

UNIVERSIDADE DE BRASÍLIA
HOSPITAL UNIVERSITÁRIO DE BRASÍLIA
HUB-UnB/EBSERH

PROGRAMA DE RESIDÊNCIA MÉDICA EM HEMATOLOGIA E HEMOTERAPIA

NOEMI DA SILVA LIRA

**DADOS DE MUNDO REAL DE PACIENTES COM LINFOMA DE CÉLULAS DO
MANTO NO HOSPITAL UNIVERSITÁRIO DE BRASÍLIA**

Brasília

2024

UNIVERSIDADE DE BRASÍLIA
HOSPITAL UNIVERSITÁRIO DE BRASÍLIA
HUB-UnB/EBSERH

PROGRAMA DE RESIDÊNCIA MÉDICA EM HEMATOLOGIA E HEMOTERAPIA

NOEMI DA SILVA LIRA

**DADOS DE MUNDO REAL DE PACIENTES COM LINFOMA DE CÉLULAS DO
MANTO NO HOSPITAL UNIVERSITÁRIO DE BRASÍLIA**

Trabalho de conclusão de curso de residência médica em Hematologia e Hemoterapia do Hospital Universitário de Brasília – HUB-UnB/EBSERH, como requisito parcial à obtenção do título de especialista em Hematologia e Hemoterapia.
Orientadora: Profa. Dra. Flavia Dias Xavier.

Brasília

2024

Lira, Noemi da Silva.

Dados de mundo real de pacientes com linfoma de células do manto no Hospital
Universitário de Brasília / Noemi da Silva Lira. -- 2024.
28 f.

Orientador: Flavia Dias Xavier

Trabalho de Conclusão de Curso (especialização) – Universidade de Brasília,
Hospital Universitário de Brasília – HUB-UnB/EBSERH. Programa de Residência Médica
em Hematologia e Hemoterapia, 2024.

1. Hematologia. 2. Onco-hematologia. 3. Linfoma não-Hodgkin. 4. Linfoma de
Células do Manto. I. Xavier, Flavia Dias, orient. II. Título.

NOEMI DA SILVA LIRA

**DADOS DE MUNDO REAL DE PACIENTES COM LINFOMA DE CÉLULAS DO
MANTO NO HOSPITAL UNIVERSITÁRIO DE BRASÍLIA**

Trabalho de conclusão de curso de residência médica em Hematologia e Hemoterapia do Hospital Universitário de Brasília – HUB-UnB/EBSERH da Universidade de Brasília, como requisito parcial à obtenção do título de especialista em Hematologia e Hemoterapia.

Aprovada em 26 de fevereiro de 2024.

BANCA EXAMINADORA

Dra. Flavia Dias Xavier – Orientadora

Hospital Universitário de Brasília – HUB-UnB/EBSERH da Universidade de Brasília

Dr. /Dra.

Hospital Universitário de Brasília – HUB-UnB/EBSERH da Universidade de Brasília

Dr. /Dra.

Hospital Universitário de Brasília – HUB-UnB/EBSERH da Universidade de Brasília

Dedico este trabalho aos meus pais por sua confiança e fé inabaláveis em mim e por terem me guiado até aqui.

AGRADECIMENTOS

Agradeço aos meus pais, Deusa e José Eudon, pelo amor, carinho e compreensão, sem vocês nada disso seria possível. Ousei sonhar porque vocês me fazem acreditar em mim mesma. Obrigada por me ensinarem os valores que carrego comigo e que refletem no exercício da minha profissão. Aos meus irmãos, Miriã e Samuel, por estarem comigo onde quer que eu esteja, compartilhando não só minhas angústias, mas também minhas alegrias. Ao Heitor, que nos mostrou que a vida nem sempre acontece da maneira como planejamos e que com amor e cuidado podemos superar as adversidades.

À minha orientadora, chefe e mentora, Dra. Flavia Xavier, pelo empenho na minha formação, pelas oportunidades de aprendizado proporcionadas, pela paciência durante toda a residência médica, por acreditar e incentivar o melhor em mim e pela amizade.

À Dra. Nádia Misael, por me acolher desde o primeiro o dia, pelos ensinamentos além da hematologia e hemoterapia e da medicina, por me encorajar a seguir o meu caminho neste mundo e pela amizade.

À Dra. Fernanda Queiroz, pelo companheirismo, pela disponibilidade em ensinar e pela amizade.

Ao Dr. Gabriel Pereira, pela paciência e dedicação à minha formação, por incentivar a ser melhor e buscar o melhor nesta jornada e pela amizade.

À Dra. Mariana Profírio, por sua paciência e seus ensinamentos e pela amizade.

À Dra. Michaella Lobo, por sua disponibilidade em ensinar e, apesar do menor tempo de convivência, pela amizade.

Ao Dr. Matheus Durães, pelas conversas, pelos ensinamentos e pela amizade.

Ao João Paulo, dupla que a residência me deu, pela generosidade em compartilhar tantos aprendizados, pelo companheirismo, pela paciência nos dias difíceis e por sua amizade.

Ao Jose Abdon, pelos conhecimentos compartilhados e pela amizade.

À Ester e à Sofia, pelo companheirismo, generosidade e amizade.

A todos os profissionais da Unidade de Hematologia e Hemoterapia, UNACON, enfermaria de Transplante do HUB-UnB/EBSERH, pelos ensinamentos, pela paciência e generosidade.

Aos nossos pacientes, pelo carinho, pela paciência e pelos ensinamentos, apesar das adversidades.

“o fato é que nas trincheiras cotidianas da existência adulta as platitudes banais podem ter uma importância vital, ou pelo menos é o que eu gostaria de sugerir a vocês” (WALLACE, David Foster. Isto é água. In: _____. Ficando longe do fato de já estar meio que longe de tudo. 1. ed. São Paulo: Companhia das Letras, 2012).

RESUMO

O linfoma de células do manto (LCM) é uma neoplasia maligna hematológica que representa aproximadamente 5 a 7% de todos os linfomas. A incidência anual da doença tem aumentado nas últimas décadas, com estimativa recente de 1-2/100.000. A mediana de idade dos pacientes situa-se entre 60 e 70 anos e é mais comum no sexo masculino. Com relação ao tratamento, os estudos iniciais de sobrevida entre os pacientes tratados para linfoma de células do manto mostraram desfechos ruins após quimioterapia padrão com CVP e CHOP, com mediana de sobrevida de aproximadamente 3 anos, e rara sobrevida livre de doença a longo prazo. Nas últimas décadas, foram desenvolvidas novas opções terapêuticas especificamente para o LCM, como a adição do Rituximabe ao CHOP (R-CHOP) e o desenvolvimento de novas drogas como bendamustina e inibidores BTK. No entanto, essas drogas, incluindo o rituximabe, não estão amplamente disponíveis em países em desenvolvimento, como o Brasil.

