

# Linfoma Não-Hodgkin de Alto Grau - Revisão da Literatura

## *High-Grade Non-Hodgkin Lymphoma - Literature Review*

Luiz Henrique de Lima Araújo<sup>1</sup>, Ana Paula Ornellas de Souza Victorino<sup>1</sup>, Andréia Cristina de Melo<sup>1</sup>, Daniele Xavier Assad<sup>1</sup>, Danilo Silva Lima<sup>1</sup>, Divaldo Rodrigues de Alencar<sup>1</sup>, Melba Moura Lobo Moreira<sup>1</sup>, Otto Metzger Filho<sup>1</sup>, Rafaela de Faria de Souza Coelho<sup>1</sup>, Selem Brandão Asmar<sup>1</sup>, Bruno dos Santos Vilhena Pereira<sup>2</sup>, Adriana Scheliga<sup>2</sup>

### Resumo

Linfomas são transformações neoplásicas de células linfóides normais que residem predominantemente em tecidos linfóides. O linfoma não-Hodgkin (LNH) é a quarta neoplasia mais incidente nos Estados Unidos, excluindo o câncer de pele não-melanoma, e é também a nona causa de morte por câncer no sexo masculino e a sétima no sexo feminino, envolvido em 5% das mortes por câncer. Os linfomas de alto grau são responsáveis por cerca de 50% de todos os casos de LNH e englobam o linfoma não-Hodgkin difuso de grandes células B, o linfoma folicular pouco diferenciado, o linfoma de células do manto, o linfoma de células T periférico e o linfoma de grandes células anaplásico. As manifestações clínicas são variadas e incluem linfadenomegalia, doença extranodal e emergências oncológicas. O sistema de *Ann Arbor* é o método de escolha no estadiamento desses pacientes. Utiliza-se o índice prognóstico internacional para estratificação prognóstica, incluindo os seguintes fatores: idade superior a 60 anos, LDH elevado, *performance status* de 2 a 4, estágio III ou IV pelo sistema de *Ann Arbor* e envolvimento de mais de um sítio extranodal. Métodos de imagem modernos vêm sendo incorporados ao cuidado do paciente com LNH agressivo, em especial a tomografia com emissão de pósitrons. A maior evolução no tratamento desses pacientes, desde o advento do esquema CHOP, foi a introdução do anticorpo monoclonal rituximab aos esquemas de poliquimioterapia, principalmente em pacientes com doença avançada. Associação de etoposídeo ao esquema CHOP e intensificação de doses também são opções terapêuticas inovadoras na terapia do LNH.

**Palavras-chave:** Linfoma; Classificação; Terapia; Quimioterapia; Quimioterapia combinada

---

Departamento de Oncologia Clínica do Hospital do Câncer I (HCI)/ Instituto Nacional de Câncer (INCA)

<sup>1</sup>Médico-residente de Oncologia Clínica/ INCA

<sup>2</sup>Preceptor de Oncologia Clínica/ INCA

Endereço para correspondência: Luiz Henrique de Lima Araújo. Rua Washington Luis, 85 / 601 - Centro - Rio de Janeiro (RJ), Brasil.

E-mail: luizmed@uol.com.br

## INTRODUÇÃO

Linfomas são transformações neoplásicas de células linfóides normais que residem predominantemente em tecidos linfóides<sup>1</sup>. São morfológicamente divididos em linfomas de Hodgkin (LH) e não-Hodgkin<sup>1</sup>. O linfoma não-Hodgkin (LNH) é a quarta neoplasia mais incidente nos Estados Unidos, excluindo o câncer de pele não-melanoma, sendo responsável por 4% de todas as malignidades<sup>2</sup>. É também a nona causa de morte por câncer no sexo masculino e a sétima no sexo feminino, envolvido em 5% das mortes por câncer<sup>2</sup>. Para 2007, a Sociedade Americana de Câncer estima que 63.190 pacientes terão diagnóstico de LNH e que 18.660 morrerão da doença<sup>2</sup>. A incidência vem aumentando nas últimas quatro décadas, principalmente os linfomas agressivos, o que parece ser apenas parcialmente explicado pela maior incidência de Síndrome da Imunodeficiência Adquirida (SIDA) e pela exposição a fatores ambientais<sup>3</sup>. A maioria dos casos não tem etiologia definida, porém sugere-se que fatores hereditários, ambientais, ocupacionais e dietéticos possam estar envolvidos<sup>4</sup>. Indivíduos acometidos por imunodeficiência hereditária, como hipogamaglobulinemia, imunodeficiência comum variável, síndrome de Wiskott-Aldrich, ataxia-teleangiectasia têm até 25% de risco de desenvolver LNH<sup>5</sup>. Além desses fatores, alguns agentes infecciosos têm sido implicados na gênese do LNH, incluindo o vírus do Epstein-Barr<sup>6</sup>, vírus linfotrópico de células T humano tipo 1<sup>7</sup>, herpes vírus tipo 8<sup>8</sup>, vírus da hepatite C<sup>9-10</sup>, vírus simiano 4011 e a bactéria *Helicobacter pylori*<sup>12</sup>.

## PATOGÊNESE

Diferentes tipos de neoplasias linfóides implicam em características clínicas, morfológicas e moleculares distintas<sup>13-14</sup>. Os linfomas de baixo grau caracterizam-se por baixo índice de proliferação celular, células de tamanho pequeno, formação de grandes massas linfonodais, envolvimento freqüente de medula óssea e de sítios extranodais. Paradoxalmente, são tumores de baixa agressividade, com sobrevida de anos mesmo sem tratamento específico. Este tipo de apresentação indolente de certos linfomas parece se dever a alterações na regulação da apoptose, com conseqüente acúmulo celular<sup>13</sup>. Por outro lado, linfomas de alto grau apresentam alto índice de proliferação celular, células grandes, linfonodomegalias localizadas, porém com alta agressividade, cursando com sobrevida de semanas a meses se não tratados. Neste grupo, predominam as alterações na regulação do ciclo celular, como *bcl-6* e *c-myc*, freqüentemente em combinação com as alterações na apoptose<sup>13</sup>. São considerados linfomas de alto grau o linfoma não-Hodgkin difuso de grandes células B (LNHDGCB), o linfoma folicular pouco

diferenciado (grau 3), o linfoma de células do manto, o linfoma de células T periférico, o linfoma de grandes células anaplásico e o linfoma de Burkitt. Uma fração destas neoplasias pode adquirir alterações adicionais no ciclo celular, mais freqüentemente afetando os inibidores de enzimas quinase dependentes de ciclina, como *p16<sup>INK4a</sup>*, *p21<sup>CIP1</sup>* e *p27<sup>KIP1</sup>*. A inativação destas enzimas determina alta agressividade e maior resistência ao tratamento, independente do grau histológico<sup>13</sup>.

