

Ministério da Saúde



Coordenação de Ensino

Residência Médica de Hematologia e Hemoterapia

Natália Laso Fonseca

**LINFOMA DE CÉLULAS B DE ALTO GRAU COM REARRANJO DE MYC, BCL2  
E/OU BCL6 – REVISÃO DA LITERATURA.**

Rio de Janeiro

2018

Natália Laso Fonseca

**LINFOMA DE CÉLULAS B DE ALTO GRAU COM REARRANJO DE MYC, BCL2  
E/OU BCL6 – REVISÃO DA LITERATURA.**

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado ao Instituto Nacional de Câncer José Alencar  
Gomes da Silva como requisito parcial para a conclusão da Residência Médica de  
Hematologia e Hemoterapia.

Orientador: Dra. Luciana Barreto Herriot

Rio de Janeiro

2018

Natália Laso Fonseca

**LINFOMA DE CÉLULAS B DE ALTO GRAU COM REARRANJO DE MYC, BCL2  
E/OU BCL6 – REVISÃO DA LITERATURA.**

Avaliado e aprovado por:

Dra. Luciana Barreto Herriot

Ass. \_\_\_\_\_

Dr. Yung Bruno de Mello Gonzaga

Ass. \_\_\_\_\_

Data: \_\_\_ / \_\_\_ / \_\_\_

## **DEDICATÓRIA**

Dedico este trabalho de conclusão de curso a todos aqueles que fizeram parte de maneira direta ou indireta da minha formação nesses dois anos de residência. Aos meus staffs que compartilharam sua sabedoria e me ensinaram a olhar para os caminhos certos, aos enfermeiros, técnicos de enfermagem, biólogos, biomédicos, fisioterapeutas, assistentes sociais, psicólogos, farmacêuticos e secretários que foram fundamentais na assistência e no suporte aos pacientes. Agradecimento especial para aqueles que são os protagonistas dessa história, os pacientes, que me inspiram diariamente a ser uma pessoa melhor, a lutar por suas vidas, a me aprofundar nos conhecimentos e a seguir em frente nos momentos mais difíceis.

## **AGRADECIMENTOS**

Agradeço imensamente a minha família, aos meus amigos e meus staffs pelo apoio em todas às horas.

**EPIGRAFE**

*“Aliviar seus efeitos é uma tarefa diária, curá-la, uma ardente esperança.”*

-William Castle, 1950.

(O imperador de todos os males {Uma Biografia do CÂNCER} – Siddhartha Mukherjee.).

## RESUMO

O Linfoma difuso de grandes células B (LDGCB) é o tipo mais comum de neoplasia linfoproliferativa e é responsável por 25 a 35% dos linfomas não-Hodgkin em adultos. É mais comum em indivíduos idosos e a média de idade se situa na sétima década de vida. É composto por um grupo heterogêneo de desordens, que variam desde a imunohistopatologia, citogenética e apresentações clínicas. Menos de 10% dos casos de LDGCB apresentam alterações genéticas que envolvem MYC, BCL2 e/ou BCL6. A revisão de 2016 da Organização Mundial de Saúde (WHO) de classificação de linfomas incluiu uma nova categoria de linfoma B separada do Linfoma Difuso de Grandes Células B que foi nomeada como Linfoma de Células B de Alto Grau com translocações envolvendo MYC, BCL2 e/ou BCL6. Sabe-se que esse grupo tem um comportamento mais agressivo, um maior risco de acometimento do sistema nervoso central e piores resultados quando tratados com quimioterapia convencional – Rituximab, ciclofosfamida, doxorubicina, vincristina e prednisona (R-CHOP), por isso é tão importante que se faça o diagnóstico correto desta entidade. Para classificar o Linfoma de células B de alto grau com rearranjo de MYC, BCL2 e/ou BCL6 é obrigatória a presença das alterações genéticas nos cromossomos 8q24 (MYC), 18q21(BCL2) e/ou 3q27(BCL6), identificadas através da técnica de hibridização fluorescente in situ (FISH). Quando essas alterações citogenéticas não estão presentes ou não puderam ser provadas nos linfomas que apresentam na imunohistoquímica expressão de MYC, BCL2 e/ou BCL6 estes, são chamados de linfomas duplo (DEL), ou triplo expressores (TEL), e não fazem parte da entidade mencionada acima, porém, já se sabe que estes também parecem ter um pior prognóstico. Neste estudo será realizada uma revisão da literatura através da pesquisa de artigos científicos no Pubmed com as palavras-chave mencionadas abaixo sobre essa nova entidade de linfoma, contemplando seus aspectos clínicos, moleculares, diagnósticos, tratamentos e as perspectivas para o futuro, objetivando um maior conhecimento nessa área e uma melhor prática clínica nesse grupo de pacientes.

**Palavras-chave:** Linfoma de células b de alto grau com rearranjo de myc, bcl2, bcl6, double-hit, duplo expressor, triple-hit, triplo expressor, linfoma difuso de grandes células b.

## ABSTRACT

Diffuse large B-cell lymphoma (LDGCB) is the most common type of lymphoproliferative neoplasm and accounts for 25-35% of non-Hodgkin's lymphomas in adults. It is more common in elderly individuals and the average age is in the seventh decade of life. It is composed of a heterogeneous group of disorders, ranging from immunohistopathology, cytogenetics and clinical presentations. Less than 10% of LDGCB cases present genetic alterations involving MYC, BCL2 and / or BCL6. The 2016 World Health Organization (WHO) classification review of lymphomas included a new category of B-lymphoma separate from Diffuse Large B cell Lymphoma which was named as High-Grade B-cell Lymphoma with translocations involving myc, bcl2, and / or bcl 6. It is known that this group has a more aggressive behavior, a greater risk of central nervous system involvement and worse results when treated with conventional chemotherapy – Rituximab, cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine and prednisone (R-CHOP), so it is so important that the correct diagnosis of this entity is made. To classify high-grade B-cell lymphoma with MYC, BCL2 and / or BCL6 rearrangement, is required the presence of genetic alterations in chromosomes 8q24 (MYC), 18q21 (BCL2) or 3q27 (BCL6), identified by the hybridization technique fluorescent in situ (FISH). When these cytogenetic changes are not present or could not be proved in lymphomas that present in the immunohistochemical expression of MYC, BCL2 and / or BCL6 these are called double or triple expressors, and are not part of the entity mentioned above, however, they also seem to have a worse prognosis. In this study, a review of the literature will be carried out through the research of scientific articles in Pubmed with the keywords mentioned below about this new entity of lymphoma, contemplating its clinical, molecular aspects, diagnoses, treatments and perspectives for the future, aiming at a greater knowledge in this area and a better clinical practice in this group of patients.

**Keywords:** double-hit, MYC, BCL2, BCL6, triple-hit, double-expressor, high grade B cell lymphoma, diffuse large b cell lymphoma.

