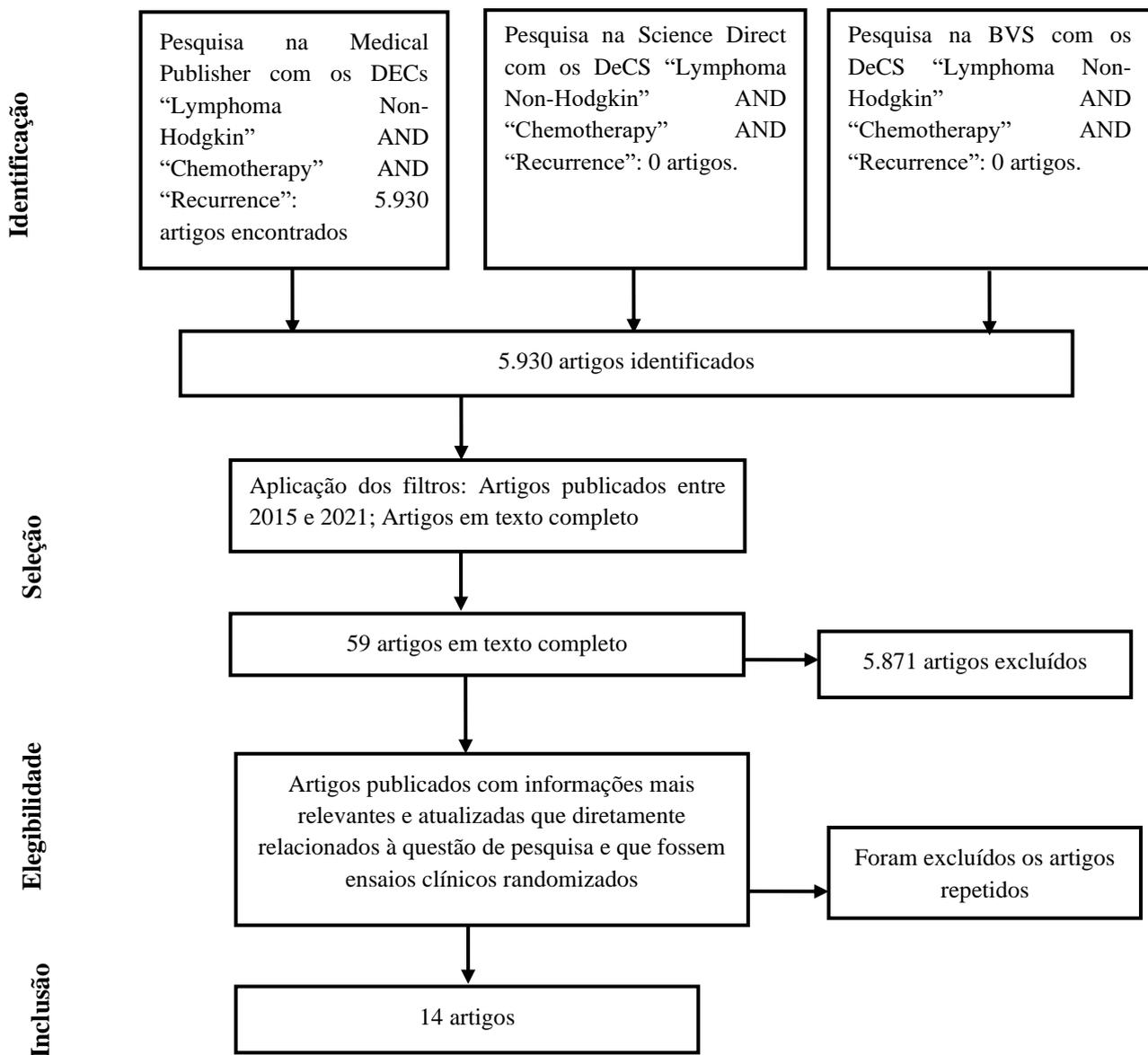
A seguir, com a elaboração da estratégia de pesquisa desenvolveu-se um protocolo de investigação especificando a questão de pesquisa e quais os métodos que serão empregados para realizar a pesquisa com os objetivos iniciais indicados. Descritores em ciências da saúde (DECS) e as bases de dados são indicados e sistematizados sucintamente juntamente com os critérios de inclusão e de exclusão, como extrair e avaliar a qualidade das informações encontradas, bem como uma estratégia para síntese de dados e quais os tipos de estudos que devem ser incluídos na pesquisa.

Procedeu-se então com a seleção dos critérios de inclusão e exclusão, que servem para delimitar quais os estudos mais relevantes publicados e que estão relacionados com os termos escolhidos e com a questão de pesquisa delimitada inicialmente. Aqui definiu-se os seguintes critérios de inclusão: ensaios clínicos randomizados (ECR), publicados nos últimos 8 anos e diretamente relacionados com a questão de pesquisa. Os critérios de exclusão foram artigos repetidos, desatualizados e não relacionados com a questão de pesquisa.

A seguir, desenvolveu-se a estratégia de pesquisa, selecionando-se os descritores em ciências da saúde (DECS) que seriam utilizados nas buscas nas bases de dados, sendo eles: “Lymphoma Non-Hodgkin” AND “Chemotherapy” AND “Recurrence”, relacionados entre si pelo operador booleano “AND”. Ambos os termos foram pesquisados nas seguintes bases de dados: Medical Publisher (PUBMED), Biblioteca Virtual em Saúde (BVS) e Science Direct. Entretanto, identificou-se estudos com essas atribuições apenas na Medical Publisher.

Com isso, realizou-se a seleção dos estudos que compõem a amostra final com o fluxograma da Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses, bastante conhecida como recomendação PRISMA (2015) (Figura 1) para caracterizar o passo a passo do processo de seleção dos estudos. Ambos esses estudos estão sistematizados no Quadro 1.

**Figura 1** - Etapas seguidas para seleção dos artigos que compõem esse estudo conforme recomendação PRISMA.



Fonte: Autores (2022).

Após esses passos, seguiu-se com a avaliação da qualidade metodológica e nível de evidência dos estudos, optando-se pela utilização das Diretrizes Metodológicas do Sistema GRADE (Brasil, 2014) para analisar o nível de evidência e qualidade metodológica dos estudos selecionados, devido à sua fácil utilização, disponibilidade e acesso (Quadro 3).

Essa etapa é importante tendo em vista que a análise da qualidade metodológica e do nível de evidência dos estudos que compõem uma revisão sistemática, devido a esse tipo de estudo utilizar as informações mais atualizadas e relevantes na sua construção, é essencial para fornecer um grau de recomendação com alto nível de evidência sobre o tema que está sendo estudado.

Na penúltima etapa, realizou-se a síntese das principais informações encontradas nos estudos por meio de uma avaliação descritiva de cada estudo identificado, extraindo-se os principais resultados e as informações encontrados em cada um que estivessem diretamente relacionados com a questão de pesquisa e ambos foram sistematizados no Quadro 2.

Por fim, efetuou-se a síntese dos dados e avaliação da qualidade de evidência relacionando, interpretando e apresentando essas informações na discussão, na qual buscou-se responder à questão de pesquisa e apresentar os principais achados identificados relacionados com o manejo terapêutico de pacientes com linfoma não-Hodgkin.

### 3. Resultados

De acordo com o Quadro 1, dos catorze estudos selecionados (N=14, 100%), quatro (N=4, 28%) foram realizados nos Estados Unidos da América, configurando-se como o país com maior quantidade de publicações relacionadas com o tema, seguido por Canadá, China e Alemanha, cada um com duas (N=2, 14%) de publicações. Todos os 14 estudos são ensaios clínicos randomizados e todos foram selecionados a partir da Medical Publisher.

**Quadro 1** - Caracterização dos artigos selecionados conforme autores e ano de publicação, título, tipo de estudo, base de dados de publicação e país de origem.

