

**Ministério da Saúde**



**COORDENAÇÃO DE ENSINO**  
**Residência Médica de Hematologia e**  
**Hemoterapia**

**Ingrid Luise Soares Pinto**

**Linfoma de Burkitt primário da vagina:**  
**revisão da literatura**

**Rio de Janeiro**

**2018**

**Ingrid Luise Soares Pinto**

**Linfoma de Burkitt vaginal- 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 (a): Dr Yung Bruno

Rio de Janeiro

2018

**Ingrid Luise Soares Pinto**

**Linfoma de Burkitt vaginal-revisão da literatura**

Avaliado e Aprovado por:

Dr Yung Bruno

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

Rio de Janeiro, \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_.

Rio de Janeiro

2018

Epígrafe

*“É preciso força para sonhar e perceber que a estrada vai além do que se vê”*

*Marcelo Camelo*

## **AGRADECIMENTOS**

Agradeço primeiramente a Deus que me deu a oportunidade de me tornar médica e de escolher a Hematologia como especialidade. Agradeço à minha família pelo amor e suporte que foram fundamentais para que eu enfrentasse as dificuldades que essa caminhada me impôs. Agradeço aos pacientes nos quais encontrei o conhecimento que os livros não forneceram, que confiaram, sem receio, suas vidas a mim, permitindo meu aperfeiçoamento como médica e crescimento substancial como ser humano. Agradeço aos meus staffs que com paciência e carinho me repassaram conhecimento, me inspiraram e fizeram meu amor por essa linda especialidade aumentar. Agradeço as enfermeiras, assistentes sociais, fisioterapeutas e psicólogos que me ensinaram muito e me ajudaram a contornar as dificuldades do atendimento de pacientes tão complexos. Agradeço aos meus R2 e R3 que com doçura me incentivaram nos momentos difíceis e me ajudaram a dar os primeiros passos no mundo da Hematologia. Às minhas R1, um agradecimento especial pela oportunidade de ensinar e pelo aprendizado nesse convívio maravilhoso. E finalmente um muito obrigada especial ao meu eterno time, às minhas companheiras de caminhada, Leticia Gontijo, Mayara Rego e Natália Laso que tornaram os meus dias mais leves, que me trouxeram afago nos momentos de angústia e que me fizeram rir em todos os momentos que estivemos juntas.

## RESUMO

Os linfomas não-Hodgkin (LNH) surgem mais frequentemente em linfonodos ou outros tecidos linfáticos. Os linfomas extranodais primários representam cerca 25 a 35% de todos os casos de LNH, porém os linfomas extranodais primários que surgem no trato genital são muito raros. O relatório do National Cancer Database sobre LNH em 1997, que inclui mais de 90.000 pacientes com LNH, encontraram 28% dos pacientes que apresentam linfoma extranodal primário, mas apenas 1,5% desses se originaram no trato genital feminino, enquanto os relatos mais antigos mostraram uma incidência ainda menor (<0,5%) do LNH extranodal.[6] Nesses casos, a maioria envolve o anexo ou o útero, enquanto os linfomas primários da vagina são extremamente raros, sublinhando a escassez de dados para esses tumores incomuns. A partir da revisão de linfomas não Hodgkin do trato genital feminino através da pesquisa no site PUBMED usando as seguintes palavras chaves: “ primary pelvic non-Hodgkin's lymphoma”, “lymphoma, Burkitt, vaginal”, “primary vaginal Non-Hogkin's lymphoma”, “Lymphomas of the female genital tract”, “gynecologic lymphoma”, encontramos apenas 1 caso relatado de Linfoma de Burkitt vaginal primário.

Palavras chaves: “ primary pelvic non-Hodgkin's lymphoma”, “lymphoma, Burkitt, vaginal”, “primary vaginal Non-Hogkin's lymphoma”, “Lymphomas of the female genital tract”, “gynecologic lymphoma”.

## **ABSTRACT**

Non-Hodgkin's lymphomas (NHL) appear more frequently in lymph nodes or in other lymphatic sites. Primary extranodal processes account for about 35% of all NHL cases, but primary extranodal processes that arise without the genital are very rare. The National Cancer Database's report on NHL in 1997 found 28% of cases presenting with extranodal lymphoma but only 1.5% of cases with no female genital origin, while the earliest reports also (extranodal NHL). In these cases, most of the primary cases of the vagina are extremely strict, characterizing a paucity of data for unusual tumors. From the review of non-Hodgkin's lymphomas of the female genital tract through primary non-Hodgkin's lymphoma, lymphoma, Burkitt, vaginal, primary non-Hodgkin vaginal lymphoma, "Female genital tract lymphomas", "gynecological lymphoma", are only reported by a case of Burkitt's Lymphoma.

**Keywords:** primary non-Hodgkin's lymphoma, lymphoma, Burkitt, vaginal, non-primary vaginal non-Hodgkin lymphoma, female genital tract lymphoma, gynecological lymphoma.

