

Alemtuzumab (Campath-1H) para tratamento da leucemia linfóide crônica

Alemtuzumab (Campath-1H) in chronic lymphocytic leukemia

Maria Kadma da Silva Carriço¹ e Maria Inez Pordeus Gadelha²

Resumo

O CAMPATH-1H é um anticorpo monoclonal quimérico dirigido contra o CD 52, antígeno expresso na superfície das células linfóides malignas ou normais, macrófagos, monócitos, eosinófilos e algumas células epiteliais. Este anticorpo tem sido usado no tratamento de linfomas não-Hodgkin, doenças auto-imunes, esquemas de condicionamento para transplante de medula óssea e particularmente na leucemia linfóide crônica (LLC). Os estudos de fase II em LLC revelam um índice de resposta global em torno de 33%, com 4% a 31% de respostas completas, em casos de doença refratária ou recidivada. As principais complicações observadas foram relacionadas com a infusão venosa do medicamento (febre, calafrios, náusea e hipotensão) e infecções oportunistas. Atualmente está em andamento um estudo de fase III, com o objetivo de comparar as eficácias do CAMPATH-1H e clorambucil para pacientes com LLC.

Palavras-chave: leucemia linfocítica crônica; campath-1H; quimioterapia.

Abstract

CAMPATH 1H is a chimeric monoclonal antibody directed against CD 52, an antigen present on the surface of malignant or normal lymphoid cells, macrophages, monocytes, eosinophiles and some epithelial cells. This monoclonal antibody has been used in the treatment of non-Hodgkin lymphomas, autoimmune disease, conditioning schemes for bone marrow transplantation and, particularly, chronic lymphoid leukemia (CLL). Phase II studies in CLL evidenced a global response rate of about 33%, with 4% to 31% of complete responses, in cases of refractory or recurrent disease. The main complications observed were related to venous infusion of the drug (fever, chills, nausea, and hypotension), and opportunistic infections. It is currently ongoing a phase III study to compare the effectiveness of CAMPATH 1H and chlorambucil for CLL patients.

Key words: chronic lymphocytic leukemia; campath 1-H; chemotherapy.

¹Médica Hematologista; ²Médica Oncologista Clínica; Instituto Nacional de Câncer, Praça Cruz Vermelha 23; 20231-000 Rio de Janeiro, RJ - Brasil.

INTRODUÇÃO

A Leucemia linfóide crônica (LLC) é uma doença maligna caracterizada pelo acúmulo - no sangue periférico, medula óssea e tecidos linfáticos - de linfócitos maduros, porém funcionalmente incompetentes. Mais de 95% dos casos classificam-se como de origem B e de 2% a 5%, como de origem T. Fenotipicamente, a LLC se caracteriza pela co-expressão de antígenos da linhagem B (CD19, CD20, CD23), imunoglobulina de superfície de origem monoclonal e um antígeno de linhagem T, o CD5.

O diagnóstico de LLC pode ser feito através dos seguintes critérios, estabelecidos pelo National Cancer Institute (NCI-USA):¹ a) linfocitose absoluta no sangue periférico com uma contagem $\geq 5 \times 10^9$ células/litro; b) pelo menos 30% de linfócitos na medula óssea cuja celularidade é normal ou hiperclular; c) predominância de linfócitos com fenótipo B nas células linfóides do sangue periférico. Os critérios estabelecidos pelo *International Workshop on Chronic Lymphocytic Leukemia* (IWCLL)² são semelhantes, porém referem $\geq 10 \times 10^9$ linfócitos/litro no sangue periférico para os casos onde não é possível proceder a imunofenotipagem.