Autores (ano)	Título do artigo	Tipo de estudo	Base de Dados	País
Beylot-Barry <i>et al.</i> (2018)	A Single-Arm Phase II Trial of Lenalidomide in Relapsing or Refractory Primary Cutaneous Large B-Cell Lymphoma, Leg Type	Ensaio clínico randomizado	Pubmed	França
Ying <i>et al.</i> (2020)	Relmacabtagene autoleucel (relma-cel) CD19 CAR-T therapy for adults with heavily pretreated relapsed/refractory large B-cell lymphoma in China	Ensaio clínico randomizado	Pubmed	China
Bruna <i>et al.</i> (2019)	Prolonged survival in the absence of disease-recurrence in advanced-stage follicular lymphoma following chemo-immunotherapy: 13-year update of the prospective, multicenter randomized GITMO-III trial	Ensaio clínico randomizado	Pubmed	Itália
Davison <i>et al.</i> (2017)	Treatment outcomes for older patients with relapsed/refractory aggressive lymphoma receiving salvage chemotherapy and autologous stem cell transplantation are similar to younger patients: a subgroup analysis from the phase III CCTG LY.12 trial	Ensaio clínico randomizado	Pubmed	Canadá
Gleeson <i>et al.</i> (2017)	Central nervous system relapse of diffuse large B-cell lymphoma in the rituximab era: results of the UK NCRI R-CHOP-14 versus 21 trial	Ensaio clínico randomizado	Pubmed	Reino Unido
Guzauskas <i>et al.</i> (2018)	Cost-effectiveness of obinutuzumab plus bendamustine followed by obinutuzumab monotherapy for the treatment of follicular lymphoma patients who relapse after or are refractory to a rituximab-containing regimen in the US	Ensaio clínico randomizado	Pubmed	Estados Unidos da América
Zinzani <i>et al.</i> (2020)	Venetoclax-rituximab ± bendamustine vs bendamustine-rituximab in relapsed/refractory follicular lymphoma: CONTRALTO	Ensaio clínico randomizado	Pubmed	Alemanha
Hu <i>et al.</i> (2017)	Efficacy of rituximab combined with CHOP for treating patients with diffuse large B-cell lymphoma	Ensaio clínico randomizado	Pubmed	China
Srouf <i>et al.</i> (2017)	A randomized phase II study of standard-dose versus high-dose rituximab with BEAM in autologous stem cell transplantation for relapsed aggressive B-cell non-hodgkin lymphomas: long term results	Ensaio clínico randomizado	Pubmed	Estados Unidos da América

Schorb <i>et al.</i> (2016)	High-dose chemotherapy and autologous stem cell transplant compared with conventional chemotherapy for consolidation in newly diagnosed primary CNS lymphoma—a randomized phase III trial (MATRix)	Ensaio clínico randomizado	Pubmed	Alemanha
Stephens <i>et al.</i> (2016)	Continued Risk of Relapse Independent of Treatment Modality in Limited-Stage Diffuse Large B-Cell Lymphoma: Final and Long-Term Analysis of Southwest Oncology Group Study S8736	Ensaio clínico randomizado	Pubmed	Estados Unidos da América
Taverna <i>et al.</i> (2016)	Rituximab Maintenance for a Maximum of 5 Years After Single-Agent Rituximab Induction in Follicular Lymphoma: Results of the Randomized Controlled Phase III Trial SAKK 35/03	Ensaio clínico randomizado	Pubmed	Suíça
Leonard <i>et al.</i> (2015)	Randomized Trial of Lenalidomide Alone Versus Lenalidomide Plus Rituximab in Patients With Recurrent Follicular Lymphoma: CALGB 50401 (Alliance)	Ensaio clínico randomizado	Pubmed	Estados Unidos da América
Kuruvilla <i>et al.</i> (2015)	Salvage chemotherapy and autologous stem cell transplantation for transformed indolent lymphoma: a subset analysis of NCIC CTG LY12	Ensaio clínico randomizado	Pubmed	Canadá

Fonte: Autores (2022).

A partir da análise do Quadro 2, pode-se inferir que a associação de rituximabe com quimioterapia e com lenalidomida podem permitir respostas prolongadas em alguns pacientes e representa uma opção terapêutica eficaz. Além disso, a terapia inicial com rituximabe associado com ciclofosfamida, doxorrubicina, vincristina e prednisona (R-CHOP) ainda segue como a estratégia inicial para o manejo do linfoma não-Hodgkin.

A estratégia de quimioterapia de alta dose com o transplante autólogo de células-tronco tem se mostrado viável e altamente eficaz em pacientes com linfoma primário do sistema nervoso central, fornecendo um melhor prognóstico aos pacientes. A associação do obinutuzumabe + bendamustina para pacientes com linfoma folicular pode apresentar bons resultados para pacientes que tiveram recidiva ou que foram refratários ao tratamento com rituximabe.

A combinação de venetoclax + rituximabe ou venetoclax + bendamustina e rituximabe podem melhorar a resposta em comparação com o uso de rituximabe em monoterapia ou quimioterapia isolados. Tais resultados podem ser observados em pacientes com linfoma não-Hodgkin e com linfoma folicular. A administração de alta dose de rituximabe combinado com carmustina, citarabina, etoposido e melfalano (BEAM) e transplante autólogo de células-tronco foi eficaz e tolerável em um estudo prospectivo de recaídas agressivas do linfoma não-Hodgkin difuso de células B.

A terapia de manutenção com rituximabe demonstrou melhorar a sobrevida livre de progressão em pacientes com linfoma folicular, melhorando as taxas de sobrevida e a duração da remissão da doença. Terapia com modalidade combinada (quimioterapia + imunoterapia) pode apresentar melhores desfechos e prognóstico para pacientes com linfoma difuso de grandes células B.

