

Joana Carvalho de Sousa

Linfoma Primário do Mediastino de Grandes Células B — Tratamento

Monografia realizada no âmbito da unidade de Estágio Curricular do Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas, orientada pelo Professor Doutor Elisiário José Tavares Silva e apresentada à Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra

Julho 2016



UNIVERSIDADE DE COIMBRA

Joana Carvalho de Sousa

Linfoma Primário do Mediastino de Grandes Células B — Tratamento

Monografia realizada no âmbito da unidade de Estágio Curricular do Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas, orientada pelo Professor Doutor Elisiário José Tavares Silva e apresentada à Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra

Julho 2016



UNIVERSIDADE DE COIMBRA

Declaração

Eu, Joana Carvalho de Sousa, estudante do Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas, com o nº 2012118614, declaro assumir toda a responsabilidade pelo conteúdo da Monografia apresentada à Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra, no âmbito da unidade de Estágio Curricular.

Mais declaro que este é um trabalho original e que toda e qualquer afirmação ou expressão, por mim utilizada, está referenciada na Bibliografia desta Monografia, segundo os critérios bibliográficos legalmente estabelecidos, salvaguardando sempre os Direitos de Autor, à exceção das minhas opiniões pessoais.

Coimbra, 15 de julho de 2016.

O orientador

(Dr. Elisiário José Tavares da Silva)

A Aluna

(Joana Carvalho de Sousa)

Índice

1. Introdução	1
2. Linfoma primário do mediastino de grandes células B	2
2.1. Aspectos clínicos e morfológicos	3
2.2. Aspectos patológicos.....	4
2.3. Aspectos moleculares.....	5
2.4. Diagnóstico	6
2.4.1. Papel da Tomografia por Emissão de Positrões com Tomografia Computorizada....	6
3. Tratamento.....	7
3.1. Abordagens terapêuticas de primeira linha	8
3.1.1. Regime terapêutico R-CHOP.....	8
3.1.2. Regime terapêutico DA-ECHOP-R.....	11
3.2. Radioterapia de consolidação	12
3.3. Transplante autólogo de células hematopoéticas	13
3.4. Novos alvos terapêuticos	13
4. Intervenção do farmacêutico clínico.....	14
5. Conclusão	17
7. Bibliografia	19

Lista de abreviaturas

ADCC - Citotoxicidade celular dependente de anticorpos

CDC - Citotoxicidade dependente do complemento

CHOP - *Doxorubicin, cyclophosphamide, vincristine and prednisone*

R-CHOP - *Doxorubicin, cyclophosphamide, vincristine and prednisone plus rituximab*

DA-EPOCH-R - *Dose-adjusted etoposide, doxorubicin, cyclophosphamide, vincristine and prednisone plus rituximab*

EFS - Sobrevivência Livre de Eventos

ECOG - *Eastern Cooperative Oncology Group*

FDG-18 - Flúor-deoxiglicose marcada com Flúor-18

IPI - Índice Prognóstico Internacional

JAK - *Janus kinase*

JAK-STAT - *Janus kinase - signal transducers and activators of transcription*

LDGCB - Linfoma Difuso de Grandes Células B

LDH - Lactato desidrogenase

LHC - Linfoma de Hodgkin Clássico

LHCEN - Linfoma de Hodgkin Clássico Esclerosante Nodular

LMZC - Linfoma do Mediastino da Zona Cinzenta

LNH - Linfoma Não Hodgkin

LPMGC - Linfoma Primário do Mediastino de Grandes Células B

MHC - Complexo Principal de Histocompatibilidade

NF-kB - Fator nuclear kappa B

OMS - Organização Mundial de Saúde

OS - Sobrevivência Global

PD - *Programmed cell death protein*

PD-L - *Programmed death-ligand*

PET - Tomografia por Emissão de Positrões

PET-TC - Tomografia por Emissão de Positrões com Tomografia Computorizada

PFS - Sobrevivência Livre de Progressão

PTN - *Protein tyrosine phosphatases*

QT - Quimioterapia

RC - Radioterapia de consolidação

SG - Sobrevivência Global

SOCS - *Supressors of cytokine signalling*

STAT - *Signal transducers and activators of transcription*

TA - Transplante autólogo de células hematopoiéticas

TNF - Fator de necrose tumoral

VP - Valor preditivo

Sumário

O Linfoma Primário do Mediastino de Grandes Células B (LPMGC) é uma doença hematológica rara que afeta com mais incidência mulheres jovens. Segundo a Organização Mundial de Saúde (OMS), é classificado como uma variante do Linfoma Difuso de Grandes Células B (LDGC) com características clínicas, patológicas e genéticas únicas. O LPMGC caracteriza-se por um comportamento agressivo e apresenta-se com uma massa volumosa no mediastino antero-superior com tendência para invadir tecidos adjacentes da cavidade torácica, resultando, muitas vezes, em síndrome da veia cava superior e derrame pleural ou pericárdico. A amplificação do locus REL no cromossoma 2p e do locus JAK2 no cromossoma 9p é a principal alteração estrutural da doença. A Tomografia de Emissão de Positrões com Tomografia Computorizada (PET-TC) é um método de imagiologia utilizado no diagnóstico do LPMGC e tem bastante utilidade na avaliação de massas residuais. No entanto, o seu papel como fator preditivo tem sido alvo de discussão. O tratamento ideal do LPMGC ainda não foi estabelecido, porém, a combinação do rituximab com a quimioterapia CHOP (doxorubicina, vincristina, ciclofosfamida e prednisona) seguida de radioterapia de consolidação (RC) está associada a um melhor prognóstico em doentes com LPMGC. Contudo, o papel da RC ainda permanece controverso. Protocolos de dose ajustada de etoposido, doxorubicina, vincristina, ciclofosfamida e prednisona com rituximab (DA-ECHOP-R) sem RC têm mostrado resultados promissores. Doentes com recidiva ou doença refratária são normalmente tratados com quimioterapia (QT) de altas doses seguida de transplante autólogo de células hematopoiéticas (TA). No entanto, é necessário clarificar o papel do TA de modo a estabelecer uma estratégia terapêutica ótima no tratamento do LPMGC. Agentes que interferem nas vias de sinalização JAK-STAT, NK-kB e PD-I, células T modificadas e anticorpos monoclonais específicos para a proteína CD30 destacam-se como terapêuticas promissoras para o tratamento do LPMGC. O farmacêutico clínico assume um papel fundamental no tratamento do LPMGC, promovendo o uso racional dos medicamentos e a adesão à terapêutica.

Abstract

Primary mediastinal B-cell lymphoma (LPMGC) is a rare blood disease that usually affects young women. According to the World Health Organization's (WHO) classification, LPMGC is a distinct subtype of diffuse large B-cell lymphoma with unique clinical, pathological and genetic features. LPMGC is characterized by aggressive behavior and it presents with a bulky mass usually limited to the anterior-upper mediastinum that tends to infiltrate adjacent thoracic structures, frequently causing upper vena cava syndrome and pleural or pericardial effusions. Amplification of the REL locus on chromosome 2p and amplification of the JAK2 locus on chromosome 9p represent the main disease-specific structural alteration. The Positron Emission Tomography–Computed Tomography (PET-TC) is an imaging technique used in the diagnosis of LPMGC and is very useful for evaluating residual masses. However, its predictive use has been a topic of discussion. The optimal chemotherapy for LPMGC has not been established yet, but consolidation radiation (RC) treatment after undergoing R-CHOP (prednisone, vincristine, cyclophosphamide with doxorubicin and rituximab) chemotherapy is associated with good prognosis in LPMGC patients. However, the role of RC remains controversial. It has been demonstrated that treatment with dose-adjusted etoposide, doxorubicin, vincristine, cyclophosphamide with prednisone, and rituximab (DA-ECHOP-R) without RC provides promising results. Patients with relapsed or refractory LPMGC are often treated with high-dose therapy followed by autologous stem cell transplantation (TA). To establish the optimal therapeutic strategy for treating patients is necessary to clarify the role of TA. Agents such as JAK-STAT pathway inhibitors, nuclear factor k-B pathway inhibitors, neutralizing antibodies to PD1, conjugated anti-CD30 antibodies or genetically modified T cells are promising therapeutic targets in LPMGC. Clinical pharmacists have a critical role in LPMGC treatment, improving rational use of drugs and promoting adherence to treatment.

