

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL
FACULDADE DE MEDICINA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM MEDICINA: CIÊNCIAS MÉDICAS

Avaliação do comprometimento do sistema nervoso central em pacientes portadores de linfoma difuso de grandes células B: perfil epidemiológico e fatores associados em uma coorte retrospectiva unicêntrica de pacientes atendidos no sistema público de saúde.

Carolina Ferreira Gomes

Orientador: Prof. Dr. Leo Sekine

Porto Alegre
2024

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL
FACULDADE DE MEDICINA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM MEDICINA: CIÊNCIAS MÉDICAS

Avaliação do comprometimento do sistema nervoso central em pacientes portadores de linfoma difuso de grandes células B: perfil epidemiológico e fatores associados em uma coorte retrospectiva unicêntrica de pacientes atendidos no sistema público de saúde.

Carolina Ferreira Gomes

Orientador: Prof. Dr. Leo Sekine

Dissertação apresentada como requisito parcial para obtenção do título de Mestre em Medicina: Ciências Médicas, da Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Programa de Pós-Graduação em Medicina: Ciência Médicas.

Porto Alegre

2024

CIP - Catalogação na Publicação

Gomes, Carolina Ferreira
Avaliação do comprometimento do sistema nervoso central em pacientes portadores de linfoma difuso de grandes células B: perfil epidemiológico e fatores associados em uma coorte retrospectiva unicêntrica de pacientes atendidos no sistema público de saúde. / Carolina Ferreira Gomes. -- 2024.
56 f.
Orientador: Leo Sekine.

Dissertação (Mestrado) -- Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Faculdade de Medicina, Programa de Pós-Graduação em Medicina: Ciências Médicas, Porto Alegre, BR-RS, 2024.

1. linfoma difuso de grandes células B. 2. recaída. 3. sistema nervoso central. 4. quimioterapia. I. Sekine, Leo, orient. II. Título.

Elaborada pelo Sistema de Geração Automática de Ficha Catalográfica da UFRGS com os dados fornecidos pelo(a) autor(a).

AGRADECIMENTOS

Agradeço aos meus pais, Magda e Sebastião, pelo amor, educação e apoio durante toda a minha caminhada.

A minha esposa, Bruna, pelo amor, apoio incondicional, compreensão e ajuda em tudo que lhe era possível nesta jornada. Ao meu filho, João, que é meu maior estímulo para crescer.

Ao meu orientador, Prof.^o Dr. Leo Sekine, por estar sempre presente, pelos ensinamentos, pela paciência e pela colaboração infinita com todos os aspectos desse trabalho.

Aos membros da banca examinadora, que tão gentilmente aceitaram participar e colaborar com o estudo.

Aos pacientes, que são o maior sentido da realização deste trabalho.

RESUMO

O acometimento de sistema nervoso central (SNC) por Linfoma Difuso de Grandes Células B (LDGCB) é um evento com alta mortalidade muito alta. Apesar de ser considerado raro, a ocorrência em grupos de alto risco chega a até 10% dos pacientes em alguns estudos. Portanto, identificar os pacientes com fatores de risco para esse acometimento pode indicar a necessidade de avaliação de SNC e até a realização de terapias profiláticas. Fatores de risco clínicos fáceis de utilização são avaliados no *CNS - International Prognostic Index for Diffuse Large B-Cell Lymphoma* (CNS-IPI) para calcular a probabilidade de progressão em SNC do LDGCB e identificar pacientes que, talvez, poderiam se beneficiar da intensificação de terapia voltada ao SNC para evitar essa evolução desfavorável. O Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA) é um centro de referência para o tratamento de pacientes hematológicos no Sistema Único de Saúde (SUS). O conhecimento dos desfechos da prática do tratamento desse centro é necessário para conhecer e melhorar terapias tanto na própria instituição quanto no SUS. Foi realizado uma coorte retrospectiva com dados secundários coletados em prontuários eletrônicos. Foram incluídos para análise todos os pacientes com diagnóstico de LDGCB com idade superior a 18 anos ao diagnóstico que realizou tratamento pelo SUS no HCPA até dezembro de 2021. Foram excluídos os pacientes com LDGCB transformados de linfomas indolentes que já haviam sido tratados previamente, LDGCB primário de SNC e pacientes com dados incompletos no prontuário. Foram incluídos na análise 383 pacientes. Desses, 3,7% já tinham acometimento do SNC ao diagnóstico e 3,4% apresentaram progressão da doença no SNC no curso do seu tratamento. A maioria dos pacientes eram homens com a mediana de idade ao diagnóstico de 59 anos. Foi encontrado uma alta frequência de desidrogenase láctica (LDH) elevada (70,8%), Ann Arbor III ou IV (65,5%) e presença de sintomas B (64,2%). O score prognóstico CNS-IPI classificou a maior parte dos pacientes do estudo como risco intermediário. A taxa de acometimento de SNC, seja inicial ou por progressão, no estrato do CNS-IPI de alto-risco foi 14,4%. Entre os pacientes com acometimento de SNC ao diagnóstico, 64,3% dos pacientes eram CNS-IPI de alto risco e entre aqueles que progrediram em SNC, essa taxa foi de 30,8%.

Apenas 103 pacientes tiveram seu SNC avaliado, sendo a maioria classificado como risco intermediário pelo CNS-IPI. Dos pacientes de alto risco, apenas 37,7% tiveram o acometimento do SNC avaliado pelas equipes assistentes. Dos 9 pacientes considerados de alto risco que receberam profilaxia de SNC, nenhum apresentou evolução para SNC. Já entre os pacientes com alto risco pelo CNS-IPI que não foram submetidos a profilaxia de SNC, a recaída foi de 5,6%. A modalidade de profilaxia optada em sua maioria foi a quimioterapia intratecal. A sobrevida global dos pacientes foi de 157 meses, sendo menor nos pacientes com algum tipo de acometimento de SNC. A taxa de sobrevida global foi diferente conforme a estratificação do CNS-IPI. A população atendida no âmbito do SUS tem diagnóstico com doença mais avançada e com critérios de pior prognóstico. Isso acarreta uma exposição ao risco de progressão no CNS antes mesmo do início da terapia quimioterápica. Apesar de ser centro de referência, o HCPA tem baixa taxa de avaliação de risco de acometimento de SNC, mostrando a necessidade da instituição de um protocolo institucional de terapia do LDGCB. A mortalidade desse evento é muito alta, sendo uma necessidade não atingida. Portanto, a definição de estratégias que considerem a população brasileira atendida pelo SUS é imprescindível.