## CLASSIFICAÇÃO

A classificação mais utilizada atualmente é a da Organização Mundial da Saúde (OMS)<sup>1</sup>. Desenvolvida em 1995 por membros da Sociedade de Hematopatologia e da Associação Européia de Hematopatologistas, a classificação se baseia em dados de morfologia, imunofenotipagem, genética e informações clínicas e divide os vários tipos de neoplasias linfóides em três grandes grupos: neoplasias de células B, neoplasias de células T/NK e linfoma de Hodgkin<sup>1</sup>. Segundo a OMS, linfoma e leucemia do mesmo tipo celular são representações da mesma doença, porém em estágios diferentes de evolução<sup>1</sup>. O LNHDGCB é o linfoma mais comum em adultos, responsável por 30% a 40% dos casos. Suas variantes e subtipos morfológicos são: centrolástico, imunoblástico, rico em células T, grandes células anaplásico, tipo granulomatoso linfomatóide, plasmablástico, mediastinal, efusão primária e intravascular<sup>1</sup>.

## MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS

A avaliação do paciente com LNH inclui anamnese e exame físico<sup>4</sup>. Mais de dois terços dos pacientes se apresentam com linfadenopatia e sintomas B (febre, sudorese noturna e emagrecimento) são observados em cerca de 40%, indicando doença agressiva. Aproximadamente 20% dos pacientes têm massa mediastinal e cerca de 3% a 8% podem cursar com síndrome de veia cava superior. Doença extranodal é observada em 10% a 35% dos casos, acometendo principalmente o trato gastrointestinal. A medula óssea (MO) está infiltrada em 30% a 50% dos pacientes, mais comumente nos linfomas indolentes. O LNH pode também se apresentar como neoplasias pouco diferenciadas de sítio primário desconhecido, representando até 65% destes casos. Alguns pacientes abrem o quadro com emergências oncológicas, incluindo síndrome de lise tumoral, síndrome de compressão medular e hipercalcemia. Estas alterações podem ser fatais e devem ser prontamente reconhecidas e tratadas<sup>4</sup>.

## ESTADIAMENTO

Os exames de estadiamento incluem hemograma completo, função renal e hepática, desidrogenase láctica

(LDH), beta-2 microglobulina, cálcio, ácido úrico, eletroforese de proteínas, sorologias virais, tomografia computadorizada (TC) de tórax, abdome e pelve, e biópsia de medula óssea (BMO)<sup>4</sup>. Pacientes com doença muito agressiva, sorologia positiva para HIV, envolvimento da medula óssea, seio paranasal ou mais de um sítio de doença extranodal têm risco de acometimento do sistema nervoso central (CNS) e devem ser submetidos à ressonância nuclear magnética do crânio e análise citológica do líquido cefalorraquidiano<sup>4</sup>.

O sistema de estadiamento de *Ann Arbor* foi desenvolvido em 1971 para o LH<sup>15</sup>. Este sistema identifica os locais de envolvimento anatômico por linfoma e divide os pacientes em quatro categorias, baseado na extensão de disseminação da doença<sup>15</sup>. Apesar do LNH ter características de disseminação diferentes do LH, com envolvimento freqüente de sítios extranodais e crescimento linfático sem contigüidade, o sistema de *Ann Arbor* modificado por Costwold permanece como método de escolha também no estadiamento do LNH<sup>16,17</sup>.

### ESTRATIFICAÇÃO PROGNÓSTICA

O mais valioso sistema de estratificação prognóstica dos pacientes com LNH é o Índice Prognóstico Internacional (IPI)<sup>18</sup>. Analisando os dados de 2.031 pacientes adultos com LNH agressivo, tratados com antracíclicos no período de 1982 a 1987, foram definidos cinco fatores prognósticos independentes, que eram idade superior a 60 anos, LDH elevado, *performance status* (PS) de 2 a 4, estágio III ou IV pelo sistema de *Ann Arbor* e envolvimento de mais de um sítio extranodal<sup>18</sup>. Com cada uma destas variáveis somando um ponto em um escore de 0 a 5, os pacientes foram estratificados em quatro grupos, com taxa de resposta e sobrevida global distintos: baixo risco, intermediário-baixo, intermediário-alto e alto risco<sup>18</sup>. Para os pacientes com menos de 60 anos, apenas três fatores foram considerados preditores de desfechos e foram incluídos em um sistema especial definido como IPI ajustado para idade<sup>18</sup>.

Recentemente, estudos utilizando microarranjos de DNA definiram subgrupos de pacientes com LNHDGCB com prognósticos distintos<sup>19,20,21</sup>. Alizadeh *et al.* publicaram notável trabalho em que microarranjos específicos de DNA complementar de linfócitos foram utilizados para identificar dois subtipos distintos de LNHDGCB, baseado na assinatura genética de suas células de origem: o subtipo semelhante à célula B do centro germinativo e o semelhante à célula B ativada<sup>19</sup>. O primeiro subgrupo de pacientes apresentava taxa de sobrevida global significativamente superior após tratamento envolvendo uso de antracíclicos<sup>19</sup>. Resultados semelhantes foram obtidos por Rosenwald *et al.* que

identificaram três subgrupos de LNHDGCB (semelhante à célula B do centro germinativo, semelhante à célula B ativada e o tipo 3) através da detecção do nível de expressão de 100 genes<sup>20</sup>. Novamente, os pacientes, cujo tumor apresentava assinatura genética semelhante ao das células B do centro germinativo, tiveram desfechos mais favoráveis<sup>20</sup>. Entretanto estes estudos foram incapazes de determinar a contribuição relativa de cada gene, bem como de construir um modelo preditivo baseado em menor número de genes e que fosse facilmente aplicável à prática clínica. Nesse sentido, esforços são direcionados a pesquisar genes individuais, assim como a verificar as medidas quantitativas da expressão de RNA mensageiro através de arranjos e reação da polimerase em cadeia em tempo real (RT-PCR) e expressão protéica através de imunistoquímica<sup>20,22,23,24</sup>.