## LISTAS

**Figura 1:** página 14

**Figura 2:** página 16

## SUMÁRIO

<b>INTRODUÇÃO</b>	<b>11</b>
<b>LINFOMA DE CÉLULAS B DE ALTO GRAU COM REARRANJO DE MYC, BCL2 E/OU BCL6</b>	<b>12</b>
<b>TRATAMENTO</b>	<b>16</b>
<b>O SISTEMA NERVOSO CENTRAL</b>	<b>19</b>
<b>TERAPIAS FUTURAS</b>	<b>20</b>
<b>CONCLUSÃO</b>	<b>21</b>
<b>BIBLIOGRAFIA</b>	<b>22</b>
<b>GLOSSÁRIO</b>	<b>29</b>

## INTRODUÇÃO

O Linfoma Difuso de Grandes Células B é o tipo de linfoma mais comum, é responsável por cerca de 25 a 35% dos linfomas não Hodgkin em adultos nos países desenvolvidos, tendo uma frequência ainda maior nos países em desenvolvimento, incide em sua maioria em idosos e a média de idade se situa na sétima década de vida. É uma doença heterogênea do ponto de vista patológico, biológico e clínico, e sua etiologia ainda permanece desconhecida, porém a imunodeficiência é um fator de risco significativo e nesses casos a infecção pelo vírus Epstein Bar é frequente. Clinicamente os pacientes apresentam crescimento rápido de massas podendo ser nodais ou extranodais, associados ou não a sintomas B, febre, sudorese noturna e perda ponderal. O diagnóstico é feito através da biópsia da lesão onde é visto na histopatologia o apagamento da arquitetura linfonodal e a proliferação de linfócitos médios ou grandes. As células neoplásicas geralmente têm um imunofenótipo de células B, sendo positivas para CD19, CD20, CD22, CD79a e PAX5, a expressão de imunoglobulinas de superfície ou citoplasmáticas também é frequente, sendo mais comumente expressa a IgM, seguida pela IgG e IgA. (1)

O LDGCB pode ser classificado através da expressão gênica (GEP) em dois grupos dependendo da célula de origem, o centro germinativo (GCB) e o células B ativadas (ABC). Uma parte desses linfomas, aproximadamente 10 a 15% dos casos permanece inclassificável. (1;3;34) A importância de classificar a célula de origem, era inicialmente em prever a resposta ao tratamento, visto que se sabe que os linfomas do GCB tem um melhor prognóstico quando tratados com R-CHOP do que os ABC. A imunohistoquímica pode ajudar na caracterização da célula de origem na ausência da expressão gênica, essa classificação é realizada através do algoritmo de Hans, que leva em consideração as marcações para CD10, BCL6 e MUM-1. Nela o tipo celular é classificado em centro germinativo ou não centro germinativo. (4;5;34)

Com o avanço da caracterização biológica e genética do LDGCB outros marcadores se tornaram importantes para o entendimento da doença, para a definição prognóstica e para novos estudos terapêuticos. MYC, BCL2 e BCL6 são os oncogenes mais frequentemente alterados nos LDGCB. BCL2(cromossomo 18q21) está alterado em mais de 30% dos LDGCB e quando presente como única alteração não tem impacto na sobrevida. BCL6(cromossomo 3q27) é visto em aproximadamente um terço dos casos e não tem valor prognóstico quando presente isoladamente. No entanto o rearranjo de MYC (cromossomo 8q24), que é visto em mais de 15% dos casos de LDGCB demonstra um pior prognóstico quando tratado com terapia padrão com R-CHOP. (5)

O linfoma “double-hit” (DHL) era visto como uma forma agressiva do LDGCB que continha o rearranjo do MYC do BCL2 ou BCL6, quando as três alterações estão presentes o chamamos de “triple-hit” (THL). O diagnóstico das alterações genéticas é feito pela técnica de Hibridação in situ por Fluorescência (FISH). O rearranjo de MYC e BCL2 é mais comum do que MYC e BCL6, e o DHL é mais frequente nos linfomas do centro germinativo e o DEL nos não centro germinativo. (1,5)

Na última classificação WHO de linfomas em 2016 o DHL deixou de fazer parte dos LDGCB NOS ou dos linfomas B não classificáveis com relação entre LDGCB e linfoma de Burkitt (LB) para se tornar uma nova entidade, denominada Linfoma de células B de alto grau com rearranjo de MYC, BCL2 e/ou BCL6 que é o alvo do presente estudo. Devido às suas particularidades, seu comportamento agressivo, e seus piores resultados com o tratamento convencional, é de suma importância o aprofundamento dos conhecimentos para compreender essa patologia, diagnosticá-la e tratá-la da melhor forma.

### **LINFOMA DE CÉLULAS B DE ALTO GRAU COM REARRANJO DE MYC, BCL2 E/OU BCL6**

O Linfoma de células B de alto grau com rearranjo de MYC, BCL2 e/ou BCL6 (HGBL-DH) é um linfoma agressivo que foi originalmente descrito em 1988 e atualmente é considerado uma nova categoria de linfoma segundo a revisão da classificação Who de 2016. (1;6;7). São mais frequentes em pacientes idosos com a média de idade variando entre sessenta e setenta anos com predomínio no sexo masculino. (1)

Por definição esses linfomas possuem duas ou mais alterações citogenéticas, e em quase todos os casos, um cariótipo convencional mostraria outros tipos de alterações e muitas vezes um cariótipo complexo, com presença de mutação na TP53 em aproximadamente 20 a 30% dos pacientes, o que induz instabilidade genômica e contribui para a resistência a quimioterapia. (1;7;8) Mais de 80% dos pacientes com HGBL-DH possuem translocações simultâneas em MYC e BCL2 (5;7;8), e os 20% restantes translocações de MYC, BCL6 e eventualmente expressão do BCL2 sem a translocação. (9) Mais da metade dos pacientes se apresentam com doença avançada, estágio IV, podendo ter envolvimento de mais de um sítio extranodal como medula óssea (MO) e sistema nervoso central (SNC). O Índice prognóstico Internacional (IPI) costuma ser elevado assim como o LDH. (1;7)

O diagnóstico é feito através da biópsia da lesão, pode ter a morfologia de um LDGCB NOS, intermediária entre LB e LDGCB, ou em menor frequência, uma aparência blastóide semelhante ao Linfoma Linfoblástico ou a variante blastóide do linfoma do manto. O padrão de crescimento é difuso e frequentemente pode haver linfócitos pequenos associados, assim como algum grau de fibrose e como macrófagos formando um padrão de céu estrelado. O núcleo pode variar em tamanho e contorno e em alguns casos pode ser três a quatro vezes maiores que um linfócito normal. (1) O índice de proliferação KI67 costuma ser elevado, porém pode apresentar valores mais baixos, logo um baixo índice proliferativo não exclui esse tipo de linfoma. (1;7)

Diante do fato que esses linfomas não podem ser distinguidos morfologicamente do LDGCB alguns autores advogam que sejam realizados testes citogenéticos para todos os pacientes com diagnóstico de LDGCB, (figura 1), isso diagnosticaria os quatro por cento dos

HGBL, porém teria um alto custo financeiro, o que seria proibitivo para alguns centros. (1;7) Entretanto, o uso racional do FISH pode ser útil, especialmente em instituições que tenham recursos limitados em relação ao acesso a técnica. (7)