Palavras-chave: linfoma difuso de grandes células B, recaída, sistema nervoso central, quimioterapia

ABSTRACT

Involvement of the central nervous system (CNS) by Diffuse Large B-Cell Lymphoma (DLBCL) is an event with very high mortality. Despite being considered rare, its occurrence in high-risk groups reaches up to 10% of patients in some studies. Therefore, identifying patients with risk factors for this condition may indicate the need for CNS assessment and even prophylactic therapy. Simple clinical risk factors are assessed in the CNS - International Prognostic Index for Diffuse Large B-Cell Lymphoma (CNS-IPI) to calculate the probability of progression in CNS of DLBCL and identify patients who perhaps could benefit from intensification of therapy directed to the CNS to avoid this unfavorable evolution. The Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA) is a reference center for the treatment of hematological patients in the Brazilian Unified Health System (UHS). Knowledge of the treatment offered at this center is necessary to understand and improve therapies both in the institution itself and in the UHS. A retrospective cohort was carried out with secondary data found in electronic medical records. Patients diagnosed with DLBCL who were over 18 years of age at diagnosis and who underwent treatment through the UHS at HCPA until December 2021 were included for analysis. Patients with DLBCL transformed from indolent lymphomas that had already been treated previously, primary DLBCL from CNS and patients with incomplete data in the medical record were excluded. 383 patients were included in the analysis. Of these, 3.7% already had CNS involvement at diagnosis and 3.4% showed progression of the disease in the CNS during the course of their treatment. The majority of patients were men with a median age at diagnosis of 59 years. A high frequency of elevated lactate dehydrogenase (LDH) (70.8%), Ann Arbor III or IV (65.5%) and presence of B symptoms (64.2%) was found. The CNS-IPI prognostic score classified most patients in the study as intermediate risk. The rate of CNS involvement, whether initial or through progression, by the high-risk CNS-IPI classification was 14.4%. Among patients with CNS follow-up at diagnosis, 64.3% of patients were high-risk CNS-IPI and among those who progressed to CNS, this rate was 30.8%. Only 103 patients had their CNS assessed, the majority of which were classified as intermediate risk by the CNS-IPI. Of the high-risk patients, only 37.7% were evaluated in the CNS by the assistant teams. Of the 9 patients considered high

risk who received CNS prophylaxis, none progressed to CNS. Among patients at high risk according to CNS-IPI who did not undergo CNS prophylaxis, relapse rate was 5.6%. Most of the prophylaxis modality chosen was intrathecal chemotherapy. The overall survival of patients was 175 months, being lower in patients with some type of CNS involvement. The overall survival rate was different depending on the CNS-IPI stratification. The population served under the UHS has a more advanced disease diagnosis and worse prognosis criteria. This leads to exposure to the risk of progression in the CNS even before the start of chemotherapy therapy. Despite being a reference center, the HCPA has low risk assessment rates for CNS care, showing the need to establish an institutional LDGCB therapy protocol. Mortality from this event is very high, making it a need that has not been met. Therefore, the definition of strategies that consider the Brazilian population served by the UHS is essential.

Keywords: Lymphoma, Large B-Cell, Diffuse, recurrence, central nervous system, chemotherapy

LISTA DE FIGURAS

Figura 1. Estratégia de busca de referências bibliográficas	15
Figura 2. Marco conceitual utilizado no estudo (desenvolvido pela autora)	20
Figura 3. Diagrama da análise de dados (desenvolvido pela autora).....	55

LISTA DE TABELAS

Tabela 1. Checklist do STROBE para estudo de coorte preenchidos para esse estudo	56
--	----

LISTA DE ABREVIATURAS

LNH – Linfoma não-Hodgkin

LDGCB – Linfoma difuso de grandes células B

SNC – Sistema nervoso central

HIV – Vírus da imunodeficiência Humana

HCPA – Hospital de Clínicas de Porto Alegre

SUS – Sistema Único de Saúde

CNS-IPI – *Central Nervous System International Prognostic Index*

CEP – Comitê de Ética em Pesquisa

TCDU – Termo de Compromisso de Utilização de Dados

LGPD – Lei Geral de Proteção de Dados

SUMÁRIO

1. Introdução	13
2. Revisão bibliográfica	15
2.1 Estratégia para localizar e selecionar as informações	15
2.2 Fisiopatologia dos LNH	16
2.3 Epidemiologia de LNH	16
2.4 Acometimento de SNC por LNH	17
2.5 Protocolos utilizados no tratamento de LNH	18
2.6 Terapia dirigida a profilaxia de recaída/progressão de SNC	19
3. Marco conceitual	20
4. Justificativa	21
5. Objetivos	22
5.1 Objetivo geral	22
5.2 Objetivos específicos	22
6. Metodologia	23
6.1 Tipo de estudo	23
6.2 Coleta de dados	23
6.3 Análise e interpretação de dados	24
6.4 Aspectos éticos	25
7. Referências	26
8. Artigo	29
9. Considerações finais	30
10. Perspectivas futuras	31
11. Anexos	32
11.1 Diagrama de análise de dados	32
11.2 Declaração STROBE	33

1 INTRODUÇÃO

Os linfócitos B e T são componentes do sistema imune e protegem o corpo de agentes infecciosos. Os linfomas surgem quando essas células acumulam sequenciais lesões genéticas que resultam em sua expansão clonal, seja elas por inflamação crônica, infecções crônicas ou desregulação por medicamentos. (Fisher & Fisher, 2004) Sob o termo linfoma existe uma variedade de doenças com características bem distintas sendo o Linfoma Não-Hodgkin (LNH) responsável por 90% dos casos. (Ekström-Smedby, 2006) No Brasil, em 2019, 1,6% dos óbitos atribuídos a neoplasia no país foram por linfoma, sendo a maioria pelo LNH de maior prevalência – o Linfoma Difuso de grandes Células B (LDGCB). (INCA - Instituto Nacional do Câncer., [s.d.]