### CRITÉRIOS DE RESPOSTA

Após término do tratamento, os pacientes devem ser reavaliados quanto à resposta<sup>25</sup>. Tomografia de tórax, abdômen e pelve devem ser repetidas até dois meses após o término do tratamento, mesmo que estas áreas não estejam acometidas durante o estadiamento inicial<sup>25</sup>. A BMO é indicada para confirmar resposta completa em pacientes com acometimento inicial da medula óssea ou com alterações hematológicas sugestivas de infiltração<sup>25</sup>. Recentemente, Cheson *et al.* publicaram revisão dos critérios de resposta destes pacientes, identificando principalmente o papel da tomografia com emissão de pósitrons (PET) e da imunistoquímica na avaliação da medula óssea<sup>26</sup>. PET tem a vantagem sobre os exames convencionais na sua capacidade de distinguir entre tumor viável e necrose em regiões de massa residual. Está indicado antes e após tratamento dos pacientes com LNHDGCB. Seu papel ainda permanece pouco estabelecido quando realizado durante o tratamento e no acompanhamento após o tratamento, bem como em tumores com outros tipos histológicos. Em relação à reavaliação da medula óssea, qualquer evidência de doença pela morfologia ou imunistoquímica deve ser considerada para tomada de decisões na prática clínica<sup>26</sup>.

### TRATAMENTO DA DOENÇA LOCALIZADA

Estudos prospectivos e randomizados definiram o papel da radioterapia associado à quimioterapia em pacientes com linfoma de alto grau em estágios precoces<sup>4</sup>. No estudo SWOG 8736, 442 pacientes com doença em estágios I, IE (inclusive doença volumosa), II e IIE (exceto doença volumosa) foram submetidos à randomização para receber três ciclos de CHOP (ciclofosfamida, doxorubicina, vincristina e prednisona) seguido de radioterapia ou oito ciclos de CHOP sem radioterapia<sup>27</sup>. Com seguimento mediano de 4,4 anos,

a taxa de sobrevida livre de progressão (SLP) estimada para cinco anos foi de 77% *versus* 64% ( $p=0,03$ ) e a taxa de sobrevida global (SG) foi de 82% *versus* 72% ( $p=0,02$ ), ambos favorecendo o braço do estudo com radioterapia. Em análise estratificada pelo IPI, observou-se maior taxa de SLP e SG no grupo com IPI de 0-1<sup>27</sup>. Como resultado deste estudo, quimioterapia seguida de radioterapia passou a ser o padrão no tratamento de pacientes com LNH agressivo em estágios I e II<sup>4</sup>. Pacientes com IPI de 2 e 3 tiveram piores desfechos com este tratamento e devem receber terapias mais agressivas<sup>4</sup>.

Em um estudo francês conduzido pelo GELA (*Groupe d'Etude des Lymphomes de l'Adulte*), 647 pacientes em estágios precoces, sem tratamento prévio, com idade menor do que 61 anos e IPI de zero foram submetidos à randomização para receber três ciclos de CHOP seguido de radioterapia ou ACVBP (doxorubicina, ciclofosfamida, vindesina, bleomicina e prednisona). O protocolo consistia em dose densa seguida de quimioterapia de consolidação com metotrexate, etoposídeo e citarabina<sup>28</sup>. Com seguimento mediano de 7,7 anos, a taxa de sobrevida livre de eventos (SLE) em cinco anos (83% *versus* 74%;  $p<0,001$ ) e a SG (89% *versus* 80%;  $p=0,001$ ) foram significativamente superiores no grupo com quimioterapia isolada<sup>28</sup>. Entretanto a inclusão de pacientes com doença volumosa em estágios I e II não permite a recomendação do tratamento com o esquema de quimioterapia utilizado como padrão em pacientes com estágios iniciais<sup>28</sup>. Os pacientes com doença em estágio inicial, de baixo risco e sem massas volumosas devem ser tratados com três ciclos de quimioterapia seguida de radioterapia de campo envolvido<sup>4</sup>. Pacientes com doença volumosa ou LDH elevado podem se beneficiar de tratamentos mais agressivos e devem preferencialmente ser incluídos em estudos clínicos<sup>4</sup>.

## TRATAMENTO DE DOENÇA AVANÇADA

Desde sua introdução em 1976, CHOP demonstrou taxa de resposta completa de 45% a 55% e taxa de cura de aproximadamente 30% a 35%<sup>4</sup>. Apesar do desenvolvimento de novas combinações de quimioterápicos, incluindo esquemas de segunda e terceira geração, CHOP permaneceu como esquema padrão, mais simples e mais bem tolerado<sup>29</sup>. Tentativas de se utilizar o transplante de medula óssea em primeira linha com terapia de altas doses também não obtiveram sucesso, comparado à terapia padrão de primeira linha seguida de transplante de medula óssea na recaída<sup>30,31,32</sup>.

### Tratamento com rituximab

O desenvolvimento das chamadas drogas-alvo obteve grande sucesso no tratamento dos linfomas agressivos. Inicialmente estudado em linfoma indolente, foi

demonstrado benefício do anticorpo monoclonal anti-CD20 rituximab também no tratamento de linfomas agressivos, tanto em jovens quanto na população idosa, quando associado à quimioterapia padrão<sup>4</sup>. O estudo GELA 98,5 avaliou seu uso em pacientes com 60 a 80 anos de idade, PS de 0 a 2, acometidos por LNHDGCB com pesquisa positiva para CD20 e estágios II a IV<sup>33</sup>. Os pacientes foram submetidos à randomização para receber oito ciclos de CHOP ou oito ciclos de CHOP com rituximab [dose de 375 miligramas por metro quadrado de área de superfície corporal ( $\text{mg}/\text{m}^2$  ASC) intravenoso no primeiro dia de cada ciclo]. Entre julho de 1998 a março de 2000, foram incluídos 399 pacientes tratados em 86 centros franceses. A idade mediana foi de 69 anos; 80% dos pacientes tinham PS de 0 a 1, 30% tinham doença volumosa e 75% a 80% tinham menos de dois sítios de doença extranodal. Com seguimento mediano de 24 meses, foram encontradas taxas de SLE em dois anos de 57% *versus* 38% (HR 0,58; 95% IC, 0,44-0,77;  $p<0,001$ ), favorecendo o grupo do rituximab. A SG em dois anos também foi superior no grupo do rituximab em relação ao grupo com CHOP isolado (70% *versus* 57%; HR 0,64; 65% IC, 0,45-0,89;  $p=0,0007$ ). A taxa de resposta completa (RC) foi de 52% no grupo do rituximab e 37% no grupo sem o anticorpo monoclonal. Em análise multivariada, após ajuste para níveis de beta-2 microglobulina e dois ou mais sítios de doença extranodal, o risco de danos permaneceu estatisticamente significativo e favorecendo o uso de rituximab. A associação se mostrou bem tolerada e a incidência de eventos adversos graves não foi diferente do grupo com CHOP isolado. Os autores concluíram que o tratamento padrão para pacientes idosos com linfoma agressivo e pesquisa de CD20 positiva deve ser a associação de CHOP e rituximab por oito ciclos<sup>33</sup>. Em análise de cinco anos de seguimento mediano, as taxas de SLE e SG permaneceram estatisticamente significativas e superiores no grupo de rituximab, favorecendo a associação<sup>34</sup>.