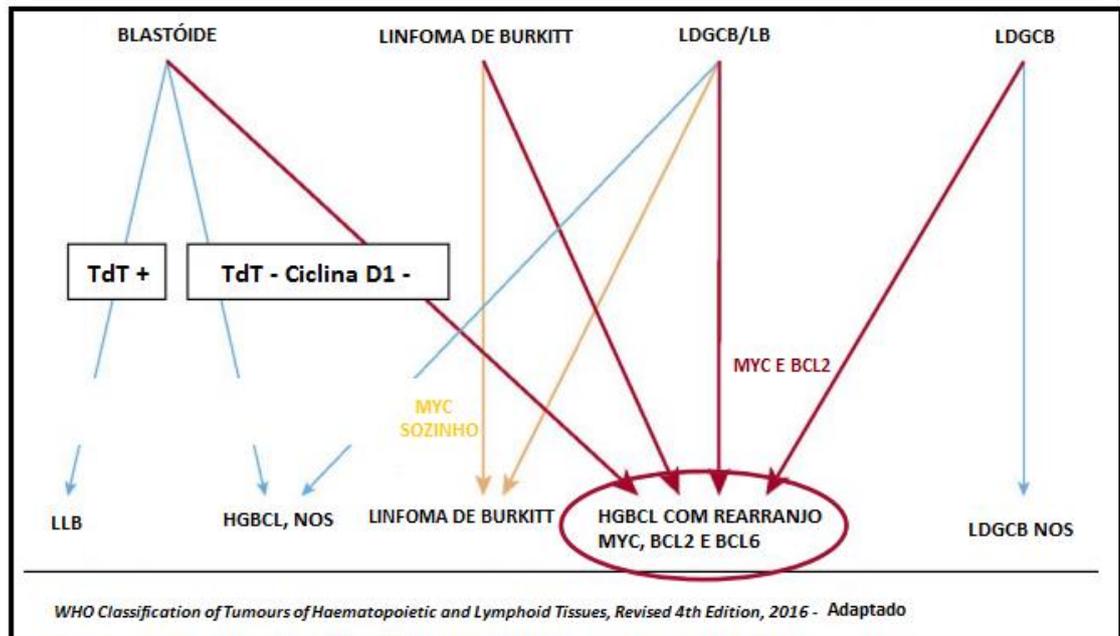


Figura 1

O uso da imunohistoquímica (IHC) como screening pode ajudar a selecionar os pacientes que poderiam se beneficiar do FISH, visto que é uma técnica barata, acessível e utilizada rotineiramente nos laboratórios de patologia. (10) Entretanto, o limite de positividade da expressão dessas proteínas ainda não está muito bem definido. O limiar de 40% do MYC e 50% do BCL2 foi inicialmente selecionado levando em consideração o seu valor prognóstico e não o limiar para julgar se um paciente deve ser submetido ao FISH. (1;7;11) O estudo de Horn et al o RICOVER-60 que avaliou a efetividade do R-CHOP 14 nos pacientes acima de 60 anos observou que 69% dos rearranjos em MYC estavam relacionados a um limite de 40% de positividade na imunohistoquímica. (41) Até que se defina um consenso, esses valores podem ser utilizados com racionalidade. Nos centros em que o FISH não está amplamente disponível para todos os pacientes com LDGCB, é razoável utilizar a célula de origem com coexpressão de MYC e Bcl2 para selecionar os pacientes que serão submetidos ao teste. Restringir o FISH para os pacientes com fenótipo de centro germinativo e que também expressem MYC e BCL2 na IHC parece mais factível, visto que a maioria dos HGBL- DH têm esse perfil imunofenótipo. Os HGBL-DH com rearranjo de MYC e BCL6 poderiam ficar perdidos, assim como os DHL não expressores, onde o significado clínico ainda não é claro. (7)

O MYC é um fator de transcrição que codifica uma proteína detectada em 30 a 40% dos LDGCB, 60% dos HGBL, 70 a 100% nos LB e 5% das células normais provenientes do

centro germinativo. (7;10;11) Ele está localizado no braço longo do cromossomo 8 (8q24) e codifica um fator de transcrição que quando colocado sob o controle transcripcional do gene da imunoglobulina induz linfomas agressivos. (7) O MYC tem um papel importante no metabolismo celular, na síntese proteica e na amplificação da transcrição, ele promove a proliferação celular e induz instabilidade genética. (7;12) Paradoxalmente, a indução do MYC pode também levar a apoptose celular por aumentar a expressão do TP53 e de algumas proteínas pró-apoptóticas.(7)

O BCL2 é um proto-oncogene localizado no braço longo do cromossomo 18 (18q21) e foi originalmente descrito no linfoma folicular. Sua principal função é promover a sobrevivência celular através da inibição da apoptose, logo a superexpressão do BCL2 tanto acelera o crescimento celular quanto induz resistência a quimioterapia. No geral, ela é uma importante proteína anti-apoptótica que age em sinergismo com outros oncogenes, especialmente o MYC acelerando a progressão do linfoma. (7;13)

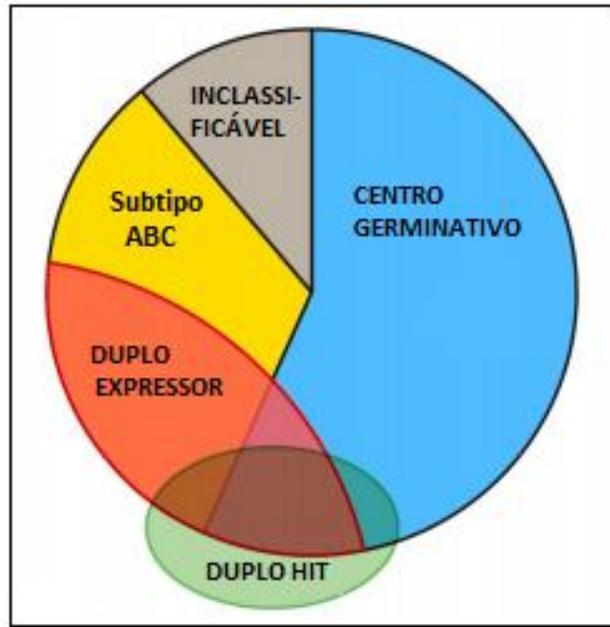
Os principais mecanismos de desregulação do MYC e BCL2 nos linfomas agressivos são as translocações, mutações, variação no número de cópias e aumento na transcrição, principalmente pelos receptores de células B (BCR) e pela via de sinalização do NF-kB, podendo variar de acordo com o tipo de linfoma. (7)

