



ALBERT EINSTEIN
HOSPITAL ISRAELITA

Diretrizes Assistenciais

Protocolo de Tratamento de Linfoma não
Hodgkin Difuso de Grandes Células B Primário
de Sistema Nervoso Central em Pacientes Jovens
– Esquema de 1ª Linha

Versão eletrônica atualizada em
Novembro – 2008

PROTOCOLO DE TRATAMENTO DE LINFOMA NÃO HODGKIN DIFUSO DE GRANDES CÉLULAS B PRIMÁRIO DE SISTEMA NERVOSO CENTRAL EM PACIENTES JOVENS – ESQUEMA DE 1ª LINHA

I. Este protocolo envolve: quimioterapia em doses convencionais e quimioterapia em altas doses com resgate de células-tronco periféricas com intenção curativa

II. Tempo de permanência hospitalar previsto: 25 dias na unidade de tmo, 6º andar, prédio novo, durante o período de transplante

III. Introdução: Nos pacientes jovens, o grande desafio do tratamento desta doença consiste na otimização da eficácia quimioterápica (utilização de drogas com boa penetração na barreira hemato-encefálica) com a menor neurotoxicidade possível (evitar ao máximo os efeitos neuro-degenerativos secundários à quimio e/ou radioterapia). A proposta é utilizar esquema convencional inicial e, em seguida, para aqueles que obtiveram resposta parcial ou completa, oferecer quimioterapia em altas doses seguido de resgate com células tronco hematopoéticas de sangue periférico, em primeira linha. Os regimes de condicionamento clássicos em TMO autólogo (BEAM, CVB) não tem boa penetração em SNC, razão pela qual propomos esquema especial para este caso. Este protocolo é baseado no esquema terapêutico do Departamento de Hematologia e Oncologia, Neurocirurgia Estereotáxica, Radioterapia, Neuropatologia da Universidade Médica de Freiburg e do Hospital Universitário de Mainz, Alemanha. (Gerald Illerhaus et al. *JCO* 2006; 24:3865-3870)

IV. Critérios de Inclusão:

- Pacientes imuno-competentes de 18 a 65 anos de idade
- Diagnóstico histológico de Linfoma Primário de SNC (Difuso de Grandes Células B) por biópsia estereotáxica ou por citologia liquórica.

IV. Critérios de Exclusão:

- Imuno-deficiência congênita ou adquirida,
- Manifestações sistêmicas de linfoma,
- Função hematopoética inadequada (definida por neutrófilos $< 2000/\text{mm}^3$ e/ou plaquetas $< 100.000/\text{mm}^3$),
- Insuficiência renal (creatinina $< 1,5\text{mg/dl}$)
- Insuficiência cardíaca (FEVE $> 50\%$ por ecocardiograma ou MUGA em repouso)
- Doença grave pulmonar e/ou hepática não compensada.

VI. Critérios para admissão hospitalar:

- Assinatura do termo de consentimento
- Avaliação pela equipe multidisciplinar (médicos, enfermagem, nutrição, farmacêutica, fisioterapia e psicologia)
- Coleta e criopreservação de células tronco hematopoéticas. Número mínimo de células necessárias de 5×10^8 LMN/kg e 2×10^6 CD34+
- Culturas negativas após 7 dias de incubação das células criopreservadas

VII. História:

- Sexo
- Idade
- Queixas neurológicas e oftalmológicas
- Presença de sintomas B (busca de sinais de doença sistêmica oculta)
- Presença de sinais de imunodeficiência adquirida
- Quimioterapias prévias com datas e protocolos utilizados e complicações
- Radioterapias prévias com datas, campos, doses e complicações
- Evolução da doença de base até o momento: resposta terapêutica (completa, parcial, refratariedade, progressão de doença) e status de quimio e radiosensibilidade quando possível

VIII. Exame Físico

- Peso, altura, superfície corpórea
- Performance status e/ou ECOG
- Exame da cavidade oral
- Palpação de linfonodos
- Exame de pele e fâneros, incluindo genitais, cavidade anal e região interdigital
- Propedêutica cardíaca, pulmonar, abdominal, neurológica