A adição de rituximab parece também estar associada à perda de impacto de fatores prognósticos conhecidos, como a proteína Bcl-2<sup>35</sup>. Esta pertence à família Bcl-2 de proteínas reguladoras da apoptose. Sua hiperexpressão está associada à resistência à quimioterapia citotóxica *in vitro* e *in vivo*<sup>36,37,38,39</sup>. Mounier *et al.* estudaram retrospectivamente 292 pacientes incluídos no GELA 98,5 e encontraram alta expressão da proteína Bcl-2 em mais da metade das células tumorais em 193 pacientes (66%)<sup>35</sup>. Entre os pacientes tratados com CHOP, aqueles com hiperexpressão de Bcl-2 tiveram piores desfechos, incluindo taxas de resposta, de SG e de SLE. Entretanto, entre os pacientes tratados com rituximab associado a CHOP, estes desfechos não tiveram diferença estatisticamente significativa<sup>35</sup>.

O estudo internacional MInT (*Mabthera International Trial*) envolveu 172 instituições em 18 países e avaliou o uso de rituximab em pacientes com 18 a 60 anos de idade e diagnóstico de LNHDGCB com pesquisa positiva para CD20 e risco baixo ou intermediário<sup>40</sup>. Foram incluídos pacientes em estágios IX, II, III, IV, com IPI de 0 a 1 e PS de 0 a 3. Estes pacientes eram submetidos à randomização para receber tratamento com combinações de quimioterapia similares ao CHOP (CHOP-21, CHOEP-21, MACOP-B, PMitCEBO) por seis ciclos ou rituximab associado a estas combinações por seis ciclos. Entre maio de 2000 e outubro de 2003, foram incluídos 824 pacientes. O estudo foi interrompido após a primeira análise realizada com 15 meses de seguimento mediano e que demonstrou taxa de SLE de 84% versus 63% ( $p < 0,0001$ ), favorecendo o grupo com rituximab. Em segunda análise com 34 meses, as taxas medianas de sobrevida livre de eventos (79% versus 59%;  $p < 0,0001$ ), sobrevida livre de progressão (85% versus 66%;  $p < 0,0001$ ) e sobrevida global (93% versus 84%;  $p = 0,0001$ ) estimados para três anos foram superiores no grupo do rituximab. Estas diferenças se mantiveram estatisticamente significativas após ajuste para doença volumosa e IPI maior ou igual a 1 em análise multivariada. Além disso, a adição de rituximab não aumentou a taxa de eventos adversos. No grupo que não recebeu rituximab, observou-se benefício em taxa de SLE após a adição de etoposídeo a CHOP. Entretanto não houve benefício com adição de etoposídeo entre os pacientes que receberam rituximab, sugerindo que sua associação é desnecessária neste grupo. Portanto esquema de seis ciclos de CHOP associado a rituximab tem sido considerado o tratamento padrão para pacientes jovens com linfoma de alto grau de bom prognóstico. Em análise de subgrupos, foi observado que um grupo favorável, com estágios II, IPI de 0 e sem doença volumosa, teve taxa de SLE de 97% em três anos e taxa de SG de 100%. Para este subgrupo, pela primeira vez na história do tratamento do LNH agressivo, discute-se redução do tratamento<sup>40</sup>. Por outro lado, pacientes com doença volumosa têm pior desfecho (SLE de 76%) e merecem inclusão em estudos clínicos<sup>40</sup>.

### **Adição de etoposídeo e redução de intervalo**

Dois estudos alemães avaliaram o benefício da adição de etoposídeo e redução de intervalo de administração de CHOP em pacientes com LNH agressivo<sup>41,42</sup>. O NHL-B1 incluiu pacientes com idade de 18 a 60 anos de bom prognóstico (com LDH normal), que foram randomizados para receber CHOP-21 (ciclos a cada 21 dias), CHOP-14 (ciclos a cada 14 dias), CHOEP-21 ou CHOEP-14<sup>40</sup>. Nos grupos que tinham ciclos de 14 dias, fator estimulador de colônias foi utilizado por dez dias a partir do quarto dia da

quimioterapia. Nos grupos que receberam quimioterapia com etoposídeo, este quimioterápico foi utilizado na dose de 100 mg/m<sup>2</sup> ASC por dia, durante três dias em infusão intravenosa. O desenho do estudo previa análise 2 x 2 para avaliação de SLE entre os grupos com e sem etoposídeo e entre os grupos com ciclos a cada 2 e 3 semanas. Entre setembro de 1993 e junho de 2000, foram incluídos 866 pacientes tratados em 140 instituições. Mais de 97% dos pacientes tinham IPI de 0 a 1, a radioterapia foi utilizada em 25% e a intensidade mediana de dose relativa dos agentes mielossupressores foi de 98% para o grupo que recebeu CHOP-21, 97% para CHOP-14 e CHOEP-21 e 95% para CHOEP-14. Com seguimento mediano de 58 meses, foi observado benefício absoluto de 11,6% na SLE em cinco anos com a adição de etoposídeo ( $p = 0,004$ ), enquanto o benefício com redução do intervalo dos ciclos para duas semanas não foi estatisticamente significativo ( $p = 0,622$ ). Em relação à SG, enquanto a adição de etoposídeo não teve benefício estatisticamente significativo ( $p = 0,315$ ), a redução de intervalo esteve associada a um melhor desfecho ( $p = 0,050$ ;  $p = 0,044$  em análise multivariada). Leucopenia graus 3 e 4 foram menos comuns nos grupos com ciclos a cada duas semanas e houve maior tendência cumulativa de trombocitopenia nos regimes contendo etoposídeo. Estes dados favorecem o uso de CHOEP sobre CHOP em pacientes jovens com LNH agressivo. Em análise exploratória (não-planejada), os esquemas de quimioterapia do estudo foram comparados com CHOP-21. CHOEP-14 aumentou de forma significativa as taxas de RC, SLP, SLE e SG em relação a CHOP-21. Como o estudo incluiu apenas pacientes de bom prognóstico e a análise exploratória entre CHOEP-14 e CHOEP-21 não demonstrou acréscimo de benefício, permanece a questão de debate se o custo e risco de eventos adversos justificaria o uso de CHOEP-14 em pacientes jovens de baixo risco<sup>41</sup>.