O mecanismo de desregulação do MYC é muito importante, pois ele pode ter um impacto dramático nos níveis de proteínas expressas. A translocação do MYC com o locus da imunoglobulina (IG) gera os níveis mais altos de MYC mRNA e proteína, justamente por causa do poder de transcrição promovido pela IG. (7;14) Isso está presente em aproximadamente 100% dos LB, 60% dos HGBL e 5% dos LDGCB.(7;11) O MYC pode translocar com um parceiro que não seja a IG e nesses casos o mecanismo de transcrição ainda não é claro, sabe-se que a quantidade de MYC mRNA e de proteína é menor do que quando translocado com a IG.(14) O MYC ainda pode adquirir mutações no contexto da hipermutação somática que pode ocorrer na presença ou na ausência da translocação. (15)

O mecanismo de desregulação do BCL2 é muito similar ao do MYC, entretanto a translocação do BCL2 é um evento que ocorre antes da translocação do MYC no centro germinativo. (6;8) O BCL2 está mutado em 68% dos LDGCB-GCB e 6% dos LDGCB não GCB, as mutações no BCL2 estão associadas com a presença da translocação e da expressão da proteína. (16) A desregulação do BCL6 pode prejudicar a diferenciação pós-centro germinativo e induzir a linfomagenese. Tanto a proteína quanto a translocação do BCL6 contribuem para a patogênese do LDGCB.(7;9)

Os HGBL-DH têm um fenótipo de centro germinativo na grande maioria dos casos (figura 2); aproximadamente 60% têm translocação concomitante de MYC e BCL2, 20% em MYC e BCL6 e 20% têm translocações nos três oncogenes (“triple-hit”). (8) Os HGBL-DH que possuem translocações em MYC e BCL6 estão relacionados a um maior percentual de doença extranodal (40). Aparentemente 20% do HGBL-DH não expressam as proteínas de MYC e BCL2 mesmo carregando as translocações genéticas, o que é clinicamente relevante visto que esses pacientes costumam ter um melhor prognóstico do que aqueles que são

“double-hit” e “double expressor” ao mesmo tempo. (11; 17) A perda da expressão das proteínas pode ser explicada por outros eventos genômicos como inserções, outros rearranjos, mutações e translocação do MYC com um parceiro diferente da IG. (15;18)



*Blood 2017. How I treat double-hit lymphoma. Jonathan W. Friedberg - Adaptado*

Figura 2

## TRATAMENTO

O regime terapêutico ideal para os HGBL-DH e LDGCB-DE ainda não foi estabelecido. Sabe-se que desfecho dos pacientes com HGBL-DH tratados com terapia convencional, R-CHOP é desfavorável. *Barrans and colleagues*(45) reportaram através de um estudo retrospectivo o resultado de 303 pacientes com LDGCB que foram tratados com R-CHOP. Utilizando o FISH eles detectaram o rearranjo do MYC em 14% dos pacientes e desses, 83% também tinham rearranjos em BCL2 (74%) e BCL6(26%). Os casos em que o MYC estava rearranjado foram associados a um maior IPI quando comparado aos que não tinham o rearranjo e o subtipo centro germinativo foi o mais comumente relacionado. A sobrevida global desses pacientes nesse estudo em dois anos foi de apenas 35% comparado com 61% nos pacientes com FISH negativo. Nesse estudo foi difícil concluir se o rearranjo de MYC sozinho ou coexistindo com BCL2 e BCL6 que proporcionavam o pior resultado.

No estudo de *Jonhson et al* (42) foi realizada a análise retrospectiva de 54 casos de DHL tratados com CHOP ou R-CHOP e a sobrevida global foi em média de 1 e 1,4 anos respectivamente. Em outro estudo *Savage and colleagues* (46) acessaram retrospectivamente 135 casos de LDGCB tratados com R-CHOP e buscaram o rearranjo de MYC para correlacionar com o desfecho. O rearranjo em MYC foi presente em nove por cento dos casos, e desses 25% carregavam também o rearranjo em BCL2. A sobrevida global em 5 anos relacionada a esse grupo foi de 33% comparada com 72% para aqueles que não possuíam a alteração.

Tendo em vista a agressividade dos HGBL com rearranjo de MYC, BCL2 e/ou BCL6 parece lógico utilizar terapias intensas de indução, assim como as utilizadas com sucesso no Linfoma de Burkitt. Porém, sabe-se que esses regimes intensos muitas vezes não são bem tolerados por pacientes mais velhos, que compõem a maioria dos casos de DHL e THL. (27)

Resultados com vários regimes de indução incluindo R-CHOP, R- HyperCVAD /MA Rituximab, ciclofosfamida, vincristina, doxorrubicina, dexametasona, metotrexate e citarabina), R-CODOX-M/IVAC (Rituximab, ciclofosfamida, vincristina, doxorrubicina, metotrexate, ifosfamida, etoposide e citarabina) e R-DAEPOCH (Rituximab, Etoposide, Prednisona, Vincristina, ciclofosfamida e doxorrubicina ) foram descritos em estudos retrospectivos. (27; 29; 30)

Um estudo realizado por *Li and colleagues* (44) observou o desfecho de 52 pacientes com DHL que receberam tratamento com quimioterapia convencional (R-CHOP) e com regimes mais intensos, sendo a maioria desses tratados com R-HyperCVAD. A média de sobrevida global nesse grupo foi de apenas 18,6 meses, e não foi demonstrada significância estatística na sobrevida global ou na sobrevida livre de progressão entre os pacientes que foram tratados com R-HyperCVAD ou com outro regime.

Um estudo retrospectivo multicêntrico de 2014, a maior série com HGBL-DH até a data, *Petrich et al* (27) analisaram 311 pacientes com diagnóstico de DHL, sendo a maioria composta por duplo rearranjo de MYC e BCL2, que foram tratados com diferentes regimes de indução, entre eles R-CHOP, R-HyperCVAD, R-Codox M/ IVAC e R-DA EPOCH. Foi demonstrado que regimes mais intensos estão associados a uma sobrevida livre de progressão de 22 meses comparado com oito meses com R-CHOP, entretanto, não houve diferença na sobrevida global. O R-DA EPOCH teve uma taxa de resposta completa superior quando comparado com R-CHOP, e foi menos tóxico do que outros esquemas intensos. Os pacientes que alcançaram resposta completa aparentemente não se beneficiaram de transplante de medula óssea, e os pacientes tratados com R-CHOP e transplante autólogo obtiveram resultado semelhante a aqueles tratados com regimes mais intensos, porém devido à baixa taxa de remissão com R-CHOP este não é o caminho ideal para os melhores resultados (27; 28;)

Em um estudo retrospectivo de Oki et al relatando a experiência do grupo do MD Anderson nos últimos 15 anos, foram estudados 129 casos de pacientes com DHL sendo a maioria com rearranjo de MYC e BCL2. Os pacientes receberam R-CHOP, R- DA EPOCH, R-HyperCVAD ou outros regimes. A sobrevida livre de progressão em dois anos foi de 33%. Foram demonstradas maiores taxas de resposta completa quando utilizados R-DAEPOCH e R-hyperCVAD comparados com R-CHOP. Porém, apenas o grupo do R-DAEPOCH atingiu um aumento da sobrevida livre de evento e da sobrevida global. Mais uma vez, a sobrevida dos pacientes submetidos ao transplante de medula óssea em primeira remissão não foi significativa. (29)

Uma revisão sistemática e meta-análise publicada em 2015, *Howlett et al* (28) estudaram 394 pacientes com DHL tratados com R-CHOP, R- DA EPOCH ou esquemas de alta dose de quimioterapia com R-HyperCVAD, R-Mc(rituximab, Metotrexate e citarabina) ou R-CODOX-M/IVAC. Foi demonstrado que o R DA-EPOCH em primeira linha reduziu de maneira significativa o risco de progressão quando comparado ao R-CHOP, porém a sobrevida global não foi significativa em todas as abordagens de tratamento.