I. Introdução

O Linfoma Primário do Mediastino de Grandes Células B (LPMGC) é uma entidade específica com características clínicas, patológicas e genéticas singulares que tem origem a partir de células B tímicas. [1] [2]

De acordo com a Organização Mundial de Saúde (OMS), o LPMGC foi reconhecido como uma variante do Linfoma Difuso de Grandes Células B (LDGC), mas compartilha características com o Linfoma de Hodgkin Clássico Esclerosante Nodular (LHCEN). Constitui cerca de 2-4% de todos os Linfomas Não Hodgkin (LNH) e 10% dos LDGC. É mais comum em adultos jovens e afeta com mais incidência o sexo feminino. [1] [2]

O LPMGC caracteriza-se por uma proliferação difusa de células B grandes associada a um grau de esclerose com compartimentalização. Os doentes apresentam uma massa mediastinal volumosa de crescimento rápido, que é comumente associada a tosse, dispneia, disfagia, rouquidão e síndrome da veia cava superior. O envolvimento de locais extranodais, particularmente em caso de recidiva, é pouco frequente, enquanto que a infiltração da medula óssea é rara. [3] [4] [5] [6]

O LPMGC apresenta-se com um perfil genético distinto dependente das vias de sinalização moleculares NF- κ B, JAK-STAT e PD-1. [7] As principais alterações estruturais da doença incluem a amplificação do locus REL no cromossoma 2p e do locus JAK2 no cromossoma 9p.

Na gestão do LPMGC existem diversos temas controversos e que requerem um estudo mais aprofundado. A terapia inicial é crítica no tratamento de doentes com LPMGC e a terapia de resgate em caso de recidiva ou progressão da doença é de eficácia limitada. [5] [8] São várias as questões alvo de debate e a maioria relaciona-se com a terapêutica do LPMGC, incluindo a avaliação da resposta clínica através da PET, a superioridade dos regimes de terceira geração face à quimioterapia CHOP (doxorubicina, vincristina, ciclofosfamida e prednisona), o papel do rituximab e do transplante autólogo de células hematopoiéticas (TA) e a necessidade do uso da radioterapia de consolidação (RC).

A presente monografia pretende elucidar as principais problemáticas que envolvem o LPMGC, centrando-se essencialmente no tratamento do linfoma. Visa também esclarecer as principais características clínicas, morfológicas, imunofenotípicas e moleculares do LPMGC e o seu diagnóstico. Por último, tem como objetivo enquadrar, de forma breve, a intervenção do farmacêutico clínico no tratamento do linfoma.

2. Linfoma primário do mediastino de grandes células B

Descrito pela primeira vez em 1980, o LPMGC foi reconhecido como uma entidade clínica independente, com características clínicas, patológicas e genéticas únicas. [1] A OMS inclui-o na categoria de *Outros Linfomas de Grandes Células B* e classifica-o como uma variante do LDGC. [2] [5] [8] [9] O LPMGC partilha algumas semelhanças clínicas e biológicas com o LHCEN. [4]

Esta neoplasia surge no mediastino e tem origem a partir de células B tímicas. [3] O mediastino está situado na posição central do toráx entre as duas cavidades pleurais, o diafragma e a porção superior do toráx. É formado pelo coração, timo, traqueia, esófago e outras estruturas como os vasos sanguíneos e os nervos.

O LPMGC caracteriza-se por um comportamento agressivo e localmente invasivo. [2] Compreende 2-4% de todos os LNH e 10% dos LDGC. Tem distribuição mundial e na União Europeia afeta aproximadamente 0,3 em cada 10.000 pessoas, o que equivale a um total de 15.000 pessoas. [10] É considerado uma doença hematológica rara e é mais comum em jovens adultos, com média de idade entre os 35 e 40 anos. A incidência do LPMGC é maior nas mulheres do que nos homens, sendo que o ratio masculino/feminino é de 1:2. Também foram reportados casos de LPMGC em crianças e adolescentes. [3] [5]

No geral, o LPMGC possui um prognóstico mais favorável do que outros linfomas de células B, nomeadamente o LDGC. Além disso, são raros os casos de recaída após 2 anos do término da terapêutica. [5] No entanto, os doentes que recidivam não apresentam boa resposta aos tratamentos e têm pouco potencial de cura quando a doença se manifesta em estadios mais avançados. O curso clínico menos favorável também é observado em crianças e adolescentes.

A evolução do linfoma depende não só da idade, estadio, *performance status*, histologia do tumor e massa tumoral, como também da lactato desidrogenase (LDH), beta2-microglobulina e presença ou ausência de doença extranodal. [11]

O Índice Prognóstico Internacional (IPI) é usado na estratificação de risco dos doentes e a sua determinação inclui cinco fatores preditivos de sobrevivência, nomeadamente idade inferior ou igual a 60 anos versus acima dos 60 anos, LDH dentro da faixa de referência versus elevada, estado funcional do doente avaliado pelo *Eastern Cooperative Oncology Group* (ECOG) grau 0-1 versus 2-4, estadio Ann Arbor I-II versus III-IV e número de sítios extranodais comprometidos inferior ou igual a 1 versus superior a 1. [3] A reunião destes

fatores classifica os doentes em baixo risco (0 ou 1 fator), risco intermédio baixo (2 fatores), risco intermédio alto (3 fatores) e alto risco (4 ou 5 fatores).

Apesar da utilidade do IPI, o seu papel no LPMGC é limitado pela distribuição etária da doença e pelo seu usual confinamento ao mediastino. Isto é, dois dos cinco fatores de risco que determinam a sobrevivência dos doentes, a idade superior ou igual a 60 anos e o estadio III e IV, não estão geralmente presentes. [6] [9]

Vários estudos retrospectivos apontam o aumento da LDH duas vezes superior ao limite normal, idade superior a 40 anos, *status performance* superior ou igual a 2 e progressão da doença durante o tratamento inicial como significantes preditores negativos, porém, necessitam de validação em estudos prospetivos. [2] [6] Outros estudos sugerem que a elevação dos níveis de expressão do Complexo Principal de Histocompatibilidade (MHC) classe II está relacionada com o aumento da sobrevida dos doentes com LPMGC. Futuramente, pretende-se modificar a expressão de MHC classe II com o objetivo de melhorar a evolução clínica dos doentes. [12]

2.1. Aspetos clínicos e morfológicos

Clinicamente, o LPMCG apresenta-se como uma massa volumosa no mediastino antero-superior, de progressão rápida e com tendência para invadir tecidos adjacentes da cavidade torácica, como a pleura, o pericárdio e o pulmão, resultando muitas vezes em derrame pleural ou pericárdico. [5] [9]

Os sintomas mais comuns estão relacionados com a compressão e invasão das estruturas intratorácicas e incluem dispneia, tosse, dor torácica e disfagia. O comprometimento dos grandes vasos também está presente, surgindo complicações como a síndrome da veia cava superior. A rouquidão é frequente e está associada à paralisia do nervo frénico ou laríngeo. Os sintomas sistémicos, maioritariamente febre e perda de peso, são pouco comuns. [3] [5] [6]

Apesar do LPMCG estar maioritariamente confinado ao mediastino, por vezes, particularmente na recidiva, invade locais extranodais como o fígado, ovário, rins, adrenais e sistema nervoso central. O envolvimento da medula óssea é raro. [2] [3]

Morfologicamente é caracterizado pela proliferação de células B de tamanho médio a grande, com núcleos redondos e lobulados e citoplasma abundante claro ou discretamente

basófilo. Também podem ser visualizadas algumas células pleomórficas e multilobuladas, do tipo *Reed-Steinberg*. A arquitetura nodal é tipicamente difusa e eventualmente apresenta nodularidade focal ou necrose. [2] [3]