**Quadro 2 - Principais intervenções terapêuticas no manejo de pacientes com linfoma não-Hodgkin.**

Autor(ano)	Principais intervenções terapêuticas no manejo de pacientes com linfoma não-Hodgkin
Beylot-Barry <i>et al.</i> (2018)	Embora a combinação de rituximabe e poliquimioterapia tenha melhorado o prognóstico de lesões cutâneas primárias, o linfoma difuso de grandes células B tipo perna e a idade avançada dos pacientes limitam as opções terapêuticas na recidiva/casos refratários. A lenalidomida em doses reduzidas pode permitir respostas prolongadas em alguns pacientes e representa uma opção terapêutica eficaz.
Ying <i>et al.</i> (2020)	A terapia relmacabtagene autoleucel (Relma-cel) atendeu à análise do desfecho primário e demonstrou uma alta taxa de respostas duráveis e baixa taxa de toxicidade associada à célula-T do receptor quimérico (CAR-T) em pacientes com linfoma de grandes células B recidivante ou refratário.
Bruna <i>et al.</i> (2019)	Não houve vantagem em relação à sobrevivência da quimioterapia sequencial de alta dose com rituximab e autoenxerto (R-HDS) em comparação com ciclofosfamida, doxorubicina, vincristina, e prednisona suplementada com rituximabe (R-CHOP).
Davison <i>et al.</i> (2017)	Pacientes mais velhos obtêm benefícios semelhantes da terapia de resgate e terapia de alta dose e transplante autólogo de células-tronco para pacientes mais jovens, com toxicidade aceitável.
Gleeson <i>et al.</i> (2017)	A recidiva do sistema nervoso central (SNC) do linfoma difuso de grandes células B está associada a um pior prognóstico. Apesar do uso muito limitado de metotrexato IV como profilaxia, a incidência de recidiva do SNC após R-CHOP foi muito baixa, confirmando a incidência reduzida na era do rituximabe.
Guzauskas <i>et al.</i> (2018)	A associação do obinutuzumabe + bendamustina para pacientes com linfoma folicular pode apresentar bons resultados para pacientes que tiveram recidiva ou que foram refratários ao tratamento com rituximabe. Essa é uma associação importante para pacientes que não respondem ao tratamento convencional com rituximabe.
Zinzani <i>et al.</i> (2020)	Dados pré-clínicos em leucemia linfocítica crônica e linfoma não Hodgkin (LNH) sugerem que a associação de venetoclax + rituximabe ou venetoclax + bendamustina e rituximabe podem melhorar a resposta em comparação com o uso de rituximabe em monoterapia ou quimioterapia isolados. Dados clínicos iniciais também apoiam a segurança e eficácia do venetoclax no linfoma folicular como monoterapia ou combinado com bendamustina e rituximabe.
Hu <i>et al.</i> (2017)	Em pacientes com linfoma de grandes células B difuso o uso de rituximabe associado com ciclofosfamida, doxorubicina, vincristina e prednisona (CHOP) comparado com o uso de CHOP isolado pode não apresentar alteração nas taxas de sobrevida sem recaída ou de taxa de sobrevida geral dos pacientes com esse tipo de câncer.
Srouf <i>et al.</i> (2017)	A administração de alta dose de rituximabe combinado com carmustina, citarabina, etoposido e melfalano (BEAM) e transplante autólogo de células-tronco foi eficaz e tolerável em um estudo prospectivo de recaídas agressivas do linfoma não-Hodgkin difuso de células B.
Schorb <i>et al.</i> (2016)	A associação de quimioterapia de alta dose com o transplante autólogo de células-tronco tem se mostrado viável e altamente eficaz em pacientes com linfoma primário do sistema nervoso central. No entanto, não está claro se essa associação é realmente superior quando em comparação com a quimioterapia de dose convencional após uma imunoterapia intensificada à base de antimetabólitos.
Stephens <i>et al.</i> (2016)	Terapia com modalidade combinada (quimioterapia + imunoterapia) pode apresentar melhores desfechos e prognóstico para pacientes com linfoma difuso de grandes células B. Três ciclos de CHOP (ciclofosfamida, doxorubicina, vincristina e prednisona) mais radioterapia (CHOP3RT) aumenta 5 anos livre de progressão de doença e sobrevida global em comparação com oito ciclos de CHOP.
Taverna <i>et al.</i> (2016)	A terapia de manutenção com rituximabe demonstrou melhorar a sobrevida livre de progressão em pacientes com linfoma folicular. Esse esquema de manutenção melhora a duração da remissão ou sobrevida livre de progressão como primeira linha, bem como na configuração de recaída da doença, porém pode apresentar toxicidade em longo prazo.
Leonard <i>et al.</i> (2015)	Lenalidomida e rituximabe (LR) são agentes ativos no tratamento do linfoma folicular (LF). Essa associação é mais eficaz em associação do que em monoterapia isoladamente para o tratamento do LF, podendo proporcionar aumento nas taxas de sobrevida e de recaída da doença.
Kuruvilla <i>et al.</i> (2015)	O tratamento do linfoma indolente com transformação histológica geralmente inclui quimioterapia de resgate e transplante autólogo de células-tronco, fornecendo um melhor prognóstico aos pacientes.

Fonte: Autores (2022).

De acordo com o Quadro 3, todos os estudos (N=14) selecionados para formar a presente pesquisa eram ensaios clínicos randomizados. Para se determinar a qualidade metodológica e o nível de evidência dos mesmos, utilizou-se as diretrizes metodológicas do sistema GRADE, que nesse caso, devem ser analisados quanto aos fatores que diminuem a qualidade de evidência, sendo eles: limitações metodológicas, inconsistência e imprecisão dos resultados, evidência indireta e viés de publicação. Assim, quatro estudos (N=4) apresentaram moderado nível de evidência e dez (N=10) tiveram um elevado nível de evidência, sendo que todas as publicações se configuram com força de recomendação adequada.

**Quadro 3:** Classificação da qualidade de evidência dos ensaios clínicos randomizados selecionados para formar a amostra final dessa pesquisa conforme critérios da diretriz do sistema GRADE.

Autores(ano)	Limitações metodológicas	Inconsistência	Evidência indireta	Imprecisão dos resultados	Viés de publicação	Nível de evidência – Sistema GRADE
Beylot-Barry <i>et al.</i> (2018)	Não identificado	Não identificado	Não identificado	Não identificado	Não identificado	Alto
Ying <i>et al.</i> (2020)	Não identificado	Não identificado	Identificado	Não identificado	Não identificado	Moderado
Bruna <i>et al.</i> (2019)	Não identificado	Não identificado	Não identificado	Não identificado	Não identificado	Alto
Davison <i>et al.</i> (2017)	Não identificado	Não identificado	Identificado	Não identificado	Não identificado	Moderado
Gleeson <i>et al.</i> (2017)	Não identificado	Não identificado	Não identificado	Não identificado	Não identificado	Alto
Guzauskas <i>et al.</i> (2018)	Não identificado	Não identificado	Não identificado	Não identificado	Não identificado	Alto
Zinzani <i>et al.</i> (2020)	Não identificado	Não identificado	Não identificado	Não identificado	Não identificado	Alto
Hu <i>et al.</i> (2017)	Identificado	Não identificado	Não identificado	Não identificado	Não identificado	Moderado
Srouf <i>et al.</i> (2017)	Não identificado	Não identificado	Não identificado	Não identificado	Não identificado	Alto
Schorb <i>et al.</i> (2016)	Não identificado	Não identificado	Não identificado	Não identificado	Não identificado	Alto
Stephens <i>et al.</i> (2016)	Não identificado	Não identificado	Não identificado	Não identificado	Não identificado	Alto
Taverna <i>et al.</i> (2016)	Não identificado	Não identificado	Identificado	Não identificado	Não identificado	Moderado
Leonard <i>et al.</i> (2015)	Não identificado	Não identificado	Não identificado	Não identificado	Não identificado	Alto
Kuruvilla <i>et al.</i> (2015)	Não identificado	Não identificado	Não identificado	Não identificado	Não identificado	Alto

Fonte: Autores (2022).

#### 4. Discussão

O linfoma difuso de grandes células B é o tipo mais comum de linfoma não Hodgkin, correspondendo a cerca de 30% dos casos. O linfoma difuso de grandes células B pode se apresentar a qualquer idade, mas ocorre principalmente em pessoas mais velhas. A idade média no momento do diagnóstico é de 60 anos. Este tipo de linfoma geralmente começa como uma massa de crescimento rápido em órgãos, como intestinos, ossos, cérebro, medula espinhal, ou em um linfonodo. Apesar de ser de crescimento rápido, responde bem ao tratamento. De forma geral aproximadamente 75% dos pacientes não apresentam sinais de doença após o tratamento inicial, e cerca de metade destes pacientes são curados com o tratamento (Hu *et al.*, 2017; Guzauskas *et al.*, 2018; Zinzani *et al.*, 2020).

O linfoma cutâneo primário difuso de grandes células B, tipo perna tem sido reconhecido como uma entidade única entre os linfomas cutâneos primários desde a combinação da classificação da Organização Mundial da Saúde e da Organização para Pesquisa e Tratamento do Câncer. Ocorrendo principalmente em pacientes idosos, apresenta-se como um tumor ou nódulos, com preferência no envolvimento inferior do membro. Esse tipo de câncer apresenta um comportamento agressivo com alta taxa de recorrências cutâneas que, ao contrário de outros linfomas cutâneos de células B primários, podem estar associados a envolvimento extracutâneo, incluindo disseminação cerebral (Baylot-Barry *et al.*, 2018).

A idade média de pacientes com linfoma difuso de grandes células B ao diagnóstico é aos 70 anos e como a idade avançada está associada a taxas mais altas de falha do tratamento primário, definindo assim o papel da terapia de alta dose e transplante autólogo de células-tronco em idosos como de grande relevância. Essa intervenção é o tratamento recomendado para pacientes selecionados com linfomas agressivos recidivantes ou refratários que respondem a quimioterapia de linha. O uso de gencitabina, dexametasona e cisplatina não é inferior ao uso de dexametasona, citarabina e cisplatina em relação à taxa de resposta e resulta em taxas semelhantes de mobilização de células-tronco bem-sucedidas, transplante e sobrevida livre de eventos após o transplante, com menos toxicidade (Kuruvilla *et al.*, 2015; Davison *et al.*, 2017).