Este trabalho foi realizado com o objetivo de conhecer o perfil epidemiológico dessa população de pacientes, os dados de diagnóstico e estadiamento clínico, além das opções terapêuticas disponíveis realizadas.

Assim, foi realizado um estudo transversal, descritivo, realizado a partir da avaliação dos dados de pacientes com diagnóstico de linfoma de células do manto entre junho de 2014 e janeiro de 2024, da Unidade de Hematologia e Hemoterapia do HUB-UnB/EBSERH.

Foram diagnosticados 21 pacientes com LCM no período. Destes pacientes, 57% eram do sexo masculino. Ao diagnóstico a mediana de idade foi de 66 anos e 62% dos pacientes tinha ECOG de 0 ou 1. A estratificação de risco pelo MIPI foi obtida em 16 pacientes, 50% eram alto risco, 31% risco intermediário e 19% baixo risco. Mais de 90% dos pacientes apresentavam estágio clínico IV ao diagnóstico. O Ki-67 foi obtido em 13 pacientes: 1 paciente tinha Ki-67 < 10%, 4 pacientes tinham Ki-67 entre 10 e 30% e 8 pacientes tinham Ki-67 maior que 30%. Em relação ao tratamento, 11 pacientes realizaram apenas uma linha, 2 pacientes realizaram duas linhas e 8 pacientes realizaram 3 linhas ou mais. O protocolo nórdico foi realizado em 11 pacientes como primeira linha. O CHOP, em 4 pacientes como primeira linha. Outros esquemas incluíram: R-mini-CHOP, R-CVP, CVP, R-clorambucil, Clorambucil, VR-CAP, RT-PEPC, FCR e DHAP. Dentre as drogas mais recentes, foram utilizados lenalidomida em monoterapia, "R2" (Rituximabe-Lenalidomida), ibrutinibe e acalabrutinibe. O transplante autólogo de medula óssea foi realizado em 7 pacientes. E a mediana de sobrevida global foi de 2,6 anos (0,1 a 9,1).

Portanto, o estudo mostra que o perfil epidemiológico dos pacientes com linfoma de células do manto da Unidade de Hematologia e Hemoterapia do HUB-UnB/EBSERH é semelhante ao descrito na literatura. Desde a idade encontrada, a discreta predominância no sexo masculino, o estadiamento clínico avançado, a quantidade de linhas terapêuticas, os tratamentos escolhidos e utilizados e a sobrevida.

Palavras-chave: Linfoma não-Hodgkin; linfoma de células do manto; rituximabe; citarabina em altas doses; transplante autólogo de medula óssea.

ABSTRACT

Mantle cell lymphoma (MCL) is a hematological malignancy that represents approximately 5 to 7% of all lymphomas. The annual incidence of the disease has increased in recent decades, with a recent estimate of 1-2/100,000. The median age of patients is between 60 and 70 years old and is more common in males. Regarding treatment, initial survival studies among patients treated for mantle cell lymphoma showed poor outcomes after standard chemotherapy with CVP and CHOP, with a median survival of approximately 3 years, and rare long-term disease-free survival. In recent decades, new therapeutic options have been developed specifically for MCL, such as the addition of Rituximab to CHOP (R-CHOP) and the development of new drugs such as bendamustine and BTK inhibitors. However, these drugs, including rituximab, are not widely available in developing countries such as Brazil.

This work was carried out with the aim of understanding the epidemiological profile of this patient population, diagnostic and clinical staging data, in addition to the available therapeutic options carried out.

Thus, a cross-sectional, descriptive study was carried out, based on the evaluation of data from patients diagnosed with mantle cell lymphoma between June 2014 and January 2024, from the Hematology and Hemotherapy Unit at HUB-UnB/EBSERH.

21 patients with MCL were diagnosed during the period. Of these patients, 57% were male. At diagnosis, the median age was 66 years and 62% of patients had an ECOG of 0 or 1. Risk stratification by MIPI was obtained in 16 patients, 50% were high risk, 31% intermediate risk and 19% low risk. More than 90% of patients had clinical stage IV at diagnosis. Ki-67 was obtained in 13 patients: 1 patient had Ki-67 < 10%, 4 patients had Ki-67 between 10 and 30%, and 8 patients had Ki-67 greater than 30%. Regarding treatment, 11 patients underwent only one line, 2 patients underwent two lines and 8 patients underwent 3 lines or more. The Nordic protocol was performed in 11 patients as first line. CHOP, in 4 patients as first line. Other regimens included: R-mini-CHOP, R-CVP, CVP, R-chlorambucil, Chlorambucil, VR-CAP, RT-PEPC, FCR, and DHAP. Among the most recent drugs, lenalidamide as monotherapy, "R2" (Rituximab-Lenalidomide), ibrutinib and acalabrutinib were used. Autologous bone marrow transplantation was performed in 7 patients. And the median overall survival was 2.6 years (0.1 to 9.1).

Therefore, the study shows that the epidemiological profile of patients with mantle cell lymphoma at the Hematology and Hemotherapy Unit at HUB-UnB/EBSERH is similar to that described in the literature. From the age found, the slight male predominance, the advanced clinical staging, the number of therapeutic lines, the treatments chosen and used and survival.