A LLC é o subtipo de leucemia mais freqüente no hemisfério ocidental, representando cerca de 20%-30% de todas as leucemias,³ o que, no Brasil, a valer estes percentuais, corresponderia a cerca de 1.800 dos 7.515 casos de leucemias estimados para 2002.⁴ Neste mesmo ano, a LLC foi o diagnóstico informado em 5.504 procedimentos de quimioterapia no sistema público de saúde.⁵

Trata-se de uma doença que predomina nos indivíduos de pele branca, do sexo masculino, na relação de 1,7:1, e na idade média de 55 anos ao diagnóstico, sendo que cerca de 10%-15% dos casos ocorre em indivíduos com menos de 50 anos de idade. A sua apresentação clínica é diversa e a maioria dos doentes é assintomática ao diagnóstico, 20%-30% dos quais apresentando-se normais ao exame físico.⁶

Diante da diversidade da apresentação clínica, alguns sistemas de estadiamento foram instituídos na tentativa de se identificar grupos de prognóstico. Deles, os mais utilizados são o de Rai et al⁷ e o de Binet et al.⁸ Apesar dessas duas classificações utilizarem alguns critérios diferentes para o estadiamento da LLC, ambas têm valor prognóstico e são capazes de identificar um grupo de alto risco (Rai III/IV, Binet C) para o qual o tratamento é fortemente indicado. As duas classificações, entretanto, não são capazes de prever o tempo para a progressão leucêmica.

De acordo com o sistema de Rai, pacientes com

leucemia em estágio 0 têm uma sobrevida mediana de mais 12,5 anos, enquanto que em estágio IV essa sobrevida varia de 2 a 4 anos.⁷ Segundo a classificação de Binet, para os estágios A (doença inicial) e C (doença avançada) a sobrevida mediana é, respectivamente, de 10 e 2 anos.⁸ De acordo com as duas classificações 70%-80% dos pacientes são, ao diagnóstico, de risco baixo ou intermediário.⁷⁻¹⁰

Diante das evidências de que o tratamento precoce, ou seja, imediatamente ao diagnóstico de doença assintomática, não beneficia os pacientes com doença em estágios iniciais, a maioria dos centros adota como critério para início do tratamento a existência de um dos seguintes parâmetros de progressão da doença, estabelecido pelo NCI:¹

1- Presença de um dos seguintes sintomas relacionados à doença deve estar presente:

- a- perda de ≥ 10 kg de peso nos últimos seis meses;
- b- fadiga extrema que impede as atividades habituais;
- c- febre sem evidência de infecção; ou
- d- sudorese noturna.

2- Evidência de progressiva falência medular com piora da anemia ou da trombocitopenia.

3- Anemia hemolítica auto-imune ou trombocitopenia.

4- Progressivo aumento do baço ou esplenomegalia maciça (> 6 cm).

5- Progressiva linfadenomegalia ou massa nodal (> 10 cm no maior diâmetro).

6- Duplicação numérica da linfocitose dentro de seis meses ou aumento em $> 50\%$ dos linfócitos em dois meses.

CONSIDERAÇÕES TERAPÊUTICAS

Tradicionalmente, o clorambucil, associado ou não a corticóide, é o antilblástico mais utilizado no tratamento da LLC. Este medicamento determina um índice elevado de resposta global (total, parcial e até nodal), porém não modifica a história natural da doença.¹¹⁻¹³ O percentual de resposta global varia de 43% a 66% e a de sobrevida mediana é de 56 meses. O uso do corticóide isolado ou em combinação com o clorambucil é utilizado, principalmente nos casos de anemia hemolítica auto-imune ou púrpura trombocitopênica associada a LLC.

A partir da década de 80, os análogos das purinas passaram a ser utilizados para tratamento da LLC e, destes, a fludarabina tem sido freqüentemente o esquema de primeira ou de segunda linha, e o índice de resposta é, respectivamente, cerca de 70% e 78%, para pacientes com tratamento prévio e de primeira linha.^{14,15}

Diversos estudos têm comparado os resultados obtidos com a fludarabina *versus* aqueles com

clorambucil ou poliquimioterapia.^{12,13,15,16} Em um grande estudo randomizado que incluiu 938 pacientes previamente não tratados, a fludarabina foi comparada com CHOP e CAP. Este estudo demonstrou uma taxa de resposta global (completa e parcial) de 73% para a fludarabina e CHOP e de 60% para o CAP, porém não houve diferença na sobrevida mediana dos três grupos. Em relação ao clorambucil, a fludarabina mostrou uma taxa de resposta mais elevada, com maior duração da resposta, porém sem diferença na sobrevida mediana.