Justamente no grupo de LNH agressivos é mais prevalente o acometimento de sistema nervoso central (SNC) pela patologia, seja acometimento primário ou recaída. A recaída em SNC, quando ocorre, é mais comum precocemente. (El-Galaly et al., 2018) A avaliação de fatores de risco para esse acometimento pode indicar a realização de profilaxia de SNC, mesmo na ausência de sintomas neurológicos. Fatores de risco como idade, status performance, extensão de doença, LDH e localização de sítios extranodais são avaliados no *CNS - International Prognostic Index for Diffuse Large B-Cell Lymphoma* (CNS-IPI) para calcular a probabilidade de acometimento do SNC pelo LDGCB. (Schmitz et al., 2016) A expressão em avaliação histológica de cMyc e BCL2 também já foram implicados como conferindo maior risco de acometimento de SNC, bem como aqueles pacientes com HIV. (Laude et al., 2021; Petrich et al., 2014; Schommers et al., 2018)

Os protocolos quimioterápicos utilizados para LNH são principalmente aqueles baseados em antraciclina e imunoterapia com anti-CD20, podendo ou não utilizar etoposídeo associado. (Coiffier et al., 2010; Purroy et al., 2015) Esses protocolos não foram desenvolvidos prevendo profilaxia ou tratamento de SNC. Para contornar essa limitação, por muito tempo foi utilizada a radioterapia de cérebro total, porém devido aos efeitos deletérios de longo prazo, essa prática foi diminuindo, sendo reservada a casos esporádicos. A quimioterapia intratecal, que consiste na aplicação de quimioterápico diretamente no espaço liquorico, foi adicionada a quimioterapia endovenosa padrão. Os estudos são conflitantes em

mostrar benefícios dessa terapia. (Gleeson et al., 2017; Murawski et al., 2014) Mais recentemente, o uso de quimioterápicos com poder de passagem na barreira hematoencefálica, como altas doses de citarabina e de metotrexato, foram propostos como adição ao protocolo quimioterápico padrão. (Abramson et al., 2010; Cheah, Herbert, et al., 2014)

Apesar da terapia intratecal não ter capacidade de atingir compartimentos profundos do SNC, sua aplicação é fácil, não requer internação e tem baixa toxicidade sistêmica, o que torna mais desejável para pacientes com status performance mais deteriorados, o que é fator de risco para acometimento de SNC. O uso de quimioterapia endovenosa em altas doses, por outro lado, apesar de ter efeito também em planos profundos de SNC, necessita de internação, laboratório capaz de fazer dosagem sérica de metotrexato com agilidade para liberar o resultado em tempo hábil para modificação de protocolo de resgate, e acarreta maior risco de toxicidade hematológica e não-hematológica. Por isso, a definição da melhor terapia profilática engloba o perfil de paciente atendido e a estrutura da instituição que o atende.

O Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA) é um centro de referência para o tratamento de pacientes hematológicos no Sistema Único de Saúde (SUS). O conhecimento do perfil de pacientes atendidos nesta instituição reflete uma parcela da população. O conhecimento dos desfechos da prática do tratamento desse centro é necessário para conhecer e melhorar terapias tanto na própria instituição como em outros hospitais, uma vez que o HCPA é o maior centro formador de hematologista do Rio Grande do Sul.

Diante deste contexto, esse projeto tem como objetivo avaliar a realização de avaliação de acometimento por linfoma no SNC, a realização de profilaxia de SNC, as modalidades de profilaxias de SNC adotadas no atendimento aos pacientes do SUS atendidos no HCPA correlacionando com taxas de recaída em SNC, sobrevida global e sobrevida livre de progressão.

2 REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

2.1 Estratégias para localizar e selecionar as informações

A revisão de literatura abrange Linfoma Difuso de Grandes Células B com o foco no acometimento de sistema nervoso central. A estratégia de busca foi realizada através das bases de dados: Library of Medicine (PubMed), Scientific Electronic Library Online (SciELO) e LILACS, na qual se buscou artigos disponíveis online, em todas as línguas, publicados nos últimos 10 anos. Os descritores utilizados foram os seguintes: “Lymphoma”, “Large B-Cell”, “Diffuse”, “recurrence”, “central nervous system”, “chemotherapy” e suas combinações.

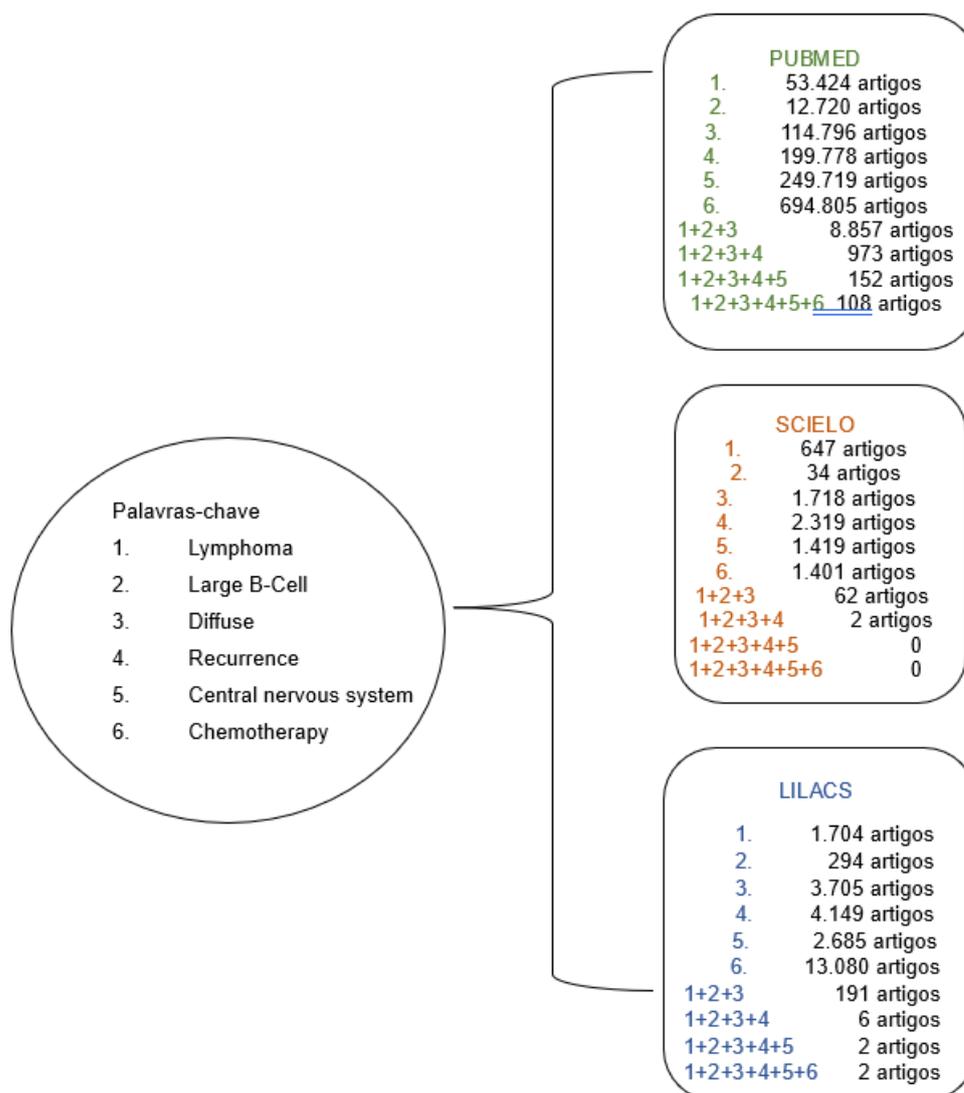


Figura 1. Estratégia de busca de referências bibliográficas (desenvolvido pela autora)