Keywords: Non-Hodgkin lymphoma; mantle cell lymphoma; rituximab; cytarabine in high doses; autologous stem cell transplant.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 – Patogênese molecular do LCM	14
Figura 2. Porcentagem de pacientes de acordo com estratificação de risco pelo Índice Prognóstico Internacional para Linfoma de Células do Manto (MIPI)	20
Figura 3. Estadiamento clínico	21
Figura 4. Quantidade de linhas de tratamento realizadas	22
Figura 5. Quantidade de pacientes submetidos ao transplante autólogo de medula óssea	22

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

CCND1 – Ciclina D1

CCND1-R – Rearranjo da ciclina D1

CHOP – Ciclofosfamida, doxorrubicina, vincristina e prednisona

CM – Células do manto

CVP – Ciclofosfamida, vincristina e prednisona

DHAP – Dexametasona, citarabina e cisplatina

DHL – Desidrogenase láctica

ECOG – *Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status*

FCR – Fludarabina, ciclofosfamida e rituximabe

iBTK - Inibidor da tirosina quinase de Bruton

IG – Imunoglobulina

IGHV – Região variável da cadeia pesada da imunoglobulina

Ki-67 – Índice de proliferação em porcentagem (%)

LCM – Linfoma de Células do Manto

MIPI – Índice Prognóstico Internacional para Linfoma de Células do Manto

MO – Medula óssea

OMS – Organização Mundial de Saúde

PEP-C – Procarbazina, etoposídeo, prednisona e ciclofosfamida

PET-CT – Tomografia com emissão de pósitrons

Protocolo nórdico – Ciclofosfamida, citarabina, doxorrubicina, prednisolona, rituximabe, vincristina

R – Rituximabe (anticorpo monoclonal anti-CD20)

RT-PEPC – Rituximabe, talidomida, procarbazina, etoposídeo, prednisolona e ciclofosfamida

SP – Sangue periférico

TGI – Trato gastrointestinal

VR-CAP, e DHAP

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO	13
2	OBJETIVOS	18
2.1	OBJETIVOS ESPECÍFICOS	18
3	MÉTODOS	19
4	RESULTADOS	20
5	DISCUSSÃO	23
6	CONCLUSÃO	26
	REFERÊNCIAS	27

1 INTRODUÇÃO

O linfoma de células do manto (LCM) é uma neoplasia maligna hematológica que representa aproximadamente 5 a 7% de todos os linfomas, na América do Norte e na Europa, com frequência similar a dos linfomas de células T periféricos (ARMITAGE J., LONGO D., 2022). A incidência anual da doença tem aumentado nas últimas décadas, com estimativa recente de 1-2/100.000 (DREYLING et al., 2017). A mediana de idade dos pacientes situa-se entre 60 e 70 anos, de forma semelhante ao linfoma difuso de grandes células B, e é mais comum no sexo masculino, com 70% dos casos em homens (ARMITAGE J., LONGO D., 2022).

Sua subclassificação como LCM é mais recente, pois por muitos anos os patologistas estavam cientes desse linfoma de linfócitos pequenos, com padrão intermediário, que não se enquadrava nas classificações existentes. Em 1990, a translocação dos cromossomos 11 e 14 – t(11;14) – demonstrou estar associada a esse linfoma intermediário e, em 1991, Raffeld e Jaffe propuseram o termo linfoma de células do manto (ARMITAGE J., LONGO D., 2022).

Assim, o LCM é caracterizado geneticamente pela translocação t(11;14)(q13;q32) e pela superexpressão de ciclina D1 (CCND1), que provavelmente facilitam a transformação das células pela desregulação do ciclo celular. Este evento inicial é adquirido nas células pré-B na medula óssea e parece ser seguido por duas vias moleculares diferentes que configuram dois subtipos. A forma clássica e mais comum do LCM deriva de células B maduras que não entram no centro folicular germinativo e carregam um número limitado de mutações somáticas de IGHV ou nenhuma mutação. Esses tumores expressam o fator de transcrição SOX11, são geneticamente instáveis, e tendem a acumular alterações nos genes regulatórios do ciclo celular, nas vias responsáveis pelo reparo do DNA e nos mecanismos de sobrevivência celular. A aquisição dessas alterações resulta em um comportamento mais agressivo. O segundo subtipo menos comum de LCM é caracterizado por células que também carregam a t(11;14) e superexpressão de CCND1, mas que entraram no centro folicular germinativo e carregam IGHV com hipermutações somáticas. Essas células são geneticamente estáveis, a expressão de SOX11 é negativa ou muito baixa e esses tumores tendem a disseminação para o sangue periférico e baço mais do que para os linfonodos. Essa apresentação parece ser estável e assintomática por longos períodos, mas alguns casos podem adquirir alterações genéticas adicionais como TP53 que leva a uma progressão da doença e transformação em uma variante mais agressiva (CAMPO, E.; RULE, S., 2015).

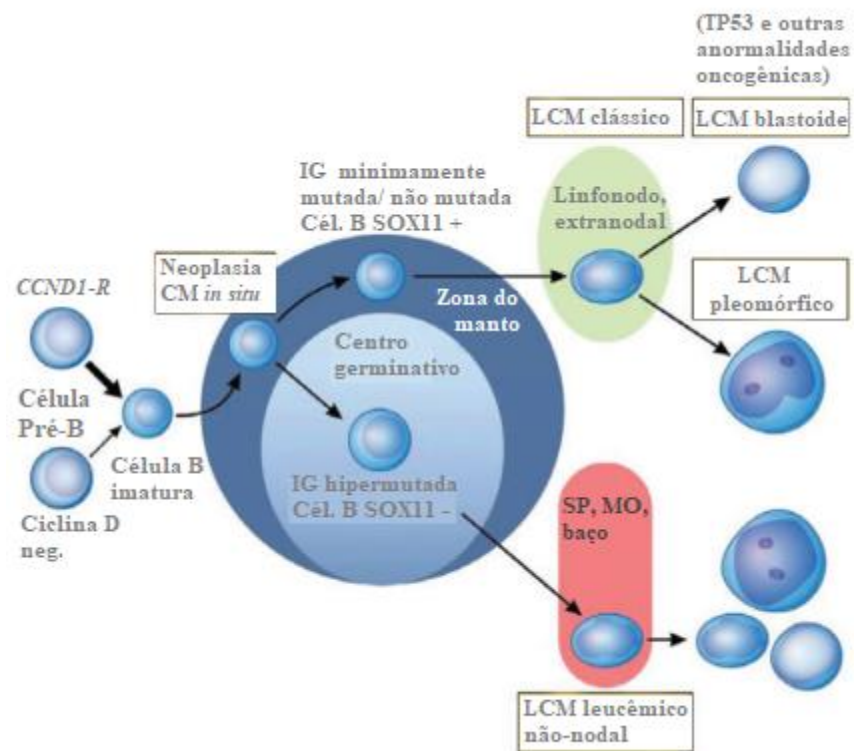


Figura 1. Patogênese molecular do LCM. Adaptado de (DREYLING et al., 2017).

CCND1-R, rearranjo da ciclina D1; CM, células do manto; IG, imunoglobulina; LCM, linfoma de células do manto; MO, medula óssea; SP, sangue periférico.