O transplante alogênico de medula óssea, tratamento potencialmente curativo, só é possível em cerca de 10% dos pacientes com LLC, apresentando cerca de 30% a 50% de morte relacionada ao procedimento, o que limita sua aplicação para a grande maioria dos pacientes.^{17,18} Outras modalidades de transplante, autólogo e não-mieloablativo, constituem alternativas terapêuticas em fase de investigação.¹⁹⁻²¹

CAMPATH-1H

O Campath-1H (Alemtuzumab) é o primeiro anticorpo monoclonal *humanizado*, direcionado contra o CD52, glicoproteína existente na membrana celular da maioria das células linfóides. O CD52 está presente em mais de 95% das células linfóides B e T, monócitos, macrófagos, células do tecido reprodutor, porém não é expresso em eritrócitos e stem cells.^{22,23} O mecanismo de ação do Campath pode estar relacionado com a lise das células por mecanismo de ação dependente de anticorpo,^{24,25} lise celular intermediada por complemento²⁶ e indução da apoptose.²⁷

Eficácia

Diversos estudos de fase II têm sido publicados, tendo o Campath como tratamento de doença refratária ou em primeira linha de várias neoplasias linfóides malignas, particularmente a LLC. Na maioria destes estudos, a dose utilizada é de 30mg três vezes por semana, por via intravenosa, durante 12 semanas, em infusão de duas horas, conforme estabelecido por um estudo de fase I que envolveu 174 pacientes com doenças linfóides malignas.

Osterborg et al²⁸ avaliaram o uso do Campath em 29 pacientes com LLC refratária ou recidivada. O medicamento foi administrado na dose antes especificada. A taxa de resposta objetiva foi de 42%, com 4% de respostas completas, sendo que a resposta foi verificada principalmente no sangue periférico (97%), medula óssea (36%) e baço (32%). A duração mediana da resposta foi de 12 meses, variando de seis a mais de 25 meses. Anteriormente a essa publicação, o mesmo

autor utilizara o Campath como primeira linha de tratamento de um pequeno grupo de pacientes com LLC avançada e progressiva. Neste caso, 3/9 pacientes apresentaram resposta completa com duração de oito meses a mais de 24 meses.

Keating et al²⁹ avaliaram 93 pacientes com LLC refratária ou recidivada após tratamento com fludarabina e agentes alquilantes. A taxa de resposta objetiva ao Campath foi de 33%, com apenas 2% de resposta completa. A duração mediana da resposta foi de 8,7 meses e a sobrevida mediana de 16 meses. As respostas foram mais comumente observadas em sangue periférico, com 83% dos pacientes apresentando menos que 30% de linfócitos. Dos 46 pacientes com esplenomegalia, 54% apresentaram uma redução de pelo menos 50% no volume do baço; entretanto não foi observada resposta completa em linfonodos com mais de 5 cm de diâmetro.

Resultados semelhantes foram obtidos por Rai et al,³⁰ ao analisarem 24 pacientes com LLC em recidiva ou refratária a fludarabina e agentes alquilantes. A percentagem de respostas ao Campath foi de 33%, sem qualquer caso de resposta completa. A duração mediana de resposta foi de 15,4 meses. Por outro lado, McCune et al³¹ obtiveram 31% de respostas completas em um grupo de 18 pacientes com LLC refratária.

Em um estudo de fase II, conduzido por Lundin et al,³² o Campath foi utilizado na dose de 30mg três vezes por semana por no máximo 18 semanas, como tratamento de primeira linha, em 38 pacientes com LLC, incluindo 11 com doença em estágio I/II de Rai. O percentual de respostas objetivas foi de 87%, superior aos relatados anteriormente, com 19% de resposta completa e com duração mediana de 18 meses. Nessa avaliação, também foi relatado um percentual mais elevado de respostas em linfonodos (86%), medula óssea (45% de resposta completa) e de regressão completa da linfocitose (95%).