O estudo NHL-B2 incluiu pacientes com idade de 61 a 80 anos e teve desenho semelhante ao NHL-B1, inclusive quanto aos braços de tratamento<sup>42</sup>. Foram incluídos 831 pacientes, sendo que 22% receberam radioterapia, e a intensidade mediana de dose dos agentes mielossupressores foi de 97% no grupo de CHOP-21, 93% para CHOP-14, 96% para CHOEP-21 e apenas 83% para CHOEP-14. Como consequência de interação entre os benefícios da adição de etoposídeo e redução de intervalo da quimioterapia, não foi possível a análise 2 x 2 conforme prevista. Portanto foi realizada análise comparativa dos grupos experimentais em relação ao grupo de CHOP-21. Com seguimento mediano de 58 meses, apenas CHOP-14 reduziu significativamente o risco de eventos (HR 0,66;  $p = 0,003$ ) e o risco de morte (HR 0,58;  $p < 0,001$ ). Após correção para fatores prognósticos (LDH elevado e estágios III/IV) em análise

multivariada, o benefício de CHOP-14 foi mantido. Não houve diferença na incidência de leucopenia graus 3 e 4 entre os grupos que receberam CHOP-14 e CHOP-21, e foi observada maior tendência à trombocitopenia nos grupos que receberam etoposídeo. Por outro lado, os pacientes que receberam CHOEP-14 tiveram maior incidência de eventos adversos graus 3 e 4, incluindo leucopenia, trombocitopenia, anemia, infecção e mucosite. O perfil de toxicidade favorável e o efeito significativo sobre os desfechos estudados qualificam CHOP-14 como regime ideal para pacientes idosos com LNH agressivo<sup>42</sup>.

## TRATAMENTO DE RESGATE

O principal fator prognóstico em pacientes candidatos à terapia de resgate é a sensibilidade à quimioterapia<sup>4</sup>. Pacientes que são refratários ao tratamento de primeira linha têm pior prognóstico em relação àqueles que atingem remissão completa e então apresentam recaída<sup>4</sup>. É recomendado que os pacientes com recaída de doença sejam submetidos à nova biópsia, uma vez que pode-se tratar de doença indolente<sup>4</sup>. Para pacientes idosos, com doença extensa e PS ruim, o tratamento paliativo pode ser ideal, incluindo radioterapia e agentes quimioterápicos isolados, incluindo vincristina, citarabina, alquilantes, antracíclicos e o anticorpo monoclonal rituximab<sup>4</sup>. Entretanto a maioria dos pacientes refratários ou em recaída são submetidos a tratamento de segunda linha com combinação de quimioterápicos. Aqueles que apresentam sensibilidade ao tratamento de segunda linha são candidatos à quimioterapia de altas doses seguida de transplante de medula óssea (TMO) autólogo<sup>4</sup>.

O estudo PARMA foi o primeiro a demonstrar benefício com uso de TMO no tratamento de segunda linha para LNH agressivo<sup>43</sup>. Este estudo envolveu 51 centros e incluiu pacientes com LNH de grau intermediário ou alto, idade de 18 a 60 anos, em primeira ou segunda recaída, que tiveram RC mantida por pelo menos quatro semanas após primeira linha de tratamento baseado em antracíclico. Pacientes com envolvimento do SNC ou da MO à recaída não foram incluídos. Após dois ciclos de quimioterapia de indução com DHAP (dexametasona, cisplatina, citarabina), aqueles que tiveram resposta parcial ou completa eram submetidos à randomização para receber tratamento convencional (mais quatro ciclos de DHAP seguido de radioterapia de campo envolvido em região de tumor maior do que 5cm) ou condicionamento com BEAC (carmustina, etoposídeo, citarabina, ciclofosfamida e mesna) e radioterapia (se tumor maior do que 5cm à recaída ou doença extranodal) seguidos de TMO. Foram incluídos

215 pacientes no período de julho de 1987 e junho de 1994. Com seguimento mediano de 63 meses, a taxa de resposta (84% versus 44%), SG (53% versus 32%) e SLE (46% versus 12%) foram superiores no grupo que se submeteu a TMO. A taxa de toxicidade foi elevada no grupo do TMO, com casos de infecções bacterianas, virais, fúngicas, toxicidade renal, hepática, cardíaca e três mortes relacionadas ao tratamento<sup>43</sup>.

Vose *et al.* analisaram retrospectivamente dados de 170 centros de transplante de países da América do Norte, América Central e América do Sul registrados pela ABMTR (*Autologous Blood and Marrow Transplant Registry*)<sup>44</sup>. O objetivo era determinar a SLP e SG em pacientes com LNH agressivo e doença persistente, que nunca atingiram RC previamente ao TMO. Foram analisados os dados de 184 pacientes tratados no período de janeiro de 1989 a dezembro de 1995, com seguimento mediano de 41 meses e foram observadas: taxa de RC de 26%, resposta completa não confirmada de 18%, resposta parcial de 19%, SLP de 31% em cinco anos, e SG de 37% em cinco anos após tratamento com TMO. Em análise multivariada, foram identificadas as seguintes características relacionadas ao pior desfecho: resistência à quimioterapia, escore de Karnofsky menor do que 80, idade maior ou igual a 55 anos, três ou mais regimes prévios de quimioterapia e não realização de radioterapia após o TMO. O estudo concluiu que o tratamento com quimioterapia de altas doses seguida de TMO autólogo deve ser considerado para pacientes com LNH agressivo que nunca atingiram RC, porém que ainda são sensíveis à quimioterapia<sup>44</sup>.