O diagnóstico do linfoma de células do manto deve ser baseado, preferencialmente, em espécime cirúrgico, como por exemplo biópsia de linfonodo. No entanto, considerando a heterogeneidade do LCM, biópsias por agulha grossa podem ser realizadas em pacientes sem linfonodos acessíveis (por exemplo, massas retroperitoneais). Nos casos raros de manifestação leucêmica isolada, a biópsia de medula óssea pode ser suficiente se forem aplicados imunofenótipo (CD5+, CD19/CD20+), detecção da $t(11;14)(q13;q32)$ e superexpressão da ciclina D1 (DREYLING et al., 2017).

O laudo histológico deve ser realizado de acordo com a classificação da Organização Mundial de Saúde (OMS) e o índice de proliferação Ki-67 é tido como o fator de risco histomorfológico mais bem estabelecido (DREYLING et al., 2017). Esse diagnóstico é reproduzível entre especialistas em hematopatologia. As células neoplásicas são linfócitos de

pequeno a médio tamanho com citoplasma escasso, nucléolos imperceptíveis e fendas nucleares proeminentes (ARMITAGE J., LONGO D., 2022). Os linfócitos malignos podem se apresentar com um espectro de variantes morfológicas, incluindo pequenas células arredondadas (semelhantes à leucemia linfocítica crônica), células zona marginal-*like*, pleomórficas e blastoides (DREYLING et al., 2017). O subtipo leucêmico não-nodal é caracterizado pelo envolvimento do sangue periférico, medula óssea, baço, nenhuma ou pequenas linfonodomegalias, apresentação clínica em sua maioria assintomática e melhores desfechos clínicos (ALAGGIO et al., 2022).

As células tumorais expressam IgM ou IgD na superfície assim como CD5, características compartilhadas com a leucemia linfocítica crônica. As células são negativas para CD10 e Bcl-6 e usualmente não expressam CD23. Em quase todos os casos, as células tumorais superexpressam ciclina D1 (uma proteína regulatória do ciclo celular que conduz a célula da fase G1 para a fase S), SOX11 (um fator de transcrição não expresso normalmente em células B, que influencia a expressão de inúmeros genes envolvidos na sobrevivência celular) e Bcl-2 (uma proteína antiapoptótica). Dentre as alterações genéticas mais importantes estão as perdas em genes que inibem a proliferação, como *TP53*, *CDKN2A* e *ATM*. Ganhos também são vistos em genes que promovem a proliferação como *MYC* e *NOTCH*. Em casos raros de LCM, a ciclina D1 não é expressa. Comumente, esses tumores expressam ciclina D2, D3 ou E, como consequência de translocações cromossômicas não usuais. Esses tumores, geralmente, também expressam SOX11 (ARMITAGE J., LONGO D., 2022).

A maioria dos pacientes com LCM apresenta-se com linfonodomegalias palpáveis, com ou sem sintomas sistêmicos. Doença localizada nodal ou extranodal está presente em aproximadamente 10% dos pacientes e mais de 80% têm doença estágio III ou IV ao diagnóstico, frequentemente com envolvimento da medula óssea. A maioria dos pacientes apresenta ECOG de 0 ou 1, linfonodomegalia Bulky (ou seja, massas ≥ 10 cm no maior diâmetro) é vista em até 25% dos pacientes e menos da metade dos pacientes apresenta nível de DHL elevado (ARMITAGE J., LONGO D., 2022). O envolvimento do sistema nervoso central é raro em pacientes assintomáticos ao diagnóstico, mas a punção lombar ser considerada em casos de alto risco (pelo menos dois dos seguintes fatores de risco: variante blastoide, DHL elevado, *performance status* prejudicado ou sintomas neurológicos) (DREYLING et al., 2017).

Uma apresentação não usual é a polipose linfomatosa do trato gastrointestinal (TGI). Os pólipos podem envolver qualquer parte do TGI, do estômago ao cólon, mas são mais frequentes no

íleo distal e no cólon. Os pacientes podem se apresentar com uma variedade de sintomas ou os pólipos podem ser achados incidentais no exame endoscópico (ARMITAGE J., LONGO D., 2022).

O estadiamento do linfoma de células do manto é realizado pela classificação de Ann Arbor ou pela classificação de Lugano. Quando a tomografia com emissão de pósitrons (PET-CT) é incorporada como rotina, pelo menos 80% dos pacientes têm estágio III ou IV ao diagnóstico. A realização de biópsia de medula óssea e biópsias do TGI podem aumentar a proporção de pacientes com doença estágio IV. Ao final do tratamento planejado, o re-estadiamento deve incluir os testes positivos realizados ao diagnóstico inicial e biópsia de medula óssea, se não tiver sido realizada inicialmente (ARMITAGE, J.; LONGO D., 2022).

Em 2008, Hoster e colaboradores, publicaram um estudo com novo índice prognóstico para pacientes com linfoma de células do manto, o MIPI (Índice Prognóstico Internacional para Linfoma de Células do Manto). Os pacientes eram classificados em grupos de baixo risco, risco intermediário e alto risco, baseado em 4 fatores prognósticos independentes: idade, performance status, DHL e contagem de leucócitos. O índice de proliferação celular (Ki-67) foi analisado como importante marcador biológico e mostrou importância adicional no prognóstico (MIPIb) (HOSTER et al., 2008).

Com relação ao tratamento, os estudos iniciais de sobrevida entre os pacientes tratados para linfoma de células do manto mostraram desfechos ruins após quimioterapia padrão com ciclofosfamida, vincristina e prednisona (CVP) e ciclofosfamida, doxorrubicina, vincristina e prednisona (CHOP), com mediana de sobrevida de aproximadamente 3 anos, e rara sobrevida livre de doença a longo prazo (ARMITAGE, J.; LONGO D., 2022).

Nas últimas décadas, foram desenvolvidas novas opções terapêuticas especificamente para o LCM, como a adição do Rituximabe ao CHOP (R-CHOP). Essa opção terapêutica está associada com uma taxa de resposta significativamente mais alta e com o aumento do tempo para falha do tratamento, esta última ainda com uma mediana menor que 3 anos (ABRAHAMSSON et al., 2011). Um grande estudo randomizado, em pacientes mais velhos, demonstrou o benefício de sobrevida para o uso de R-CHOP em detrimento do R-FC (rituximabe, fludarabina e ciclofosfamida). Esse estudo também demonstrou um benefício claro do Rituximabe como manutenção após o R-CHOP, com o dobro de tempo de remissão nos pacientes que haviam respondido ao tratamento inicial (CAMPO, E.; RULE, S., 2015). Ainda assim, apesar dos esforços terapêuticos, a doença é considerada incurável (ABRAHAMSSON et al., 2014).