IX. Serviços Diagnósticos, Indicações e Frequências

- Exames sistemáticos admissionais:
 - CT tórax, abdome e pelve
 - PET-CT oncológico
 - Mielograma e imunofenotipagem (painel proliferativo)
 - Ultra-sonografia de testículos
 - REMA encéfalo, cerebelo e cavum
 - Líquor
 - Cisterno-cintilografia
 - Avaliação oftalmológica
 - Avaliação neuro-psicológica
 - Avaliação neurológica (pares cranianos)
 - ELISA HIV
- Apenas se sintomas medulares: REMA de medula espinhal

- Avaliação de resposta inicial = REMA de encéfalo (ou da região acometida)

X. Diagnóstico principal (CID/RG) e estadiamento

Estadiamento:

- Idade > 60 anos
- Performance status >1
- Aumento de LDH sérico
- Hiper-proteinorraquia
- Acometimento de regiões profundas cerebrais (áreas periventriculares, gânglios da base, tronco cerebral e cerebello)

Sobrevida em 2 anos: Escore 0 – 1 = 85%, Escore 2 – 3 = 57%, Escore 4 – 5 = 24%

XI. Diagnósticos associados (CID)

XII. Condutas ou Protocolos

A dexametasona pode ser utilizada para melhora de sintomas/edema, mas não faz parte do esquema quimioterápico. Iniciar redução progressiva após o início da quimioterapia.

Como há utilização de metotrexate e citarabina em doses que penetram SNC, não há necessidade de se complementar o tratamento com quimioterapia intratecal (evitar toxicidade adicional).

O uso de rituximab não faz parte dos protocolos convencionais. Entretanto, frente aos estudos com imuno-radioterapia (que mostram possível penetração em SNC), sua utilização bem sucedida em esquemas de segunda linha em linfomas de SNC, e diante da quebra de barreira imposta pela doença (aumento de permeabilidade a grandes moléculas), considera-se interessante sua utilização em 1ª linha.

A radioterapia deve ser utilizada concomitantemente à quimioterapia nos casos em que há acometimento medular (“stops” no fluxo de líquido, vistos na cisternocintilografia), dirigida focalmente para as zonas acometidas do neuro-eixo.

D1 = rituximab 375 mg/m², metotrexate 8g/m² EV em 4h, resgate com ácido folínico 15 mg/m² cada 6 horas) a ser iniciado 24 horas após o início da administração de MTX e a ser mantido até seu clareamento plasmático

D10 = rituximab 375 mg/m², metotrexate 8g/m² EV em 4h, resgate com ácido folínico 15 mg/m² cada 6 horas) a ser iniciado 24 horas após o início da administração de MTX e a ser mantido até seu clareamento plasmático

D18 = avaliação de resposta ao tratamento (REMA). Se resposta completa (desaparecimento do reforço pós-contraste com gadolínio e desaparecimento de células neoplásicas no líquido), parcial (redução em $\geq 50\%$ da massa tumoral) ou estável, seguir protocolo. Se doença progressiva (aumento em $\geq 25\%$ da massa tumoral), utilizar esquema de segunda linha (vide final do protocolo).

D20 = rituximab 375 mg/m^2 , metotrexate 8 g/m^2 EV em 4h, resgate com ácido folínico 15 mg/m^2 cada 6 horas) a ser iniciado 24 horas após o início da administração de MTX e a ser mantido até seu clareamento plasmático

D30 = rituximab 375 mg/m^2 , citarabina 3 g/m^2 EV em 3h

D31 = Citarabina 3 g/m^2 EV em 3h e Tiotepa 40 mg/m^2

D35 = G-CSF $5 \mu\text{g/Kg}$ até mobilização de células-tronco periféricas

D40 = coleta de células-tronco periféricas

D50 = Reavaliação radiológica (REMA) e condicionamento (vide abaixo)

Regime de condicionamento:

DROGA	DOSE TOTAL	DOSE/DIA	VIA	DIAS
Rituximab	375 mg/m^2		EV	D50
Carmustina	400 mg/m^2		EV	D50
Tiotepa	5 mg/Kg		EV	D50 e 51

D56 = injeção de células-tronco autólogas

D61 = G-CSF 5 (g/Kg/dia) até neutrófilos ($1500/\text{mm}^3$)

D83 = reavaliação radiológica (REMA)

D90 = Radioterapia craniana total com 4500 cGy , se indicado (discutir com o paciente e familiares). Classicamente a radioterapia é oferecida sistematicamente aos pacientes jovens, mesmo para aqueles com resposta completa. Entretanto, a tendência é intensificar o esquema quimioterápico e evitar a neuro-toxicidade da radioterapia. A indicação de radioterapia neste protocolo NÃO é sistemática e deverá ser baseada nas considerações do médico e paciente.