Entre os tratamentos utilizados como indução em segunda linha, a taxa de resposta completa varia de 20% a 40% e a possibilidade de cura é de 5% a 10%<sup>4</sup>. Uma das combinações comumente utilizadas envolve ifosfamida, carboplatina e etoposídeo (ICE) e tem taxa de resposta global descrita de 66%<sup>45</sup>. Kewalramani *et al.* estudaram os desfechos de 37 pacientes submetidos a tratamento com ICE associado a rituximab (R-ICE), seguido de quimioterapia de altas doses e TMO em estudo de fase II<sup>46</sup>. Os pacientes tinham de 18 e 72 anos de idade, diagnóstico de LNHDGCB e doença refratária ou recaída. Em comparação com base histórica de pacientes tratados com ICE seguido de TMO, foi observado superioridade de R-ICE em taxa de RC após a quimioterapia (53 versus 27%;  $p=0,01$ )<sup>46</sup>. Entretanto permanece assunto de debate se este benefício pode implicar em maior sobrevida global e sobrevida livre de progressão após TMO<sup>46</sup>.

## PROFILAXIA DE DOENÇA NO SNC

Não existem estudos randomizados que confirmem o benefício da profilaxia do SNC em pacientes com

LNH<sup>47</sup>. Entretanto é comumente indicada para pacientes de alto risco para envolvimento do SNC como doença em estágio III ou IV, presença de sintomas B, envolvimento de medula óssea, mais de um sítio de doença extranodal, LDH elevado, níveis baixos de albumina sérica, idade superior a 60 anos, doença agressiva ou muito agressiva, IPI alto ou intermediário-alto, envolvimento testicular, de seios paranasais e massas paravertebrais<sup>47</sup>.

## CONSIDERAÇÕES FINAIS

O LNH agressivo representa um grupo heterogêneo de doenças, cujo diagnóstico, estadiamento e índice prognóstico são essenciais para melhor definição dos riscos e do plano de tratamento. As apresentações clínicas são diversas e cerca de metade dos pacientes são potencialmente curáveis com o tratamento atual disponível. Portanto o tratamento deverá, sempre que possível, ser individualizado. O desenvolvimento de métodos de imagem mais modernos vem otimizando o cuidado ao paciente com LNH agressivo. De forma especial e individualizada, o PET deve ser considerado no estadiamento desta doença e/ou na avaliação de sua resposta ao tratamento, apesar de ainda não estar disponível fora dos grandes centros. A maior evolução no tratamento desses pacientes, desde o advento do esquema CHOP, foi a introdução do anticorpo monoclonal rituximab nos esquemas de poliquimioterapia. Para pacientes em estágio inicial e sem critérios de gravidade, o CHOP seguido de radioterapia de campo envolvido permanece como terapia padrão. Porém para pacientes idosos, ou seja, com mais de 60 anos, candidatos ao tratamento curativo, oito ciclos de CHOP associado ao rituximab é o tratamento de escolha. Por outro lado, adultos com 60 ou menos anos de idade devem receber seis ciclos de CHOP associado ao rituximab, principalmente aqueles com IPI 0 ou 1. Nos serviços, nos quais ainda não está disponível o tratamento com rituximab, a adição de etoposídeo e redução de intervalo de doses, os chamados esquemas de dose densa devem ser considerados. Pacientes idosos podem se beneficiar de tratamento com CHOP-14 e pacientes adultos com até 60 anos devem ser considerados para tratamento com CHOEP-14. Pacientes considerados de alto risco para recidiva em SNC devem receber profilaxia com metotrexate intratecal, como aqueles com linfoma primário do testículo, medula óssea infiltrada, linfoma de seios paranasais e pacientes com massas paravertebrais. Pacientes com doença refratária ou em recaída, candidatos a tratamento curativo, devem ser submetidos

a uma nova linha de poliquimioterapia seguida de TMO autólogo. O esquema ICE associado ao rituximab na terapia de reindução apresenta taxas de resposta significativamente superiores àquelas do tratamento com ICE e deve ser considerado quando o rituximab estiver disponível.

**Declaração de conflito de interesses: Nada a declarar.**

## REFERÊNCIAS

- Harris NL, Jaffe ES, Diebold J, Flandrin G, Muller-Hermelink K, Varkiman J, et al. World Health Organization classification of neoplastic diseases of the hematopoietic and lymphoid tissues: report of the Clinical Advisory Committee Meeting - Airlie House, Virginia, November 1997. *J Clin Oncol.* 1999;17(12):3835-49.
- Jemal A, Siegel R, Ward E, Murray T, Xu J, Thun MJ. Cancer statistics 2007. *CA Cancer J Clin.* 2007;57(1):43-66.
- Chiu BC, Weisenburger DD. An update of the epidemiology of non-Hodgkin's lymphoma. *Clin Lymphoma.* 2003;4(3):161-8.
- Fisher RI, Mauch PM, Harris NL, Friedberg JW. Non-Hodgkin's lymphoma. In: De Vita Jr VT, Hellman S, Rosenberg SA. *Cancer: principles and practice of oncology.* 7th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2005. p.1957-7.
- Filipovich AH, Mathur A, Kamat D, Shapiro RS. Primary immunodeficiencies: genetic risk factors for lymphoma. *Cancer Res.* 1992;52 Suppl 19:S5465-7.
- Young LS, Murray PG. Epstein-barr virus and oncogenesis: from latent genes to tumours. *Oncogene.* 2003;22(33):5108-21.
- Arisawa K, Soda M, Endo S, Kurokawa K, Katamine S, Shimokawa I, et al. Evaluation of adult T-cell leukemia/lymphoma incidence and its impact on non-Hodgkin lymphoma incidence in Southwestern Japan. *Int J Cancer.* 2000;85(3):319-24.
- Nador RG, Cesarman E, Chadburn A, Dawson DB, Ansari MQ, Sald J, et al. Primary effusion lymphoma: a distinct clinicopathologic entity associated with the kaposi's sarcoma-associated herpes virus. *Blood.* 1996;88(2):645-56.
- Mele A, Pulsoni A, Bianco E, Musto P, Szklo A, Sanpaolo MA, et al. Hepatitis C virus and B-cell non Hodgkin lymphomas: an Italian multi-center case-control study. *Blood.* 2003;102(3):996-9.
- Viswanatha DS, Dogan A. Hepatitis C virus and lymphoma. *J Clin Pathol.* 2007;60(12):1378-83.
- Nakatsuka S, Liu A, Dong Z, Nomura S, Takakuwa T, Miyazato H, et al. Simian virus 40 sequences in malignant lymphomas in Japan. *Cancer Res.* 2003;63(22):7606-8.
- Parsonnet J, Hansen S, Rodriguez L, Gelb AB, Warnke RA, Jellum E, et al. Helicobacter pylori infection and gastric