Com os dados da literatura atual e a aparente concordância entre os principais estudos, o R-DAEPOCH parece ser um esquema quimioterápico razoável para esse tipo de linfoma até o momento, enquanto outras terapias mais eficazes não forem firmadas, inclusive tem sido escolhido por muitos centros para o tratamento dos HGBL-DH. (27; 28) Entretanto, a natureza retrospectiva desses estudos parece ser um problema, visto que os dados com relação aos pacientes como idade, performance status (PS) e comorbidades não foram randomizados, logo, é provável que a maioria dos pacientes que receberam R-CHOP não era elegível a regimes mais intensos seja por idade mais avançada ou pela presença de comorbidades. (31)

Aproximadamente 20 a 30% dos HGBL-DH têm doença primariamente refratária, mesmo recebendo regimes de indução mais intensos, isso indica a necessidade de melhorar a estratégia terapêutica inicial nessa doença. (7;27) Estudos clínicos com novas drogas seria a melhor opção nesses casos. Nos pacientes recaídos e refratários, os desfechos são

extremamente ruins, e o transplante de medula óssea tem um benefício muito pequeno. Em um estudo publicado recentemente, *Herrera et al*, no grupo dos pacientes sensíveis a quimioterapia a sobrevida global em quatro anos foi de 28% para os DHL e 57% para os que não tinham a alteração genética. Esse estudo mostra que a terapia de resgate e a consolidação com o transplante autólogo têm pouca eficácia nos pacientes com DHL. (17;32)

Em resumo, os HGBL-DH tem um desfecho inferior quando tratados com R-CHOP e o esquema quimioterápico que demonstrou mais benefício no seu tratamento através de estudos retrospectivos foi o R-DA EPOCH..

### **O TRATAMENTO NO LDGCB COM DUPLA EXPRESSÃO DE MYC E BCL2**

Os pacientes com diagnóstico de LDGCB com expressão de MYC e BCL2 apresentam um pior prognóstico mesmo na ausência das translocações quando tratados com R-CHOP. O estudo de *Green and colleagues* (20) observou 193 pacientes com LDGCB e identificou a expressão da proteína MYC e BCL2 em 29% dos casos, destes 6% tinham FISH positivo. Tanto a sobrevida livre de progressão quanto a sobrevida global em três anos foram significativamente inferiores nos duplo expressores. Outros estudos, como *Johnson and colleagues*, *Hu and colleagues* e *Horn and colleagues* demonstraram piores desfechos para os pacientes DEL. (11; 21; 41) No entanto, nenhum estudo até agora demonstrou uma vantagem em usar regimes quimioterápicos intensos para o LDGCB-DE.

Devemos sempre lembrar quando se discute os casos de dupla expressão que o limite de valores para a positividade do MYC e do BCL2 pela imunohistoquímica ainda não está completamente estabelecido. Outra informação que não pode ser esquecida é que nesses casos a maioria é originária no pós-centro germinativo ou células B ativadas, tendo outros mecanismos responsáveis pela desregulação da expressão dessas proteínas, que são alvo de alguns estudos com novos agentes, principalmente direcionados contra a via do NF-Kappa beta.

## O SISTEMA NERVOSO CENTRAL

O acometimento do SNC nos pacientes com HGBL-DH e nos LDGCB-DE é frequente. Os pacientes podem apresentar ao diagnóstico, doença sistêmica associada ao acometimento do SNC ou no momento da recaída. A taxa de acometimento do SNC nesses linfomas varia em torno de sete a dez por cento ao diagnóstico, e isso confere um pior prognóstico. (2;27; 29; 31)

O IPI para SNC é uma ferramenta útil para prever o risco de recaída em SNC nos linfomas agressivos, ele leva em consideração fatores clínicos e laboratoriais já tradicionalmente descritos pelo IPI associado ao acometimento de rim ou adrenal. (31;33) Nos pacientes de alto risco a chance de recaída em dois anos corresponde a aproximadamente 10%. (31;33) Entretanto, os HGBCL-DH ou com expressão de MYC, BCL2 ou BCL6 compõem um grupo de risco independente, e a investigação de envolvimento do SNC é recomendada a todos os pacientes no diagnóstico tanto com Ressonância Nuclear Magnética ou Tomografia Computadorizada de crânio associado ao estudo líquórico por citometria de fluxo (33).

A profilaxia do SNC durante o tratamento destes pacientes está indicada, entretanto a melhor maneira de se fazer isso ainda não foi estabelecida, assim como o melhor tratamento para os que têm doença em SNC ao diagnóstico. (31;33) O tipo de profilaxia de SNC mais utilizada é o metotrexate (MTX) e citarabina (AraC) intratecal, inclusive é o esquema previsto no R-DAEPOCH, no entanto, essa estratégia pode ter um valor limitado nesses casos, visto que o acometimento do parênquima nesses linfomas é predominante. (31;33) Sendo assim, a profilaxia de recaída em SNC pode ser potencializada pelo uso sistêmico de drogas que penetrem o SNC como MTX em alta dose, que pode ser administrado de 2 a 4 ciclos. A quimioterapia intratecal também tem o seu papel, visto que o acometimento da leptomeninge nos pacientes de alto risco é considerável, e pode ser associada à profilaxia sistêmica (33) Nos pacientes com doença em SNC ao diagnóstico, a indução com regimes que contenham altas doses de metotrexate e citarabina seguida de transplante autólogo de medula óssea parece uma opção razoável, porém ainda não se sabe o real benefício do transplante. (31)

## TERAPIAS FUTURAS

Existem algumas terapias novas e promissoras que estão sendo desenvolvidas para melhorar o tratamento dos Linfomas de células B de alto grau com rearranjo de MYC, BCL2 e/ou BCL6 e dos Linfomas difuso de grandes células B duplo ou triplo expressores. Essa nova tendência terapêutica se baseia em utilizar medicações direcionadas a um alvo específico.