2.2 Fisiopatologia dos LNH

A maioria dos linfomas surgem de linfócitos B ou T em seus diversos estágios de maturação. Os linfócitos B e T são importantes membros do sistema imune e servem para proteger de agentes infecciosos. Em geral, células B produzem anticorpos e células T reconhecem antígenos apresentados por outras células. Além disso, uma variedade de citocinas liberadas por linfócitos T coordenam a resposta imune. Sendo assim, são fatores de risco conhecidos as situações clínicas onde há desregulação da função das células T, como a infecção por HIV, uso de imunossupressores em pacientes transplantados de órgãos sólidos, infecções crônicas e doenças inflamatórias crônicas que permite a proliferação e transformação maligna de linfócitos B (Fisher & Fisher, 2004), assim como, a infecção crônica direta de linfócitos B como nas infecções por EBV. (Ekström-Smedby, 2006) A transformação dessas células representa um processo de várias etapas de progressivo acúmulo de lesões genéticas que resultam na sua expansão clonal. Translocações cromossômicas são confirmadas em até 90% dos LNH. (Fisher & Fisher, 2004)

O termo linfoma compõe uma heterogeneidade de doenças com características morfológicas, moleculares e cursos clínicos diferentes. Classicamente utilizamos uma divisão entre Linfoma de Hodgkin (LH) - que compõe 10% dos linfomas - e Linfoma Não-Hodgkin (LNH) - que compõem os outros 90%. (Ekström-Smedby, 2006)

A recaída em sistema nervoso central (SNC) é mais prevalente entre os LNH, sendo mais comuns nos linfomas mais agressivos e com maior agressividade. Entre os LNH agressivos, o mais prevalente é o LDGCB. Devido a grande importância epidemiológica, foi escolhido o LDGCB como doença em estudo.

2.3 Epidemiologia dos LNH

A variabilidade na origem celular dos LNH explica, em parte, as diferenças dessa entidade patológica tanto na apresentação clínica, tratamento e no prognóstico. Sendo assim, apesar da evolução nas classificações, a subdivisão

clássica entre indolente, agressivo e muito agressivo ainda é muito significativa e útil. (Ekström-Smedby, 2006)

O LNH é mais comum nos países desenvolvidos, contudo, os raros tumores de linfócitos T são mais comuns em regiões asiáticas. Mundialmente, o LNH constitui a 10ª malignidade mais diagnosticada. O subtipo histológico mais comum é o linfoma difuso de grandes células B (LDGCB). A maioria dos subtipos têm uma ligeira predominância masculina. (Ekström-Smedby, 2006)

Ao longo das últimas décadas, houve um dramático aumento da incidência mundial de LNH, chegando a 2 - 4% ao ano. (Fisher & Fisher, 2004) Também em grupos específicos, como naqueles com HIV, a incidência está progressivamente aumentando. Para alguns subtipos, como linfoma de zona marginal e linfoma do manto, torna-se mais difícil avaliar a evolução de incidência devido ao fato de apenas recentemente terem sido reconhecidos como doenças distintas. No grupo dos linfomas T, houve aumento na incidência da micose fungóide, porém os dados são escassos para outros tipos. (Ekström-Smedby, 2006)

No Brasil, o Instituto Nacional do Câncer avaliou que, em 2019, ocorreram 18.296 óbitos atribuídos a linfoma, o que resulta em 1,6% das mortes por neoplasias no país. (INCA - Instituto Nacional do Câncer., [s.d.])

A taxa de mortalidade por linfoma ajustada para 100.000 habitantes no Brasil é estimada em 2,54. Avaliando os subtipos mais comuns de linfoma, a taxa de mortalidade por 100.000 habitantes no Brasil é de 0,08 para linfoma folicular e 0,42 para linfoma difuso de grandes células B. As taxas de mortalidade também são maiores em homens do que mulheres (3,09 X 2,07 por 100.000 habitantes no Brasil), e maior conforme a faixa etária aumenta. (INCA - Instituto Nacional do Câncer., [s.d.])

2.4 Acometimento de SNC por LNH

Os tumores agressivos tem uma maior taxa de acometimento de SNC, bem como de recaída nesse sítio, seja isolada ou não. A recaída, quando ocorre, costuma ocorrer precocemente em semanas a meses de término de terapia. (El-Galaly et al., 2018) Avaliando os fatores de risco, foi desenvolvido o *Central Nervous System International Prognostic Index* (CNS-IPI) que utiliza a idade,

extensão da doença, o status performance do paciente, o LDH, o número de sítios extranodais bem como o acometimento de adrenal ou rim para calcular a probabilidade de progressão/recaída em SNC do tipo mais prevalente de LNH - o LDGBC. Paciente com alta pontuação nesse escore tem 10,2% de chance de progressão com doença em SNC em 2 anos. Além de indicar o risco, esse escore prognóstico é utilizado para indicar a realização de avaliação líquorica e a utilização de terapia específica com alvo em SNC. (Schmitz et al., 2016)

LNH B de alto grau com translocação de cMyc e BCL2 e/ou BCL6 (*double ou triple hit lymphoma*) devido a sua alta agressividade tem cerca de 10% de taxa de acometimento de SNC no diagnóstico sendo indicado a realização de avaliação e profilaxia específica. (Laude et al., 2021; Petrich et al., 2014)

Pacientes com linfoma relacionado ao HIV também tem probabilidade do acometimento de SNC em torno de 11% e também tem indicação de realização de punção lombar diagnóstico e terapia dirigida. (Schommers et al., 2018) Também existe indicação em realizar essa avaliação e profilaxia para pacientes com linfoma testicular (Vitolo et al., 2011) e LDGCB de mama estágio IE. (Cheah, Campbell, et al., 2014)

2.5 Protocolos utilizados no tratamento de LNH

Dentro os LNH há um espectro de doenças que vai desde quadros indolentes a quadro agressivos, de acordo com a suas características histológicas. A origem celular também é a diferente entre os subtipos de LNH podendo ser oriundas de linfócitos B, T ou NK.

