

# Leucemia-linfoma de células T do adulto no Brasil: epidemiologia, tratamento e aspectos controversos

## *Adult T cell leukemia-lymphoma in Brasil: epidemiology, treatment and controversial aspects*

Fernanda Azevedo Silva,<sup>1</sup> Ernesto Meis,<sup>2</sup> Jane de Almeida Dobbin<sup>2</sup> e

Maria do Socorro Pombo de Oliveira<sup>3</sup>

### Resumo

A leucemia-linfoma de células T do adulto (LLcTA) é uma neoplasia de linfócitos T maduros, associada à infecção pelo vírus linfotrópico de células T humanas do tipo I (HTLV-I). LLcTA ocorre mais frequentemente em regiões onde a infecção pelo HTLV-I é endêmica, como no Japão e ilhas caribenhas, porém casos esporádicos já foram descritos em regiões não-endêmicas para infecção por HTLV-I. No Brasil, as formas clínicas mais reconhecidas são as formas agudas e linfomatosas. Um fato interessante da coorte brasileira é a ocorrência desta doença em crianças e jovens (2-21 anos). Rio de Janeiro e Salvador são as cidades com maior ocorrência de casos diagnosticados, seguidos de Recife e São Paulo. LLcTA nas formas mais agressivas não responde aos tratamentos quimioterápicos convencionais com insucesso em termos de sobrevida > 5 anos. No entanto, nos casos que receberam a consolidação do tratamento com  $\alpha$ -interferon ( $\alpha$ IFN) associado a zidovudine (AZT) como esquema de manutenção de remissão, demonstraram melhor sobrevida. Recentemente o tratamento com anti-CD25, apesar de estar em fase experimental, vem apresentado resultados promissores. Com o crescente reconhecimento da LLcTA dentre as doenças linfoproliferativas no Brasil, tornam-se necessários estudos terapêuticos diferenciados desta doença. Procuramos neste artigo descrever as características clínico-epidemiológicas dos casos brasileiros, e com a revisão da literatura sobre os resultados terapêuticos no tratamento do LLcTA, pretendemos propor um estudo com fins terapêuticos utilizando drogas moderadoras biológicas e anti-retrovirais.

**Palavras-chave:** leucemia-linfoma aguda de células T associada a HTLV-I; quimioterapia; epidemiologia; HTLV-I; Brasil.

---

<sup>1</sup>Médica. Mestranda em Hematologia, Universidade Federal do Rio de Janeiro, Laboratório de Marcadores Celulares - Serviço de Hematologia.

<sup>2</sup>Serviço de Hematologia, Hospital do Câncer I, Instituto Nacional de Câncer.

<sup>3</sup>Laboratório de Marcadores Celulares, Serviço de Hematologia, Hospital do Câncer I, Instituto Nacional de Câncer. *Enviar correspondência para M.S.P.O.* HC I, Praça Cruz Vermelha 23, 7º andar; 20230-130 Rio de Janeiro, RJ - Brasil. *E-mail:* mpombo@inca.gov.br

*Recebido em setembro de 2002.*

## Abstract

*Adult T-cell leukemia/lymphoma (ATLL) is a malignant disease of T-cell mature lymphocyte associated to human T-cell lymphotropic virus type I (HTLV-I). Although ATLL frequently occurs in regions where HTLV-I infection are endemic, such as Japan and Caribbean islands, however sporadic cases have been described in HTLV-I non endemic areas. In Brazil, the most recognized clinical form of ATLL are acute and lymphoma subtypes. The occurrence of ATLL in children and young patients was an interesting and distinct demographic features observed in the Brazilian cohort. Rio de Janeiro and Salvador cities where locations with the majority of cases registered, followed by Recife and São Paulo cities. The most aggressive clinical forms of ATLL are unresponsive to conventional chemotherapy protocols with poor rate of 5 years survival. However in cases who interferon- $\alpha$  and zivudine were used as consolidation treatment the overall results demonstrated a better survival rate. Recently the alternative treatment using anti-CD25 showed promising results, even though in experimental protocols. With the increasing recognition of ATLL in Brazil, it has been necessary to apply different therapeutic protocols for this disease. In this manuscript we described the clinical and epidemiological characteristics of the Brazilian cases and a review of literature regarding therapeutic approaches of ATLL seeking new insights and management of biological modifiers and retroviral drugs.*

**Key words:** HTLV-I associated acute T-cell leukemia-lymphoma; chemotherapy; epidemiology; HTLV-I; Brazil.

## INTRODUÇÃO

### *Características clínicas e laboratoriais*

A leucemia-linfoma de células T do adulto (LLcTA) é uma neoplasia de linfócitos T maduros, relacionada à infecção pelo vírus linfotrópico de células T humanas do tipo I (HTLV-I). Além do LLcTA, outras doenças como paraparesia espástica tropical e mielopatia associada a HTLV-I (TSP/HAM), uveíte e dermatite infecciosa na infância fazem parte do espectro clínico da infecção por HTLV-I. Ocorrem mais frequentemente no Japão, onde LLcTA foi descrita pela primeira vez em 1977.<sup>1,2</sup> No Brasil a infecção pelo HTLV-I é considerada endêmica, porém com baixo índice de prevalência (0,4% - 1,8%) na população geral, quando comparado com os índices do Japão (3% - 16%).<sup>3,4</sup> As regiões com maior número de casos diagnosticados são Rio de Janeiro, Salvador, Recife e São Paulo, dados demonstrados após análise de uma série de 238 casos coletados ao longo de oito anos do registro de casos de LLcTA no Brasil.<sup>5</sup>