- lymphoma. *N Engl J Med.* 1994;330(18):1267-71.
13. Sánchez-Beato M, Sánchez-Agüera A, Piris MA. Cell cycle deregulation in B-cell lymphomas. *Blood.* 2003;101(4):1220-35.
  14. Macintyre E, Willerford D, Morris SW. Non-Hodgkin's lymphoma: molecular features of B cell lymphoma. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program.* 2000:180-204.
  15. Carbone PP, Kaplan HS, Musshoff K, Smithers DW, Tubiana M. Report of the committee on Hodgkin's disease staging classification. *Cancer Res.* 1971;31(11):1860-1.
  16. Lister TA, Crowther D, Sutcliffe SB, Glatstein E, Canellos GP, Young RC, et al. Report of a committee convened to discuss the evaluation and staging of patients with Hodgkin's disease: cotswolds meeting. *J Clin Oncol.* 1989;7(11):1630-6. Erratum in: *J Clin Oncol.* 1990;8(9):1602.
  17. Armitage JO. Staging non-Hodgkin lymphoma. *CA Cancer J Clin.* 2005;55(6):368-76.
  18. A predictive model for aggressive non-Hodgkin's lymphoma. The International Non-Hodgkin's Lymphoma Prognostic Factors Project. *N Engl J Med.* 1993;329(14):987-94.
  19. Alizadeh AA, Eisen MB, Davis RE, Ma C, Lossos IS, Rosenwald A, et al. Distinct types of diffuse large B-cell lymphoma identified by gene expression profiling. *Nature.* 2000;403(6769):503-11.
  20. Rosenwald A, Wright G, Chan W, Connors JM, Campo E, Fisher RI, et al. The use of molecular profiling to predict survival after chemotherapy for diffuse large B-cell lymphoma. *N Engl J Med.* 2002;346(25):1937-47.
  21. Bea S, Zetti A, Wright G, Salaverria I, Jehn P, Moreno V, et al. Diffuse large B-cell lymphoma subgroups have distinct genetic profiles that influence tumor biology and improve gene-expression-based survival prediction. *Blood.* 2005;106(9):3183-90.
  22. Shipp MA, Ross KN, Tamayo P, Weng AP, Kutok JL, Aguiar RCT, et al. Diffuse large B-cell lymphoma outcome prediction by gene-expression profiling and supervised machine learning. *Nat Med.* 2002;8(1):68-74.
  23. Lossos IS, Czerwinski DK, Alizadeh AA, Wechsler MA, Tibshirani R, Botstein D, et al. Prediction of survival in diffuse large-B-cell lymphoma based on the expression of six genes. *N Engl J Med.* 2004;350(18):1828-37.
  24. Hans CP, Weisenburger DD, Greiner TC, Gascoyne RD, Delabie J, Ott G, et al. Confirmation of the molecular classification of diffuse large B-cell lymphoma by immunohistochemistry using a tissue microarray. *Blood.* 2004;103(1):275-82.
  25. Cheson BD, Horning SJ, Coiffier B, Shipp MA, Fisher RI, Connors JM, et al. Report of an international workshop to standardize response criteria for non-Hodgkin's lymphomas. *J Clin Oncol.* 1999;17(4):1244-53. Erratum in: *J Clin Oncol.* 2000;18(11):2351.
  26. Cheson BD, Pfistner B, Juweid ME, Gascoyne RD, Specht L, Horning SJ, et al. Revised response criteria for malignant lymphoma. *J Clin Oncol.* 2007;25(5):579-86.
  27. Miller TP, Dahlberg S, Cassady R, Adelstein DJ, Spier CM, Grogan TM, et al. Chemotherapy alone compared with chemotherapy plus radiotherapy for localized intermediate and high-grade non-Hodgkin's lymphoma. *N Engl J Med.* 1998;339(1):21-6.
  28. Reyes F, Lepage E, Ganem G, Molina TJ, Brice P, Coiffier B, et al. ACVBP versus CHOP plus radiotherapy for localized aggressive lymphoma. *N Engl J Med.* 2005;352(12):1197-205.
  29. Fisher RI, Gaynor ER, Dahlberg S, Oken MM, Grogan TM, Mize EM, et al. A phase III comparison of CHOP vs. m-BACOD vs. ProMACE-CytaBOM vs. MACOP-B in patients with intermediate or high grade non-Hodgkin's lymphoma: results of SWOG-8516 (Intergroup 0067), the National High Priority Lymphoma Study. *Ann Oncol.* 1993;5 Suppl 2: S91-5.
  30. Fisher RI. Autologous stem-cell transplantation as a component of initial treatment for poor risk patients with aggressive non-Hodgkin's lymphoma: resolved issues versus remaining opportunities. *J Clin Oncol.* 2002;20(22):4411-2.
  31. Haioun C, Lepage E, Gisselbrecht C, Coiffier B, Bosly A, Tilly H, et al. Comparison of autologous bone marrow transplantation with sequential chemotherapy for intermediate-grade and high-grade non-Hodgkin's lymphoma in first complete remission: a study of 464 patients. *Groupe D'Etude des Lymphomes de l'Adulte. J Clin Oncol.* 1994;12(12):2543-51.
  32. Santini G, Salvagno L, Leoni P, Chisesi T, De Souza C, Sertoli MR, et al. VACOP-B versus VACOP-B plus autologous bone marrow transplantation for advanced diffuse non-Hodgkin's Lymphoma Cooperative Study Group. *J Clin Oncol.* 1998;16(8):2796-802.
  33. Coiffier B, Lepage E, Briere J, Herbrecht R, Tilly H, Bouabdallah R, et al. CHOP chemotherapy plus rituximab compared with CHOP alone in elderly patients with diffuse large-B-cell lymphoma. *N Engl J Med.* 2002;346(4):235-42.
  34. Feugier P, Van Hoof A, Sebban C, Solal-Celigny P, Bouabdallah R, Fermé C, et al. Long-term results of the R-CHOP in the treatment of elderly patients with diffuse large B-cell lymphoma: a study by the Groupe d'Etude des Lymphomes de l'Adulte. *J Clin Oncol.* 2005;23(18):4117-26.
  35. Mounier N, Briere J, Gisselbrecht C, Emile JF, Lederlin P, Sebban C, et al. Rituximab plus CHOP (R-CHOP) overcomes bcl-2-associated resistance to chemotherapy in elderly patients with diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL). *Blood.* 2003;101(11):4279-84.
  36. Barrans SL, Carter I, Owen RG, Davies FE, Patmore RD, Haynes AP, et al. Germinal center phenotype and bcl-2 expression combined with the International Prognostic