Entre os linfomas agressivos, o Linfoma Difuso de Grandes Célula B é o mais prevalente. O tratamento de primeira linha padrão é baseado em antraciclina com imunoterapia anti-CD20, sendo o R-CHOP o mais prescrito. (Coiffier et al., 2010) De acordo com as comorbidades dos pacientes, esse esquema pode ser intensificado, como com a adição de etoposídeo em protocolo infusional (R-EPOCH) para pacientes com critérios de mal prognóstico (Purroy et al., 2015), quanto atenuado, como com a redução de doses (R-mini-CHOP) para pacientes frágeis.

2.6 Terapia dirigida a profilaxia de recaída/progressão de SNC

Usada por muito tempo, a radioterapia de cérebro total perdeu seu espaço para terapias quimioterápicas com menores efeitos tóxicos a longo prazo. Amplamente utilizada, quimioterapia intratecal com metotrexate isolado ou, mais frequentemente, terapia tripla intratecal com citarabina, corticoide e metotrexate apresenta resultados conflitantes em estudos, havendo aqueles que indicam não haver benefícios (Murawski et al., 2014) e aqueles que indicam que há (Gleeson et al., 2017). A sua aplicação é fácil, não requer internação do paciente e tem baixa toxicidade sistêmica, o que torna desejável para pacientes com status performance mais deteriorados.

Sabidamente, quimioterapia intratecal não tem a capacidade de penetrar profundamente no parênquima cerebral e, portanto, não pode ser usada para profilaxia em compartimentos profundos. Como grande parte das recaídas de SNC envolvem massas cerebrais, e não apenas acometimento leptomeníngeo, a utilização de drogas endovenosas que penetram a barreira hemato-encefálica foram propostas, principalmente metotrexato e citarabina em altas doses. Estudos demonstram que essa modalidade de terapia tenha benefício superior a quimioterapia intratecal. (Abramson et al., 2010; Cheah, Herbert, et al., 2014) O uso de quimioterapia endovenosa em altas doses necessita de internação, laboratório capaz de fazer dosagem sérica de metotrexate com agilidade para liberar o resultado em tempo hábil para modificação de protocolo de resgate, e acarreta maior risco de toxicidade hematológica e não-hematológica.

3 MARCO CONCEITUAL

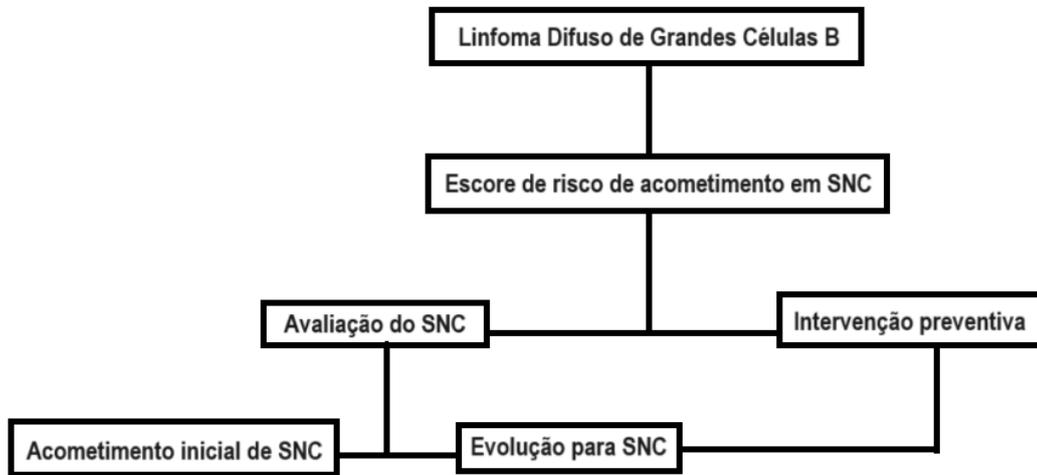


Figura 2. Marco conceitual utilizado no estudo (desenvolvido pela autora).

4 JUSTIFICATIVA

O HCPA é um centro de referência para o tratamento de pacientes hematológicos no Sistema Único de Saúde brasileiro, drenando pacientes de uma grande área territorial. O conhecimento dos desfechos da prática do tratamento desse centro permite conhecer os desfechos dos pacientes em contexto de vida real em tratamento no SUS. Além do mais, o serviço forma anualmente especialistas na área, que levam a reprodução do seu atendimento aplicado na instituição em outras localidades do Brasil.

Dessa maneira, a avaliação dos procedimentos realizados na instituição, bem como analisar os desfechos das condutas quanto ao risco de acometimento de linfoma em SNC no atendimento do SUS leva a um incremento no conhecimento que pode ser replicado em outras instituições brasileiras.

5 OBJETIVOS

5.1 OBJETIVO PRINCIPAL

Analisar a realização de avaliação do acometimento de SNC e da realização da profilaxia de SNC nos pacientes adultos submetidos ao tratamento de linfoma não-Hodgkin Difuso de Grandes Células B no Hospital de Clínicas de Porto Alegre comparando as taxas de recaída em SNC, sobrevida global e sobrevida livre de progressão.

5.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

1. Descrever as características demográficas da população
2. Descrever as características relacionadas à doença como tipo histológico, estadiamento e tipo de tratamento
3. Descrever as características relacionadas a fatores etiológicos como infecções virais concomitantes
4. Calcular o escore CNS-IPI
5. Avaliar a realização de avaliação de acometimento de SNC pela equipe assistente
6. Avaliar a realização de profilaxia de SNC
7. Avaliar o tipo de profilaxia de SNC utilizada, quando utilizada
8. Avaliar taxa de recaída em SNC e diferenças entre os tipos de profilaxia utilizadas
9. Avaliar sobrevida global, sobrevida livre de progressão e resposta completa conforme estratificação do CNS-IPI
10. Avaliar taxa de acometimento de SNC conforme estratificação do CNS-IPI

6 METODOLOGIA

6.1 TIPO DE ESTUDO

Trata-se de um estudo observacional retrospectivo com dados secundários coletados em prontuários eletrônicos.

