

LINFOMA NÃO-HODGKIN EM PACIENTE GESTANTE: RELATO DE CASO

Christiane Mayrhofer Grocoske de Lima¹, Sérgio Luiz Bach²

Resumo

Os linfomas são caracterizados como transformações neoplásicas de células linfóides que residem predominantemente em tecidos linfóides. Sua etiologia é desconhecida, ainda que esteja em muitos casos associada a infecções virais e doenças auto-imunes. O diagnóstico é realizado através de biópsia dos gânglios linfáticos afetados através do seu estudo anatomopatológico. O esquema de tratamento empregado é a quimioterapia do tipo R-CHOP com atuação também de anticorpos monoclonais. A incidência de casos de linfoma em gestantes é raro e o tratamento deve levar em conta o risco do feto aos efeitos quimiotóxicos do tratamento. O presente estudo é um relato de caso de uma gestante que teve o diagnóstico de linfoma na gestação e que realizou o esquema R-CHOP para tratamento a partir da 16ª semana de gestação.

Palavras-chave: Linfoma não-hodgkin. R-chop. Rituximab. Câncer na gestação. Linfoma e gestação.

Abstract

Lymphomas are characterized as neoplastic transformations of lymphoid cells that reside predominantly in lymphoid tissues. Its etiology is unknown, although it is in many cases associated with viral infections and autoimmune diseases. The diagnosis is made through biopsy of the affected lymph nodes through its anatomopathological study. The treatment regimen used is R-CHOP chemotherapy with monoclonal antibodies. The incidence of lymphoma cases in pregnant women is rare and the treatment returned to account for the risk of the fetus to chemotoxic effects of the treatment. The present study is a case report of a pregnant woman diagnosed with lymphoma during pregnancy and who performed the RCHOP regimen for treatment from the 16th week of gestation.

1 Introdução

Os linfomas são doenças malignas linfoproliferativas do sistema linfático, ou seja, são transformações neoplásicas de células linfóides que residem predominantemente em tecidos do sistema linfático.

O linfoma não-Hodgkin (LNH) é a quarta neoplasia mais incidente nos Estados Unidos, no Brasil representam a quinta forma mais comum de câncer, com incidência de 55 mil casos por ano. A coexistência no entanto do LNH em pacientes gestantes é um evento raro. A incidência estimada na gravidez é de 1:6000. Os linfomas não-Hodgkin constituem um grupo heterogêneo de neoplasias e se distinguem dos linfomas de Hodgkin pela ausência de células de Reed-Sterberg e com origem da proliferação neoplásica de células B ou T.

A etiologia é desconhecida, ainda que está associada com infecções virais e com doenças auto imunes. O diagnóstico efetua-se através do estudo anatomo-patológico da biópsia de um

¹ Acadêmica do Curso de Bacharelado em Biomedicina da Universidade Tuiuti do Paraná (Curitiba, PR). Endereço eletrônico para correspondência: Christiane G. de Lima, christiane.lima@me.com

² Farmacêutico Bioquímico, Prof. Dr.º da Universidade Tuiuti do Paraná (Curitiba, PR). Endereço eletrônico para correspondência: Sérgio Luiz Bach, bach.sergio32@gmail.com

gânglio linfático afetado. O esquema de tratamento empregado é o de quimioterapia do tipo R-CHOP (rituximab, ciclofosfamida, doxorubicina, vincristina e

prednisona). A grande evolução no tratamento destes pacientes, desde o emprego da terapia CHOP foi a introdução do anticorpo monoclonal rituximab ao esquema de quimioterapia.

A maioria das mulheres diagnosticadas durante a gravidez apresentam um subtipo considerado agressivo o que requer tratamento imediato. O momento da descoberta é de grande importância dado que o potencial teratogênico da quimioterapia tem importância no desenvolvimento do feto, porém a decisão de realizar o tratamento quimioterápico durante a gravidez deve ser avaliada em relação aos efeitos sobre a vida materna caso o tratamento seja adiado. Evidências sugerem que a quimioterapia durante o primeiro trimestre aumenta o risco de abortos espontâneos, morte fetal e malformações e que a partir do segundo trimestre de gestação é considerado seguro em termos de toxicidade para o feto. O objetivo deste artigo é de expor o relato de caso de uma paciente que teve o diagnóstico de Linfoma Não-Hodgkin durante a gestação (12ª semana) e no qual a conduta médica foi a não interrupção da gravidez e o tratamento quimioterápico com o uso de R-CHOP a partir da 16ª semana de gestação, identificando a viabilidade do tratamento em pacientes gestantes com a avaliação do estadiamento e prognóstico do caso relatado através de uma revisão de literatura sobre Linfoma Não-Hodgkin com ênfase no Linfoma Não-Hodgkin difuso de células B (LNHDGCB).