Pacientes com linfoma folicular agora têm vida prolongada e uma maior expectativa de vida, com sobrevida mediana de dez anos. Esta taxa de sobrevivência é possível devido à disponibilidade de rituximabe juntamente com melhorias nos instrumentos para cuidados de suporte. Nesses pacientes, é importante conhecer a sobrevida em longo prazo após a quimioterapia convencional versus intensificada com autoenxerto, ambos administrados com rituximabe; as principais causas de morte; os principais fatores que afetam o resultado a longo prazo e a taxa de pacientes com sobrevida prolongada na ausência de recorrência da doença. Fatores para alto risco são a progressão da doença, malignidades secundárias à doença (mielodisplasia/leucemia aguda, tumores sólidos) e outras toxicidades (Bruna *et al.*, 2019).

O termo folicular significa que as células tendem a crescer num padrão circular nos linfonodos. A idade média para o aparecimento deste tipo de linfoma é em torno 60 anos, é raro em pessoas muito jovens. Os linfomas foliculares são frequentemente de crescimento lento e respondem bem ao tratamento, mas são difíceis de serem curados. Este tipo de linfoma pode não necessitar de tratamento imediato, os pacientes passam a ter acompanhamento médico, até que o linfoma comece a provocar sintomas evidentes. Entretanto, com o tempo alguns linfomas foliculares podem se transformam em linfomas difusos de grandes células B de crescimento rápido (Bruna *et al.*, 2019).

O rituximabe tem sido amplamente investigado para o tratamento de manutenção em pacientes com linfoma folicular devido à sua eficácia, perfil de segurança e características farmacocinéticas. A terapia de manutenção com Rituximabe melhora a duração da remissão e a sobrevida livre de progressão como primeira linha, bem como na configuração de recaída da doença folicular, porém pode apresentar toxicidade em longo prazo (Taverna *et al.*, 2016).

Este tipo de linfoma é frequentemente de crescimento lento e reage bem ao tratamento, mas é muito difícil de ser curado. É comum esse tipo de linfoma recidivar após o tratamento, embora após muitos anos. Em muitos casos, não é evidente que o linfoma precise de tratamento de imediato, especialmente se não estiver provocando outros problemas além do aumento dos linfonodos. Alguns pacientes podem nunca precisar de tratamento. Para aqueles que o fazem, pode levar anos até que o tratamento seja necessário (Bruna *et al.*, 2019).

Os pacientes com linfoma difuso de grandes células B normalmente recebem R-CHOP (terapia que envolve 5 medicamentos: rituximab, ciclofosfamida, doxorubicina, vincristina, prednisona) como terapia de primeira linha. Para aqueles com doença recidivante ou refratária, regimes de quimioterapia seguidos por quimioterapia de alta dose e transplante autólogo de células-tronco é uma alternativa no tratamento. Uma vez falhando na segunda linha, esses pacientes têm poucas opções terapêuticas além de ciclos adicionais de quimioterapia de resgate, que geralmente tem sido associada a baixas taxas de resposta e sobrevida geral (Kuruvilla *et al.*, 2015; Ying *et al.*, 2020).

A recidiva do sistema nervoso central é uma complicação devastadora do linfoma difuso de grandes células B, associado a uma sobrevida média de 2-5 meses. O risco parece ser menor na era do rituximabe. No entanto, os dados são conflitantes, com uma incidência diminuída em algumas, mas não em todas as séries relatadas. A quimioprofilaxia frequentemente com metotrexato intratecal ou intravenoso é uma estratégia com o objetivo de reduzir o risco de recorrência do SNC no linfoma difuso de grandes células B. No entanto, existe o risco de toxicidade associada e há uma limitada evidência de eficácia. Como a incidência relatada de recidiva do SNC na era do rituximabe na ausência de profilaxia é baixa, a sua administração está atualmente limitada a pacientes de alto risco (Gleeson *et al.*, 2017).

Existem diferentes tipos de linfomas de células B e o tratamento geralmente depende do tipo de linfoma e da extensão da doença, mas muitos outros fatores também podem ser importantes. Na maioria dos casos, o tratamento para o linfoma difuso de grandes células B é a quimioterapia, geralmente com um esquema de quatro medicamentos, esquema conhecido como CHOP (ciclofosfamida, doxorubicina, vincristina e prednisona), mais o anticorpo monoclonal rituximabe. Este esquema, conhecido como CHOP-R, é geralmente administrado em ciclos com intervalos de 3 semanas (Hu *et al.*, 2017).

Os linfomas não Hodgkin indolentes (iNHL) constituem aproximadamente um terço de todos os casos de linfoma não Hodgkin. O linfoma folicular (LF) é o subtipo mais comum de LNH indolente, respondendo por 22% dos casos recém-diagnosticados de LNH. Estima-se que 20% dos pacientes com LF irão desenvolver progressão da doença dentro de 2 anos de terapia de primeira linha e têm uma sobrevida global menor do que os pacientes que não progridem dentro de 2 anos. Enquanto a sobrevida dos pacientes com LF pode exceder 10 anos, a maioria dos pacientes apresenta uma doença em estágio avançado e existe risco de transformação para uma forma mais agressiva de linfoma. A cada recaída de LF o tempo para o próximo evento de progressão torna-se mais curto (Guzauskas *et al.*, 2018).

Apesar das altas taxas de resposta aos regimes de quimioterapia, a maioria dos pacientes com linfoma não Hodgkin (LNH) desenvolve doença recorrente ou refratária e muitos acabam morrendo de complicações relacionadas ao linfoma. Para pacientes com LNH indolente que inicialmente respondem (seja de forma completa ou parcial com tempo de remissão de pelo menos 6 meses) e depois apresentam recaída após terapia com rituximabe com agente único, um novo tratamento com rituximabe sozinho ou em combinação com quimioterapia é comumente utilizado (Leonard *et al.*, 2015).

Por conseguir melhorar a sobrevida em longo prazo, a quimioterapia com ciclofosfamida, doxorubicina, vincristina e prednisona (CHOP) é selecionada como o tratamento de primeira linha para o linfoma difuso de grandes células B. Entretanto, em pacientes com linfoma de grandes células B difuso o uso de rituximabe associado com ciclofosfamida, doxorubicina, vincristina e prednisona (CHOP) comparado com o uso de CHOP isolado pode não apresentar alteração nas taxas de sobrevida sem recaída ou de taxa de sobrevida geral dos pacientes com esse tipo de câncer (Hu *et al.*, 2017).

O linfoma primário do sistema nervoso central é um linfoma não Hodgkin altamente agressivo com incidência crescente nos últimos 30 anos em pacientes imunocompetentes. Embora os resultados tenham melhorado, esse tipo de câncer ainda está associado a um prognóstico inferior em comparação ao linfoma não Hodgkin sistêmico. Esse câncer corresponde a 1-2% de todos os linfomas não Hodgkin e de 2-7% dos tumores primários de sistema nervoso central (Schorb *et al.*, 2016).

Para o linfoma difuso de grandes células B localizado em 1 ou 2 grupos de linfonodos do mesmo lado do diafragma, o esquema R-CHOP pode ser administrado durante 3 a 6 ciclos, seguido por radioterapia nas áreas dos nódulos linfáticos com a doença (Leonard *et al.*, 2015; Zinzani *et al.*, 2020).

Para os graus III e IV deve ser recomendado 6 ciclos de R-CHOP como tratamento de primeira linha. Após vários ciclos de quimioterapia são realizados exames de imagem, como PET-scan para verificar a resposta do tratamento. Os pacientes que têm um risco aumentado de recidiva no cérebro e na medula espinhal podem ser tratados com quimioterapia intratecal no líquido espinhal (quimioterapia intratecal). Outra opção é prescrever para esses pacientes doses elevadas de metotrexato por via intravenosa. Para pacientes mais jovens com maior risco de recidiva do linfoma com base na pontuação do

índice internacional de prognóstico, administrar altas doses de quimioterapia seguida por um transplante de células tronco pode ser uma opção. Mas, ainda não está claro se o transplante é a melhor opção como tratamento inicial (Srouf *et al.*, 2017; Zinzani *et al.*, 2020).