O venetoclax é um inibidor específico do BCL2 que foi aprovado recentemente para o tratamento da Leucemia linfocítica crônica (LLC) pelo FDA - *Food and Drug Administration* e pode ser uma possível abordagem para esses linfomas, mas os dados ainda são precoces. Como agente único nos LDGB recaídos ou refratários sua atividade foi modesta apresentando uma taxa de resposta de 18%, a correlação com a positividade do BCL2 não foi revelada. (47) O uso do venetoclax em conjunto com CHOP e Rituximab ou Obinutuzumab para avaliar sua segurança e eficácia está sendo estudado atualmente em um ensaio clínico de fase 1b/2 de pacientes previamente tratados. Os resultados parecem promissores, seis de oito pacientes com DEL atingiram resposta completa no PET-CT. A presença do BCL2 não é exclusividade do fenótipo de centro germinativo, aproximadamente 60% dos ABC exibem níveis elevados de BCL2, isso é tipicamente o resultado de amplificações ou de sinalizações aberrantes pela via do NF-kB, sendo assim a resposta ao inibidor de BCL2 parece ser indiferente a célula de origem. (21;34)

Inibidores de proteassomas como o bortezomib podem reduzir a proliferação celular no linfoma de Burkitt, em parte por diminuir a expressão do MYC. (37;38) A combinação de ibrutinib e bortezomib parece ser sinérgica ao venetoclax em estudos em ratos com HGBCL-DH, porém a combinação dessas novas drogas por ora habita apenas estudos clínicos. (7;39)

A desregulação da sinalização da célula B é uma característica do subtipo ABC nos LDGCB. O inibidor da Bruton kinase mostrou que pode reduzir os níveis de MYC em pacientes com LLC com células expostas a anticorpos IgM que estimulam a sinalização do receptor de células B (BCR). Um estudo pequeno nos pacientes recaídos e refratários demonstrou que o ibrutinib tem clara atividade nos LDGCB não centro germinativo e pouco benefício no GCB. Frequentemente os tumores ABC respondem ao ibrutinib, especialmente os que carregam a mutação no MYD88. (37;50) Em um recente estudo de fase 1b foi demonstrado segurança em administrar o ibrutinib em associação ao R-CHOP.(37;51)

A Lenalidomida parece ter uma ação interessantes nos LDGCB do subtipo não centro germinativo, resultando em redução do IRF4, BCR e da atividade no NF-kB. Em uma análise retrospectiva a taxa de resposta nos pacientes com linfoma não centro germinativo foi 53% comparado a apenas 9% no GCB. (52) A lenalidomida também foi combinada com R-CHOP com segurança, no estudo de *Nowakowski et al*, os resultados atingidos com R-CHOP + lenalidomida foram comparados com os resultados históricos do R-CHOP. Nos resultados dos pacientes tratados apenas com R-CHOP a sobrevida livre de progressão em dois anos e a sobrevida global foram de 28% vs 64% (P<0.001) e 46% vs 78% (P<0.001) nos não centro germinativo vs centro germinativo respectivamente. Em contraste não houve diferença

significativa entre os pacientes não centro germinativo e centro germinativo quando tratados com R-CHOP + Lenalidomida, concluindo que a adição da Lenalidomida diminui o impacto negativo no resultado dos pacientes não centro germinativo. (53)

Em um grande número do LDGCB do centro germinativo há uma perda da expressão de uma proteína de supressão tumoral chamada PTEN e uma ativação da via PI3K/AKT que resulta em uma regulação positiva do MYC. Inibidores da PI3K estão sendo estudados e desenvolvidos com intuito de ajudar no tratamento dos linfomas de centro germinativo com super-expressão de MYC, como é o caso do idelalisib.(48) Outra droga que pode ser interessante no futuro são os inibidores do BET -“*Bromodomain and extraterminal*”, que é o caso do JQ1. Tratamentos com o JQ1 podem suprimir a expressão do MYC. (49)

Outra terapia promissora nos DHL inclui a o uso de células T autólogas modificadas por engenharia genética para reconhecer receptores de superfície de células B como o CD22, CD20, CD19 e CD79a. (54)

Muitos estudos ainda estão em andamento e poucos têm resultados definitivamente concretos. Porém, combinar novos agentes com quimioterapia convencional parece ser o passo mais promissor para encontrar regimes de indução e de salvamento para os pacientes com HGBL-DH e DE-LDGCB. O aperfeiçoamento dos CAR T cells também gera muita expectativa, principalmente nos pacientes recaídos e refratários.

## CONCLUSÃO

O Linfoma de células B de alto grau com rearranjo de MYC, BCL2 e/ou BCL6 corresponde a uma neoplasia recém-classificada, de comportamento agressivo e prognóstico desfavorável. Sua patogenicidade deriva de rearranjos genéticos que juntos aceleram a progressão do linfoma e induzem resistência à quimioterapia. O FISH é essencial para o diagnóstico dos HGBL – DH, porém ainda é uma técnica cara para ser implementada em todos os casos de LDGCB, principalmente nos países subdesenvolvidos. Uma proposta interessante é buscar realizar de rotina pelo menos para todos os pacientes com linfoma que expresse MYC e BCL2 e pertença ao centro germinativo. Dessa forma diagnosticaríamos a maioria desses linfomas e poderíamos oferecer uma melhor terapia visando uma maior sobrevida livre de progressão e uma maior sobrevida global.

Sabe-se que o HGBCL-DH, assim como os LDGCB –DE têm um desfecho ruim quando tratados com R-CHOP, e a partir de trabalhos retrospectivos observamos que regimes mais intensos como o R-DAEPOCH têm alguma vantagem, principalmente no double-hit. Porém, ainda não há um consenso de qual seria o melhor tratamento nesses linfomas. No linfoma duplo expressor outros mecanismos estão relacionados com os piores prognósticos, como as vias de sinalização do NFkB e do BCR que elevam os níveis de MYC, BCL2 e

BCL6, nesses casos as terapias alvo como ibrutinibe, venetoclax, bortezomibe e lenalidomida parecem ter importância.

O papel do transplante de medula óssea nos pacientes com HGBL-DH e LDGCB-DE ainda não foi estabelecido, porém parece não haver benefício após terapia de indução e pouca vantagem nos pacientes recaídos e refratários.

O estadiamento do sistema nervoso central é necessário ao diagnóstico e a realização tanto de imagem do crânio, quanto da análise líquórica por imunofenotipagem é importante para guiar a terapia, visto que esses linfomas apresentam um maior risco de acometer o SNC e o principal esquema terapêutico adotado hoje pela maioria dos centros não contém drogas que o penetrem. Por isso para os pacientes não acometidos ao diagnóstico a profilaxia é mandatória, e a maneira ideal para realizar ainda não foi totalmente definida. Partindo do fato de que esses linfomas têm em sua maioria recaída em parênquima encefálico, o uso de quimioterapia sistêmica como MTX em altas doses parece necessário, entretanto a recaída em leptomeninge também pode ocorrer, logo o uso de quimioterapia intratecal é racional.

O desenvolvimento de terapias ótimas para os DHL representa uma necessidade ainda não alcançada, visto o péssimo prognóstico apesar dos cuidados terapêuticos atuais. Novas abordagens tanto nas plataformas de imunoterapia ou na incorporação de terapias alvo com novos agentes devem ser estudadas. Os dados retrospectivos sugerem que o R-DA EPOCH é um regime promissor para os HGBL-DH e atualmente é a abordagem mais utilizada nesse grupo de pacientes, porém ainda aguardamos resultados de estudos prospectivos.