A utilização do Campath em associação com agentes quimioterápicos ou outro anticorpo monoclonal tem sido avaliada em um menor número de pacientes e permanece como estudos de fase II. Atualmente está em andamento em diversos centros dos Estados Unidos da América, um estudo de fase III que compara as eficácias de Campath e clorambucil para pacientes com LLC.³³

Toxicidade

Os principais efeitos colaterais do Campath observam-se em cerca de 90% dos casos, são em geral graus 1 e 2 e se relacionam com a via de administração. Eles são mais frequentes nas primeiras aplicações e são

minimizados quando a administração é feita inicialmente com doses reduzidas ou quando se utiliza a via subcutânea.

As principais manifestações secundárias desse medicamento são calafrios (90%-92%), febre (85%-100%), náuseas (53%-63%) e hipotensão (67%), quando ele é administrado por via intravenosa. Segundo relato de Lundin et al.³², estes efeitos adversos estão ausentes ou são raros quando se utiliza a via subcutânea. Neste estudo, foi observado eritema ou edema local grau 1, em 27% dos pacientes, e prurido ou discreta dor local em 61% deles.

Verificaram-se infecções oportunistas em 41% dos casos analisados por Rai et al.³⁰ e em 55% dos estudados por Keating et al.²⁹ a despeito da profilaxia com antibacterianos e antivirais. Por outro lado, a administração por via subcutânea reduziu o número e a gravidade dessas infecções, observando-se reativação de infecção por Citomegalovírus em 4 de 41 pacientes, sendo que apenas 1 deles apresentou-se infectado por *Pneumocystis carinii*.

A maior parte dos doentes mostra toxicidade hematológica durante o tratamento, predominantemente em graus 1 e 2. Este tipo de toxicidade é descrita de forma muito variável nos estudos, possivelmente refletindo o status orgânico dos pacientes analisados. Por exemplo, Keating et al.²⁹ relataram 30% de neutropenia de graus 3 e 4 durante as 4^a e 5^a semanas de tratamento, enquanto Rai et al.³⁰ 59%. Quando o Campath foi administrado por via subcutânea, observou-se neutropenia de graus 2 e 3 em 53% dos casos e de grau 4, em 21% deles. Trombocitopenia de graus 2 a 4 ocorreu em 15% dos casos estudados por Lundin et al.³²

Fez-se necessário suspender o tratamento devido a toxicidade, em 20%-37% dos casos quando foi usada a via intravenosa e em 7,3%, quando a subcutânea.

CONCLUSÃO

A dose preconizada para o uso do Campath é de 30 mg três vezes por semana, durante pelo menos 12 semanas, administrado de forma subcutânea ou em infusão intravenosa durante duas horas.

Deve ser dada especial atenção aos efeitos colaterais relacionados à administração deste medicamento, sendo recomendado o uso de antitérmicos e anti-histamínicos previamente à sua administração com escalonamento da dose a partir de 3mg, segundo tolerância observada.

Deve ser feita a profilaxia de infecções oportunistas, pelo uso de agentes antivirais e trimetopim/sulfametoxazol.

Apesar do curto tempo de acompanhamento dos

estudos disponíveis, o Campath pode ser considerado como uma alternativa terapêutica para pacientes com LLC refratária ou recidivada.