Se o linfoma não desaparecer completamente com o tratamento ou recidivar, outro esquema de quimioterapia deve ser utilizado. Vários regimes diferentes podem ser tentados e podem (ou não) incluir o rituximabe. Se o linfoma reduzir com este tratamento, pode ser seguido por um transplante de células tronco, se possível, pois é a melhor chance de cura. Entretanto, os transplantes de células tronco não são eficazes, a menos que o linfoma responda à quimioterapia. Infelizmente, nem todos os pacientes são saudáveis ou suficientes para um transplante de células tronco (Hu *et al.*, 2017; Zinzani *et al.*, 2020).

Os linfomas difusos de grandes células B podem ser curados em cerca de metade dos pacientes, mas, o estágio da doença e a pontuação do índice internacional de prognóstico pode ter uma grande influência nesse resultado. Pacientes com estágios inferiores da doença têm melhores taxas de sobrevida, assim como os pacientes com pontuações menores do índice internacional de prognóstico (Hu *et al.*, 2017; Zinzani *et al.*, 2020).

A adição de rituximabe à quimioterapia tem sido eficaz para estender a sobrevida livre de progressão (SLP) e a sobrevida em pacientes não tratados anteriormente. No entanto, uma população crescente de pacientes progride durante ou após um regime baseado em rituximabe. Esses pacientes possuem poucas opções de tratamento e apresentam um prognóstico ruim. A Bendamustina demonstrou em estudos de fase II ser eficaz no tratamento de linfoma indolente refratário a rituximabe. Contudo, a SLP mediana é limitada a cerca de 7–9 meses. Portanto, existe a necessidade médica de melhorar o grau e a duração de resposta ao tratamento para pacientes com iNHL que progridem a doença em tratamento com rituximabe (Guzauskas *et al.*, 2018; Zinzani *et al.*, 2020).

Tendo em vista que muitos pacientes recaem repetidamente, ocorrendo aumento progressivo da resistência à terapia, o obinutuzumabe, um anticorpo monoclonal anti-CD20 humanizado tipo II foi aprovado pelo Food and Drug Administration (FDA) para o uso em pacientes com LF refratários ao tratamento com rituximabe ou que apresentaram recidiva da doença após o uso da medicação. Há a indicação de associação do obinutuzumabe + bendamustina para pacientes com esse tipo de câncer (Guzauskas *et al.*, 2018; Zinzani *et al.*, 2020).

O uso de agentes direcionados, como inibidores da BCL-2 podem potencializar a terapia antitumoral agindo como quimiossensibilizadores. Assim, o venetoclax é um inibidor oral de BCL-2 potente e altamente seletivo, aprovado globalmente em múltiplas indicações, incluindo o uso em pacientes com leucemia linfocítica crônica (LLC) que receberam pelo menos uma terapia anterior, em combinação com rituximabe ou em monoterapia. Seu uso também está aprovado para pacientes com leucemia linfocítica crônica, linfoma linfocítico pequeno e para pacientes com leucemia mieloide aguda não tratada previamente inelutáveis para quimioterapia intensiva (Zinzani *et al.*, 2020).

A adição de rituximabe na quimioterapia de pacientes com linfoma difuso de grandes células-B mudou o padrão de tratamento, com resultados promissores em pacientes tratados com quimioimunoterapia em comparação àqueles apenas com quimioterapia. Essa adição à terapia baseada em R-CHOP resultou em um aumento geral de aproximadamente 10% a 15% na sobrevida para pacientes com esse câncer em estágio avançado (Stephens *et al.*, 2016).

Dados pré-clínicos em LLC e linfoma não Hodgkin (LNH) sugerem que a associação de venetoclax + rituximabe ou venetoclax + bendamustina e rituximabe podem melhorar a resposta em comparação com o uso de rituximabe em monoterapia ou quimioterapia isolados. Dados clínicos iniciais também apoiam a segurança e eficácia do venetoclax no linfoma folicular como monoterapia ou combinado com bendamustina e rituximabe (Zinzani *et al.*, 2020).

A terapia de alta dose e o transplante autólogo de células-tronco continuam sendo o tratamento padrão para o linfoma difuso de grandes células B e outros linfomas não Hodgkin de células B agressivos. A associação com essas duas técnicas pode proporcionar melhor prognóstico e taxa de sobrevida aos pacientes quando comparadas a quimioterapia isolada. Entretanto,

recaídas após o transplante ainda se configuram como a principal causa de morte nesses pacientes, sendo importante explorar medidas eficazes para evitar desfechos desfavoráveis após transplante de células-tronco em pacientes com esse tipo de câncer (Kuruvilla *et al.*, 2015; Srouf *et al.*, 2017).

A administração de alta dose de rituximabe combinado com carmustina, citarabina, etoposido e melfalano (BEAM) e transplante autólogo de células-tronco foi eficaz e tolerável em um estudo prospectivo de recaídas agressivas do linfoma não-Hodgkin difuso de células B. O uso de o rituximabe no pré-transplante pode aumentar os efeitos antitumorais sensibilizando células efectoras específicas e modulando a reconstituição imune associada ao transplante, podendo levar à diminuição da recidiva após o transplante (Srouf *et al.*, 2017).

O motivo para o tratamento de consolidação no linfoma primário do sistema nervoso central é eliminar as células residuais do linfoma e diminuir o risco de recaída. Isso pode ser alcançado por agentes que atravessam a barreira hematoencefálica ou aplicados em doses convencionais ou em altas doses que necessitam de suporte autólogo de células-tronco. A associação de quimioterapia de alta dose com o transplante autólogo de células-tronco tem se mostrado viável e altamente eficaz em pacientes com esse tipo de câncer. No entanto, não está claro se essa associação é realmente superior quando em comparação com a quimioterapia de dose convencional após uma imunoterapia intensificada à base de antimetabólitos (Kuruvilla *et al.*, 2015; Schorb *et al.*, 2016).

Atualmente, o metotrexato com alta dosagem é considerado o agente citostático conhecido mais eficiente para o linfoma primário do sistema nervoso central. Com isso, outras drogas podem ser associadas na tentativa de aumentar a eficácia, tais como lomustina, procarbazona, vinca alcaloides, temozolomida e tiotepa, revelando taxas de remissão promissoras e perfis aceitáveis de toxicidade. Rituximabe em adição a medicamentos sistêmicos na quimioterapia é o padrão atual para o tratamento sistêmico do linfoma de grandes células B, podendo ainda esse medicamento ser associado com o metotrexato nos casos de tumores do SNC. Quando não tratado, estima-se que o prognóstico de sobrevida seja de cerca de 3 meses (Schorb *et al.*, 2016).

Baseando-se na experiência em outras neoplasias hematológicas, tais como recidiva sistêmica difusa do linfoma de grandes células B e a necessidade de consolidação efetiva de um tratamento, a quimioterapia de alta dose apoiada por transplante autólogo de células-tronco também está sendo investigada nos casos de linfoma primário do sistema nervoso central. O intuito de se realizar o transplante nesses tumores é para alcançar a concentração terapêutica nos tecidos do SNC e para superar a resistência à quimioterapia. As estratégias de tratamento atual melhoraram a sobrevida e mostraram potencial cura em um número considerável de pacientes. Semelhante a outras doenças hematológicas, o intuito deve ser eliminar doença residual (Kuruvilla *et al.*, 2015; Schorb *et al.*, 2016).