## SUMÁRIO

1. Introdução.....	9
2. Apresentação clínica e diagnóstico.....	12
3. Tratamento.....	15
4. Conclusão.....	22
5. Referências.....	23



## **Introdução**

O Linfoma de Burkitt (LB) é um linfoma não-Hodgkin de células B agressivo, com tempo de duplicação de cerca de 24 horas, que está quase uniformemente associado a translocações envolvendo o gene MYC no cromossomo 8, mais comumente translocado com o locus da cadeia pesada da imunoglobulina no cromossoma 14.[1]

O linfoma de Burkitt teve um papel importante na compreensão da gênese dos tumores. Foi o primeiro tumor humano a ser associado a um vírus, um dos primeiros tumores em que se comprovou que havia uma translocação cromossômica ativando um oncogene, e o primeiro linfoma no qual se verificou associação à infecção pelo HIV.[2]

## **Epidemiologia**

Hoje são reconhecidos 3 subtipos de LB :endêmico (africano), esporádico e associado à imunodeficiência. A forma endêmica é a mais comum, observada na África Equatorial, acomete cerca de 3 a 6 casos por 100000 crianças, é uniformemente positiva para o Epstein-Barr virus (EBV) e apresentou aumento da incidência coincidindo com o aumento da infecção pelo HIV e malária. [1] Nessas áreas de risco, a forma endêmica do LB corresponde a metade das neoplasias e mais de 90% dos linfomas diagnosticados em crianças.[2] O subtipo esporádico é raro, representando cerca de 30-40% dos linfomas pediátricos e menos de 1-2% dos Linfomas não Hodgkin em adultos nos Estados Unidos e Europa. [2] É mais comum em indivíduos jovens, do sexo masculino, brancos; com maior incidência aos 11 anos na população pediátrica e aos 30 anos na população adulta; e somente 10 a 20% dos pacientes são EBV positivos. [1] O LB associado a imunodeficiência é frequentemente observado em indivíduos infectados pelo HIV, em pacientes com contagens de CD4 maiores que 200 e comumente são EBV negativos. O risco do desenvolvimento do BL aumenta 4 a 5 anos depois do transplante de órgãos, porém é muito menor quando comparado aos pacientes infectados pelo HIV.[2]

## Patologia

Histologicamente, o BL possui um padrão de crescimento difuso por células B de tamanho intermediário e alta relação nuclear-citoplasmática. Os contornos nucleares são oval sem clivagens ou dobras, característica chave para distingui-lo do Linfoma Difuso de grandes células B. Os nucléolos são comumente múltiplos, a cromatina nuclear fina e granular e o citoplasma basofílico com vacúolos lipídicos. A taxa de proliferação, determinada com a coloração com Ki67, é tipicamente maior que 95%. A taxa de apoptose e morte celular, com as células mortas sendo ingeridas pelos histiócitos benignos, gerando o aspecto de “céu estrelado”. [1][3]

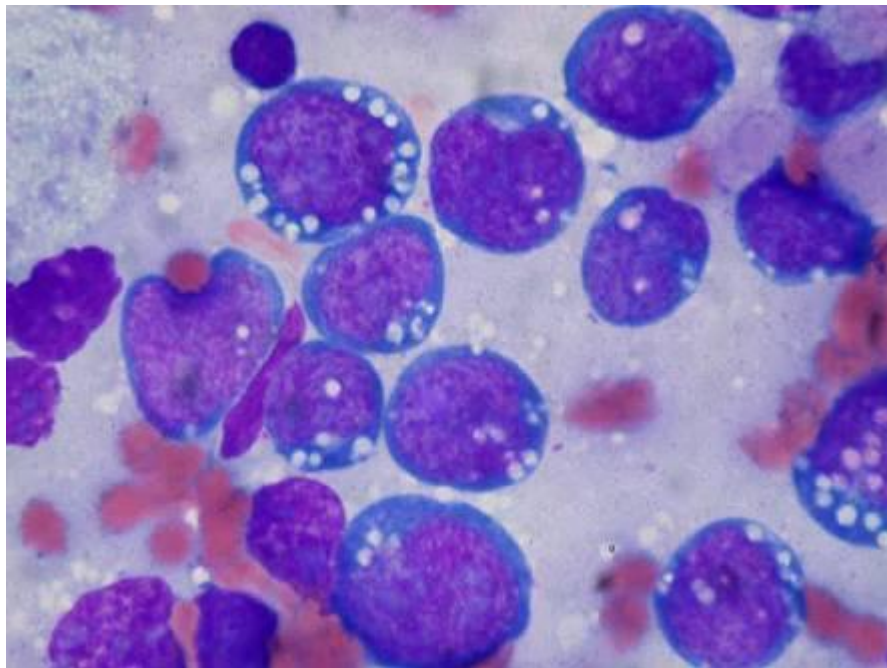


Figura 1- Histopatologia do Linfoma de Burkitt

As células do BL são positivas para imunoglobulina de superfície de IgM e cadeias leves de superfície ( $\kappa > \lambda$ ), CD19, CD20, CD22, CD79a, CD10, BCL6, HLADR, BCL6 e CD43. São negativas para CD5, BCL2, TdT e CD23. O EB associado ao EBV irá expressar CD21, o receptor EBV/C3d. Além disso, o RNA codificado por Epstein-Barr pode ser identificado pela hibridização in situ por fluorescência. [1][2]