2 Relato de Caso

Paciente C.G.L., 32 anos, sexo feminino, com 12ª semanas de gestação ao fazer uma ultrassonografia para acompanhar o desenvolvimento do feto, verificou a presença de nódulos no abdômen. Realizou ultrassonografia de abdômen total a pedido médico e no laudo verificou-se quatro nódulos na região periaórtica, o maior com 12,5cm x 9,2cm x 7cm de tamanho. Apresentava no momento do exame esplenomegalia e um nódulo também na região cervical. Realizou biópsia deste nódulo cervical e o resultado foi de neoplasia maligna pouco diferenciada com a solicitação de estudo imunohistoquímico na amostra para complementação do diagnóstico. Com posse deste resultado procurou um médico especialista que lhe explicou sobre o diagnóstico e que recomendou a interrupção da gravidez visto a gravidade da doença, porém pediu para esperar pelo resultado da imunohistoquímica.

O posterior laudo do estudo imunohistoquímico foi condizente com Linfoma Difuso de alto grau, de imunofenótipo B com marcador antigênico CD20 positivo, caracterizando assim Linfoma Não-Hodgkin difuso de grandes células B. Apresentava neste momento hemograma normal e marcadores bioquímicos também normais, sem sintomas compatíveis ao Linfoma como febre ou sudorese noturna. A paciente então procurou um Hematologista especialista em Oncologia na cidade de São Paulo que com base no diagnóstico, resultado de exames e seguindo o sistema de Ann Arbor para caracterização do estadiamento, classificou a paciente em estadio III, por

apresentar linfonodomegalias abaixo e acima do diafragma. O Exame de PET-CT que é importante para o auxílio deste estadiamento e que visa avaliar o comprometimento ou não de medula óssea e caracterizando assim estadio IV, não foi realizado para evitar a exposição da paciente e do feto ao fármaco radioativo utilizado neste tipo de exame, bem como, também não foi realizada a biópsia de medula óssea para evitar o uso de anestesia em paciente gestante.

Foi informado a paciente neste momento o prognóstico com base no Índice Prognóstico Internacional (IPI) para paciente com LNH e por apresentar idade inferior a 60 anos, LDH normal, estadio III pelo sistema de Ann Arbor e envolvimento de mais de um sítio extra-nodal, uma taxa de 70 % de cura.

Após ser informada sobre as opções de tratamento, seus benefícios e riscos (maternos e fetais) e por optar por não interromper a gestação, iniciou o tratamento com 16ª semanas de gestação internada em um hospital de referência no setor de Oncologia na cidade de São Paulo. O tratamento escolhido foi a quimioterapia com o esquema R-CHOP (rituximabeciclofostamida, doxorubicina, vincristina e prednisona) em doses convencionais com previsão de 8 ciclos a cada 21 dias com início imediato e acompanhamento fetal com ultrassom para avaliação do crescimento. Em se tratando de paciente gestante, não foi possível realizar o implante de um cateter intravenoso para a aplicação da quimioterapia para evitar anestesia e contaminação, e não podendo tomar uma medicação profilática para este tipo de procedimento devido a esta medicação ultrapassar a barreira placentária o que causaria má formação ao feto. Foi necessário portando instalar um cateter em todas as secções e a posterior retirada do mesmo após o término da infusão da paciente.

Apresentou boa evolução nos 2 primeiros ciclos com a redução da massa cervical e a partir do 3 ciclo iniciou o uso de granulokine®, uma medicação que age estimulando a produção de neutrófilos, necessário devido ao baixo número de leucócitos (quadro leucopênico) que apresentava naquele momento. Após o 6º ciclo apresentou um quadro de febre e pneumonia aspirativa devido a sinusite, com leucopenia e anemia importante fazendo necessário transfusão de duas unidades de concentrado de hemácias. Após as transfusões entrou em trabalho de parto e em 16 de maio de 2010 ocorreu o nascimento de um menino, prematuro (32ª semanas) que por não estar com o pulmão totalmente formado precisou fazer uso de surfactante e ficou internado por 15 dias na UTI neonatal em incubadora. Apresentou uma deficiência imunológica nos 6 primeiros meses de vida por não ter recebido os anticorpos da mãe devido ao tratamento quimioterápico que causou imunossupressão.