6.2 COLETA DE DADOS

Foi solicitado ao Serviço de Tecnologia do Hospital através de uma query acesso aos prontuários. A query incluía em uma coluna CID de todos os linfomas (CID: C82, C82.1, C82.2, C82.7, C82.9, C83, C83.1, C83.2, C83.3, C83.4, C83.5, C83.6, C83.7, C83.8, C83.9, C84, C84.1, C84.2, C84.3, C84.4, C84.5, C85, C85.1, C85.7, C85.9), e na outra, o número do prontuário. Foi optado incluir todos esses CIDs para diminuir o risco de perda de indivíduos por codificação errônea.

Foram incluídos para análise todos os pacientes com diagnóstico de LDGCB com idade superior a 18 anos ao diagnóstico que realizou tratamento pelo SUS no HCPA e que realizaram tratamento até dezembro de 2021. Foram excluídos os pacientes com LDGCB transformados de linfomas doentes que já haviam sido tratados, LDGCB primário de SNC e dados incompletos nos prontuários eletrônicos.

Os dados foram coletados e preenchidos no instrumento RedCap institucional. Ao término da coleta, os dados foram transferidos para a planilha do Excel no Google Drive institucional dos pesquisadores. Os dados foram verificados nessa etapa. Posteriormente, foram analisados no Statistical Package for Social Sciences 21.0 (SPSS®Inc, Chicago, IL).

Foram coletados os seguintes dados abaixo:

- Número do prontuário
- Data de nascimento
- Sexo
- Data do diagnóstico do linfoma
- Idade ao diagnóstico (calculado pelo investigador)
- Características histológicas do linfoma

- Status de infecção por HIV, hepatite B e hepatite C
- Nível de LDH
- Dados do hemograma
- Ann Arbor (calculado pelo investigador através do exame de imagem disponível no diagnóstico)
- Presença de sintomas B
- Presença de envolvimento extranodal
- R-IPI (calculado pelo investigador)
- CNS-IPI (calculado pelo investigador)
- Realização de avaliação de SNC ao diagnóstico (por punção lombar ou exame de imagem)
- Acometimento de SNC ao diagnóstico (por punção lombar ou exame de imagem)
- Protocolo quimioterápico utilizado em 1º linha
- Realização de profilaxia de SNC em pacientes sem acometimento inicial
- Resposta ao protocolo quimioterápico
- Ocorrência de recaída
- Ocorrência de recaída em SNC
- Apresentação da recaída em SNC
- Data de recaída
- Ocorrência de óbito
- Data do óbito
- Data da última consulta

6.3 ANÁLISE E INTERPRETAÇÃO DE DADOS

Foi considerado como desfecho primário a taxa de recaída em SNC, sobrevida livre de recaída e sobrevida global.

Os dados foram descritos como mediana \pm desvio padrão ou média (intervalo interquartil). Comparações entre grupos foram feitas usando teste t-Student para variáveis contínuas e qui-quadrado para variáveis categóricas. Análises de sobrevida foram realizadas usando o método de Kaplan-Meier e o teste de log-rank para verificar a significância. A análise multivariada foi realizada usando regressão de Cox. Fatores com valor P igual ou menor do que 0,20 na

análise univariada foram incluídos na análise multivariada. Todas as análises foram conduzidas pelo *Statistical Package for Social Sciences 21.0* (SPSS®Inc, Chicago, IL).

6.4 ASPECTOS ÉTICOS

O projeto foi submetido e aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) do Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA). Não foi aplicado o termo de consentimento livre e esclarecido, mas os pesquisadores se comprometeram a respeitar a Lei Geral de Proteção de Dados Pessoais (Lei No 13.709, de 14 de agosto de 2018) através da assinatura da Declaração de Cumprimento da LGPD.

O risco potencial de quebra de confidencialidade dos dados foi mitigado por medidas para evitar a divulgação de quaisquer informações que possam comprometer a confidencialidade dos dados, como a codificação dos pacientes e supressão do nome dos pacientes na planilha.

7 REFERÊNCIAS

- Abramson, J. S., Hellmann, M., Barnes, J. A., Hammerman, P., Toomey, C., Takvorian, T., Muzikansky, A., & Hochberg, E. P. (2010). Intravenous methotrexate as central nervous system (CNS) prophylaxis is associated with a low risk of CNS recurrence in high-risk patients with diffuse large B-cell lymphoma. *Cancer*, *116*(18), 4283–4290. <https://doi.org/10.1002/cncr.25278>
- Cheah, C. Y., Campbell, B. A., & Seymour, J. F. (2014). Primary breast lymphoma. *Cancer Treatment Reviews*, *40*(8), 900–908. <https://doi.org/10.1016/j.ctrv.2014.05.010>
- Cheah, C. Y., Herbert, K. E., O'Rourke, K., Kennedy, G. A., George, A., Fedele, P. L., Gilbertson, M., Tan, S. Y., Ritchie, D. S., Opat, S. S., Prince, H. M., Dickinson, M., Burbury, K., Wolf, M., Januszewicz, E. H., Tam, C. S., Westerman, D. A., Carney, D. A., Harrison, S. J., & Seymour, J. F. (2014). A multicentre retrospective comparison of central nervous system prophylaxis strategies among patients with high-risk diffuse large B-cell lymphoma. *British Journal of Cancer*, *111*(6), 1072–1079. <https://doi.org/10.1038/bjc.2014.405>
- Coiffier, B., Thieblemont, C., Van Den Neste, E., Lepage, G., Plantier, I., Castaigne, S., Lefort, S., Marit, G., Macro, M., Sebban, C., Belhadj, K., Bordessoule, D., Fermé, C., & Tilly, H. (2010). Long-term outcome of patients in the LNH-98.5 trial, the first randomized study comparing rituximab-CHOP to standard CHOP chemotherapy in DLBCL patients: A study by the Groupe d'Etudes des Lymphomes de l'Adulte. *Blood*, *116*(12), 2040–2045. <https://doi.org/10.1182/blood-2010-03-276246>
- Ekström-Smedby, K. (2006). Epidemiology and etiology of non-Hodgkin lymphoma—A review. *Acta Oncologica (Stockholm, Sweden)*, *45*(3), 258–271. <https://doi.org/10.1080/02841860500531682>
- El-Galaly, T. C., Cheah, C. Y., Bendtsen, M. D., Nowakowski, G. S., Kansara, R., Savage, K. J., Connors, J. M., Sehn, L. H., Goldschmidt, N., Shaulov, A., Farooq, U., Link, B. K., Ferreri, A. J. M., Calimeri, T., Cecchetti, C., Dann, E. J., Thompson, C. A., Inbar, T., Maurer, M. J., ... Villa, D. (2018). Treatment strategies, outcomes and prognostic factors in 291 patients with secondary CNS involvement by diffuse large B-cell lymphoma. *European journal of cancer (Oxford, England : 1990)*, *93*, 57–68. <https://doi.org/10.1016/j.ejca.2018.01.073>
- Fisher, S. G., & Fisher, R. I. (2004). The epidemiology of non-Hodgkin's lymphoma. *Oncogene*, *23*(38), 6524–6534. <https://doi.org/10.1038/sj.onc.1207843>
- 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>
- INCA - Instituto Nacional do Câncer. ([s.d.]). *Atlas On-line de Mortalidade [dataset]*.
- Laude, M.-C., Lebras, L., Sesques, P., Ghesquieres, H., Favre, S., Bouabdallah, K., Croizier, C., Guieze, R., Drieu La Rochelle, L., Gyan, E., Chin, R., Aurrans-Schleinitz, T., Marouf, A., Deau-Fischer, B., Coppo, P., Malot, S., Roussel, X., Chauchet, A., Schwarz, M., ... Michallet, A.-S. (2021). First-line treatment of