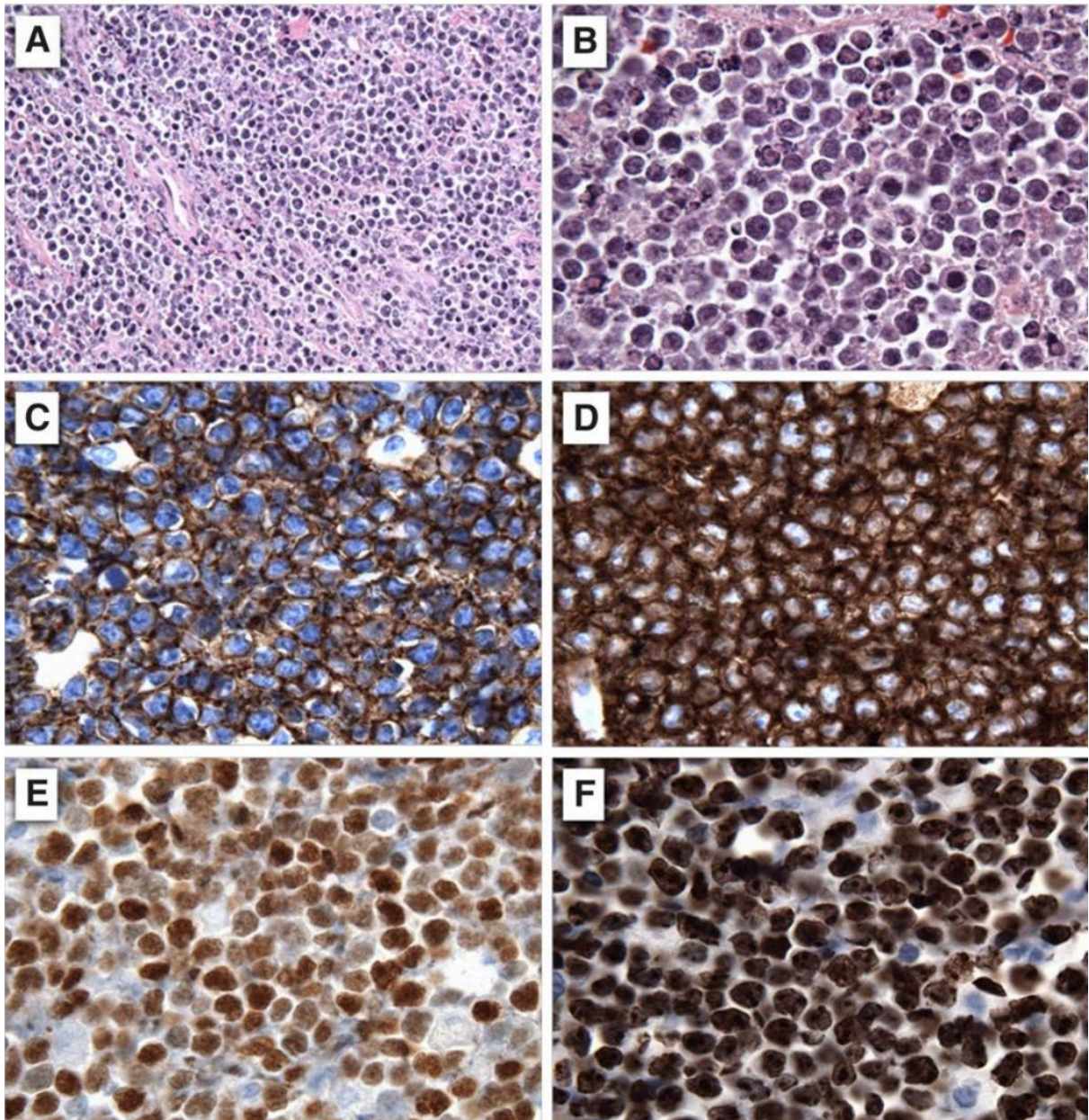


Figura 2- Histopatologia do Linfoma de Burkitt: (A) e (B) visualização dos linfócitos patológicos do Linfoma de Burkitt em diferentes graus de aumento. Coloração de hematoxilina e eosina no campo; CD20 , CD10 (D), MYC (E) e Ki67 (F). Ilustração de Scott Rodig, Brigham and Women's Hospital, Harvard Medical School.