- Index improves patient risk stratification in diffuse large B-cell lymphoma. *Blood*. 2002;99(4):1136-43.
37. Hermine O, Haioun C, Lepage E, d'Agay MF, Briere J, Lavignac C, et al. Prognostic significance of bcl-2 protein expression in aggressive non-Hodgkin's lymphoma. *Groupe d'Etude des Lymphomes de l'Adulte (GELA)*. *Blood*. 1996;87(1):265-72.
  38. Kramer MHH, Hermans J, Wijburg E, Philippon K, Geelen E, van Krieken JHJM, et al. Clinical relevance of BCL2, BCL6, and MYC rearrangements in diffuse large B-cell lymphoma. *Blood*. 1998;92(9):3152-62.
  39. Hill ME, MacLennan KA, Cunningham DC, Hudson BV, Burke M, Clarke P, et al. Prognostic significance of BCL-2 expression and bcl-2 major breakpoint region rearrangement in diffuse large cell non-Hodgkin's lymphoma: a British National Lymphoma Investigation Study. *Blood*. 1996;88(3):1046-51.
  40. Pfreundschuh M, Trumper L, Osterborg A, Pettengell R, Tmeny M, Imrie K, et al. CHOP-like chemotherapy plus rituximab versus CHOP-like chemotherapy alone in young patients with good-prognosis diffuse large-B-cell lymphoma: a randomized controlled trial by the MabThera International Trial (MinT) Group. *Lancet Oncol*. 2006;7(5):379-91.
  41. Pfreundschuh M, Trumper L, Kloess M, Schmits R, Feller AC, Rudolph C, et al. Two-weekly of 3-weekly CHOP chemotherapy with or without etoposide for the treatment of young patients with good-prognosis (normal LDH) aggressive lymphomas: results of the NHL-B1 trial of the DSHNHL. *Blood*. 2004;104(3):626-33.
  42. Pfreundschuh M, Trumper L, Kloess M, Schmits R, Feller AC, Rübke C, et al. Two-weekly of 3-weekly CHOP chemotherapy with or without etoposide for the treatment of elderly patients with aggressive lymphomas: results of the NHL-B2 trial of the DSHNHL. *Blood*. 2004;104(3):634-41.
  43. Philip T, Guglielmi C, Hagenbeek A, Somers R, Van Der Lelie H, Bron D, et al. Autologous bone marrow transplantation as compared with salvage chemotherapy in relapses of chemotherapy-sensitive non-Hodgkin's lymphoma. *N Engl J Med*. 1995;333(23):1540-5.
  44. Vose JM, Zhang MJ, Rowlings PA, Lazarus HM, Bolwell BJ, Freytes CO, et al. Autologous transplantation for diffuse aggressive non-Hodgkin's lymphoma in patients never achieving remission: a report from the autologous blood and marrow transplant registry. *J Clin Oncol*. 2001;19(2):406-13.
  45. Moskowitz CH, Bertino JR, Glassman JR, Hedrick EE, Hunte S, Coady-Lyons N, et al. Ifosfamide, carboplatin, and etoposide: a highly effective cytoreduction and peripheral-blood progenitor-cell mobilization regimen for transplant-eligible patients with non-Hodgkin's lymphoma. *J Clin Oncol*. 1999;17(12):3776-85.
  46. Kewalramani T, Zelenetz AD, Nimer SD, Portlock C, Straus D, Noy A, et al. Rituximab and ICE as second-line therapy before autologous stem cell transplantation for relapsed or primary refractory diffuse large B-cell lymphoma. *Blood*. 2004;103(10):3684-8.
  47. Hollender A, Kvaloy S, Nome O, Skovlund E, Lote K, Holte H. Central nervous system involvement following diagnosis of non-Hodgkin's lymphoma: a risk model. *Ann Oncol*. 2002;13(7):1099-107.

## Abstract

Lymphomas are neoplastic transformations of normal lymphoid cells, located predominantly in lymphoid tissues. Non-Hodgkin lymphoma (NHL) is the fourth most common neoplasm in the United States. It also is the ninth leading cause of cancer death in males and the seventh in females, representing 5% of cancer mortality. High-grade lymphomas represent about 50% of NHLs, and the most common subtypes include diffuse large B-cell lymphoma, grade III follicular lymphoma, mantle cell lymphoma, peripheral T-cell lymphoma, and anaplastic large cell lymphoma. Clinical presentation may vary, and patients should be evaluated for lymphadenopathy, extranodal involvement, and oncologic emergencies. Ann Arbor staging classification remains the best method available for anatomic staging of non-Hodgkin lymphoma and has been universally adopted for this purpose. The international prognostic index is a widely used system to stratify patients with aggressive lymphomas and includes five features found to have approximately an equal and independent effect on survival: age greater than 60, serum LDH greater than upper limit of normal, performance status greater than 2, advanced-stage disease, and involvement of two or more extranodal sites. Positron emission tomography has emerged as a powerful functional imaging tool for staging, restaging, and response assessment of lymphomas. Addition of the monoclonal antibody rituximab to CHOP has shown significant improvement in outcomes compared with CHOP alone and is considered the standard for treating aggressive non-Hodgkin lymphoma. Other options include the addition of etoposide to the CHOP regimen and reduction of treatment intervals.

**Key words:** Lymphoma; Classification; Therapy; Drug therapy; Drug therapy combination