Mais recentemente, o desenvolvimento de novas drogas, como bendamustina, e sua incorporação aos regimes de tratamento do LCM têm mostrado um aumento na sobrevida livre de progressão de doença e taxa de resposta ao tratamento (CAMPO, E.; RULE, S., 2015). Os inibidores da tirosinoquinase de Bruton (iBTK), como ibrutinibe, também têm transformado o tratamento de pacientes com LCM recidivado ou refratário em monoterapia (WANG, Michael L. et al., 2013) ou em associação com rituximabe e bendamustina (com rituximabe de manutenção), em primeira linha de tratamento (WANG, Michael L. et al., 2022).

No entanto, essas drogas, incluindo o rituximabe, não estão amplamente disponíveis em países em desenvolvimento, como o Brasil (BRASIL, S., 2020). Justificando assim, a realização dos estudos de mundo real para se conhecer o perfil epidemiológico dessa população de pacientes, os dados de diagnóstico e estadiamento clínico, além das opções terapêuticas disponíveis realizadas.

2 OBJETIVOS

- Conhecer o perfil epidemiológico dos pacientes com linfoma de células do manto (LCM) no Hospital Universitário de Brasília (HUB-UnB/EBSERH).

2.1 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Avaliar os dados relacionados ao estadiamento clínico e ao Índice Prognóstico Internacional para Linfoma de Células do Manto (MIPI).
- Conhecer a quantidade de linhas terapêuticas realizadas e os tratamentos utilizados.
- Conhecer os dados de sobrevida.

3 MÉTODOS

Trata-se de um estudo transversal, descritivo, realizado a partir da avaliação dos dados de pacientes com diagnóstico de linfoma de células do manto entre junho de 2014 e janeiro de 2024, da Unidade de Hematologia e Hemoterapia do HUB-UnB/EBSERH.

Os dados foram coletados a partir de prontuário eletrônico. Foram coletados para análise estatística, os seguintes dados: data de nascimento, data do diagnóstico, sexo, ECOG, DHL e seu valor de referência, valor de leucócitos e linfócitos ao diagnóstico, Ki-67, subtipo (blastoide, pleomórfico ou outro), estágio clínico inicial, protocolo de tratamento de primeira linha, consolidação com transplante autólogo de medula óssea em primeira linha, protocolos de tratamento em segunda e terceira linha e data do óbito, quando houver.

A análise estatística foi realizada utilizando-se o *software* Excel (*Microsoft Office*), assim como os dados de frequência e estatística.

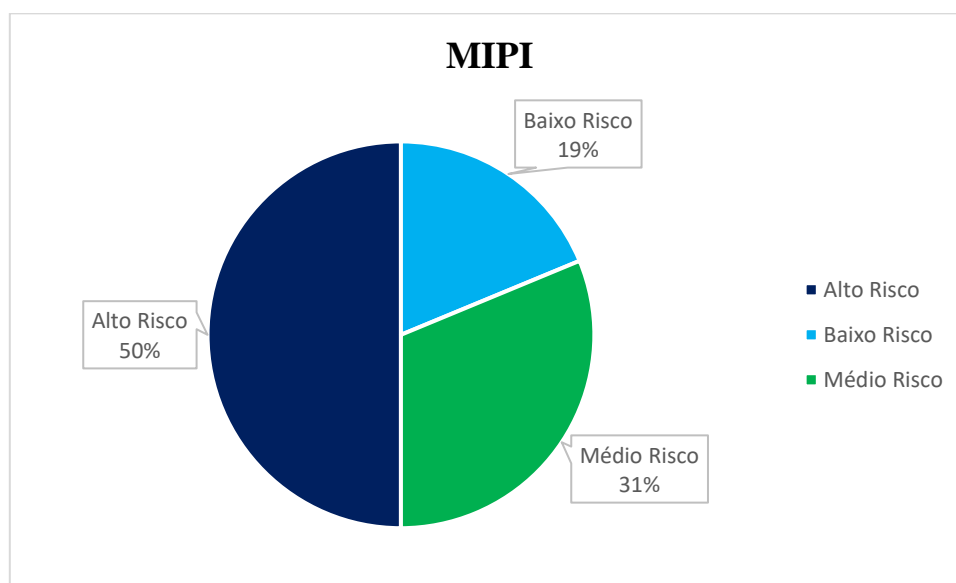
O estudo foi realizado como parte do primeiro estudo de mundo real do Brasil sobre linfoma de células do manto, por meio de parecer consubstanciado aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa do Hospital Universitário de Brasília – HUB-UnB/EBSERH.

4 RESULTADOS

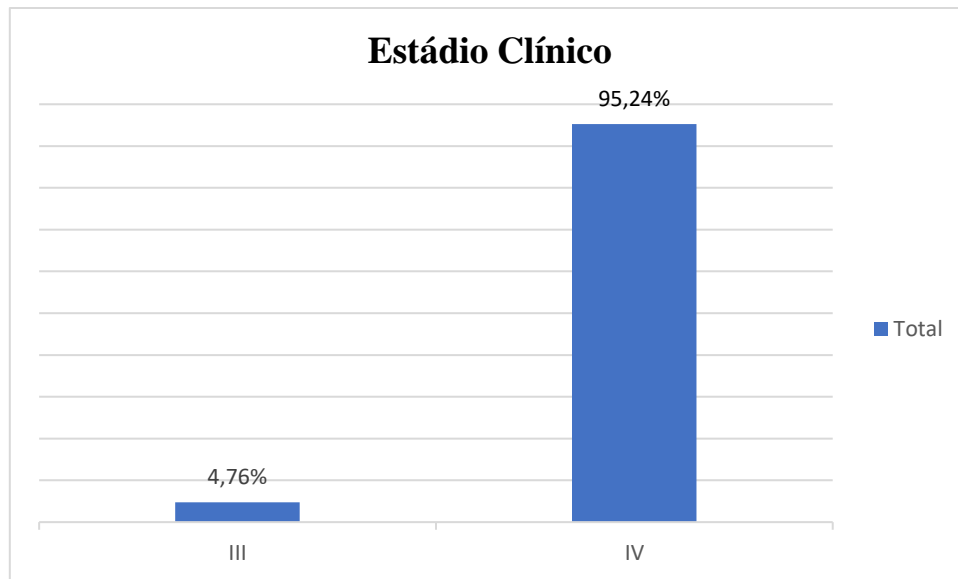
Foram diagnosticados 21 pacientes com linfoma de células do manto (LCM) na Unidade de Hematologia e Hemoterapia do Hospital Universitário de Brasília – HUB-UnB/EBSERH, no período de junho de 2014 a janeiro de 2024. Destes pacientes, 11 eram do sexo masculino (57%) e 9 do sexo feminino (43%).