Na maioria dos casos, o LPMGC apresenta fibrose esclerótica, com um infiltrado de células linfóides, que se associam em compartimentos rodeados por fibras de colagénio. [5]

2.2. Aspetos patológicos

Análises imuno-histoquímicas revelam células tumorais positivas para os marcadores de antígenos das células B, incluindo o CD19, CD20, CD22 e CD79a. Ao contrário da maioria das neoplasias de células B, o LPMGC caracteriza-se pela ausência de imunoglobulinas de superfície. Outra característica desta neoplasia é a diminuição ou, em alguns casos, a ausência de MHC classe I e/ou II e de CD15. A expressão de CD30 é frequentemente positiva, embora, geralmente, menos intensa em relação ao Linfoma de Hodgkin Clássico (LHC). Os fatores de transcrição das células B, BOB1, OCT-2, PUI e PAX-5 são fortemente expressos. [3] [5]

O LPMGC tem origem a partir de células B tímicas do centro germinativo ou do centro não germinativo. [8] A origem tímica do LPMGC é evidenciada pela frequente expressão da proteína MAL, resultante da sobre-expressão do gene MAL localizado no braço longo do cromossoma 2. Para além da sua influência na origem do linfoma, acredita-se que a expressão de MAL tem um papel importante no controlo do crescimento tumoral. [2] A expressão do CD23 também contribui de forma significativa para a teoria da origem tímica do LPMGC. Este antígeno parece ser amplamente expresso por linfócitos B situados na zona medular do timo. [6]

A maioria dos autores defende a origem pós-centro germinativo das células B que é demonstrada pela expressão frequente de IRF4/MUM1 (70%), expressão variável de BCL2 (55-80%) e de BCL6 (45-100%) e a frequente ausência de CD10. [2] O BCL6 é o gene responsável pela codificação de um fator de transcrição do centro germinativo das células B que suprime os genes envolvidos na ativação de linfócitos, diferenciação, supressão do ciclo celular e resposta ao dano do DNA. [5] O BCL-2 é um fator anti-apoptótico essencial no desenvolvimento e diferenciação das células B. A sobre-expressão do BCL2 confere vantagem à sobrevivência das células B malignas e está associada à resistência à quimioterapia. [13] O MUM (multiple myeloma oncogene) 1 ou IRF4 atua na regulação da

expressão génica em resposta à sinalização pelo interferão e outras citocinas, e é expresso frequentemente nas células B pós-centro germinativo. [14] O CD-10 é uma enzima proteolítica expressa na superfície de células B do centro germinativo, células precursoras linfóides e algumas células epiteliais. [15] [16]

2.3. Aspetos moleculares

O LPMGC caracteriza-se pela amplificação do proto-oncogene REL que se localiza no braço curto do cromossoma 2. O proto-oncogene REL é um dos complexos proteicos do fator nuclear kappa B (NF-Kb) que é o fator de transcrição celular responsável pela sobrevivência e proliferação de células neoplásicas. A via do NF-kB é ativada através da sobre-expressão dos constituintes do complexo NF-kB e do fator de necrose tumoral (TNF) e, quando ativada constitui um mecanismo de resistência à apoptose. [3]

Outra alteração genética específica do LPMGC é a amplificação do locus JAK2 (*janus kinase 2*), localizado no braço curto do cromossoma 9, que se relaciona com o aumento da expressão e atividade da proteína JAK2 e com a ativação da cascata de sinalização JAK-STAT (*janus kinase/signal transducers and activators of transcription*). [2] [6] A via JAK-STAT é responsável pela regulação da proliferação celular e tem um papel importante na sinalização de várias citocinas. Um dos elementos chave desta via é o STAT (*signal transducers and activators of transcription*) 6. A fosforilação do STAT6 pela JAK2 consiste no processo pelo qual este fator de transcrição dimeriza e migra para o núcleo onde se liga ao DNA. [17] Vários estudos identificaram mutações somáticas nos domínios de ligação do DNA ao STAT6, confirmando o papel de desregulação da via JAK-STAT na patogénese do LPMGC. [2] [6]

Em alguns casos de LPMGC também tem sido detetadas mutações nos genes que codificam o SOCS (*supressors of cytokine signalling*) 1 e o PTN (*protein tyrosine phosphatases*) 1. Estas proteínas atuam como reguladores negativos da via JAK-STAT e são responsáveis pela diminuição da fosforilação do JAK2. [2] [3]

Similarmente à JAK2, os genes que codificam os ligandos PD-1 (*programmed cell death protein 1*) e PD-2 (*programmed cell death protein 2*) estão localizados na região 9p24. A expressão do PD-L1 e do PD-L2 é responsável pelo mecanismo de evasão da resposta imune pelas células tumorais. [3]

2.4. Diagnóstico

O diagnóstico do LPMGC é realizado com base em aspetos morfológicos, imunofenotípicos, genéticos e clínicos. Estas características são também utilizadas para diferenciar esta neoplasia de outros linfomas com localização mediastínica, nomeadamente LHC, Linfoma do Mediastino da Zona Cinzenta (LMZC) e LDGC. [2]

No diagnóstico é essencial, para além da história clínica e do exame físico do doente, a análise dos parâmetros hematológicos e bioquímicos. A LDH apresenta-se geralmente elevada no LPMGC, porém não deve ser utilizada como marcador específico desta neoplasia. Já os níveis séricos de beta2-microglobulina encontram-se dentro dos parâmetros normais.

Exames adicionais como o eletrocardiograma, radiografia torácica, Tomografia Computarizada (TC) ao pescoço, pélvis, tórax e abdómen e Tomografia por Emissão de Positrões (PET) também devem ser realizados.

A análise do líquido cefalorraquidiano através de citometria de fluxo é indispensável na presença de sintomatologia associada ao comprometimento do sistema nervoso central. Quando se suspeita de infiltração pelo linfoma é realizada biópsia da medula óssea.

Contudo, é através de procedimentos como a mediastinoscopia, mediastinoscopia anterior e biópsia aspirativa transtorácica por agulha fina guiada por TC que se estabelece o diagnóstico definitivo. [3] [6]

2.4.1. Papel da Tomografia por Emissão de Positrões com Tomografia Computarizada

A Tomografia por Emissão de Positrões com Tomografia Computarizada (PET-TC) é uma técnica imagiológica não invasiva que permite obter informações funcionais e anatómicas sobre alterações metabólicas e estruturais. Para tal, são utilizados radiofármacos emissores de positrões que marcam moléculas presentes em processos fisiológicos e, desta forma, é possível conhecer a sua distribuição no organismo com uma referência anatómica precisa. O radiofármaco mais frequentemente utilizado é a Flúor-deoxicglicose marcada com Flúor-18 (FDG-18). [18] [19]

A PET é utilizada em combinação com a TC para avaliar o LPMGC no estadio inicial e para monitorizar a resposta à terapêutica, tendo em vista a reavaliação do tratamento do linfoma. [3]

Como referido no capítulo 2.1, o LPMGC caracteriza-se pela presença de uma massa volumosa e por componentes fibróticos proeminentes, resultando várias vezes numa massa mediastinal residual após conclusão do tratamento inicial. O recurso às imagens PET-TC possibilita a caracterização dessa massa, auxiliando na distinção entre o tecido tumoral ativo e o tecido fibrótico simples.