## BIBLIOGRAFIA

1. WHO Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues, Revised 4th Edition, 2016
2. Dehui Zou<sup>1†</sup>, Shuhua Yi<sup>1†</sup>, Rui Cui. Et al. BCL-2 and MYC gain/amplification is correlated with central nervous system involvement in diffuse large B cell lymphoma at leukemic phase Zou et al. BMC Medical Genetics (2017) 18:16 DOI 10.1186/s12881-017-0381-z
3. Wright G, Tan B, Rosenwald A, et al.(2003). A gene expression-based method to diagnose clinically distinct subgroups of diffuse large B cell lymphoma. Proc Natl Acad Sci U S A. 100:9991-6 PMID: 12900505

4. Rosenwald A, Wright G, Chan WC, et al. The use of molecular profiling to predict survival after chemotherapy for diffuse large B-cell lymphoma. *N Engl J Med.* 2002;346(25):1937-47.
5. Yousef K, Yehuda L, Muhammad O. Double-hit large B Cell Lymphoma. *Curr Oncol Rep* 2017.19:74 DOI10.1007/s11912-017-0629-y
6. Gauwerky CE, Haluska FG, Tsujimoto Y et al. Evolution of B-cell malignancy: pre-B-cell leukemia resulting from MYC activation in a B-cell neoplasm with rearranged BCL2 gene. *Proc Natl Acad Sci USA.* 1988;85(22):8548-8552
7. Pierre Sesques and Nathalie A Johnson. Approach to the diagnosis and treatment of high-grade B cell lymphomas with MYC and BCL2 and/or BCL6 rearrangements. *Blood* First edition paper, 7 november 2016; DOI 10.1182/blood-2016-02-636316.
8. Aukema SM, Siebert R, Schuurin E et al. Double-hit B cell lymphomas. *Blood* 2011;117(8):2319-2331
9. Li S, Desai P, Lin P, et al. MYC/BCL6 double-hit lymphoma(DHL): a tumour associated with an aggressive clinical course and poor prognosis. *Histopathology.* 2016;68(70):1090-1098.
10. Agarwal R, Lade S, Liew D, et al. Role of immunohistochemistry in the era of genetic testing in MYC- positive aggressive B-cell lymphomas: a study of 209 cases. *J Clin pathol.* 2016;69(3):266-270.
11. Johnson NA, Slack GW, Savage KJ et al. Concurrent expression of MYC and BCL2 in diffuse large B-cell lymphoma treated with rituximab plus cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, and prednisone. *J Clin oncol.* 2012; 30(28):3452-3459.
12. Meyer N, Penn LZ. Reflecting on 25 years with MYC. *Nat Rev Cancer Res.* 2008;8(12):976-990

13. Vaux DL, Cory S, Adams JM. Bcl2 gene promotes haemopoietic cell survival and cooperates with c-myc to immortalize pre-B cells. *Nature*. 1988;335(6189):440-442
14. Aukema SM, Kreuz M, Kohler CW, et al. Molecular Mechanisms in malignant Lymphomas Network project. Biological characterization of adult MYC-translocation-positive mature B-cell lymphomas other than Burkitt lymphoma. *Haematologica*. 2014;99(4):726-735.
15. Xu-Monette ZY, Deng Q, Manyam GC, et al. Clinical and Biologic Significance of MYC Genetic Mutations in De Novo Diffuse Large B-cell Lymphoma. *Clin Cancer Res*. 2016;22(14):3593-3605
16. Schetz JM, Johnson NA, Morin RD, et al. BCL2 mutations in diffuse large B-cell lymphoma. *Leukemia*. 2012;26(6):1383-1390.
17. Herrera AF, Mei M, Low L, et al. Relapsed or Refractory Double-Espressor and Double-Hit Lymphomas Have Inferior Progression-Free Survival after Autologous Stem-Cell Transplantation [published online ahead of print 17 October 2016]. *J Clin Oncol*. Doi:10.1200/JCO.2016.68.2740.
18. Copie-Bergman C, Cuillière-Dartigues P, Baia M, et al. MYC-IG rearrangements are negative predictors of survival in DLBCL patients treated with immunochemotherapy: a GELA/LYSA study. *Blood*. 2015;126(22):2466-2474.
19. Ye Q, Xu-Monette ZY, Tzankov A et al. Prognostic impact of concurrent MYC and BCL6 rearrangement and expression in de novo diffuse large B-cell lymphoma. *Oncotarget*. 2016;7(3):2401-2416.
20. Green TM, Young KH, Visco C, et al. Immunohistochemical double-hit score is a strong predictor of outcome in patients with diffuse large B cell lymphoma treated with rituximab plus cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, and prednisone. *J Clin Oncol*. 2012;30(28):3460-3467.

21. Hu S, Xu-Monette ZY, Tzankov A, et al. MYC/ BCL2 protein coexpression contributes to the inferior survival of activated B cell subtype of diffuse large b cell lymphoma and demonstrate high risk gene expression signatures: a report from The international DLBCL Rituximab-CHOP Consortium program. *Blood*. 2013;121(20):4021-4031
22. Yan LX, Liu YH, Luo DL, et al. MYC expression in concert with BCL2 and BCL6 expression predicts outcome in Chinese patients with diffuse large B cell Lymphoma, not otherwise specified. *PLoS One*. 2014;9(8): e 104068.
23. Perry AM, Alvarado-Bernal Y, Laurini JA et al. MYC and BCL2 protein expression predicts survival in patients with diffuse large B cell lymphoma treated with rituximab. *Br J Haematol*. 2014;165(3):382-391
24. Takahashi H, Miura K, Nakagawa M, et al. Negative impact of concurrent overexpression of MYC and BCL2 in patients with advanced diffuse large B cell lymphoma treated with dose-intensified immunochemotherapy. *Leuk Lymphoma*. 2016;57(12):2784-2790.
25. Savage KJ, Slack GW, Mottok a, et al. Impact of dual expression of MYC and BCL2 by immunohistochemistry on the risk of CNS relapse in DLBCL. *Blood*. 2016; 127(18):2182-2188
26. Savage KJ .Secondary CNS relapse in diffuse large B-cell lymphoma: defining high-risk patients and optimization of prophylaxis strategies. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*. 2017 Dec 8;2017(1):578-586.doi:10.1182/asheducation-2017.1.578.
27. Petrich AM, Gandhi M, Jovanovic B, et al. Impact of induction regimen and stem cell transplantation on outcomes in double hit lymphoma: a multicenter retrospective analysis. *Blood*.2014;124(15):2354-2361.
28. Howlett C, Snedecor SJ, Landburg DJ, et al. Front-line, dose-escalated immunochemotherapy is associated with a significant progression-free survival advantage in patients with double-hit lymphomas: a systematic review and meta-analysis. *Br J Haematol*. 2015;170(4):504-514.