Estudos randomizados de fase III são necessários para se estabelecer a real eficácia deste medicamento como tratamento de primeira linha da LLC.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Cheson BD, Bennett JM, Grever M, Kay N, Keating MJ, O'Brien S, et al. National Cancer Institute-sponsored Working Group guidelines for chronic lymphocytic leukemia: revised guidelines for diagnosis and treatment. *Blood* 1996;87:4990-7.
2. International Workshop on Chronic Lymphocytic Leukemia: recommendations for diagnosis, staging, and response criteria. *Ann Intern Med* 1989;110:236.
3. Galton DAG. The pathogenesis of chronic lymphocytic leukemia. *CMAJ* 1966;94:1005.
4. Ministério da Saúde. Secretaria de Assistência à Saúde. Instituto Nacional de Câncer (Brasil). Estimativas da incidência e mortalidade por câncer no Brasil 2002. Rio de Janeiro: INCA; 2002. 90p.
5. Ministério da Saúde. Fundação Nacional de Saúde. Departamento de Informática do Sistema Único de Saúde-DataSus. Sistema de Informações Ambulatoriais-SIA/SUS (Brasil). Produção de procedimentos quimioterápicos em 2002.
6. Mauro FR, Foa R, Giannarelli D, Cordone I, Crescenzi S, Pescarmona E, et al. Clinical characteristics and outcome of young chronic lymphocytic leukemia patients: a single institution study of 204 cases. *Blood* 1999;94:448-54.
7. Rai KR, Sawitsky A, Cronkite EP, Chanana AD, Levy RN, Pasternack BS. Clinical staging of chronic lymphocytic leukemia. *Blood* 1975;46:219-34.
8. Binet JL, Auquier A, Dighiero G, Chastang C, Piguët H, Goasgnen J, et al. A new prognostic classification of chronic lymphocytic leukemia derived from a multivariate survival analysis. *Cancer* 1981;48:198-206.
9. Catovsky D, Fooks J, Richards S. Prognostic factors in chronic lymphocytic leukemia: the importance of age, sex and response to treatment in survival. A report from the MRC CLL 1 trial. *Br J Haematol* 1989;72:141.
10. Mandelli F, De Rossi G, Mancini P, Alberti A, Cajozzo A, Grignani F, et al. Prognostic in chronic lymphocytic leukemia: a retrospective multicentric study from the GIMEMA group. *J Clin Oncol* 1987;5:398-406.
11. The French Cooperative Group on Chronic Lymphocytic Leukemia. A randomized clinical trial of chlorambucil versus COP in stage b chronic lymphocytic leukemia. *Blood* 1990;75:1422-5.
12. Rai KR, Peterson BL, Appelbaum FR, Kolitz J, Elias L, Shepherd L, et al. Fludarabine compared with chloram-