O rearranjo do gene MYC é detectado em até 95% de BL, com 80% dos casos apresentando a translocação (8; 14). Quinze por cento e cinco por cento dos casos demonstram translocações envolvendo o gene da cadeia leve  $\kappa$  no cromossomo 2 (t (2; 8)) ou o gene da cadeia leve  $\lambda$  no cromossomo 22 (t (8; 22)), respectivamente.[1][3] As três translocações têm diferentes pontos de quebra; a ativação do MYC ocorre no cromossomo 14 na t (8; 14), com pontos de quebra centroméricos do MYC, já nos casos com t (2; 8) e t (8; 22), ocorre no cromossomo 8, com pontos de quebra teloméricos do MYC. Geralmente, as formas endêmica,

esporádica e associada a imunodeficiência pelo HIV do LB apresentam pontos de quebra distintos nos dois cromossomos, porém pode haver sobreposição dos pontos de quebra entre os tipos de doença.[2][3]

### **Apresentação clínica e avaliação inicial**

Em função da alta taxa de proliferação, os pacientes com LB costumam apresentar massas de crescimento rápido, associado a sintomas B, LDH elevado e evidências laboratoriais de síndrome de lise tumoral espontânea. O LB forma endêmica apresenta classicamente acometimento de mandíbula, ossos da face ou abdominal (linfonodos retroperitoneais, intestino, ovário ou rim). O envolvimento de medula óssea na forma endêmica é incomum. [2][4] Já no BL forma esporádica, a apresentação mais comum é com acometimento abdominal, afetando o intestino ou os gânglios linfáticos intraabdominais, com sintomas que podem incluir dor abdominal, náuseas, vômitos, obstrução intestinal, sangramento gastrointestinal ou síndromes imitando a apendicite aguda ou intussuscepção. [2][4] O envolvimento do rim, pâncreas, fígado, baço, mama ou ovário também podem ocorrer. O envolvimento da medula óssea e do sistema nervoso central (SNC) é relatado em 30% a 38% e 13% a 17% dos adultos, respectivamente. O LB associado à imunodeficiência envolve principalmente os gânglios linfáticos, a medula óssea e o SNC, mas também pode apresentar comprometimento do sangue periférico. [1]

Em relação ao acometimento extranodal do trato genital feminino, na revisão de 186 casos de linfomas do trato genital feminino, realizado por *Kosari et al*, 117 casos (63%) foram classificados como linfoma primário do trato genital feminino, enquanto 69 casos (37%) acometiam secundariamente esses órgãos. O Linfoma não Hodgkin Difuso de Grandes células B foi o tipo predominante tanto entre os linfomas primários quanto nos secundários, totalizando 86 casos (63 primários e 23 secundários); seguido do LB que representava 35 casos, sendo 18 primários e 17 secundários. No trato genital feminino o LB foi descrito com maior frequência acometendo os anexos, totalizando 23 casos (9 primários e 14 secundários), em seguida há o relato de 4 casos de LB uterino, todos os casos primários ; e apenas 1 caso de LB vaginal, primário. [5]

Os principais sintomas relacionados ao Linfoma vaginal são sangramento vaginal, massa no introito vaginal, dispareunia, secreção vaginal anormal ou sintomas urinários irritativos, sendo o achado clínico mais comum de uma massa vaginal. Sintomas B não são frequentes, motivo pelo qual a apresentação inicial dos linfomas primários da vagina podem sugerir os tumores sólidos ginecológicos mais comuns, atrasando o diagnóstico preciso e o início do tratamento adequado. [6]

A avaliação inicial no BL determina extensão e prognóstico da doença. A avaliação laboratorial inicial deve incluir hemograma completo, teste de função hepática, além de função renal, eletrólitos, LDH e ácido úrico pela alta probabilidade de síndrome de lise tumoral espontânea. Solicitar sorologia para HIV e hepatites virais também está indicado. A avaliação clínica adicional deve incluir não só a realização de TC de tórax, abdome e pelve, aspiração, como também e uma análise por tomografia por emissão de pósitrons de 18-fluoro-2-Desoxi-D-glicose (FDG-PET). É recomendado a execução de punção lombar, biópsia da medula óssea, para afastar, respectivamente o acometimento de SNC e da medula óssea pelo linfoma. [1][2]

Devido à frequência da doença extranodal, vários sistemas de estadiamento diferentes foram utilizados para LB. Os ensaios para adultos frequentemente usam o sistema de Ann Arbor, embora alguns pesquisadores considerem este sistema inadequado devido à sua incapacidade de descrever completamente a extensão do envolvimento extranodal. Portanto, alguns ensaios relatam o estágio de acordo com o esquema de estadiamento de St Jude ou Murphy.[3]