Ao diagnóstico a mediana de idade foi de 66 anos, variando de 24 a 96 anos, e 62% dos pacientes tinha ECOG de 0 ou 1. Linfocitose estava presente em 7 pacientes. A estratificação de risco pelo MIPI foi obtida em 16 pacientes, dos quais 50% eram alto risco, 31% risco intermediário e 19% baixo risco. Mais de 90% dos pacientes apresentavam estágio clínico IV ao diagnóstico.

Figura 2. Porcentagem de pacientes de acordo com estratificação de risco pelo Índice Prognóstico Internacional para Linfoma de Células do Manto (MIPI)



Fonte: Elaborado pela autora.

Figura 3. Estadiamento clínico

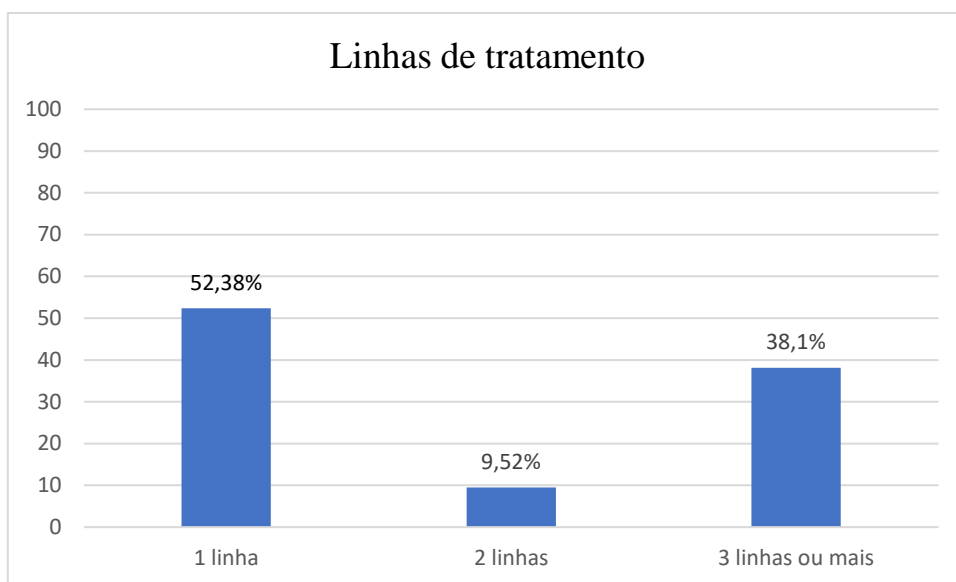
Fonte: Elaborado pela autora.

O Ki-67 foi obtido em 13 pacientes: 1 paciente tinha Ki-67 < 10%, 4 pacientes tinham Ki-67 entre 10 e 30% e 8 pacientes tinham Ki-67 maior que 30%. Sobre a classificação em subtipos, apenas 2 pacientes foram identificados como subtipo blastoide.

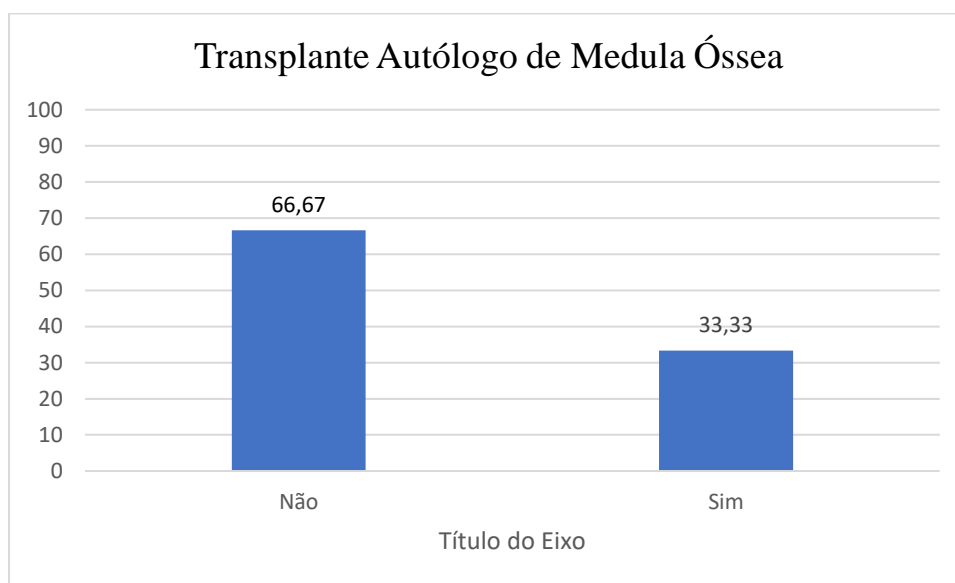
Em relação ao tratamento, 11 pacientes realizaram apenas uma linha, 2 pacientes realizaram duas linhas e 8 pacientes realizaram 3 linhas ou mais. Dentre os esquemas de tratamentos, o protocolo nórdico foi realizado em 11 pacientes como primeira linha, com ou sem rituximabe (4 e 7 pacientes respectivamente), seguido ou não de transplante autólogo de medula óssea. O CHOP, com ou sem rituximabe, foi realizado em 4 pacientes como primeira linha. Outros esquemas incluíram: R-mini-CHOP, R-CVP, CVP, R-clorambucil, Clorambucil, VR-CAP, RT-PEPC, FCR e DHAP. Dentre as drogas mais recentes, foram utilizados lenalidomida em monoterapia, “R2” (Rituximabe-Lenalidomida), ibrutinibe e acalabrutinibe. A manutenção com rituximabe foi realizada em 5 pacientes.

O transplante autólogo de medula óssea foi realizado em 7 pacientes.

A mediana de sobrevida global foi de 2,6 anos (0,1 a 9,1).

Figura 4. Quantidade de linhas de tratamento realizadas

Fonte: Elaborado pela autora.