Contudo, a utilização da PET como fator preditivo após quimio-imunoterapia ainda não está totalmente esclarecido. Vários autores defendem que doentes com massas residuais metabólicas ativas devem ser tratados com RC, ao contrário dos doentes com resultados PET negativos. Efetivamente, esta técnica tem excelente valor preditivo (VP) negativo, porém, o VP positivo é limitado devido à existência de falsos-positivos. Vários estudos sugerem que a resposta inflamatória produzida pelo rituximab está associada à captação aumentada de FDG-18, resultando na diminuição do VP positivo e na especificidade do PET-TC. O rituximab é um anticorpo monoclonal anti-CD20 que induz a lise de células tumorais através de inúmeros mecanismos de ação, nomeadamente por apoptose, citotoxicidade celular dependente de anticorpos (ADCC) e citotoxicidade dependente do complemento (CDC). Por conseguinte, é possível que a quimioterapia combinada com o rituximab possa resultar numa resposta inflamatória, conduzindo à interpretação dos resultados da PET-TC como falsos-positivos. Falsos-positivos estão também referenciados em doenças granulomatosas, sarcoidose, tuberculose e outros processos inflamatórios. [2] [20] [21]

São necessários estudos prospetivos para definir o valor preditivo da PET-TC no diagnóstico do LPMGC e no planeamento da RC. [1]

3. Tratamento

O objetivo do tratamento do LPMGC é obter remissão completa do tumor e aumentar a sobrevivência dos doentes. A escolha do mesmo depende de diversos aspetos, designadamente da histologia e grau de extensão do tumor, idade e estado geral do doente e outros fatores de prognóstico. [22]

As principais questões terapêuticas centram-se na superioridade dos regimes de terceira geração em relação à quimioterapia CHOP, na utilidade do rituximab e do TA e na necessidade de utilização da RC.

3.1. Abordagens terapêuticas de primeira linha

De acordo com as atuais *guidelines* da *National Comprehensive Cancer Network*, o tratamento *standard* recomendado para o LPMGC são seis ciclos de rituximab, ciclofosfamida, vincristina, doxorrubicina e prednisona (R-CHOP) associados à RC. Além do esquema R-CHOP, é utilizado como esquema terapêutico de primeira linha seis ciclos de dose ajustada de etopósido, prednisona, vincristina, ciclofosfamida, doxorrubicina e rituximab (DA-EPOCH-R) com a adição ou não de RC, em caso de doença localizada ou persistente. No entanto, a abordagem terapêutica ideal para o tratamento do LPMGC permanece indefinida e não existe um padrão de tratamento universalmente aceite. [5]

3.1.1. Regime terapêutico R-CHOP

Segundo vários autores, o tratamento do LPMGC pode ser diferenciado em duas fases: o período pré-rituximab e pós-rituximab. O tratamento mais utilizado durante a época pré-rituximab foi o esquema quimioterapêutico de primeira geração CHOP, que envolve a combinação dos fármacos ciclofosfamida, doxorrubicina, vincristina e prednisona.

A doxorrubicina (cloridrato de hidroxidaunomicina) é um antibiótico antraciclínico isolado a partir de culturas do fungo *Streptomyces peucetius var. caesius*. Esta substância também pode ser sintetizada quimicamente a partir da daunorrubicina, um agente quimioterapêutico da família das antraciclinas. A molécula da doxorrubicina (Figura 1) é constituída por um anel tetracíclico ligado a um açúcar, a daunosamina, e por moléculas quinona e hidroquinona nos anéis adjacentes que permitem a perda e o ganho de elétrons.

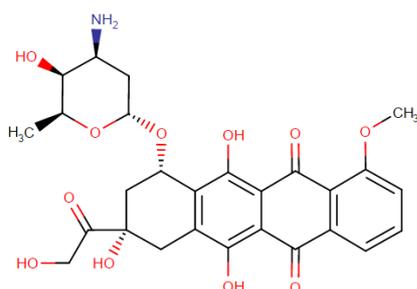


Figura 1 - Estrutura química da doxorrubicina.

O efeito citotóxico da doxorubicina está associado a vários mecanismos de ação, tais como a inibição da topoisomerase II e a formação de radicais livres semiquinona e de radicais de oxigênio, responsáveis por fenômenos de *stress* oxidativo e peroxidação lipídica. Esta antraciclina liga-se ao DNA através da intercalação com bases específicas e impede a síntese de DNA, RNA ou ambos, com consequente cisão das cadeias de DNA e interferência nos processos de replicação e transcrição. A doxorubicina pode ainda ligar-se às membranas celulares, alterando a sua fluidez e capacidade de transporte de iões. Todos estes processos irão resultar na ativação da apoptose e na morte das células tumorais. Estes mecanismos afetam não só as células cancerígenas como também os cardiomiócitos, o que justifica a elevada cardiotoxicidade da doxorubicina. [23]

A vincristina (oncovin) é um alcalóide extraído da *Catharanthus roseus* e a sua estrutura é constituída por um alcalóide indólico e um di-hidroindólico (Figura 2). Atua na metáfase impedindo a mitose e, portanto, é um fármaco ciclo-celular específico da fase M. Este antineoplásico exerce a sua atividade antitumoral impedindo a polimerização das tubulinas. A vincristina liga-se à tubulina, inibindo a formação de protofilamentos e de microtúbulos. Na ausência de microtúbulos a divisão celular pára na metáfase, conduzindo à ativação da apoptose. [24]

A ciclofosfamida, um derivado de mostarda nitrogenada (Figura 3) pertence à família dos agentes alquilantes e atua independentemente do ciclo celular.

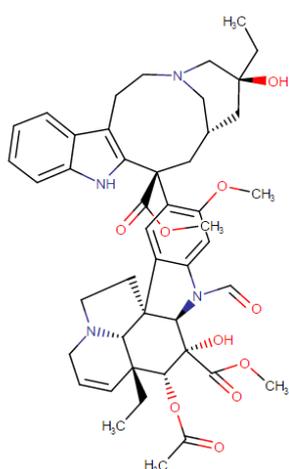


Figura 2 - Estrutura química da vincristina.

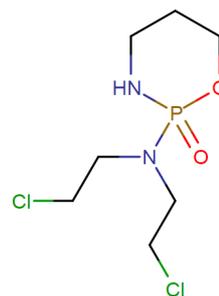


Figura 3 - Estrutura química da ciclofosfamida.

Este antineoplásico é um pró-fármaco que sofre metabolismo hepático através do sistema enzimático citocromo P450 e é convertido em 4-hidroxiclofosfamida (Figura 4) e aldofosfamida (Figura 5). A aldofosfamida é clivada intracelularmente em acroleína e a mostarda fosforamida. Estas duas substâncias alquilantes ao reagirem com o DNA provocam ligações cruzadas entre os locais nucleófilos das cadeias de DNA, impedindo a sua

replicação. Por outro lado, a alquilação provoca clivagem do anel imidazólico com depurinação, formação de pares de bases anormais e cisão da cadeia de DNA, resultando em mutagênese, carcinogênese e morte celular por apoptose. A ciclofosfamida afeta tanto a imunidade celular como a humoral, porém, o seu efeito imunossupressor é exercido essencialmente ao nível das células B. [25]

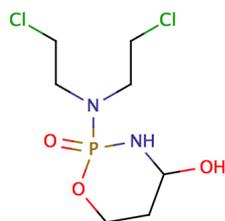


Figura 4 - Estrutura química da 4-hidroxiciclofosfamida.

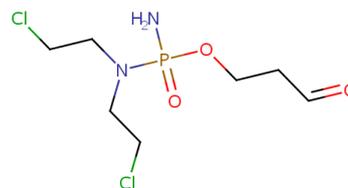


Figura 5 - Estrutura química da aldofosfamida.

A prednisona (Figura 6) é um corticosteróide sintético que pertence à classe dos glucocorticóides. No fígado, é convertida no seu metabolito ativo, a prednisolona (Figura 7) através da ação da enzima 11-beta-hidroxiesteróide desidrogenase.

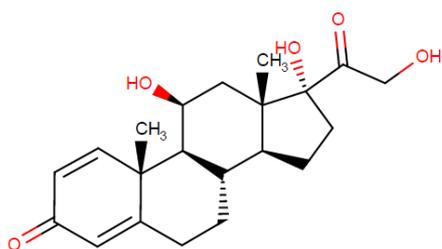


Figura 6 - Estrutura química da prednisona.