Tabela 1- Sistema de estadiamento de Murphy para LB

<b>I</b>	Um tumor único (extranodal) ou uma única área anatômica (nodal) com o exclusão do mediastino ou abdome.
<b>II</b>	<p>Um único tumor extranodal com envolvimento de linfonodo regional.</p> <p>Dois tumores extranodais simples do mesmo lado do diafragma com ou sem envolvimento extranodal.</p> <p>Tumor gastrointestinal primário com ou sem envolvimento de linfonodos mesentéricos apenas.</p> <p>Duas ou mais áreas nodais no mesmo lado do diafragma.</p>
<b>IIR</b>	Doença intra-abdominal completamente ressecada.
<b>III</b>	<p>Dois tumores extranodais simples em lados opostos do diafragma.</p> <p>Todos os tumores intratorácicos primários (mediastinal, pleural, tímico).</p> <p>Todos os tumores paraespinhais ou epidurais, independentemente de outros locais do tumor.</p> <p>Todas as doenças intra-abdominais primárias extensas.</p> <p>Duas ou mais áreas nodais em lados opostos do diafragma.</p> <p>IIIA Doença intra-abdominal localizada mas não ressecável.</p> <p>IIIB Doença abdominal multiorgânica generalizada.</p>
<b>IV</b>	Qualquer uma das anteriores com comprometimento inicial do SNC e / ou da medula óssea.

## **Tratamento**

Os ensaios iniciais do tratamento do LB, utilizando protocolos padrão, não obtiveram resultados aceitáveis. Quando o LB foi tratado com regimes convencionais de NHL ou ALL, a taxa de resposta completa variou de 30% a 70%, com taxas de cura entre 0% e 30%. [7] Isto pode ser atribuído à capacidade de células tumorais viáveis para recuperar e reentrar no ciclo celular com uma rápida taxa de crescimento entre os ciclos de quimioterapia. A introdução de quimioterapia intensiva, administrada em um intervalo relativamente curto, forneceu uma estratégia para resolver esse problema. No entanto, o aumento da resposta veio ao custo do aumento da toxicidade secundária ao tratamento, o que foi um efeito colateral aceitável em pacientes pediátricos, mas problemático em adultos, especialmente nos idosos.[1][7]

Os princípios da terapia para tratamento do LB incluem doses elevadas de agentes alquilantes, administração freqüente de quimioterapia e atenção à profilaxia do SNC com altas doses de quimioterapia sistêmica, terapia intratecal ou ambas. Existem três categorias principais de terapia que aderem a esses princípios e atualmente são utilizadas como tratamento para esta doença: quimioterapia intensiva e de curta duração; terapia LLA-like; e terapia que inclui consolidação com terapia de alta dose e transplante de células-tronco autólogas (ASCT).[3]

### **B-NHL 83 e B-NHL 86**

O GMALL desenvolveu dois protocolos para adultos BL derivados do regime pediátrico Berlin-Frankfurt-Mnster (BFM). Esses protocolos são B-NHL 83 (consistindo de ciclofosfamida, prednisona, metotrexato, teniposídeo [Vumon], citarabina, doxorrubicina e leucovorina, em seis ciclos de 5 dias) e B-NHL 86 (um regime semelhante, mas substituindo a ifosfamida pela ciclofosfamida em uma fase e dexametasona para prednisona). Os ensaios que investigaram esses protocolos em adultos relataram taxas de sobrevida global de 4 a 8 anos de cerca de 50%, o que foi uma melhora significativa em comparação com resultados anteriores. No entanto, as toxicidades foram altas com esses regimes, incluindo toxicidades hematológicas e neurológicas, e 40% dos pacientes não puderam completar todo o regime designado.

### **Protocolo LMB**

Após o sucesso obtido pelo protocolo de LMB em pediatria, uma revisão retrospectiva de 65 pacientes HIV-negativos foi realizada para avaliar sua eficácia na população adulta. O protocolo LMB inclui uma fase citorrredutora com o regime COP (baixa dose de ciclofosfamida,

vincristina e prednisona), seguido por dois ciclos de indução com COPADM (alta dose de metotrexato, ciclofosfamida, vincristina, doxorubicina e prednisona), e então um a dois ciclos de consolidação que contêm citarabina e um a quatro ciclos de manutenção. O estudo envolveu pacientes previamente não tratados com linfoma de células pequenas não-clivadas ou LLA L3. A maioria dos pacientes apresentava doença avançada. A idade variou de 17 a 65 anos. Aproximadamente 89% dos pacientes tiveram uma resposta completa, com uma taxa de sobrevida global de 3 anos de 74%. A sobrevida global em 3 anos foi de 100% entre os pacientes com doença estágio I / II, em comparação com 57% entre os pacientes com estágio IV ou LLA L3. Posteriormente, um estudo prospectivo de LMB em adultos foi realizado em 51 pacientes (idade mediana, 33). A resposta completa foi alcançada em 83% dos pacientes, enquanto a sobrevida livre de eventos de 2 anos e a sobrevida global foram de 61% e 66%, respectivamente. A análise multivariada revelou um resultado adverso na taxa de sobrevida associada à falha da terapia citorrredutora e à presença de envolvimento extranodal. Um estudo prospectivo mais recente da fase II do LMB em adultos foi publicado em 2005. O estudo envolveu 72 pacientes adultos com LB. Uma taxa de resposta completa de 72% foi relatada, com taxas de sobrevida global e livre de eventos de 2 anos de 65% e 70%, respectivamente. Piores desfechos foram observados em pacientes com aumento do nível de lactato desidrogenase e idade avançada. A sobrevida global em dois anos de 84% foi observada em pacientes com idade <33 anos, em comparação com 60% em pacientes > 33 anos. O efeito adverso mais comumente relatado do protocolo LMB foi mielossupressão. Embora o uso do protocolo LMB em LB adultos tenha maior resposta e sobrevida nessa faixa etária, a taxa de sobrevida observada em pacientes pediátricos não foi alcançada.[7]