Figura 5. Quantidade de pacientes submetidos ao transplante autólogo de medula óssea

Fonte: Elaborado pela autora.

5 DISCUSSÃO

O desenvolvimento de novas opções terapêuticas para pacientes com linfoma de células do manto tem sido bastante expressivo nas últimas duas décadas (ABRAHAMSSON et al., 2011). E a sobrevida desses pacientes também melhorou com a adição do rituximabe e das novas drogas (ARMITAGE, J.; LONGO D., 2022).

O LCM é caracterizado por uma baixa sensibilidade às antraciclinas, comparado aos outros linfomas de células B, o que tem sido contrabalançado pela adição de outras drogas, como citarabina, bendamustina e o próprio rituximabe (ABRAHAMSSON et al., 2011). E, apesar dos esforços terapêuticos, a doença é considerada incurável (ABRAHAMSSON et al., 2014), com exceção de poucos pacientes submetidos ao transplante alogênico de medula óssea (ARMITAGE, J.; LONGO D., 2022).

A maioria dos pacientes com LCM apresenta um curso clínico agressivo. No entanto, um grupo de pacientes pode apresentar uma evolução mais indolente e não existem marcadores definitivos que possam predizer esse tipo de comportamento. Assim, um período curto de *watch and wait*, sob observação próxima, parece ser apropriado nesses casos de suspeita de comportamento indolente com baixa carga tumoral (DREYLING et al., 2017).

Em uma pequena proporção de pacientes, com doença limitada não-bulky, estádios I ou II, a radioterapia com campo envolvido de 30-36 Gy, pode alcançar remissões a longo prazo. Assim, esquema de indução com quimioterapia convencional seguido de esquema de consolidação com radioterapia (similar ao linfoma difuso de grandes células B), parece ser apropriado nesses casos. Mas em pacientes, mesmo estágio I ou II, com alta carga tumoral ou características prognósticas adversas, a terapia sistêmica indicada para estádios mais avançados deveria ser aplicada e a consolidação com radioterapia dependeria da localização do tumor e dos efeitos adversos esperados (DREYLING et al., 2017).

Em todos os pacientes sintomáticos com estágio III ou IV, geralmente com alta carga tumoral, o tratamento deve ser iniciado ao diagnóstico. A escolha terapêutica deve ser baseada nos fatores de risco clínicos, sintomas e características do paciente (DREYLING et al., 2017). Esses pacientes são frequentemente divididos em dois grupos para escolha do tratamento inicial. Um grupo inclui pacientes que são jovens e saudáveis o suficiente para serem submetidos à terapia de consolidação com transplante autólogo de medula óssea. O outro grupo de pacientes é considerado

inelegível à quimioterapia de alta intensidade e consolidação com transplante alogénico de medula óssea e, assim, são tratados com regime de quimioterapia convencional, com ou sem terapia de manutenção com rituximabe (ARMITAGE, J.; LONGO D., 2022).

A intensidade e o protocolo de quimioterapia escolhido para induzir remissão antes da realização do transplante autólogo de medula óssea pode variar bastante. O estudo clínico *Nordic MCL2* utilizou cursos alternados de CHOP, com doses intensificadas (ciclos a cada 2 semanas ao invés de ciclos a cada 3 semanas) e citarabina em altas doses para preparar os pacientes para o transplante autólogo de medula óssea. A taxa de sobrevida livre de eventos em 5 anos foi maior que 60% e não foram reportadas recaídas em 5 anos. No entanto, pacientes com MIPI alto e expressão Ki-67 elevada (indicando alto risco) tiveram uma taxa de sobrevida em 10 anos de 23%, comparada com 70% em pacientes com risco intermediário e baixo. Um relatório do grupo europeu (*European Mantle Cell Lymphoma Network*) confirmou melhores resultados após quimioterapia seguida de transplante autólogo de medula óssea quando o regime inicial utilizava citarabina, se comparado ao R-CHOP (ARMITAGE, J.; LONGO D., 2022).

Para pacientes que não são candidatos à terapia de alta intensidade e transplante autólogo de medula óssea, o tratamento inicial com R-CHOP foi superior ao FCR. A substituição da vincristina pelo bortezomibe do R-CHOP foi superior ao R-CHOP com relação à taxa de resposta completa, duração de resposta completa e mediana de sobrevida global. Dois estudos mostraram taxas superiores de resposta e sobrevida livre de progressão de doença com rituximabe e bendamustina comparado ao R-CHOP (ARMITAGE, J.; LONGO D., 2022).

Em pacientes frágeis, quimioterapias menos intensas, como PEP-C (procarbazina, etoposídeo, prednisona e ciclofosfamida), podem ser consideradas, visando principalmente o tratamento paliativo. As terapias-alvo, como os inibidores de BTK (iBTK), têm mostrado um perfil de baixa toxicidade e podem ser utilizadas nesta população (DREYLING et al., 2017).

Na Unidade de Hematologia e Hemoterapia do HUB-UnB/EBSERH, durante o período estudado, a mediana de idade encontrada, 66 anos, foi semelhante à descrita na literatura, assim como a discreta predominância de pacientes do sexo masculino (ARMITAGE, J.; LONGO D., 2022).

Também compatível com os dados da literatura foi a porcentagem de pacientes que apresentaram estadiamento clínico avançado, III e IV, o que pode se justificar pela rotina realizada,

incluindo PET-CT, biópsia de medula óssea e investigação do TGI com biópsia (ARMITAGE, J.; LONGO D., 2022).

O Índice Prognóstico Internacional para Linfoma de Células do Manto (MIPI) pôde ser calculado para 15 dos 21 casos diagnosticados, considerando a importância da estratificação de risco em três grupos de pacientes que, geralmente, apresentam prognósticos diferentes (HOSTER et al., 2008).

Nos pacientes tratados na Unidade de Hematologia e Hemoterapia do HUB-UnB/EBSERH, a escolha da primeira linha levou em consideração os dois fatores que mostraram superioridade no estudo clínico MCL-2, que foram a adição de citarabina em altas doses e de rituximabe, seguido do transplante autólogo de medula óssea (GEISLER et al., 2008).

Dentre a quantidade de linhas de tratamento realizadas, 9,52% realizaram 2 linhas e 38,1% realizaram 3 linhas ou mais. Na maioria dos pacientes com LCM, a primeira linha de tratamento não resulta em cura e um tratamento de resgate é necessário. E no planejamento da segunda linha e linhas subsequentes é importante levar em consideração que os fatores de risco nestes pacientes variam enormemente. Assim, sintomas, subtipo histológico, Ki-67, mutação do *TP53* devem ser avaliados em conjunto com idade, performance status e outras condições de saúde coexistentes (ARMITAGE, J.; LONGO D., 2022).