3. Hidratação

- $3 \text{ L/m}^2/\text{dia}$ para os ciclos de quimioterapia e condicionamento
- alcalinização urinária (pH (7) ANTES de iniciar o metotrexate
 - sugestão inicial: Bicarbonato de Sódio 8,4%: 100 mL EV em 6h, 6/6h (titular conforme resposta do paciente)

4. Infusão de células tronco

- 200ml/min
- Pré medicação
 - Difenidramina 1 ampola + Hidrocortizona 100mg + SF0,9% i.v.
 - Paracetamol 750mg v.o.

5. Protocolo anti-hemético

As doses de citarabina, metotrexate e carmustina tem potencial emetogênico moderado.

D1: aprepitant 125 mg + dexametasona 12 mg + antagonista 5-HT3
 D2 e 3: aprepitant 80 mg + dexametasona 8 mg/dia

6. Protocolo anti-infeccioso

- Durante o TMO:
 - Bactrim S 1 cp VO 12/12h diariamente até D-1. Após enxertia, manter Bactrim F 1 cp VO 12/12h 2^a, 4^a, 6^a.
 - Valaciclovir 500mg 1 cp VO 1x/dia ou Aciclovir 10mg/kg/dose EV 8/8hs
 - Levofloxacina 400mg VO 1x/dia até enxertia ou troca de antibiótico

XIII. Acompanhamento conjunto/Interconsultas:

IX. Monitorizações

Seguimento radiológico (REMA): pós-término da radioterapia (se foi realizada), em seguida a cada 3 meses (1^o ano), a cada 6 meses (2^o ao 5^o anos) e anualmente subsequente.

XIV. Acompanhamento

XV. Critérios para serviços multidisciplinares especiais

Intervenção	Tipo	Indicação	Duração

XVI. Critérios de alta hospitalar

- Enxertia plena: neutrófilos > 1500/mm³; Hb >= 10; plaquetas > 20.000/mm³
- Ausência de infecções em atividade
- Aceitação de dieta, hidratação e medicações via oral.

XVII. Critérios de admissão e alta da CTI

XVIII. Educação do paciente – recomendações antes durante e após o tratamento

XIX: Instruções ao paciente pós alta

XX: Abreviaturas explicativas usadas

XXI: Anexos/Tabelas, etc.

ECOG/Performance Status

IPI

PRINCIPAIS EFEITOS COLATERAIS

ESQUEMA DE 2ª LINHA (RECAÍDA OU NÃO RESPONSIVOS):

- Se boa resposta anterior ao MTX:
 - MTX 3 a 8 g/m²
 - Rituximab = 375 mg/m²
- Se má resposta ao MTX:
 - Citarabina 100 mg/m² EV (contínuo) D1 a D5
 - Citarabina 3 g/m²/dia EV (3h) D2 a 5
 - VP-16 200 mg/m² EV (3h) D2 a 5
 - Radioterapia a ser considerada (campo envolvido)

Ou

- Rituximab 375 mg/m² D1
- Temozolomida 150 mg/m² D1 a D5
- Ciclos a cada 28 dias
- Radioterapia a ser considerada (campo envolvido)

XXII: Referências bibliográficas

High-Dose Chemotherapy With Autologous Stem-Cell Transplantation and Hyperfractionated Radiotherapy As First-Line Treatment of Primary CNS Lymphoma. Gerald Illerhaus et al. *JCO* 2006; 24:3865-3870

Prognostic scoring system for primary CNS lymphomas: the International Extranodal Lymphoma Study Group experience. Ferreri AJ et al. *J Clin Oncol* 2003 Jan 15;21(2):266-72