Após o parto a paciente realizou PET-CT para verificar a eficácia do tratamento e não foi evidenciado nenhuma linfonodomegalia. Fez acompanhamento cardíaco, pois a quimioterapia utilizada tem potencial cardiotóxico, porém não foi evidenciada nenhuma alteração. Não foi necessário a realização dos outros dois ciclos de R-CHOP porém a paciente fez uso de rituximab por mais 2 anos em uma frequência de cada dois meses, para evitar recidiva. Fez acompanhamento por 5 anos com PET-CT com remissão completa da doença.

3 Discussão

Os linfomas são definidos como um grupo de doenças linfoproliferativas malignas que apresentam significativas diversidades tanto clínica como biológica. Representam um grupo heterogêneo de doenças que são causadas pela transformação maligna de células imunes que residem nos tecidos linfóides. A origem ocorre em células do sistema linfóide: os linfócitos e seus precursores, que são produzidos na medula óssea e que podem sofrer alterações malignas em seus diferentes estágios de maturação, e em qualquer subpopulação de linfócitos (B, T ou NK) (RIZZATI *et al.*, 2011; CANELLOS *et al.*, 2004).

Com base nas características histopatológicas, essas neoplasias malignas podem ser classificadas em dois tipos distintos: Linfoma Não-Hodgkin (LNH) e Linfoma de Hodgkin (LH) ou também conhecido como doença de Hodgkin (DH). O linfoma de Hodgkin é caracterizado pela presença de células gigantes multinucleadas, conhecidas como células de Reed-Sternberg. As demais neoplasias do sistema linfóide são chamadas de linfoma não-Hodgkin (LNH). Destes o LNH é muito mais comum, ocorrendo mais frequentemente em homens e pacientes idosos (CANELLOS *et al.*, 2004; FOON *et al.*, 2001).

Cada subtipo de linfoma, geralmente, mimetiza um estágio específico da diferenciação linfocitária, em termos de características morfológicas, imunofenotípicas e genéticas, sendo essas características os pilares que sustentam o diagnóstico e a classificação dos mais de cinquenta diferentes subtipos de linfomas reconhecidos atualmente (RIZZATI *et al.*, 2011).

A incidência dos linfomas vem aumentando nas últimas quatro décadas, principalmente os linfomas agressivos, porém a maioria dos casos não tem etiologia definida, porém sugere-se que fatores hereditários, ambientais, ocupacionais e dietéticos possam estar envolvidos. Além destes fatores, alguns agentes infecciosos tem sido implicados na gênese incluindo o vírus do *Epstein-Barr*, vírus da hepatite C e a bactéria *Helicobacter pylori* (ARAÚJO *et al.*, 2008).

Os linfomas não-Hodgkin compreendem um grupo heterogêneo de neoplasias do tecido linfóide com diferentes subtipos histológicos e apresentações clínicas. É a quinta forma de câncer no Brasil, com a incidência de 55 mil casos por ano e mais de 26 mil mortes. O subtipo de linfoma não-Hodgkin mais frequente é o difuso de grandes células B. O qual representa cerca de 50% dos novos casos de linfoma. A maioria dos pacientes com linfoma difuso de células B tem mais de 60 anos. Devido ao crescente aumento na idade materna nas gestações, a incidência de malignidade durante a gravidez tem a expectativa de crescer ainda mais. O câncer é a segunda causa de morte durante os anos reprodutivos, cerca de 0,02 a 0,1% em gestantes. Nestes casos a coexistência deste tipo de linfoma é ainda mais rara, a incidência é de 1:6000 sendo a quarta neoplasia mais comum na gestação. Quando o câncer ocorre durante a gestação, é um difícil desafio para a paciente, seus parentes e toda a equipe médica.

O benéfico do diagnóstico rápido e o uso de quimioterapia e radioterapia devem ser pesados cuidadosamente para evitar riscos para a feto, podendo gerar conflitos entre a melhor terapia para

a gestante e o bem estar fetal. Felizmente, LNH é relativamente uma rara doença e a associação com a gravidez um evento ainda mais raro. No entanto, isto torna a conduta geral difícil de se estabelecer, e cada uma deve ser considerada individualmente. Porém, se a doença for detectada nos estágios iniciais da gravidez, o início da quimioterapia é crucial para a sobrevivência da mãe e se o LNH é diagnosticado perto ou durante o último mês de gravidez, pode-se aguardar o parto a termo e observar a paciente neste período e o tratamento deve ser iniciado imediatamente após o parto (ABADI, 2011; NETO *et al.*, 2005; PEREG, 2011; WEISZ, 2004).