#### CODOX-M / IVAC

No final dos anos 80, Magrath e colaboradores desenvolveram o protocolo CODOX-M / IVAC (ciclofosfamida, doxorubicina, vincristina, metotrexato, ifosfamida, citarabina e etoposídeo), dado que mais da metade das crianças e adultos tratados com CHOP (ciclofosfamida, doxorubicina, vincristina, prednisona) e com metotrexato experimentou recorrência da doença. Magrath e seus colegas realizaram um estudo com tratamento com quatro ciclos de CODOX-M / IVAC em 41 pacientes, incluindo 20 adultos, com idade mediana de 25 anos, e a sobrevida livre de eventos (EFS) foi de 92% em 2 anos. A toxicidade foi tipificada por mielossupressão grave e infecções, incluindo sepse. Os investigadores concluíram que um prognóstico semelhante pode ser obtido em adultos e crianças quando



tratados com CODOX-M / IVAC. No entanto, devemos considerar que os adultos incluídos neste estudo eram jovens. [1][7]

Estudos subsequentes de CODOX-M / IVAC em pacientes adultos com LB demonstram boa atividade da combinação, embora o resultado em pacientes adultos seja inferior em comparação com crianças e adultos. Em 52 pacientes adultos com LB, com mediana de idade de 35 anos, tratados com CODOX-M / IVAC, a OS de 2 anos em pacientes de baixo e alto risco, como definido pelo estudo original de Magrath, foi de 82% e 70%, respectivamente. Pacientes com doença de baixo risco, definida como uma massa única <10 cm ou doença abdominal completamente ressecada com LDH normal, e os pacientes que não se encaixam nesses critérios são definidos como alto risco. Como esperado, a mielossupressão grave foi universal e 20% dos pacientes não puderam completar toda a terapia. Num estudo subsequente, os investigadores reduziram a dose de metotrexato para 3 g / m<sup>2</sup> para doentes com idade inferior a 65 anos e 1 g / m<sup>2</sup> para doentes com idade superior a 65 anos e também reduziram a dose de citarabina em doentes idosos para 1 gm / m<sup>2</sup>. Cinquenta e três dos pacientes com idade mediana de 37 anos foram tratados. A sobrevida livre de progressão de 2 anos para todos os pacientes foi de 55% e foi de 85% e 49% para pacientes de baixo e alto risco, respectivamente.

Um resultado semelhante foi obtido em um pequeno estudo prospectivo usando um regime Magrath modificado, realizado pelo Dana-Farber Cancer Institute. A sobrevida livre de eventos de 2 anos foi de 64% em todo o estudo, com 100% em pacientes de baixo risco versus 60% em pacientes de alto risco. No entanto, menos toxicidade foi observada com este regime modificado em comparação com o protocolo original de Magrath.

#### HyperCVAD com ou sem rituximab

Pesquisadores da Universidade do Texas MD Anderson Cancer Center desenvolveu o protocolo HyperCVAD, que inclui ciclofosfamida hiperfracionada, vincristina, doxorrubicina, dexametasona e profilaxia para SNC. Um estudo foi conduzido com 26 pacientes adultos com BL com uma idade média de 58 anos. A taxa de resposta completa foi de 81%, e a sobrevida global em 3 anos foi de 49%. O estudo foi realizado em pacientes relativamente mais idosos, em comparação com estudos anteriores, com 46% dos pacientes com mais de 60 anos.[1][7]

Em um estudo prospectivo subsequente de 31 pacientes tratados com rituximab mais HyperCVAD, a OS de 3 anos melhorou significativamente em 89%. Setenta e três por cento dos pacientes completaram toda a terapia e a mielossupressão grave foi universal.

## DA-EPOCH

Num regime concebido para preservar a eficácia e reduzir a toxicidade, Dunleavy e colaboradores estudaram um regime de infusão, EPOCH ajustado à dose (etoposido, prednisona, vincristina, ciclofosfamida, adraimicina) e rituximab (DA-REPOCH). A profilaxia do SNC consiste em 8 doses de metotrexato de IT com doses adicionais para pacientes com envolvimento leptomeníngeo. Os doentes seropositivos para o HIV receberam 1 ciclo após remissão completa (3-6 ciclos) e não foram ajustados à dose. Todos os outros pacientes receberam 2 ciclos após remissão completa (6-8 ciclos). Trinta pacientes foram tratados, incluindo 11 com HIV. Com um acompanhamento médio de > 6 anos, os pacientes com DA-REPOCH obtiveram uma sobrevida livre de progressão de 95% e OS de 100%. A sobrevida livre de falha e OS nos pacientes que receberam SC-EPOCH-RR (curta duração do curso REPOCH com uma dose dupla de rituximab) foram de 100% e 90%, respectivamente. As taxas de neutropenia febril foram baixas e não ocorreram mortes relacionadas ao tratamento. Embora os resultados do esquema DA-REPOCH sejam excelentes, os pacientes tratados no estudo foram bastante favoráveis. A idade mediana dos pacientes HIV-negativos foi de 25 anos. No geral, 53% dos pacientes tinham um LDH elevado no início do estudo, incluindo apenas 37% dos pacientes HIV-negativos, e apenas 1 paciente tinha doença acometendo SNC. [1]