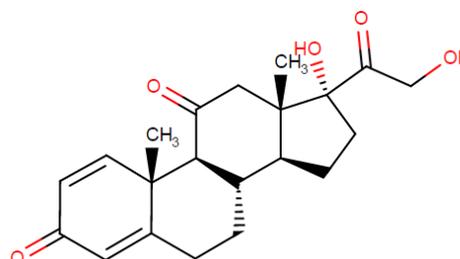


Figura 7 - Estrutura química da prednisolona.

A prednisolona atravessa a membrana citoplasmática e liga-se com elevada afinidade aos recetores expressos nas células-alvo. Através da formação de complexos recetor-esteróide regula a expressão genética e a biossíntese de proteínas. A ação anti-inflamatória dos glucocorticóides resulta do seu efeito sobre as lipocortinas, proteínas inibidoras da fosfolipase A2. Estas proteínas ao inibirem a libertação do ácido araquidónico controlam a síntese de potentes mediadores da inflamação, as prostaglandinas e os leucotrienos. Os glucocorticóides também inibem a produção de determinadas citocinas, como o TNF e as interleucinas.

Posteriormente, surgiram os esquemas de segunda geração e de terceira geração, que apesar de serem considerados mais vantajosos em relação ao regime CHOP, nenhum é

previsto proporcionar resultados superiores aos observados na associação do esquema CHOP com o rituximab. [3]

Como referido no capítulo 2.4.1, o rituximab é um anticorpo monoclonal quimérico camundongo/humano anti-CD20. Este anticorpo é uma imunoglobulina IgG1 composta por duas cadeias pesadas de 451 aminoácidos e duas cadeias leves de 213 aminoácidos. A região Fab do rituximab liga-se ao antígeno CD20 expresso na superfície das células B maduras. Após a ligação ao antígeno CD20, o rituximab provoca a lise celular através de vários mecanismos, nomeadamente através de ADCC, CDC e estimulação da via apoptótica. O aparecimento deste anticorpo monoclonal revolucionou o tratamento dos linfomas de células B agressivos. Estudos prospetivos fase II mostraram bons resultados a longo prazo e um melhor perfil de toxicidade quando o rituximab é adicionado à terapêutica com DA-ECHOP. [5] Outros estudos demonstraram a sua eficácia e segurança, sugerindo que a adição do anticorpo monoclonal ao esquema CHOP possibilita maiores taxas de remissão completa e melhoria na sobrevivência dos doentes com LPMGC. [2] [26]

3.1.2. Regime terapêutico DA-ECHOP-R

O DA-ECHOP-R é um regime de quimioterapia que consiste na dose ajustada de etopósido, doxorubicina, vincristina, ciclofosfamida e prednisona. O ajuste da dose é maioritariamente baseado na redução da contagem absoluta de neutrófilos ou de plaquetas. Uma das vantagens associadas a este esquema terapêutico assenta na possibilidade de administrar elevadas doses cumulativas de doxorubicina sem efeitos cardiotoxicos clinicamente significativos. [5] O DA-ECHOP-R distingue-se do esquema R-CHOP pela introdução do etopósido no seu esqueleto.

O etopósido, também conhecido como epipodofilotoxina (Figura 8) ou VP-16, é um derivado semi-sintético da podofilotoxina. É um agente antineoplásico dependente do ciclo celular e fase específico, que afeta principalmente as fases S e G2. Tal como a doxorubicina, o etopósido é um inibidor da topoisomerase II, enzima responsável pela abertura do DNA. Interage com a topoisomerase II, inibindo a síntese do DNA na fase terminal, com consequente clivagem das cadeias simples e duplas do DNA. [27] A inibição desta enzima conduz à regulação negativa da expressão do BCL6.

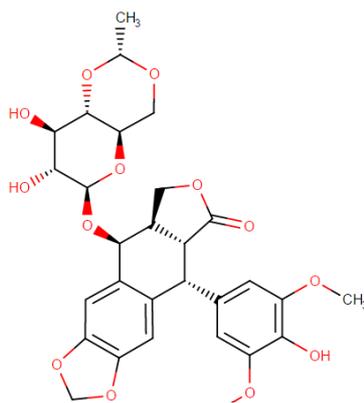


Figura 8 - Estrutura química do etopósido.

Deste modo, a ação exercida pelo etopósido e pela doxorubicina e a maximização da inibição da topoisomerase II por meio de exposição prolongada ao fármaco contribuem para o aumento da eficácia no tratamento do LPMGC, evidenciando o DA-ECHOP-R como um avanço terapêutico neste tipo de linfoma. [5]

3.2. Radioterapia de consolidação

Por vezes, os efeitos da indução do tratamento de remissão são insuficientes e requerem melhoria ou há necessidade de reforçar a remissão alcançada. Nestas situações, é utilizada radioterapia como terapia de consolidação. A radioterapia utiliza radiação ionizante de alta energia, usualmente raios-x, com o objetivo de causar danos no DNA e impedir o crescimento e divisão das células cancerígenas.

Diante da grande controvérsia gerada em torno do papel da RC, vários autores têm vindo a avaliar a sua utilização em doentes com LPMGC. Um estudo realizado em Pequim demonstra que a quimioterapia R-CHOP em combinação com RC está associada a excelentes taxas de sobrevivência. Outro estudo revela que a junção do rituximab com os regimes CHOP / CHOP-like seguida de RC se relaciona com uma Sobrevivência Livre de Progressão (PFS), com um seguimento de 5 anos, de 75-85%. [2]

Todavia, existem alguns estudos que não sustentam este ponto de vista. Um estudo conduzido na Grécia sugere que a adição de RC à quimioterapia R-CHOP não apresenta vantagens em comparação com a utilização do esquema R-CHOP sozinho. Sabe-se também que o uso de radioterapia no LPMGC pode predispor o risco de toxicidade e neoplasias secundárias. A radioterapia está associada ao aumento da incidência de cancro em mulheres jovens, lesões pulmonares, hipotireoidismo e envolvimento coronário. [22]

Assim, têm-se vindo a desenvolver estratégias que melhoram a taxa de cura e evitam a necessidade de RC, como é o caso do regime DA-ECHOP-R. No que respeita à utilização desta terapêutica em combinação com a RC as opiniões são unânimes. Vários estudos concluem que o tratamento com o esquema terapêutico DA-ECHOP-R em pacientes com LPMGC tem altas taxas de cura e evita a necessidade de consolidação com radioterapia. [2] [5] [4]

3.3. Transplante autólogo de células hematopoéticas

O transplante autólogo de células hematopoéticas (TA) consiste na infusão intravenosa de células progenitoras hematopoéticas do próprio doente, com o intuito de restabelecer a função imunitária e medular.

Uma das principais questões em relação ao papel do transplante autólogo prende-se com a sua utilização como opção de tratamento inicial. Vários estudos avaliaram o seu uso como terapia de primeira linha em pacientes com LPMGC, demonstrando excelentes taxas de Sobrevivência Global (SG) e Sobrevivência Livre de Eventos (EFS). [28] Contudo, com o aparecimento do rituximab e com o desenvolvimento dos regimes de dose intensa, o papel do TA na linha da frente é discutível. Alguns autores defendem mesmo que é desnecessário em pacientes que atingiram primeira remissão completa. [3] [5] [28]

Outro aspeto que desencadeia algumas dúvidas é a aplicação do TA em casos de doença refratária ou recidiva. Nestas circunstâncias e quando as restantes terapêuticas falham, a escolha de tratamento recai sobre a QT de alta dose seguida de TA. Nos casos de resistência à QT de resgate e recaídas após autotransplantação, o transplante de células tronco hematopoéticas alogénico pode ser considerado como uma opção, apesar da falta de evidência de eficácia e da taxa de mortalidade relacionada com o procedimento. [5]

3.4. Novos alvos terapêuticos

Com os avanços na compreensão da patogénese molecular e genética do LPMGC, têm vindo a ser desenvolvidas novas abordagens terapêuticas para o tratamento desta doença.