O diagnóstico do LNH é verificado através da coleta de material dos linfonodos aumentados, via biópsia incisional e posterior análise histopatológica podendo ser classificado em categorias dependendo do seu grau de diferenciação celular em baixo grau e alto grau. (FARIAS, 2008). Os linfomas de baixo grau são caracterizados por um baixo índice de proliferação celular, células de tamanho pequeno, formação de grandes massas linfonodais, envolvimento frequente da medula óssea e de sítios extranodais, sendo considerados de baixa agressividade, com maior sobrevida mesmo sem tratamento. Os linfomas de alto grau por sua vez, apresentam alto índice de proliferação celular, células grandes, linfonodomegalias localizadas, porém com uma alta agressividade, causando uma sobrevida de semanas a meses se não tratados (ARAÚJO *et al.*, 2008).

O linfoma difuso de grandes células (LNHDGCB) é um subtipo de linfomas não-Hodgkin que é considerado agressivo ou de alto grau, heterogêneo, mas potencialmente curável com o uso de quimioterapia. Ele corresponde a uma proliferação difusa de grandes células B neoplásicas. Acomete principalmente os indivíduos acima de 70 anos, podendo surgir como um evento novo ou uma transformação de um linfoma menos agressivo. Em neoplasias de células B o linfoblasto B diferencia-se em uma célula pré-B e ao ligar-se ao antígeno sofre uma transformação blástica, proliferando e diferenciando-se em plasmócitos secretores de anticorpos IgA e IgG e células de memória. Esta combinação de uma alta taxa de proliferação, expansão clonal das células B e a presença de fatores mutacionais é um ambiente favorável para a transformação maligna. O LNHDGCB expressa vários marcadores específicos de linfócitos B como CD19, CD20, CD22 e CD79a, entre outros, de acordo com seu estágio de maturação (GUILHERME *et al.*, 2008).

O estadiamento da neoplasia consiste na avaliação da extensão da doença no sítio primário e na pesquisa de metástases na região ou à distância. O estadiamento além de fornecer informações sobre a massa tumoral, permite um planejamento terapêutico, o prognóstico da doença e a eficiência do tratamento (CARBONE, 1971). O estadiamento da LNH segue a referência de Ann Arbor que identifica os locais de envolvimento anatômico do linfoma e divide os pacientes em quatro categorias baseado na extensão de disseminação da doença (ARAÚJO, 2008). O sistema de estadiamento de Ann Arbor, foi inicialmente idealizado para os linfomas de Hodgkin por progredir para áreas ganglionares adjacentes, porém continua a ser utilizado no estadiamento dos LNH de maneira não tão eficaz pois estes linfomas incluem uma grande variedade de tipos histológicos com comportamento biológicos e padrões de progressão diferentes. O estadiamento oferece uma informação prognóstica da doença de maneira limitada, mas a sua utilização é determinante na

forma como será determinado o tratamento(GUILHERME *et al.*,2008).

O índice prognóstico internacional (IPI) fornece informações mais precisas e reprodutíveis do prognóstico da doença, visando quais as diretrizes terapêuticas que serão empregadas. O IPI é a análise dos resultados de um estudo analisando 1872 pacientes selecionados aleatoriamente para identificar fatores prognósticos independentes. Com esta análise foram obtidas informações e definidos sete fatores prognósticos que eram idade no diagnóstico, performance status (PS), nível de LDH no soro, estagio de Ann Arbor, tamanho do tumor, número de locais de doenças extranodais e presença ou ausência de sintomas B.

Cada variável analisada como idade superior a 60 anos, LDH elevado, PS de 2 a 4, estagio III ou IV pelo sistema de Ann Arbor e mais de um sitio extranodal afetado, soma-se um ponto em um escore que vai de 0 a 5. Com base neste escore, os pacientes são agrupados em quatro grupos que tem taxa de resposta e sobrevida global distintos: baixo risco, intermediário-baixo, intermediário-alto e alto risco(SHIPPI *et al.*,1993).