- bucil as primary therapy for chronic lymphocytic leukemia. *N Engl J Med* 2000;343:1750.
13. CLL Trialist's Collaborative Group. Chemotherapeutic options in chronic lymphocytic leukemia: a meta-analysis of the randomized trials. *J Natl Cancer Inst* 1999;91:861-8.
 14. Keating MJ, O'Brien S, Lerner S, Koller C, Beran M, Robertson LE, et al. Long-term follow-up of patients with chronic lymphocytic leukemia (CLL) receiving fludarabine regimens as initial therapy. *Blood* 1998;92(4):1165-71.
 15. Johnson S, Smith AG, Loffler H, Osby E, Juliusson G, Emmerick B, et al. Multicentre prospective randomized trial of fludarabine versus cyclophosphamide, doxorubicin, and prednisone (CAP) for treatment of advanced-stage chronic lymphocytic leukemia. The French Cooperative Group on CLL. *Lancet* 1996;347:1432-8.
 16. Lepage M, Chevret S, Cazin B, Boudjerra N, Feugier P, Desablens B, et al. Randomized comparison of fludarabine, CAP and ChOP in 938 previously untreated stage B and C chronic lymphocytic leukemia patients. *Blood* 2001;98:2319-25.
 17. Dighiero G. Chronic lymphocytic leukemia: therapeutic update. *Haematologica* 2001;86 Suppl 1:33-9.
 18. Cheson BD. The chronic lymphocytic leukemias. In: DeVita VT Jr, Hellman S, Rosenberg SA. *Cancer: principles and practice of oncology*. 6th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2001. p. 2447-65.
 19. Michallet M, Thiebaut A, Dreger P, Remes K, Milpied N, Santini G, et al. Peripheral blood stem cell (PBSC) mobilization and transplantation after fludarabine therapy in chronic lymphocytic leukemia (CLL): a report of the European Blood and Marrow Transplantation (EBMT) CLL subcommittee on behalf of the EBMT Chronic Leukemias Working Party (CLWP). *Br J Haematol* 2000;108:595-601.
 20. Khouri IF, Keating M, Korbling M, Przepiorka D, Anderlini P, O'Brien S, et al. Transplant-lite: induction of graft-versus-malignancy using fludarabine-based nonablative chemotherapy and allogeneic blood progenitor-cell transplantation as treatment for lymphoid malignancies. *J Clin Oncol* 1998;16:2817-24.
 21. Pavletic ZS, Bierman PJ. Hematopoietic stem cell transplantation for chronic lymphocytic leukemia: an emerging modality. Available from: <http://www.medscape.com/Medscape/oncology/1998/>
 22. Treumann A, Lively MR, Schneider P, Ferguson MA. Primary structure of CD52. *J Biol Chem* 1995;270:6088-99.
 23. Gilleece MH, Dexter TM. Effect of CAMPATH-1H antibody on human hematopoietic progenitors in vitro. *Blood* 1993;82:807-12.
 24. Dyer MJ, Hale G, Hayhoe FG, Waldmann H. Effects of CAMPATH-1H antibodies in vivo in patients with lymphoid malignancies: influence of antibody isotype. *Blood* 1989;73:1431-9.
 25. Greenwood J, Clark M, Waldmann H. Structural motifs involved in human IgG antibody effector functions. *Eur J Immunol* 1993;231:1098-104.
 26. Heit W, Bunjes D, Wiesneth M, Schmeiser T, Arnold R, Hale G, et al. Ex vivo T-cell depletion with the monoclonal antibody Campath-1 plus human complement effectively prevents acute graft-versus-host disease in allogeneic bone marrow transplantation. *Br J Haematol* 1986;64:479-86.
 27. Rowan W, Tite J, Topley P, Brett SJ. Cross-linking of the CAMPATH-1 antigen (CD52) mediates growth inhibition in human B and T-lymphoma cell lines, and subsequent emergence of CD52-deficient cell. *Immunology* 1998;95:427-36.
 28. Österborg A, Dyer MJ, Bunjes D, Pangalis GA, Bastion Y, Catovsky D, et al. Phase II multicenter study of human CD52 antibody in previously treated chronic lymphocytic leukemia. European Study Group of CAMPATH-1H Treatment in Chronic Lymphocytic Leukemia. *J Clin Oncol* 1997;15:1567-74.
 29. Keating MJ, Flinn I, Jain V, Binet JL, Hillmen P, Byrd J, et al. Therapeutic role of alemtuzumab (Campath-1H) in patients who have failed fludarabine: results of large international study. *Blood* 2002;99:3554-61.
 30. Rai KR, Freter CE, Mercier RJ, Cooper MR, Mitchell BS, Stadtmauer EA, et al. Alemtuzumab in previously treated chronic lymphocytic leukemia patients who also had received fludarabine. *J Clin Oncol* 2002;20:3891-7.
 31. McCune SL, Gockerman JP, Moore JO, Decastro CM, Bass AJ, Chao NJ, et al. Alemtuzumab in relapsed or refractory chronic lymphocytic leukemia and prolymphocytic leukemia. *Leuk Lymphoma* 2002;43(5):1007-11.
 32. Lundin J, Kimby E, Björkholm M, Broliden PA, Celsing F, Hjalmar V, et al. Phase II trial of subcutaneous anti-CD52 monoclonal antibody alemtuzumab (Campath-1H) as first-line treatment for patients with B-cell chronic lymphocytic leukemia (B-CLL). *Blood* 2002;100:768-73.
 33. ILEX protocol number: CAM307-A2. Available from: <http://www.ilxonology.com/CAM307.htm>