Agentes que interferem nas vias de sinalização JAK-STAT e PD-I têm sido alvo de interesse em vários estudos. A via JAK-STAT, responsável pelo mecanismo de sinalização de

várias citocinas, medeia várias respostas celulares, nomeadamente a proliferação, diferenciação, migração e apoptose, essenciais para o desenvolvimento da homeostase das células hematopoiéticas. A sinalização JAK2 está envolvida na patogénese do LPMGC e do LHC e a inibição seletiva da JAK2 tem demonstrado diminuir o crescimento de ambos os linfomas *in vivo* e *in vitro*. [29] Para além do seu papel na proliferação e crescimento das células tumorais, a JAK2 induz a expressão dos genes PD-L1 e PD-L2. A via PD, composta pelo PD-1 e pelos seus ligandos PD-1 e PD-2, é responsável pelo mecanismo de evasão da resposta imune pelas células tumorais. Os anticorpos monoclonais anti-PD1 pidilizumab e o nivolumab demonstraram atividade antitumoral significativa em ensaios fase I-II de LNH refractário/recidivante. [2]

A via do NF- κ B, envolvida no processo oncogénico do LPMGC, também é apontada como um alvo farmacológico de particular interesse. [6]

Outras estratégias incluem a utilização de anticorpos monoclonais específicos para a proteína CD30, expressa nas células do LPMGC. O brentuximab vendotin é um anticorpo monoclonal quimérico anti-CD30 conjugado de forma covalente ao monometil auristina, um potente inibidor da polimerização dos microtúbulos. Este agente já demonstrou atividade em doentes com LHC recidivante e refratário e está, atualmente, a ser estudo em combinação com R-CHOP em doentes recém-diagnosticados com LPMGC e com LMZC. [29]

A utilização de células T modificadas também parece ser uma alternativa promissora no tratamento do LPMGC. Recentemente, foi desenvolvida uma terapia com células T autólogas transduzidas com um vetor retroviral que codifica um recetor antigénico quimérico anti-CD10 CD28/CD30 zeta. Estudos sugerem que este medicamento melhora os resultados clínicos em caso de recidiva ou doença refratária, constituindo assim um benefício para os doentes com LPMGC e um avanço na área da biotecnologia. [29]

4. Intervenção do farmacêutico clínico

O farmacêutico clínico está envolvido ativamente em todos os aspetos inerentes ao tratamento do LPMGC, desde a preparação dos medicamentos até à educação e aconselhamento dos doentes.

O farmacêutico clínico supervisiona todas as etapas que envolvem a manipulação de antineoplásicos. Muitos destes fármacos acarretam risco elevado não só para o doente como

também para todas as pessoas envolvidas no circuito destes medicamentos. A *National Institute for Occupational Safety and Health* (NIOSH) elaborou uma lista com substâncias perigosas (*hazardous drugs*) compilada a partir de informações fornecidas por quatro instituições. A *International Agency for Research on Cancer* (IARC) inclui o etopósido no grupo I, classificando-o como “carcinogénico para humanos” e a doxorrubicina no grupo IIA, classificando-a como “provavelmente carcinogénico para humanos”. De acordo com a Food and Drug Administration (FDA), os medicamentos incluídos na categoria D evidenciam risco em fetos humanos, sendo por isso proibidos durante a gravidez. A doxorrubicina, o etopósido e a vincristina são exemplos de medicamentos que podem induzir mal formação fetal ou aborto. Assim sendo, a sua prescrição, preparação e administração exigem regulamentação especial e a colaboração de diferentes profissionais de saúde, incluindo o farmacêutico que é responsável pelo controlo e garantia da qualidade, efetividade e segurança das terapêuticas. [30]

Para além da preparação de antineoplásicos, o farmacêutico clínico desempenha um papel fundamental na elaboração de *guidelines* terapêuticas e na participação em ensaios clínicos, no âmbito da investigação de novas abordagens terapêuticas usadas no tratamento do LPMGC. A sua intervenção também é importante na gestão dos recursos económicos, com o objetivo de minimizar os gastos com os tratamentos farmacológicos e fornecer a melhor alternativa terapêutica para cada doente.

Os medicamentos antineoplásicos apresentam elevada toxicidade e estreita margem terapêutica e exigem monitorização frequente por parte dos farmacêuticos clínicos, razões pelas quais a sua cedência requerer vigilância e controlo rigorosos. Assim, todo o processo de dispensa da terapêutica oncológica deve ser validado pelo farmacêutico, de modo a assegurar o cumprimento das normas aprovadas nas instituições e garantir a qualidade, segurança e eficácia do tratamento dos doentes com LPMGC.

Durante a etapa da validação farmacêutica, é aconselhável seguir as recomendações da *International Society of Oncology Pharmacy Practitioners* (ISOPP) e consultar o processo clínico do doente. [31] Para além de verificar a posologia e a dose, frequência e via de administração dos medicamentos, o farmacêutico responsabiliza-se por verificar a compatibilidade dos produtos, as interações entre medicamentos e entre fármacos e alimentos. Por exemplo, a administração concomitante da ciclofosfamida e do etopósido pode potenciar o risco e a gravidade de imunossupressão e mielotoxicidade, sendo por vezes necessário um ajuste de doses. Cabe também ao farmacêutico apurar a adequação dos

protocolos de tratamento ao diagnóstico, ao estado do paciente e aos tratamentos antineoplásicos prévios, averiguar a existência de alergias e reações adversas documentadas e verificar a pré-medicação e o tratamento de suporte. É da competência deste profissional de saúde verificar os dados demográficos do paciente (idade, peso e altura), função renal e hepática e determinados parâmetros laboratoriais como a contagem diferencial de glóbulos brancos, creatinina sérica e clearance de creatinina. [31] É ainda função do farmacêutico confirmar o cálculo das doses prescritas com base nos valores da superfície corporal e do peso. A validação dos tratamentos antineoplásicos deve ter sempre em consideração os dados analíticos mais recentes.

O farmacêutico clínico também desempenha um papel essencial no seguimento do doente onco-hematológico em regime de ambulatório, contribuindo para a adesão ao tratamento e intervindo na prevenção, detenção e resolução de problemas relacionados com os medicamentos.

São vários os conselhos e orientações que os farmacêuticos clínicos podem prestar aos doentes com LMPGC, com vista a melhoria da sua qualidade de vida. A urina dos doentes pode adquirir uma coloração vermelha resultante da doxorubicina e não da hemorragia. A alopecia é frequente, mas reversível, resultando normalmente do efeito da doxorubicina, etopósido e vincristina. Nos doentes em que a administração do etopósido é realizada por via oral, é importante a continuação da terapêutica apesar das náuseas e dos vómitos. A obstipação pode ser um sinal de neurotoxicidade resultante da vincristina e, por isso, a dieta do doente deve ser rica em fibras com ingestão abundante de líquidos, sendo por vezes aconselhável o uso de laxantes. Durante a administração da ciclofosfamida pode ocorrer um sabor metálico. Doentes medicados com anti-hipertensores devem interromper a medicação 12 horas antes do tratamento com rituximab. É importante também que, na presença de sinais e sintomas não habituais, o doente comunique com os restantes profissionais de saúde. [32]

No momento da cedência dos medicamentos, o farmacêutico também informa o doente acerca da via e modo de administração, condições de armazenamento, alerta de possibilidade para reação alérgica, interação com outros fármacos e possíveis efeitos secundários. O efeito adverso mais frequentemente associado ao etopósido e à doxorubicina é a toxicidade hematológica, com neutropenia acentuada e trombocitopenia pouco marcada. As náuseas e os vómitos também são frequentes, bem como a mucosite. A infusão do etopósido deve ser lenta pois, caso contrário, pode instalar-se um quadro de hipotensão. A dose cumulativa

total de doxorubicina não deve exceder 450-500 mg/m² da área de superfície corporal, de modo a evitar a cardiomiopatia. A vincristina tem neurotoxicidade acentuada e manifesta-se clinicamente por sinais e sintomas de neutropenia periférica, com perda dos reflexos tendinosos profundos, astenia e paralisia das cordas vocais. Os principais efeitos tóxicos da ciclofosfamida são a supressão da medula óssea e a cistite hemorrágica, induzida pela acroleína. Outros efeitos adversos incluem cardiotoxicidade e perturbações gastrointestinais, como náuseas e vômitos. Os efeitos secundários mais frequentemente associados ao rituximab incluem imunidade diminuída, infeções virais ou bacterianas, bronquite, náuseas e dor de cabeça. [32] [33]

A intervenção deste profissional de saúde resulta na melhoria dos serviços prestados aos doentes, na prevenção de efeitos adversos associados à medicação e na redução de custos relativos aos cuidados de saúde. [34] [35] [36] [37]

Apesar do impacto significativo das intervenções do farmacêutico clínico, são necessários mais estudos prospetivos para compreender melhor o papel da farmácia clínica na área da onco-hematologia, incluindo o seu papel na educação dos doentes e dos profissionais de saúde que integram a equipa multidisciplinar.