A limitação no que se refere ao tratamento dos pacientes com LCM relaciona-se ao acesso ao rituximabe, ainda não incorporado ao tratamento do LCM no sistema público de saúde. Assim como acesso ao bortezomibe, bendamustina e inibidores de BTK (iBTK).

A mediana de sobrevida global encontrada nos pacientes tratados na Unidade de Hematologia e Hemoterapia do HUB-UnB/EBSERH foi de 2,6 anos, também compatível com a mediana de sobrevida descrita na literatura, a despeito dos esforços e mudanças terapêuticas das últimas décadas (ARMITAGE, J.; LONGO D., 2022).

As limitações do estudo se relacionam ao seu próprio desenho, pois nesse tipo de estudo a obtenção de informações e dados estão restritas a um período limitado. No entanto, os estudos de mundo real têm sido cada vez mais frequentes, uma vez que permitem análises de grupos de pacientes diferentes dos encontrados nos ensaios clínicos.

6 CONCLUSÃO

O presente estudo mostra que o perfil epidemiológico dos pacientes com linfoma de células do manto da Unidade de Hematologia e Hemoterapia do HUB-UnB/EBSERH é semelhante ao descrito na literatura. Desde a idade encontrada, a discreta predominância no sexo masculino, o estadiamento clínico avançado, a quantidade de linhas terapêuticas, os tratamentos escolhidos e utilizados e a sobrevida.

A importância deste estudo, ao mostrar os dados sobre os pacientes com diagnóstico de LCM, encontra-se na oportunidade de gerar e incentivar as discussões sobre questões relacionadas ao diagnóstico, estratificação de risco, estadiamento clínico, prognóstico, opções terapêuticas e sua disponibilidade e, assim, instigar produção de conhecimento que impacte positivamente no serviço da Unidade de Hematologia e Hemoterapia do HUB-UnB/EBSER e na assistência aos pacientes.

Dessa forma, é importante ressaltar que os dados e as análises obtidas a partir dos estudos de mundo real podem fortalecer práticas já bem instituídas e também estimular mudanças que gerem impacto no acesso a mais possibilidades de tratamento para pacientes com LCM. Uma vez que, apesar dos avanços terapêuticos das últimas décadas, opções terapêuticas já amplamente consolidadas ainda não foram incorporadas aos protocolos clínicos e diretrizes terapêuticas do sistema público de saúde.

REFERÊNCIAS

ABRAHAMSSON, A. et al. Marked improvement of overall survival in mantle cell lymphoma: a population based study from the Swedish Lymphoma Registry. **Leuk Lymphoma**. 2011 Oct;52(10):1929-35. Disponível em: <<https://www.tandfonline.com/doi/full/10.3109/10428194.2011.587560>>. Acesso em: 30 mar. 2023.

_____. Real world data on primary treatment for mantle cell lymphoma: a Nordic Lymphoma Group observational study. **Blood**. 2014 Aug 21;124(8):1288-95. Disponível em: <<https://ashpublications.org/blood/article/124/8/1288/33542/Real-world-data-on-primary-treatment-for-mantle>>. Acesso em: 29 mar. 2023.

ALAGGIO, R. et el. The 5th edition of the World Health Organization Classification of Haematolymphoid Tumours: Lymphoid Neoplasms. **Leukemia**. 2022 Jul;36(7):1720-1748. Disponível em: <<https://www.nature.com/articles/s41375-022-01620-2>>. Acesso em: 30 mar. 2023.

ARMITAGE, James O; LONGO, Dan L. Mantle-Cell Lymphoma. **N Engl J Med.**, 2022, Jun 30;386(26):2495-2506. Disponível em: <<https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMra2202672>>. Acesso em: 29 mar. 2023.

BRASIL, Sergio A. Buzian et al. Non-indolent mantle cell lymphoma at a single public hospital in Brazil: real world first-line treatment cohort study data. **Hematol Transfus Cell Ther**. 2020 Jan-Mar;42(1):93-97. Disponível em: <<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S2531137919300471?via%3Dihub>>. Acesso em: 30 mar. 2023.

CAMPO, E.; RULE, S. Mantle cell lymphoma: evolving management strategies. **Blood**. 2015 Jan 1;125(1):48-55. Disponível em:

<<https://ashpublications.org/blood/article/125/1/48/33914/Mantle-cell-lymphoma-evolving-management>>. Acesso em: 30 mar. 2023.

DREYLING, Martin et al. Newly diagnosed and relapsed mantle cell lymphoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. **Ann Oncol**, 2017, Jul 1;28(suppl_4):iv62-iv71. Disponível em: <[https://www.annalsofoncology.org/article/S0923-7534\(19\)42151-0/fulltext](https://www.annalsofoncology.org/article/S0923-7534(19)42151-0/fulltext)>. Acesso em: 29 mar. 2023.

GEISLER, C. H. et al. Long-term progression-free survival of mantle cell lymphoma after intensive front-line immunochemotherapy with in vivo-purged stem cell rescue: a nonrandomized phase 2 multicenter study by the Nordic Lymphoma Group. **Blood**. 2008 Oct 1;112(7):2687-93. Disponível em: <<https://ashpublications.org/blood/article/112/7/2687/24705/Long-term-progression-free-survival-of-mantle-cell> >. Acesso em: 29 mar. 2023.

HOSTER, E. et al. A new prognostic index (MIPI) for patients with advanced-stage mantle cell lymphoma. **Blood**. 2008 Jan 15;111(2):558-65. Disponível em: <<https://ashpublications.org/blood/article/111/2/558/103675/A-new-prognostic-index-MIPI-for-patients-with>>. Acesso em: 29 mar. 2023.

WANG, M. L. et al. Targeting BTK with ibrutinib in relapsed or refractory mantle-cell lymphoma. **N Engl J Med**. 2013 Aug 8;369(6):507-16. Disponível em: <<https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/nejmoa1306220>>. Acesso em: 29 mar. 2023.

_____. Ibrutinib plus Bendamustine and Rituximab in Untreated Mantle-Cell Lymphoma. **N Engl J Med**. 2022 Jun 30;386(26):2482-2494. Disponível em: <<https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa2201817>>. Acesso em: 31 mar. 2023.