O diagnóstico de LNH na gravidez coloca um imenso estresse sobre as mulheres grávidas, suas famílias e os médicos responsáveis pelo tratamento. O dano potencial para as mulheres pelo atraso no diagnóstico, estadiamento ou terapia por um lado e o risco para o bebe de radiação e quimioterapia, por outro, cria uma certa pressão sobre todos os envolvidos e a necessidade de decisões rápidas. No entanto, o processo de tomada de decisão é complicado pela existência de dados escassos em relação ao resultado materno e fetal. Com base em dados e relatos de casos, a maioria dos linfomas que acometem a gravidez são do tipo agressivo. Embora o prognóstico tenha sido considerado para estes casos como ruim, há evidencias que sugerem que a gravidez não afeta o curso do linfoma quando este for tratado adequadamente. A quimioterapia, quando indicada, pode ser realizada durante a gravidez, após o consentimento da mulher grávida e da família. A combinação de uma quimioterapia agressiva como tratamento é recomendada e resulta em uma taxa de sobrevida que é similar a de mulheres não grávidas e que quando administradas depois do primeiro trimestre, não apresenta efeitos deletérios fetais(LISHNER *et al.*,1993;WEISZ,2004).

Se o diagnóstico de linfoma em paciente gestante é considerado difícil, o tratamento com quimioterapia é a melhor arma terapêutica também para este tipo de paciente. O momento da descoberta é de grande importância dado que o potencial teratogênico da quimioterapia tem importância no desenvolvimento do feto o que viabiliza a continuidade da gestação dependendo do estadiamento e da evolução da gravidez (SCHÜNEMANN JR *et al.* ,2007).

Como tratamento para o linfoma a melhor opção é a quimioterapia , no caso do LNH o esquema de primeira geração, o R-CHOP(rituximab, ciclofostamida, doxorubicina, vincristina e predinisona), considerado o tratamento padrão ouro para pacientes com linfoma difuso de células B. O esquema quimioterápico compreende 6 ciclos com intervalo de três semanas, avaliando a resposta do paciente após cada ciclo. Após completar o sexto ciclo, os pacientes devem ser reavaliados quanto ao estadiamento da doença(IMPRIE,2001).

O regime CHOP foi desenvolvido na década de 70 e rapidamente obteve aceitação como padrão de atendimento para o LNH agressivo, devido as altas taxas de remissão completa. Apesar de várias alterações e tentativas de melhora neste regime, alterando as doses de ciclofosfamida e doxorrubicina e até a adição de outros agentes, não houve vantagem de sobrevivência. Em contraste, a adição de rituximab aos agentes do CHOP (R-CHOP), apresentou um crescimento surpreendente na taxa de sobrevivência (CANELLOS, 2004).

O desenvolvimento de drogas alvo obteve sucesso no tratamento de linfomas agressivos que no caso das gestantes é o de maior incidência. O uso do anticorpo monoclonal Rituximab nos esquemas de quimioterapia representou uma maior evolução no tratamento destes pacientes. O Rituximab é um anticorpo monoclonal de células B anti-CD20 quimérico que é indicado principalmente para o linfoma difuso de grandes células, por este apresentar o marcador CD20 +. A adição do rituximab na terapia com CHOP, administrada por 8 ciclos em pacientes com linfoma difuso de grandes células B, aumentou significativamente a taxa de resposta completa, diminuiu as taxas de falha no tratamento e recaída e aumentou a sobrevivência em comparação com o CHOP padrão administrado sozinho. Estes ganhos foram alcançados sem um aumento significativo nos efeitos tóxicos clinicamente significativos.

Com base em estudos, a combinação R-CHOP pode ser considerada segura para o tratamento durante o segundo e terceiro trimestre de gestação (PEREG *et al.*, 2011; COIFFIER, 2002).

Quanto mais indiferenciado o tumor, maior a taxa de seu crescimento e por consequência maior a resposta à quimioterapia. Desta forma, seria esperado pelo mesmo motivo que o feto com seu padrão de crescimento acelerado fosse sujeito a maiores danos por esta conduta terapêutica. Porém, através de estudos se observa que esta toxicidade não é tão acentuada como se esperava. Os riscos de expor o feto a quimioterapia está muito relacionado à idade gestacional no momento da exposição. O feto está muito vulnerável quando exposto no período de 4 a 8 semanas após a concepção. Após este período, os olhos e a genitália, assim como o sistema hematopoiético e o sistema nervoso central continuam suscetíveis a uma exposição prolongada. Já a exposição do feto a quimioterapia, a partir do segundo trimestre, não parece causar um grande aumento nos riscos das anomalias fetais porém pode estar associada a retardo no crescimento e baixo peso ao nascer (SCHÜNEMANN JR *et al.*, 2007).