Uma abordagem para aumentar a atividade do rituximabe é por meio do uso de agentes biológicos para explorar o potencial para atividade aditiva ou sinérgica. Estes incluem citocinas, outros anticorpos e imunomoduladores ou agentes proapoptóticos. Tais regimes de combinação podem evitar toxicidades mais tipicamente associados à quimioterapia citotóxica e oferecem mecanismos de ação contra a doença resistente à quimioterapia. Um agente que pode potencialmente aumentar a atividade do rituximabe no LNH é a droga imunomoduladora lenalidomida, uma potente talidomida derivada com efeitos diretos de antilinfoma imune e antiangiogênico. A lenalidomida demonstrou atividade antitumoral em configurações laboratoriais e clínicas em neoplasias linfoides (Leonard *et al.*, 2015).

Com uma faixa de dosagem de até 25 mg por dia administrado por via oral nos dias 1 até 21 de um ciclo de 28 dias, as toxicidades incluem mielossupressão, erupção cutânea e trombose. Estudos pré-clínicos sugerem que a adição de lenalidomida ao rituximab (LR) aumenta os efeitos antitumorais, fornecendo assim uma justificativa para uma avaliação mais aprofundada desta combinação em pacientes com LNH (Leonard *et al.*, 2015).

A idade permanece um fator prognóstico significativo na era da quimioterapia com rituximabe para o linfoma de grandes células B e expandindo a aplicação da terapia de alta dose e transplante autólogo de células-tronco para incluir pacientes idosos cuidadosamente selecionados pode melhorar resultados de sobrevivência, nos quais as estratégias de tratamento atuais são muitas vezes menos eficazes (Davison *et al.*, 2017).

Vários fatores de risco para recorrência do SNC foram relatados incluindo envolvimento de vários locais extranodais por linfoma na linha de base, envolvimento de mais de 1 local da doença, sendo isoladamente ou em combinação com um nível elevado de lactato desidrogenase (LDH), bem como uma pontuação do índice de prognóstico internacional de alto risco/intermediário. Além disso, vários biomarcadores, incluindo a célula B ativada, subtipo de linfoma difuso de grandes células B, expressão dupla de MYC e BCL-2 por imuno-histoquímica, ou MYC ou rearranjo 'double-hit' estão associados a um risco aumentado (Gleeson *et al.*, 2017).

O metotrexato sistêmico é a base da terapia para o linfoma primário do sistema nervoso central e dada a eficácia relatada como profilaxia, há a indicação deste modo de administração. A futura incorporação de novos agentes como a lenalidomida, ibrutinib e nivolumab, que estão atualmente sendo avaliados em combinação com R-CHOP, pode reduzir concebivelmente a recaída do SNC em casos de linfoma difuso de grandes células B, dados os dados emergentes sobre sua eficácia no linfoma primário do sistema nervoso central recidivante ou refratário (Gleeson *et al.*, 2017).

Nesse sentido, a terapia relmacabtagene autoleucel (Relma-cel) apresenta benefícios para pacientes com características de risco para linfoma de grandes células B recidivante ou refratário, tais como um grande volume de doença, necessidade de quimioterapia para controle da doença e prognóstico reservado. Caracteriza-se como uma imunoterapia que utiliza células T CD4+ e CD8+ autólogas que foram transduzidas para expressar um receptor de antígeno quimérico específico de CD19 (CAR) e um receptor de fator de crescimento epidérmico truncado (EGFRt) (Ying *et al.*, 2020).

A combinação de rituximabe e poliquimioterapia (R-PQT) é a terapia de primeira linha, qualquer que seja o estágio clínico, mesmo em pacientes de idade avançada, conforme relatado em grandes linfomas de células B. A lenalidomida em doses reduzidas pode permitir respostas prolongadas em alguns pacientes e representa uma opção terapêutica no linfoma cutâneo primário difuso de grandes células B, tipo perna (LCPDGCB-TP) recorrente/refratário (Baylot-Barry *et al.*, 2018).

No entanto, resistência primária ou, sobretudo, recorrência após R-PQT ocorre em cerca de 52% dos pacientes. Em casos de recidiva ou refratários, nenhum tratamento demonstrou benefício até agora. A radioterapia é apenas um tratamento paliativo e o uso de quimioterapias mais agressivas é limitado em tais pacientes idosos já tratados com R-PQT. Há, portanto, uma necessidade não atendida de alternativas terapias direcionadas, com base na compreensão das vias de sinalização e genômica do LCPDGCB-TP (Baylot-Barry *et al.*, 2018).

Lenalidomida, um análogo da talidomida, é um imunomodulador administrado por via oral. É capaz de modificar o microambiente da célula tumoral, a atividade de células T citotóxicas e natural killer. Ele exibe efeitos antiproliferativos e antiangiogênicos através da regulação positiva de genes supressores de tumor, que induz a inibição da sinalização celular envolvendo sinalização de NF- $\kappa$ B e IFN- $\beta$ . Assim, esse medicamento apresenta propriedades eficazes em casos recorrentes e refratários desse tipo de câncer, especialmente nos fenótipos não germinativos de célula B central/linha de célula B ativada, com perfil de segurança em indivíduos de idade mais avançada (Baylot-Barry *et al.*, 2018).

A atual estratégia de tratamento de primeira linha para o linfoma folicular avançado é a quimioimunoterapia, com rituximab em combinação com vários regimes de quimioterapia. Há muito tempo, o uso inicial de quimioterapia intensificada com autoenxerto tem sido proposta como uma opção de tratamento eficaz para pacientes com doença de alto risco (Bruna *et al.*, 2019).

Em ensaio randomizado prospectivo realizado na Itália ao longo de 13 anos com pacientes com idade inferior a 60 anos e com linfoma folicular de alto risco, observou-se que não houve vantagem em relação à sobrevivência da quimioterapia

sequencial de alta dose com rituximab e autoenxerto (R-HDS) em comparação com ciclofosfamida, doxorrubicina, vincristina, e prednisona suplementada com rituximabe (R-CHOP). Sendo assim, ambas as terapias se mostraram efetivas como intervenção para pacientes com esse tipo de câncer (Bruna *et al.*, 2019).

A conquista da remissão completa é o fator mais importante para a sobrevivência e sobrevida dos pacientes com linfoma molecular. A importância da resposta à doença é ainda mais enfatizada pela primeira observação de que a resposta molecular está associada com a duração da sobrevivência e uma alta proporção de pacientes apresentam sobrevida prolongada na ausência de recorrência da doença (Bruna *et al.*, 2019).

Terapia de alta dose e transplante autólogo de células-tronco é frequentemente considerada para pacientes mais velhos (idade > 60 anos) com linfomas agressivos recidivantes/refratários. Embora os dados do registro apoiem a segurança e a eficácia potencial dessa abordagem, não há estudos prospectivos avaliando os resultados dessa terapia em pacientes mais velhos (Davison *et al.*, 2017).

Em ensaio clínico randomizado realizado na Suíça, duzentos e setenta pacientes com linfoma folicular não tratado, recidivante, estável ou resistente à quimioterapia foram tratados com quatro doses de monoterapia com rituximabe em intervalos semanais (375 mg/m<sup>2</sup>). Os pacientes que obtiveram pelo menos uma resposta parcial foram aleatoriamente designados para receber terapia de manutenção com uma infusão de rituximabe a cada 2 meses, seja em esquema de curto prazo (quatro administrações) ou um cronograma de longo prazo (máximo de 5 anos ou até a progressão da doença ou apresentar toxicidade inaceitável). O desfecho primário foi a sobrevida livre de eventos enquanto que a sobrevida livre de progressão, sobrevida global e toxicidade foram desfechos secundários (Taverna *et al.*, 2016).

A combinação de anticorpos anti-CD20 com novas drogas imunomoduladoras, como a lenalidomida, o inibidor de tirosina quinase de Bruton, ibrutinib, ou o inibidor de PI3Kd idelalisib em vez de quimioterapia são estratégias de tratamento novas e promissoras. Essas combinações futuras ampliarão o espectro de opções terapêuticas em pacientes com linfoma folicular, permitindo a omissão ou atraso da quimioterapia citostática (Leonard *et al.*, 2015; Taverna *et al.*, 2016).