### Papel do Rituximab

O impacto do rituximabe não foi tão bem estudado no LB comparado com outros LNH de células B. Os resultados preliminares de um grande estudo randomizado em 257 adultos comparando o regime LMB com e sem rituximab, demonstraram melhora significativa em 3 anos na SLE e na SO nos braços contendo rituximabe, com 76% vs 64% e 82% vs 71%, respectivamente. A toxicidade foi comparável em ambos os grupos. Ao comparar os dois estudos do HyperCVAD, o resultado do estudo contendo rituximabe foi claramente superior. A menor mediana de idade e as melhorias nos cuidados de suporte ao longo do tempo, entretanto, também podem ter contribuído para o melhor resultado no estudo R-HyperCVAD. Além disso, Barnes et al também compararam os desfechos em 80 pacientes tratados com CODOX-M / IVAC com ou sem rituximabe e encontraram uma tendência de melhora da sobrevida com SLP e sobrevida global de 74% vs 61% e 77% vs 66%, respectivamente.[1]

### Transplante de medula óssea

O papel do transplante de medula óssea autólogo ou alogênico em LB adultos ainda é controverso. Embora alguns estudos tenham relatado que a terapia intensiva seguida de

transplante de células-tronco pode melhorar a sobrevida, ela não foi aceita como uma terapia de consolidação padrão. Em um estudo que investigou a eficácia de transplantes autólogos em adultos com LB, uma sobrevida global superior foi obtida no tratamento da doença quimiossensível recidivante. Em comparação com os regimes convencionais, a sobrevida global em 3 anos foi de 72% após a primeira remissão completa, 37% na doença quimiossensível recidivante e 7% na LK quimiorresistente recidivante.

Em um estudo mais recente de quimiorradioterapia e transplante como terapia primária em LB esporádicos, a taxa de sobrevida livre de eventos de 3 anos foi de 50%. O benefício potencial do enxerto contra o linfoma usando o transplante alogênico não afetou a taxa de recaída nem a sobrevida global com base nos dados atuais. O local do transplante autólogo e alogênico no LB permanece incerto.[7]

#### Doença recidivante ou refratária

Pacientes com LB que falham na quimioterapia inicial tipicamente apresentam doença progressiva durante ou logo após a conclusão do tratamento inicial. Infelizmente, poucos estudos avaliaram os esquemas de resgate neste cenário, e a maioria dos pacientes já recebeu os agentes mais ativos nessa doença. Os pacientes com doença sensível à quimioterapia podem alcançar remissões a longo prazo, mas o resultado dos pacientes com doença resistente à quimioterapia é desanimador.[1]

#### LB HIV positivos

Até recentemente, pensava-se que o estado imunocomprometido de pacientes com concomitante HIV / AIDS e linfoma de Burkitt limitava a capacidade de administrar regimes quimioterápicos intensivos devido à taxa de infecção. No entanto, o advento da terapia antirretroviral altamente ativa (HAART) e evidências em DLBCL que pacientes HIV-positivos podem tolerar esquemas quimioterápicos padrão com melhores resultados levaram os investigadores a tratar pacientes HIV-positivos com os mesmos regimes quimioterápicos intensivos usados para tratar pacientes imunocompetentes. Os dados sugerem que essas abordagens atuais, juntamente com os cuidados de suporte, podem resultar em melhores resultados para os pacientes, semelhantes aos da população de pacientes imunocompetentes.[3]

Por exemplo, o regime LMB86 (tratamento escalonado baseado em CHOP, com consolidação de citarabina e etoposídeo) foi recentemente avaliado em 63 pacientes infectados pelo HIV com o estágio Murphy IV (medula óssea e / ou envolvimento do SNC), linfoma de Burkitt e uma mediana de 40 anos. No diagnóstico do linfoma de Burkitt, a mediana da

contagem de CD4 foi de 239. Quarenta e quatro pacientes (70%) obtiveram resposta completa, e apenas sete mortes relacionadas ao tratamento ocorreram, apesar de citopenias significativas observadas em todos os pacientes durante a terapia. A OS de 2 anos (estimada) foi de 47%. Baixa contagem de CD4 e performance status foram preditivos de sobrevida inferior. Este estudo apóia a terapia com esquemas quimioterápicos agressivos para pacientes HIV-positivos, particularmente aqueles com CD4 acima de 200 e performance status favorável. [3]