O gerenciamento de uma mulher grávida com LNH certamente não é uma tarefa simples e por vezes pode ser extremamente complicada. Por um lado, existe a difícil tarefa de equilibrar os perigos potenciais e os efeitos colaterais da quimioterapia. Por outro lado, outros procedimentos convencionais de estadiamento são prejudicados pela presença de uma gravidez no útero. Além disso, as decisões relativas as estratégias terapêuticas dependem do conhecimento e da significância prognóstica dos achados clínicos e histológicos, bem como o estágio da gravidez. Apesar do fato de nascimentos normais tenham sido reportados, após a quimioterapia combinada, o possível dano ao feto não nascido pela terapia ainda é uma consideração séria, visto que a modalidade de terapia se mostrou teratogênica em animais e humanos. Além disso, se o tratamento for adiado, o resultado

pode ser fatal tanto para a mãe quanto para a criança; mas o aborto terapêutico realizado após o primeiro trimestre da gravidez pode também ser perigoso para a mãe, podendo também surgir questões éticas e religiosas adicionais para a decisão(STEINER-SALZ,1985).

Considerações Finais

Doenças linfoproliferativas como o linfoma Não-Hodgkin, não são frequentes durante a gestação, e pouco se tem de estudos e casos que discutem como abordar essas pacientes.

Apesar da apresentação clínica ser similar a de pacientes não grávidas, é importante levar em conta as interações medicamentosas com o período gestacional, os efeitos do tratamento no feto em desenvolvimento e possíveis má formações no recém-nascido, além dos riscos e benefícios do tratamento materno. O oncologista que deve tratar uma paciente gestante com um linfoma maligno, está diante de um verdadeiro dilema. Não só porque tratar um câncer já é considerado uma tarefa difícil, mas balancear estes efeitos benéficos e os efeitos colaterais e tendo que levar em consideração que diagnósticos e tratamentos terão sempre uma barreira a mais a ser ultrapassada, que é a presença de uma vida em desenvolvimento. A decisão da estratégia terapêutica depende muito do conhecimento do prognóstico clínico bem como do estágio da gravidez. A possível interrupção da gravidez pode ser considerada, pois a quimioterapia que é o tratamento recomendado foi apresentada como teratogênica em experimentos animais e humanos. Se adiar o tratamento pode ser fatal para a mãe e o bebê e o aborto terapêutico também de difícil decisão ética , cada paciente deve ser individualmente considerada e fica a cargo do médico a melhor terapêutica a ser empregada. Na mesma pessoa convivem a ameaça da morte e o do surgimento de uma nova vida, portanto as decisões devem seguir princípios éticos, científicos, legais e religiosos.

O tratamento do linfoma melhorou dramaticamente em decorrência dos avanços realizados com os regimes combinados de quimioterapia nas últimas décadas. Uma maior compreensão da biologia básica da célula cancerígena forneceu novos caminhos para pesquisa em linfomas malignos e novos alvos moleculares para terapia.

No presente caso, a decisão da não interrupção da gravidez e tratamento com quimioterapia a partir da 16ª semana de gestação, possibilitou o nascimento de uma criança saudável, sem qualquer má formação e na remissão completa da doença na paciente, o que mostrou uma segurança no uso da medicação, uma decisão correta por parte dos médicos envolvidos e um acalento para a mãe que no difícil curso de ser diagnosticada com câncer durante a gravidez se viu diante de um dilema, mas que confiou em Deus e na medicina e teve sucesso nesta jornada.

Referências

ABADI, U., KOREN,G., LISHNER,M., Leukemia and lymphoma in Pregnancy . *Hemato Oncol Clin* vol.25, p.277-291 Elsevier Inc, 2011.