A transformação histológica em pacientes com linfoma não-Hodgkin indolente (iNHL) envolve o desenvolvimento de um linfoma com histologia agressiva após diagnóstico prévio de iNHL. No linfoma folicular, o risco de transformação é estimado em 2% para 3% ao ano a partir do diagnóstico inicial, levando a um risco cumulativo de 25% a 30% em 10 anos. O prognóstico desses pacientes é mais reservado, com baixas taxas de sobrevida na maior parte dos casos devido à progressão da doença (Kuruvilla *et al.*, 2015).

Em ensaio clínico randomizado realizado no Canadá com seiscentos e dezenove pacientes com linfoma não Hodgkin agressivo recidivante/refratário dividiu-se os pacientes entre dois grupos, sendo eles esquema A: gencitabina, dexametasona e cisplatina ou esquema B: dexametasona, citarabina e cisplatina; 87 pacientes (14%) tinham linfoma não Hodgkin indolente com alteração histológica e 429 (69%) tinham linfoma difuso de grandes células B. A partir disso, os pacientes foram submetidos ao transplante autólogo de células-tronco (Kuruvilla *et al.*, 2015).

## 5. Considerações Finais

Dessa forma, é possível afirmar que a terapia de escolha inicialmente para o manejo de pacientes com linfoma não-Hodgkin ainda segue sendo a associação de rituximabe com quimioterapia no esquema R-CHOP, com a possibilidade de se associar ainda com a lenalidomida, permitindo respostas prolongadas em alguns pacientes e representando uma opção terapêutica eficaz. A terapia de manutenção com rituximabe demonstrou melhorar a sobrevida livre de progressão em pacientes com linfoma folicular, melhorando as taxas de sobrevida e a duração da remissão da doença. Terapia com modalidade combinada (quimioterapia + imunoterapia) pode apresentar melhores desfechos e prognóstico para pacientes com linfoma difuso de grandes células B.

Outra estratégia eficaz é a quimioterapia de alta dose com o transplante autólogo de células-tronco, fornecendo um melhor prognóstico aos pacientes. Quando o transplante é precedido de esquema de imunoquimioterapia, as taxas de aceitação são maiores, além de fornecer melhores taxas de sobrevida e de remissão da doença nos pacientes. A associação do obinutuzumabe + bendamustina para pacientes com linfoma folicular pode apresentar bons resultados para pacientes que tiveram recidiva ou que foram refratários ao tratamento com rituximabe.

Por fim, a combinação de venetoclax + rituximabe ou venetoclax + bendamustina e rituximabe podem melhorar a resposta em comparação com o uso de rituximabe em monoterapia ou quimioterapia isolados. Tais resultados podem ser observados em pacientes com linfoma não-Hodgkin e com linfoma folicular.

Esse estudo apresentou ainda algumas limitações, como a pequena quantidade de estudos encontrados sobre o manejo clínico de pacientes com linfoma não-Hodgkin, tanto estudos observacionais quanto ensaios clínicos randomizados. Sugere-se que mais pesquisas sejam feitas para se aumentar o conhecimento quanto a associação de imunoquimioterapia e transplante autólogo de células-tronco e seus benefícios para esses pacientes, bem como quais as melhores e mais eficazes associações para o manejo clínico de pacientes com diferentes tipos de linfoma.

## Referências

- Beylot-Barry, M., Mermin, D., Maillard, A., Bouabdallah, R., Bonnet, N., Duval-Modeste, A. B., Mortier, L., Ingen-Housz-Oro, S., Ram-Wolff, C., Barette, S., Dalle, S., Maubec, E., Quereux, G., Templier, I., Bagot, M., Grange, F., Joly, P., Vergier, B., Vially, P. J., Gros, A., & Merlio, J. P. (2018). A Single-Arm Phase II Trial of Lenalidomide in Relapsing or Refractory Primary Cutaneous Large B-Cell Lymphoma, Leg Type. *The Journal of investigative dermatology*, 138(9), 1982–1989. <https://doi.org/10.1016/j.jid.2018.03.1516>
- Brasil. (2014). Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. Departamento de Ciência e Tecnologia. Diretrizes metodológicas: Sistema GRADE – Manual de graduação da qualidade da evidência e força de recomendação para tomada de decisão em saúde: Ministério da Saúde. [http://bvsm.s.saude.gov.br/bvs/publicacoes/diretrizes\\_metodologicas\\_sistema\\_grade.pdf](http://bvsm.s.saude.gov.br/bvs/publicacoes/diretrizes_metodologicas_sistema_grade.pdf)
- Bruna, R., Benedetti, F., Boccomini, C., Patti, C., Barbui, A. M., Pulsoni, A., Musso, M., Liberati, A. M., Gini, G., Castellino, C., Rossini, F., Ciceri, F., Rota-Scalabrini, D., Stelitano, C., Di Raimondo, F., Tucci, A., Devizzi, L., Zoli, V., Zallio, F., Narni, F., & Tarella, C. (2019). Prolonged survival in the absence of disease-recurrence in advanced-stage follicular lymphoma following chemo-immunotherapy: 13-year update of the prospective, multicenter randomized GITMO-III trial. *Haematologica*, 104(11), 2241–2248. <https://doi.org/10.3324/haematol.2018.209932>
- Chigurupati, S. V., Shukla, M., & Pandey, M. (2021). Primary sacral non-Hodgkin's lymphoma: report of a case and systematic review of literature. *World journal of surgical oncology*, 19(1), 61. <https://doi.org/10.1186/s12957-021-02153-1>
- Davison, K., Chen, B. E., Kukreti, V., Couban, S., Bengler, A., Berinstein, N. L., Kaizer, L., Desjardins, P., Mangel, J., Zhu, L., Djurfeldt, M. S., Hay, A. E., Shepherd, L. E., & Crump, M. (2017). Treatment outcomes for older patients with relapsed/refractory aggressive lymphoma receiving salvage chemotherapy and autologous stem cell transplantation are similar to younger patients: a subgroup analysis from the phase III CCTG LY.12 trial. *Annals of oncology: official journal of the European Society for Medical Oncology*, 28(3), 622–627. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdw653>
- Donato, H., & Donato, M. (2019). Etapas na Condução de uma Revisão Sistemática. *Acta Médica Portuguesa*, 32(3), 227-235.
- Fajardo, L., Ramin, G. de A., Penachim, T. J., Martins, D. L., Cardia, P. P., & Prando, A. (2016). Manifestações abdominais do linfoma extranodal: ensaio iconográfico. *Radiologia Brasileira*, 49(6), 397–402. <http://dx.doi.org/10.1590/0100-3984.2015.0201>
- Gleeson, M., Counsell, N., Cunningham, D., Chadwick, N., Lawrie, A., Hawkes, E. A., McMillan, A., Ardesna, K. M., Jack, A., Smith, P., Mouncey, P., Pocock, C., Radford, J. A., Davies, J., Turner, D., Kruger, A., Johnson, P., Gambell, J., & Linch, D. (2017). Central nervous system relapse of diffuse large B-cell lymphoma in the rituximab era: results of the UK NCRI R-CHOP-14 versus 21 trial. *Annals of oncology: official journal of the European Society for Medical Oncology*, 28(10), 2511–2516. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdx353>
- Guzauskas, G. F., Masaquel, A., Reyes, C., Bernaards, C., Krivasi, T., & Veenstra, D. L. (2018). Cost-effectiveness of obinutuzumab plus bendamustine followed by obinutuzumab monotherapy for the treatment of follicular lymphoma patients who relapse after or are refractory to a rituximab-containing regimen in the US. *Journal of medical economics*, 21(10), 960–967. <https://doi.org/10.1080/13696998.2018.1489254>
- Hu, X., Zeng, M., Yang, S. E., Liang, X., Ding, S. S., Guo, L., Li, S., & Wen, S. J. (2017). Efficacy of rituximab combined with CHOP for treating patients with diffuse large B-cell lymphoma. *Medicine*, 96(45), e8494. <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000008494>
- Illerhaus, G., Schorb, E., & Kasenda, B. (2018). Novel agents for primary central nervous system lymphoma: evidence and perspectives. *Blood*, 132(7), 681–688. <https://doi.org/10.1182/blood-2018-01-791558>
- Iqbal, M., Reljic, T., Ayala, E., Sher, T., Murthy, H., Roy, V., Foran, J., Tun, H., Kumar, A., & Kharfan-Dabaja, M. A. (2020). Efficacy of Allogeneic Hematopoietic Cell Transplantation in Cutaneous T Cell Lymphoma: Results of a Systematic Review and Meta-Analysis. *Biology of blood and marrow transplantation : journal of the American Society for Blood and Marrow Transplantation*, 26(1), 76–82. <https://doi.org/10.1016/j.bbmt.2019.08.019>
- Kuruvilla, J., MacDonald, D. A., Kouroukis, C. T., Cheung, M., Olney, H. J., Turner, A. R., Anglin, P., Seftel, M., Ismail, W. S., Luminari, S., Couban, S., Baetz, T., Meyer, R. M., Hay, A. E., Shepherd, L., Djurfeldt, M. S., Alamoudi, S., Chen, B. E., & Crump, M. (2015). Salvage chemotherapy and autologous