Abordagens curtas e intensivas também demonstraram ser eficazes em pacientes HIV-positivos com linfoma de Burkitt. A taxa de falha do tratamento foi significativamente menor com o protocolo alemão GMALL em comparação com pacientes tratados com quimioterapia CHOP, e os pacientes toleraram razoavelmente bem o protocolo agressivo, particularmente quando a terapia HAART foi incorporada ao regime. A EPOCH-R ajustada por dose (etoposídeo, prednisona, vincristina, ciclofosfamida, doxorubicina, com rituximabe e metotrexato intratecal) foi recentemente apresentada como uma opção com uma taxa de resposta muito alta para pacientes HIV-positivos e negativos em curto período de seguimento.

Alguns dados derivados de estudos de pacientes HIV positivos com diagnóstico de DLBCL sugeriram aumento de mortes infecciosas quando o rituximabe é incorporado aos esquemas quimioterápicos padrão, não sendo recomendada a inclusão do rituximabe no tratamento para esses pacientes se eles apresentam baixas contagens de CD4.

#### Recomendações do NCCN

As mais recentes diretrizes práticas da National Comprehensive Cancer Network (NCCN) para NHL afirmam que o CHOP é um regime inadequado para BL. Em vez disso, recomenda os regimes CODOX-M ou HyperCVAD para o paciente de baixo risco com BL, e CODOX-M / IVAC com ou sem rituximab, ou HyperCVAD alternando com metotrexato mais citarabina, com ou sem rituximab para o paciente de alto risco. As diretrizes também observam que o transplante de células-tronco deve ser considerado para pacientes com doença recidivante.

#### Pacientes idosos com Linfoma de Burkitt

Muito poucos pacientes com linfoma de Burkitt com mais de 60 anos foram incluídos em ensaios terapêuticos prospectivos. Embora o número relativamente pequeno de pacientes com mais de 60 anos de idade tratados com o esquema HyperCVAD-rituximab tenha apresentado resultados favoráveis, 26 estudos de HyperCVAD em outras histologias demonstraram a incapacidade da maioria dos pacientes idosos tolerarem o regime. Os pacientes mais velhos podem não conseguir tolerar as altas doses de metotrexato e citarabina incluídas

em muitos protocolos de curta duração e podem não ser candidatos a ASCT. Para pacientes idosos considerados muito enfermos para esses protocolos intensivos, novas opções terapêuticas são claramente necessárias. Considera-se a abordagem desses pacientes com quimioterapia CHOP padrão com rituximabe e metotrexato intratecal, com intenção paliativa e não curativa.

#### Futuro

Com os avanços na identificação dos fatores biológicos e do perfil molecular relacionados ao Linfoma de Burkitt, terapias mais direcionadas serão desenvolvidas, com o oncogene MYC, os inibidores da DNA metiltransferase, os inibidores de quinase dependentes de ciclina e inibidores de proteossomos como potenciais alvos terapêuticos.

#### Conclusão

Os linfomas primários da vagina são extremamente rara. É importante que o ginecologista conheça essa entidade clínica rara e, embora esse profissional raramente seja confrontado com linfoma extranodal, deve ser incluído no diagnóstico diferencial de malignidades ginecológicas. A cirurgia radical não desempenha um papel no tratamento desta malignidade, uma vez que os principais pilares do tratamento são a quimioterapia citotóxica, anticorpos monoclonais e / ou radioterapia. A histologia é essencial para se chegar a um diagnóstico correto e possibilitar o tratamento adequado para essa malignidade curável. Como outros fatores biológicos relacionados ao LB estão sendo identificados, terapias mais direcionadas provavelmente serão desenvolvidas.

## Referências

1. Jacobson C; LaCasce A. How I treat Burkitt lymphoma in adults. *Blood* 2014 124:2913-2920 [pubmed].
2. Molyneux E; Rochford R, Griffin B; Burkitt's lymphoma; *Lancet* 2012; 379: 1234–44 [pubmed]
3. Perkins A; Friedberg J. Burkitt Lymphoma in Adults. *American Society of Hematology*
4. Blum KA, Lozanski G, Byrd JC. Adult Burkitt leukemia and lymphoma. *Blood*. 2004 Nov 15;104(10):3009-20
5. Kosari F; Daneshbod Y; Parwaresch R. Lymphomas of the Female Genital Tract A Study of 186 Cases and Review of the Literature. *Am J Surg Pathol* 2005;29:1512–1520

6. Silva V; Correia P; Sá L. Primary Vaginal Non-Hodgkin's Lymphoma: Report of a Rare Clinical Entity. *Clin Pract.* 2015 Nov 5; 5(4): 821.
7. Höffkes HG1, Schumann A, Uppenkamp M. Primary non-Hodgkin's lymphoma of the vagina. Case report and review of the literature. *Ann Hematol.* 1995 May;70(5):273-6.