- ARAÚJO, L.H., VICTORINO, A.P., MELO, A.C., ASSAD, D.X., LIMA, D.S, ALENCAR, A.R, MOREIRA, M.M., FILHO, O.M., COELHO, R.F., ASMAR, S.B., PEREIRA, B. V., SCHELIGA, A. Linfoma Não-Hodgkin de Alto Grau – Revisão de Literatura, *Revista Brasileira de Cancerologia*, Rio de Janeiro, v.54, n.2, p.175-183, 2008.
- CANELLOS, George P. Lymphoma: Present and future challenges. *Seminars in Hematology*, v.41,n.7, p.26-31, 2004.
- CARBONE, Paul P. et al. Report of the Committee on Hodgkin's Disease Staging Classification. *The journal of Cancer Research*, v.31, n.11, p.1860-1861, 1971.
- COIFFIER, B., LEPAGE, E., BRIERE, J., HERBRECHT, R., TILLY, H., BOUABDALLAH, R., MOREL,P., NESTE, E., SALLES, G., GAULARD, P., REYES, F.,
- GISSELBRECHT, C. Chop chemotherapy plus rituximab compared with chop alone in elderly patients with diffuse large B-cell lymphoma. *The New England Journal of Medicine*, V.346, n.4, p.235-242,2002.
- FARIAS,J.,CARNEIRO,G.,MACIEL,A.,MEIRELLES,M.,SANTOS,J., Linfoma Não-Hodking de CÉLULAS B: relato de caso – Revisão de Literatura, *Rev. Cir. Traumatol. Buco-Maxilo-fac.*, Camaragibe v.8, p.25-30, jul./set, 2008.
- FOON, K.A.; Fisher, R.I. Lymphomas. *Williams Hematology* 6 ed. New York: McGraw-Hill, 2001.
- GUILHERME, R., CAPUTTO, L., FONSECA, A., PEREIRA, J., FONSECA, F. Exames laboratoriais indicados no apoio ao diagnóstico do linfoma difuso de grandes células(LDGCB). *Arquivos Brasileiros de Ciências da Saúde*, v.33, n.3, p.185-194, 2008.
- IMPRIE,K.; DOHERTY,M.; MCKENZIE, R. Diffuse large B-cell lymphoma. *Treatment Police*, 2001.
- LISHNER,M., ZEMLICKIS, D., SUTCLIFE, S., KOREN, G. Non-Hodgkin's Lymphoma and Pregnancy. *Leukemia and Lymphoma* vol.14, p. 411-413, 1993.
- MOTA, Sandra Mara Brasileiro, *Linfoma Não-Hodgkin difuso de grandes células: características clínicas, tratamento e prognóstico com esquemas quimioterápicos CHOP e CHOP-Bleo* , Dissertação (Mestrado em Ciências Farmacêuticas)- Faculdade de Farmácia, Universidade Federal do Ceará, Fortaleza ,2006.
- NETO, A.H., PEREIRA, J., LACER, P. , BEITLER, B., CHAMONE, D.A. Aplicação do índice prognóstico internacional em pacientes com linfoma difuso de grandes células B em uma instituição brasileira. *Revista Brasileira de Hematologia*, Hemoter 27, p-27-30 , 2005.
- PEREG, D., LISHNER, M., Non-Hodgkin's lymphoma during pregnancy. , *Cancer in Pregnancy and Lactation:The Motherisk Guide.* , p. 49-51, 2011.
- RIZZATI, Edgar Gil. Linfoma de Hodgkin versus Linfoma não Hodgkin: qual é a diferença?,2011. Disponível em:<<http://www.fleury.com.br>>. Acesso em: 01 jun. 2017.
- SCHÜNEMANN JR, E., URBAN, C.A., LIMA, R.S., RABINOVICH, I., SPAUTZ, C. E. Radioterapia e quimioterapia no tratamento do câncer durante a gestação – Revisão de Literatura . *Revista Brasileira de Cancerologia*. V.53 n.1, p:41-46, 2007.
- SHIPP, M. A., HARRINGTON, D. P., ANDERSON, J. R., ARMITAGE, J. O. BONADONNA, G., BRITTINGER, G., COWAN, R. A. A predictive model for aggressive non-Hodgkin's lymphoma. *New England Journal of Medicine*, v.329, n.4, p.987-994, 1993.
- STEINER-SALZ, D., YAHALOM, J., SAMUELOV, A.,POLLIACK, A., Non-Hodgkin's lymphoma associated with pregnancy a report of six cases, with a review of the literature. *Cancer*, v.56, n.8, p.2087–2091,1985.
- WEISZ, B., MEIROW, D. , SCHIFF, E., LISHNER, M. Impact and treatment of câncer during pregnancy. , *Expert Review of Anticancer Therapy*, v.4, n.5, p 889-902, 2004.