double-hit and triple-hit lymphomas: Survival and tolerance data from a retrospective multicenter French study. *American Journal of Hematology*, 96(3), 302–311. <https://doi.org/10.1002/ajh.26068>

Murawski, N., Held, G., Ziepert, M., Kempf, B., Viardot, A., Hänel, M., Witzens-Harig, M., Mahlberg, R., Rube, C., Fleckenstein, J., Zwick, C., Glass, B., Schmitz, N., Zeynalova, S., & Pfreundschuh, M. (2014). The role of radiotherapy and intrathecal CNS prophylaxis in extralymphatic craniofacial aggressive B-cell lymphomas. *Blood*, 124(5), 720–728. <https://doi.org/10.1182/blood-2013-10-535021>

Petrich, A. M., Gandhi, M., Jovanovic, B., Castillo, J. J., Rajguru, S., Yang, D. T., Shah, K. A., Whyman, J. D., Lansigan, F., Hernandez-Ilizaliturri, F. J., Lee, L. X., Barta, S. K., Melinamani, S., Karmali, R., Adeimy, C., Smith, S., Dalal, N., Nabhan, C., Peace, D., ... Abramson, J. S. (2014). Impact of induction regimen and stem cell transplantation on outcomes in double-hit lymphoma: A multicenter retrospective analysis. *Blood*, 124(15), 2354–2361. <https://doi.org/10.1182/blood-2014-05-578963>

Purroy, N., Bergua, J., Gallur, L., Prieto, J., Lopez, L. A., Sancho, J. M., García-Marco, J. A., Castellví, J., Montes-Moreno, S., Batlle, A., de Villambrosia, S. G., Carnicero, F., Ferrando-Lamana, L., Piris, M. A., & Lopez, A. (2015). Long-term follow-up of dose-adjusted EPOCH plus rituximab (DA-EPOCH-R) in untreated patients with poor prognosis large B-cell lymphoma. A phase II study conducted by the Spanish PETHEMA Group. *British Journal of Haematology*, 169(2), 188–198. <https://doi.org/10.1111/bjh.13273>

Schmitz, N., Zeynalova, S., Nickelsen, M., Kansara, R., Villa, D., Sehn, L. H., Glass, B., Scott, D. W., Gascoyne, R. D., & Connors, J. M. (2016). CNS international prognostic index: A risk model for CNS relapse in patients with diffuse large B-cell lymphoma treated with R-CHOP. *Journal of Clinical Oncology*, 34(26), 3150–3156.

Schommers, P., Gyllor, D., Hentrich, M., Wyen, C., Wolf, T., Oette, M., Zoufaly, A., Wasmuth, J.-C., Bogner, J. R., Müller, M., Esser, S., Schleicher, A., Jensen, B., Stoehr, A., Behrens, G., Schultze, A., Siehl, J., Thoden, J., Taylor, N., & Hoffmann, C. (2018). Incidence and risk factors for relapses in HIV-associated non-Hodgkin lymphoma as observed in the German HIV-related lymphoma cohort study. *Haematologica*, 103(5), 857–864. <https://doi.org/10.3324/haematol.2017.180893>

Vitolo, U., Chiappella, A., Ferreri, A. J. M., Martelli, M., Baldi, I., Balzarotti, M., Bottelli, C., Conconi, A., Gomez, H., Lopez-Guillermo, A., Martinelli, G., Merli, F., Novero, D., Orsucci, L., Pavone, V., Ricardi, U., Storti, S., Gospodarowicz, M. K., Cavalli, F., ... Zucca, E. (2011). First-line treatment for primary testicular diffuse large B-cell lymphoma with rituximab-CHOP, CNS prophylaxis, and contralateral testis irradiation: Final results of an international phase II trial. *Journal of Clinical Oncology: Official Journal of the American Society of Clinical Oncology*, 29(20), 2766–2772. <https://doi.org/10.1200/JCO.2010.31.4187>

8 ARTIGO

Artigo será submetido ao periódico Hematology, Transfusion and Cell Therapy.

9 CONSIDERAÇÕES FINAIS

A principal relevância desse estudo é caracterizar a população atendida no âmbito do SUS e o manejo dispensado a uma complicação tão mortal quanto o acometimento de SNC por linfoma difuso de grandes células B. Demonstramos que scores prognósticos mundialmente aceitos que analisam o risco desse envolvimento não são utilizados no HCPA, e nenhuma terapia profilática é institucionalmente utilizada, ficando a discricão do médico assistente a decisão. Na população atendida, a prevalência de acometimento de SNC ao diagnóstico mostrou uma população com difícil acesso a centros terciários de tratamento onco-hematológico e, conseqüentemente, com piores taxas de cura.

Conhecer essa realidade, cria embasamento para tomar atitudes tanto no aspecto de saúde pública, reforçando diagnóstico precoce e acesso a centros de forma rápida, quanto ao nível institucional, desenvolvendo protocolos institucionais de investigação e terapia.