5. Conclusão

Desafios constantes permanecem na estratificação de risco de doentes com LPMGC. Face à utilidade limitada do IPI, novos fatores preditivos de sobrevivência têm sido investigados, porém, necessitam de validação em estudos prospetivos.

A PET-TC é bastante útil na avaliação de massas residuais. Contudo, o seu papel não está totalmente estabelecido quando utilizada no planeamento da terapêutica, em particular na RC.

De uma forma geral, o LPMGC possui um prognóstico mais favorável em relação a outros linfomas de células B grandes, com raros casos de recaída após 2 anos do término da terapêutica. No entanto, os doentes que recidivam não apresentam boa resposta à terapia de resgate. Assim, a abordagem inicial é crítica no tratamento dos doentes com LPMGC.

Apesar das várias questões acerca da abordagem ideal para o tratamento do LPMGC, é consensual que o aparecimento do rituximab contribuiu de forma significativa para melhorar a evolução clínica dos doentes com esta neoplasia. O esquema R-CHOP mostrou-se mais

vantajoso em relação aos esquemas de segunda e de terceira geração, com melhores resultados na sobrevivência dos doentes e no perfil de toxicidade.

O papel da RC no tratamento do LPMGC continua a ser tema de debate na comunidade científica. Já os benefícios do regime terapêutico DA-ECHOP-R parecem estar bem definidos. Estudos prospetivos confirmam que este esquema de quimioterapia evita a necessidade de RC e tem elevadas taxas de cura em doentes com LPMGC.

A QT de altas doses seguida de TA é reservada para os casos de recaída e de doença refratária. No entanto, os resultados pouco eficazes associados a esta modalidade de tratamento têm levado à procura de novos alvos terapêuticos.

Agentes que interferem nas vias de sinalização JAK-STAT, NF-kB e PD-1, células T modificadas e anticorpos monoclonais específicos para a proteína CD30 constituem abordagens promissoras no combate ao LPMGC.

O farmacêutico clínico participa ativamente na gestão do tratamento do LPMGC, desde a preparação de antineoplásicos, participação em ensaios clínicos, revisão da medicação e monitorização da terapêutica até à educação do doente e dos outros profissionais de saúde. A sua intervenção contribui de forma significativa para o uso racional dos medicamentos e para a promoção de adesão à terapêutica.

7. Bibliografia

- [1] ZINZANI P. L. **Primary mediastinal large B-cell lymphoma**. In: ABUTALIB S. A., MARKMAN M. *Cancer Consult: Expertise for Clinical Practice*. Italy: John Wiley and Sons, 2014. ISBN: 978-1-118-58921-2. 282-285.
- [2] MARTELLI M., DI ROCCO A., RUSSO E., PERRONE S., FOA R. **Primary mediastinal lymphoma: diagnosis and treatment options**. *Expert Rev. Hematol.*, 8 (2015) 173-86.
- [3] IWANICKA A. D. - **Primary mediastinal large B-cell lymphoma**. *Curr Hematol Malig Rep.*, 9 (2014) 273-283. [Acedido a 5 de fevereiro de 2016]. Disponível na Internet: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4180024/>
- [4] DUNLEAVY K., PITTALUGA S., MAEDA L.S., ADVANI R., CHEN C.C., HESSLER J., STEINBERG S. M., GRANT C., WRIGHT G., VARMA G., STAUDT L. M., JAFFE E. S., WILSON W. H. - **Dose-adjusted EPOCH-rituximab therapy in primary mediastinal B-cell lymphoma**. *N Engl J Med.*, 368 (2013) 1408-1416. [Acedido a 5 de fevereiro de 2016]. Disponível na Internet: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4568999/>
- [5] PETKOVIC I. - **Current trends in the treatment of primary mediastinal large B-cell lymphoma – an overview**. *Contemp Oncol (Pozn)*, 19 (2015) 428-435. [Acedido a 20 de fevereiro de 2016]. Disponível na Internet: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4731448/>
- [6] DUNLEAVY K., WILSON W. H. - **Primary mediastinal B-cell lymphoma and mediastinal gray zone lymphoma: do they require a unique therapeutic approach?** *Blood.*, 125 (2015) 33-39. [Acedido a 20 de fevereiro de 2016]. Disponível na Internet: <http://www.bloodjournal.org/content/125/1/33?sso-checked=true#ref-51>
- [7] PAUL A., HAMLIN P. A. - **Evolving treatment paradigms for primary mediastinal diffuse large B-cell lymphoma**. *American Society of Clinical Oncology*, 32 (2014) 1751-1753. [Acedido a 20 de fevereiro de 2016]. Disponível na Internet: <http://jco.ascopubs.org/content/32/17/1751.full>
- [8] TAVARES M., SIMAS A. M., CASTRO C., SANTO A. E., DOMINGUES N., OLIVEIRA I., MARTINS A., MOREIRA I., VITERBO L., OLIVEIRA A., CHACIM S., MARIZ J. M. - **Treatment Outcomes of Patients with Primary Mediastinal Diffuse Large B-Cell Lymphoma: A Single-Center Experience**. *J Hematol Thrombo Dis.*, 3 (2015). [Acedido a 5 de fevereiro de 2016]. Disponível na Internet: <http://www.esciencecentral.org/>
- [9] JOHNSON P. W. M., DAVIES A. J. - **Primary Mediastinal B-Cell Lymphoma**. *ASH Education Book*, 1 (2008) 349-358. [Acedido a 20 de fevereiro de 2016]. Disponível na Internet: <http://asheducationbook.hematologylibrary.org/content/2008/1/349.full>
- [10] European Medicines Agency - **Orphan designation (EU/3/15/1553)**. [Acedido a 15 de fevereiro de 2016]. Disponível na Internet: <http://www.ema.europa.eu/>
- [11] Associação Portuguesa de Leucemias e Linfomas - **Linfoma Não Hodgkin**. [Acedido a 15 de fevereiro de 2016]. Disponível na Internet: http://apll.org/?page_id=73
- [12] ROBERTS R., WRIGHT G, ROSENWALD A. R., JARAMILLO M., GROGAN T. M., MILLER T. P., FRUTIGER Y., CHAN W. C., GASCOYNE R. D., OTT G., MULLER-HERMELINK H. K., STAUDT L. M., RIMSZA L. M. - **Loss of major histocompatibility class II gene and protein expression in primary mediastinal large B-cell lymphoma is highly coordinated and related to poor patient survival**. *Blood.*, 1 (2006) 311-8. [Acedido a 5 de fevereiro de 2016].