29. Oki Y, Noorani M, Lin P, et al. Double hit lymphoma: the MD Anderson Cancer Center clinical experience. *Br J Haematol*. 2014; 166(6):891-901.
30. Landsburg DJ, Falkiewicz MK, Maly J, et al. Outcomes of patients with double-hit lymphoma who achieve first complete remission. *J Clin Oncol*. 2017; 35(20):2260-2267.
31. Patrick M, Reagan and Andrew D. Current treatment of double hit and double expressor lymphoma . Hematology Am Soc Hematol Educ Program. 2017 Dec 8;2017(1):295-297. doi: 10.1182/asheducation-2017.1.295.
32. Herrera AF, Mei M, Low L, et al. Relapsed or refractory double expressor and double-hit lymphomas have inferior progression-free survival after autologous stem-cell transplantation. *J Clin Oncol*. 2017;35(1):24-31.
33. Kerry J Savage. Secondary CNS relapse in diffuse large B cell Lymphoma: defining high-risk patients and optimization of prophylaxis strategies. Hematology Am Soc Hematol Educ Program. 2017 Dec 8;2017(1):578-586. doi: 10.1182/asheducation-2017.1.578.
34. Andrew Davies. Tailoring front-line therapy in diffuse large B-cell lymphoma: who should we treat differently? Hematology Am Soc Hematol Educ Program. 2017 Dec 8;2017(1):284-294. doi: 10.1182/asheducation-2017.1.284.
35. Swedlow SH, Campo E, Pileri SA, et al. The 2016 revision of the World Health Organization classification of lymphoid neoplasm. *Blood*. 2016;127(20):2375-2390
36. Zelenetz AD, Salles GA, Mason KD, et al. Phase 1b study of venetoclax plus R- or G-CHOP in patients with B-cell non-Hodgkin lymphoma [abstract]. *J Clin Oncol*. 2016;34(suppl). Abstract 7566.

37. Wilson WH, Young RM, Schimitz R. et al. Targeting B cell receptor signaling with ibrutinib in diffuse large B cell Lymphoma. *Nat med.* 2015;21(8): 922-926
38. Suk FM, Lin SY, Lin RJ, et al. Bortezomib inhibits Burkitt's lymphoma cell proliferation by downregulation sumoylated hnRBP K and c-MYC expression. *Oncotarget.*2015;6(28):25988-26001.
39. Vanderberg CJ, Cory S. ABT-199, a new Bcl-2 specific BH3 mimetic, has in vivo efficacy against aggressive Myc-driven mouse lymphomas without provoking thrombocytopenia. *Blood.*2013;121(12):2285-2288.
40. Yoshida M, Ichikawa A, Miyoshi H et al. Clinicopathological features of double-hit B cell lymphomas with MYC and BCL2, BCL6 or CCND1 rearrangement. *Pathol Int.* 2015
41. Horn H, Ziepert M, Becher C, et al. MYC status in concert with BCL2 and BCL6 expression predicts outcome in diffuse large B-cell lymphoma. *Blood.* 2013;121(12):2253-2263.
42. Johnson NA, Savage KJ, Ludkovski O, et al. Lymphomas with concurrent BCL2 and MYC translocations: the critical factors associated with survival. *Blood.* 2009;114(11):2273-2279.
43. Dunleavy K, Fanale M, LaCasce A, Noy A. Preliminary Report of a Multicenter Prospective Phase II Study of DA-EPOCH-R in MYC-Rearranged Aggressive B-Cell Lymphoma. *Proc Am Soc Hem Meeting.* 2014.
44. Li S, Lin P, Fayad LE, et al. B-cell lymphomas with MYC/8q24 rearrangements and IGH@BCL2/t(14;18)(q32;q21): an aggressive disease with heterogeneous histology, germinal center B-cell immunophenotype and poor outcome. *Mod Pathol.* 2012;25(1):145-156.
45. Barrans S, Crouch S, Smith A, et al. Rearrangement of MYC is associated with poor prognosis in patients with diffuse large B-cell lymphoma treated in the era of rituximab. *J Clin Oncol.* 2010;28(20):3360-3365.
46. Savage KJ, Johnson NA, Ben-Neriah S, et al. MYC gene rearrangements are associated with a poor prognosis in diffuse large B-cell lymphoma patients treated with R-CHOP chemotherapy. *Blood.* 2009;114(17):3533-3537.

47. Davids MS, Roberts AW, Seymour JF, et al. Phase I first-in-human study of venetoclax in patients with relapsed or refractory non-hodgkin lymphoma. *J Clin Oncol.* 2017;35(8):826-833.
48. Gopal AK, Kahl BS, de Vos S, et al. PI3Kdelta inhibition by idelalisib in patients with relapsed indolent lymphoma. *N Engl J Med.* 2014;370(11):1008-1018.
49. Trabucco SE, Gerstein RM, Evens AM, et al. inhibition of bromodomain proteins for the treatment of human diffuse large B-cell lymphoma. *Clin Cancer Res.* 2014.
50. Wilson WH, young RM, Schmitz R, et al. Targeting b cell receptor signaling with ibrutinib in diffuselarge b cell lymphoma. *Nat Med.* 2015;21(8):922-926.
51. Younes A, Thieblemont C, Morschhauser F, et al. Combination of ibrutinib with rituximab, cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine and prednisone (R-CHOP) for treatment-naïve patients with CD20 positive B cell non-Hodgkin lymphoma: a non randomized, phase 1b study. *Lancet Oncol.* 2014;15(9):1019-1026.
52. Hernandez-Ilizaliturri FJ, Deeb G, Zinzani PL, et al. Higher response to lenalidomide in relapse/refractory diffuse large B-cell lymphoma in nongermlinal center B-cell-like than in germinal center B-cell-like phenotype. *Cancer.* 2011;117(22):5058-5066.
53. Nowakowski GS, laPlant B, Macon WR, et al. Lenalidomide Combined with R-CHOP overcomes negative prognostic impact of non-germlinal center B-cell phenotype in newly diagnosed diffuse large B –cell lymphoma: a phase II study. *J Clin oncol.* 2015;33(3):251-257.
54. Kochenderfer JN, et al. Donor-derived CD19-targeted T cells cause regression of malignancy persisting after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Blood.* 2013;122(25):4129-39.

## GLOSSÁRIO

1. **ABC**- Células B ativada
2. **ARAC**- Citarabina
3. **BCR**- Receptor de células B
4. **DEL** - Linfoma duplo-expressor
5. **DHL** - Linfoma “double-hit”
6. **FDA**-“ *Food and Drug Administration*”
7. **FISH**- Hibridação in situ por Fluorescência
8. **GCB**- Centro germinativo
9. **HGB**– Linfoma de células B de alto grau
10. **HGBCL-DH**- Linfoma de células B d alto grau “double-hit”
11. **IG**- Imunoglobulina
12. **IPI**- Índice prognóstico internacional
13. **LB**– Lifoma de Burkitt
14. **LDGCB**- Linfoma difuso de grandes células B
15. **LDGCB-DE**-Linfoma difuso de grandes células B duplo expressor
16. **LDGCB NOS**- Linfoma difuso de grandes células B não especificado
17. **LDH**- Lactato desidrogenase
18. **LLC**- Leucemia linfocítica crônica
19. **MTX**- Metotrexate
20. **SNC**- Sistema Nervoso Central
21. **THL**- Linfoma “triple-hit”
22. **WHO** - Organização Mundial de Saúde