10 PERSPECTIVAS FUTURAS

Transformar esse estudo em multicêntrico, incluindo outros centros de atendimento pelo SUS, levará a um aumento do poder estatístico das análises. Dessa maneira, poderemos aumentar a possibilidade de encontrar características da população brasileira que indiquem risco de acometimento de SNC pelo LDGCB. Além disso, adicionar centros que realizam tratamento pelo sistema de saúde complementar permitirá realizar uma análise comparativa com o SUS e, assim, ver as diferenças e fragilidades de cada setor nesse comprometimento de altíssima mortalidade.

11 ANEXOS

11.1 Diagrama de análise de dados

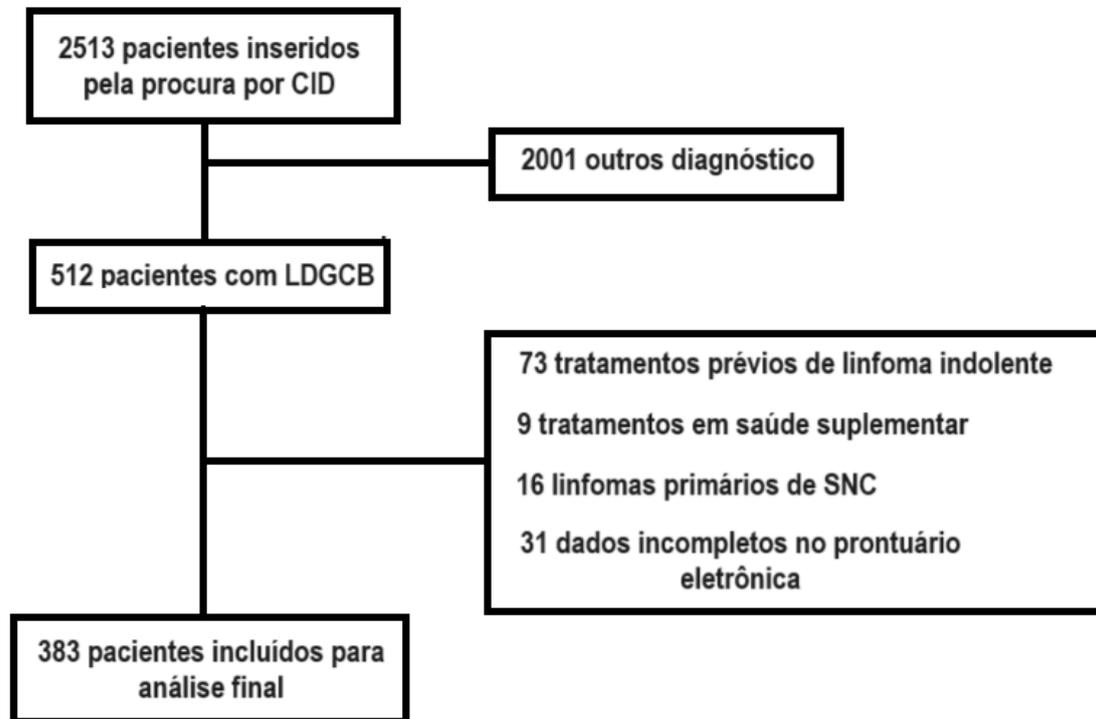


Figura 3. Diagrama da análise de dados (desenvolvido pela autora).

11.1 Declaração STROBE

	Item No	Recommendation	Page
Title and abstract	1	(a) Indicate the study's design with a commonly used term in the title or the abstract	6
		(b) Provide in the abstract an informative and balanced summary of what was done and what was found	6
Introduction			
Background/rationale	2	Explain the scientific background and rationale for the investigation being reported	12-20
Objectives	3	State specific objectives, including any prespecified hypotheses	21
Methods			
Study design	4	Present key elements of study design early in the paper	22
Setting	5	Describe the setting, locations, and relevant dates, including periods of recruitment, exposure, follow-up, and data collection	22
Participants	6	(a) Give the eligibility criteria, and the sources and methods of selection of participants. Describe methods of follow-up	22
		(b) For matched studies, give matching criteria and number of exposed and unexposed	NA
Variables	7	Clearly define all outcomes, exposures, predictors, potential confounders, and effect modifiers. Give diagnostic criteria, if applicable	22-23
Data sources/ measurement	8*	For each variable of interest, give sources of data and details of methods of assessment (measurement). Describe comparability of assessment methods if there is more than one group	22-23
Bias	9	Describe any efforts to address potential sources of bias	23
Study size	10	Explain how the study size was arrived at	NA
Quantitative variables	11	Explain how quantitative variables were handled in the analyses. If applicable, describe which groupings were chosen and why	23
Statistical methods	12	(a) Describe all statistical methods, including those used to control for confounding	23-24
		(b) Describe any methods used to examine subgroups and interactions	23
		(c) Explain how missing data were addressed	NA
		(d) If applicable, explain how loss to follow-up was addressed	NA
		(e) Describe any sensitivity analyses	23
Results			
Participants	13*	(a) Report numbers of individuals at each stage of study—eg numbers potentially eligible, examined for eligibility, confirmed eligible, included in the study, completing follow-up, and analysed	31
		(b) Give reasons for non-participation at each stage	53
		(c) Consider use of a flow diagram	53
Descriptive data	14*	(a) Give characteristics of study participants (eg demographic, clinical, social) and information on exposures and potential confounders	31-38
		(b) Indicate number of participants with missing data for each variable of interest	32-33
		(c) Summarise follow-up time (eg, average and total amount)	32-33

Outcome data	15*	Report numbers of outcome events or summary measures over time	31-38
Main results	16	(a) Give unadjusted estimates and, if applicable, confounder-adjusted estimates and their precision (eg, 95% confidence interval). Make clear which confounders were adjusted for and why they were included	31-38
		(b) Report category boundaries when continuous variables were categorized	31-38
		(c) If relevant, consider translating estimates of relative risk into absolute risk for a meaningful time period	31-38
Other analyses	17	Report other analyses done—eg analyses of subgroups and interactions, and sensitivity analyses	NA
Discussion			
Key results	18	Summarise key results with reference to study objectives	47
Limitations	19	Discuss limitations of the study, taking into account sources of potential bias or imprecision. Discuss both direction and magnitude of any potential bias	46
Interpretation	20	Give a cautious overall interpretation of results considering objectives, limitations, multiplicity of analyses, results from similar studies, and other relevant evidence	38-46
Generalisability	21	Discuss the generalisability (external validity) of the study results	38-46
Other information			
Funding	22	Give the source of funding and the role of the funders for the present study and, if applicable, for the original study on which the present article is based	NA

Tabela 1. Checklist do STROBE para estudo de coorte preenchidos para esse estudo.