Disponível na Internet: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16543468>

- [13] IQBAL J., NEPPALLI V. T., WRIGHT G., DAVE B. J., HORSMAN D. E., ROSENWALD A., LYNCH J., HANS C. P., WEISENBURGUER D. D., GREINER T. C., GASCOYNE R. D., CAMPO E., OTT G., MULLER-HERMELINK H. K., DELABIE J., JAFFE E. S., GROGAN T. M., CONNORS J. M., VOSE J. M., ARMITAGE J. O., STAUDT L. M., CHAN W. C. - **BCL-2 expression is a prognostic marker for the activated B-cell-like type of diffuse large B-cell lymphoma.** *J Clin Oncol.*, 24 (2006) 961-968. [Acedido a 5 de Fevereiro de 2016]. Disponível na Internet: <http://jco.ascopubs.org/content/24/6/961.full>
- [14] FALINI B., FIZZOTTI M., PUCCIARINI A., BIGERNA B., MARAFIOTI T., GAMBACORTA M., PACINI R., ALUNNI C., NATALI-TANCI L., UGOLINI B., SEBASTIANI C., CATTORETTI G., PILERI S., DALLA-FAVERA R., STEIN H. - **A monoclonal antibody (MUM1p) detects expression of the MUM1/IRF4 protein in a subset of germinal center B cells, plasma cells, and activated T cells.** *Blood.*, 95 (2000) 2084-92. [Acedido a 20 de fevereiro de 2016]. Disponível na Internet: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10706878>
- [15] TSUBOI K., LIDA S., INAGAKI H., KATO M., HAYAMI Y., HANAMURA I., MIURA K., HARADA S., KIKUCHI M., KOMATSU H., BANNO S., WAKITA A., NAKAMURA S., EIMOTO T., UEDA R. - **MUM1/IRF4 expression as a frequent event in mature lymphoid malignancies.** *Leukemia*, 14 (2000) 449-456. [Acedido a 5 de fevereiro de 2016]. Disponível na Internet: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10720141>
- [16] ALMASRI N. M., ITURRASPE J. A., BRAYLAN R. C. - **CD10 expression in follicular lymphoma and large cell lymphoma is different from that of reactive lymph node follicles.** *Lab Med.*, 122 (1998) 539-44. [Acedido a 5 de fevereiro de 2016]. Disponível na Internet: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9625422>
- [17] LIXIN R. - **The JAK-STAT Pathway and Hematological Malignancy: Beyond Stats.** *J Hematol Transfus.*, 1 (2013) 1002.
- [18] LAPA P., LIMA J.P. - **PET/CT no Cancro do Pulmão.** *Acta Radiológica Portuguesa*, 21 (2009) 21-22. [Acedido a 5 de fevereiro de 2016]. Disponível na Internet: <http://rihuc.huc.min-saude.pt/bitstream/10400.4/98111/PET%20CT.pdf>
- [19] Departamento de medicina molecular - **Guia-PET-CT: Tomografia por emissão de positrões com tomografia computadorizada.** Lisboa: Hospital da Luz. p. 2. [Acedido a 10 de março de 2016]. Disponível na Internet: http://www.hospitaldaluz.pt/media/6114879/hluz_medmol_guia_pet_ct.pdf
- [20] HAN H. S., ESCALÓN M. P., HSIAO B., SERAFINI A., LOSSOS S. - **High incidence of false-positive PET scans in patients with aggressive non-Hodgkin's lymphoma treated with rituximab-containing regimens.** *Ann Oncol.*, 20 (2009) 309-318. [Acedido a 10 de março de 2016]. Disponível na Internet: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2733066/>
- [21] PIMENTEL P. - **Recomendações nacionais para diagnóstico e tratamento do cancro do pulmão.** *Coordenação Nacional das Doenças Oncológicas*, 3 (2009) 34.
- [22] TARTAS N. E. - **Tratamiento del linfoma primario de mediastino (LPM). ¿Algo diferente del R-CHOP.** *Hematologia*, 16 (2012) 166-169.
- [23] RAJ S., FRANCO V. I., LIPSHULTZ S. E. - **Anthracycline-Induced Cardiotoxicity: A Review of Pathophysiology, Diagnosis, and Treatment.** *Current Treatment Options in Cardiovascular Medicine*, 16 (2014) 315. [Acedido a 10 de março de 2016]. Disponível na Internet: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24748018>
- [24] CUNHA P., ROQUE O. R. - **Ácidos Fenólicos, fenóis e seus derivados.** In:

CUNHA P. Farmacognosia e Fitoquímica. Lisboa: Fundação Calouste Gulbenkian, 2005. ISBN: 972-31-1142-X, p. 578-579.

- [25] WOLVERTON S. E. – **Medicamentos imunomoduladores e antiproliferativos sistêmicos**. In: HIGH W. A. Terapêutica Dermatológica. Rio de Janeiro: Elsevier Editora Ltda, 2015. ISBN: 978-1-4377-2003-7778-4, p. 219.
- [26] WANG J., LIU X., MA F., HUANG M., KALLYCHURN Y., HU C. - **Role of radiotherapy in the treatment of primary mediastinal large B-cell lymphoma**. Oncol Lett, 10 (2015) 2925-2930. [Acedido a 20 de fevereiro de 2016]. Disponível na Internet: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4665409/>
- [27] INFARMED – **Etopósido: Resumo das Características do Medicamento (RCM)**. 2009. [Acedido a 1 de março de 2016]. Disponível na Internet: http://www.infarmed.pt/infomed/download_ficheiro.php?med_id=37888&tipo_doc=rcm
- [28] POIRÉ X., BESIEN K. V. - **Autologous transplant for primary mediastinal B-cell lymphoma**. Expert Rev Hematol., 2 (2009) 31-6. [Acedido a 10 de março de 2016]. Disponível na Internet: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21082992>
- [29] DUNLEAVY K., STEIDL C. - **Emerging biological insights and novel treatment strategies in primary mediastinal large B-cell lymphoma**. Semin Hematol., 52 (2015) 119-25. [Acedido a 20 de fevereiro de 2016]. Disponível na Internet: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25805591>
- [30] KNEZ L., LAAKSONEN R., DUGGAN C. - **Evaluation of clinical interventions made by pharmacists in chemotherapy preparation**. Radiol Oncol., 44 (2010) 249-256 [Acedido a 16 de fevereiro de 2016]. Disponível na Internet: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3423705/>
- [31] NATALIA M. M. - **Guía para la mejora de la seguridad del proceso farmacoterapéutico antineoplásico en pacientes onco-hematológicos**. 1ª Ed. Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria, 2015, ISBN: 978-84-87852-45-9. p. 87-90.
- [32] LOUREIRO A., COSTA C., GUERREIRO E., ASCENÇÃO J. - **Cadernos de oncologia I: Agentes antineoplásicos**. 3ª Ed revista e aumentada. Lisboa. 1997. p. 57-60, 98-102, 114-117, 234-238.
- [33] LOUREIRO A., CASEIRO A., MAGALHÃES H., COSTA C. – **Cadernos de oncologia 2: Hormonoterapia e terapêutica complementar em quimioterapia**. 1ª Ed. Lisboa, 1999. p. 202-204.
- [34] HOLLE L. M., HARRIS C. S., CHAN A., FAHRENBRUCH R. J., LABD B. A., MOHS J. E., NORRIS L. B., PERKINS J., VELA C. M. - **Pharmacists' roles in oncology pharmacy services: Results of a global survey**. J Oncol Pharm Pract., (2016). [Acedido a 10 de março de 2016]. Disponível na Internet: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26854267>
- [35] CRESPO A., TYSZKA M. - **Evaluating the patient-perceived impact of clinical pharmacy services and proactive follow-up care in an ambulatory chemotherapy unit**. J Oncol Pharm Pract., (2016). [Acedido a 10 de março de 2016]. Disponível na Internet: <http://opp.sagepub.com/content/early/2016/02/23/1078155216634180.abstract>
- [36] WONG S. W., GRAY E. S. - **Clinical pharmacy services in oncology clinics**. J Oncol Pharm Pract., 5 (1999) 49-54. [Acedido a 10 de março de 2016]. Disponível na Internet: <http://opp.sagepub.com/content/5/1/49.abstract>
- [37] MA J. D., TRAN V., CHAN C., MITCHELL W. M., ATAYEE R. S. - **Retrospective analysis of pharmacist interventions in an ambulatory palliative care practice**. J Oncol Pharm Pract, (2015). [Acedido a 10 de março de 2016]. Disponível na Internet: <http://opp.sagepub.com/content/early/2015/10/01/1078155215607089.abstract>