stem cell transplantation for transformed indolent lymphoma: a subset analysis of NCIC CTG LY12. *Blood*, 126(6), 733–738. <https://doi.org/10.1182/blood-2015-01-622084>

Leonard, J. P., Jung, S. H., Johnson, J., Pitcher, B. N., Bartlett, N. L., Blum, K. A., Czuczman, M., Giguere, J. K., & Cheson, B. D. (2015). Randomized Trial of Lenalidomide Alone Versus Lenalidomide Plus Rituximab in Patients With Recurrent Follicular Lymphoma: CALGB 50401 (Alliance). *Journal of clinical oncology: official journal of the American Society of Clinical Oncology*, 33(31), 3635–3640. <https://doi.org/10.1200/JCO.2014.59.9258>

Lopez-Santillan, M., Lopez-Lopez, E., Alvarez-Gonzalez, P., Martinez, G., Arzuaga-Mendez, J., Ruiz-Diaz, I., Guerra-Merino, I., Gutierrez-Camino, A., & Martin-Guerrero, I. (2021). Prognostic and therapeutic value of somatic mutations in diffuse large B-cell lymphoma: A systematic review. *Critical reviews in oncology/hematology*, 165, 103430. <https://doi.org/10.1016/j.critrevonc.2021.103430>

Oliveira, L. S., Cruz, J. A. L., Rockenbach, M., & Dobrachinski, L. (2021). Aspectos clínicos e histopatológicos dos linfomas Hodking e não Hodking: uma revisão sistemática / Clinical and histopathological aspects of Hodking and non-Hodking lymphomas: a systematic review. *Brazilian Journal of Development*, 7(2), 15808–15815. <https://doi.org/10.34117/bjdv7n2-280>

Parrott, M., Rule, S., Kelleher, M., & Wilson, J. (2018). A Systematic Review of Treatments of Relapsed/Refractory Mantle Cell Lymphoma. *Clinical lymphoma, myeloma & leukemia*, 18(1), 13–25.e6. <https://doi.org/10.1016/j.clml.2017.10.004>

Peng, Y. Y., Xiong, Y. Y., Zhang, L. X., Wang, J., Zhang, H. B., Xiao, Q., & Guo, S. L. (2021). Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation in Extranodal Natural Killer/T-cell Lymphoma. *Turkish journal of haematology : official journal of Turkish Society of Haematology*, 38(2), 126–137. <https://doi.org/10.4274/tjh.galenos.2021.2020.0438>

Prisma Group. (2015). Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses. University of Ottawa/Oxford University. <http://www.prisma-statement.org/PRISMAStatement/>.

Schorb, E., Finke, J., Ferreri, A. J., Ihorst, G., Mikesch, K., Kasenda, B., Fritsch, K., Fricker, H., Burger, E., Grishina, O., Valk, E., Zucca, E., & Illerhaus, G. (2016). High-dose chemotherapy and autologous stem cell transplant compared with conventional chemotherapy for consolidation in newly diagnosed primary CNS lymphoma--a randomized phase III trial (MATRix). *BMC cancer*, 16, 282. <https://doi.org/10.1186/s12885-016-2311-4>

Srouf, S. A., Li, S., Papat, U. R., Qazilbash, M. H., Lozano-Cerrada, S., Maadani, F., Alousi, A., Kebriaei, P., Anderlini, P., Nieto, Y., Jones, R., Shpall, E., Champlin, R. E., & Hosing, C. (2017). A randomized phase II study of standard-dose versus high-dose rituximab with BEAM in autologous stem cell transplantation for relapsed aggressive B-cell non-hodgkin lymphomas: long term results. *British journal of haematology*, 178(4), 561–570. <https://doi.org/10.1111/bjh.14731>

Stephens, D. M., Li, H., LeBlanc, M. L., Puvvada, S. D., Persky, D., Friedberg, J. W., & Smith, S. M. (2016). Continued Risk of Relapse Independent of Treatment Modality in Limited-Stage Diffuse Large B-Cell Lymphoma: Final and Long-Term Analysis of Southwest Oncology Group Study S8736. *Journal of clinical oncology: official journal of the American Society of Clinical Oncology*, 34(25), 2997–3004. <https://doi.org/10.1200/JCO.2015.65.4582>

Taverna, C., Martinelli, G., Hitz, F., Mingrone, W., Pabst, T., Cevreska, L., Del Giglio, A., Vanazzi, A., Laszlo, D., Raats, J., Rauch, D., Vorobiof, D. A., Lohri, A., Biaggi Rudolf, C., Rondeau, S., Rusterholz, C., Heijnen, I. A., Zucca, E., & Ghilmini, M. (2016). Rituximab Maintenance for a Maximum of 5 Years After Single-Agent Rituximab Induction in Follicular Lymphoma: Results of the Randomized Controlled Phase III Trial SAKK 35/03. *Journal of clinical oncology: official journal of the American Society of Clinical Oncology*, 34(5), 495–500. <https://doi.org/10.1200/JCO.2015.61.3968>

Yang, Y. T., Tai, C. J., Chen, C., Wu, H. C., Mikhaylichenko, N., Chiu, H. T., Chen, Y. Y., & Hsu, Y. E. (2016). Highly Diverse Efficacy of Salvage Treatment Regimens for Relapsed or Refractory Peripheral T-Cell Lymphoma: A Systematic Review. *PloS one*, 11(10), e0161811. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0161811>

Ying, Z., Yang, H., Guo, Y., Li, W., Zou, D., Zhou, D., Wang, Z., Zhang, M., Wu, J., Liu, H., Zhang, P., Yang, S., Zhou, Z., Zheng, H., Song, Y., & Zhu, J. (2021). Relmacabtagene autoleucel (relma-cel) CD19 CAR-T therapy for adults with heavily pretreated relapsed/refractory large B-cell lymphoma in China. *Cancer medicine*, 10(3), 999–1011. <https://doi.org/10.1002/cam4.3686>

Zinzani, P. L., Flinn, I. W., Yuen, S., Topp, M. S., Rusconi, C., Fleury, I., Le Dû, K., Arthur, C., Pro, B., Gritti, G., Crump, M., Petrich, A., Samineni, D., Sinha, A., Punnoose, E. A., Szafer-Glusman, E., Spielwoy, N., Mobasher, M., Humphrey, K., Kornacker, M., & Hiddemann, W. (2020). Venetoclax-rituximab with or without bendamustine-rituximab in relapsed/refractory follicular lymphoma. *Blood*, 136(23), 2628–2637. <https://doi.org/10.1182/blood.202005588>