As formas clínicas do LLcTA

caracterizam-se em quatro subtipos: leucêmico agudo, linfoma, crônico e *smoldering* (forma oligo-sintomática). Além destes subtipos bem definidos por critérios clínico-laboratoriais, existe um estado limítrofe entre indivíduos assintomáticos e LLcTA, que é denominado como fase pré- LLcTA. Nesta fase assintomática existe a presença de linfócitos atípicos circulantes que podem desaparecer espontaneamente e a doença é definida pela monoclonalidade da inserção proviral do HTLV-I no linfócito T CD4+.<sup>6,7</sup>

Nas formas clínicas mais agressivas do LLcTA (agudo e linfoma), o paciente apresenta-se com *performance status* (PS) comprometido, apresenta a síndrome tumoral caracterizada por linfadenomegalias, lesões viscerais múltiplas (hepatoesplenomegalia e infiltração pulmonar), lesões de pele e lesões ósseas. Hipercalcemia causada pelo aumento da reabsorção óssea pelos osteoclastos pode ocorrer em 50% dos casos. Os pacientes com LLcTA são geralmente imunodeficientes, têm predisposição constante às infecções oportunistas, sejam elas bacterianas, fúngicas, parasitárias ou virais.<sup>2,8,9</sup> A sobrevida

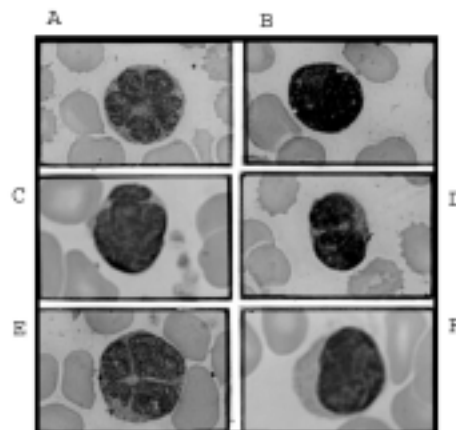
na grande maioria dos casos não ultrapassa 12 meses mesmo quando submetido a tratamento quimioterápico agressivo. A forma linfomatosa é a mais difícil de se caracterizar como LLcTA, devido à semelhança com os linfomas de um modo geral e principalmente pela ausência de um padrão histológico arquitetural patognomônico. Só quando o paciente cursa com lesões extranodais ou evolui com hipercalcemia é que a forma linfomatosa é diagnosticada [após sorologia reativa para HTLV-I]. Quando o paciente cursa com formas *smoldering* ou crônica (não existe massa tumoral), os sintomas são mais inconsistentes com o tipo da doença maligna. Na grande maioria dos casos o diagnóstico de LLcTA só é feito durante a agudização do quadro.

Na série de casos brasileiros, 36% dos pacientes apresentaram alterações clínicas decorrentes de hipercalcemia como primeiros sinais de LLcTA, ou seja, taquicardia ou arritmia cardíaca, sonolência com confusão mental, letargia, diminuição do fluxo urinário e insuficiência renal. Por outro lado, após a confirmação diagnóstica do LLcTA, foi comum encontrar a referência de lesões de pele persistentes, de longa duração e quase sempre refratárias aos tratamentos dermatológicos. Na maioria destes casos o envolvimento cutâneo predominante caracterizava-se por lesões eritrodérmicas, pápulas, macróplacas, ou lesões tumorais cutâneas de longa evolução.

O exame morfológico das células linfóides muitas vezes é o primeiro sinal a despertar para o diagnóstico do LLcTA. Os linfócitos são caracterizados por um acentuado pleomorfismo celular, irregularidades nucleares e condensação de cromatina nuclear variável (Figura 1). As células mais típicas da LLcTA são linfócitos de médio tamanho com núcleos polilobulados (*flower cell*). O citoplasma é frequentemente escasso e o núcleo irregular pode apresentar esboços de nucléolos. As células grandes são semelhantes a imunoblasto com citoplasma basofílico e cromatina nuclear delicada, com nucléolos

proeminentes e aberrantes. É importante ressaltar que na forma *smoldering* a proporção de células anormais é inferior a 3% e, nestes casos, as irregularidades nucleares são muitas vezes semelhantes às células cerebriformes hipercromáticas encontradas na micose fungóide. Por ser uma doença de origem periférica, os aspirados de medula óssea na sua grande maioria apresentam pequena infiltração de linfócitos convolutos anormais. As dosagens de cálcio sérico e de-hidrogenase láctica (DHL) são indispensáveis na avaliação dos pacientes, pois hipercalcemia pode ser uma complicação fatal nestes pacientes com LLcTA aguda. DHL apresenta-se alterada em cerca de 80% dos casos na apresentação da doença sendo importante na caracterização entre os subtipos crônicos e *smoldering* conforme Tabela 1. Apesar de ainda ser utilizado para fins de pesquisa clínica, a dosagem sérica da interleucina IL-2 vem demonstrando ser um excelente indicador do *status* clínico e apresenta-se elevada nos pacientes com LLcTA nas formas aguda e linfomatosa.<sup>10</sup>

**Figura 1.** Aspectos morfológicos dos linfócitos na LLcTA, individualizando as diversas formas dos núcleos celulares que caracterizam a LLcTA. Letra A e C figuras á esquerda representam as formas típicas de *flower cell*.



Em relação ao perfil imunofenotípico, as células da LLcTA expressam marcadores de células T como CD2, CD7, mCD3, CD5, CD4+/CD8- além de antígenos de ativação

celular CD38, CD30+/-, HLADr e CD25+. Existe uma correlação importante entre os altos níveis de células em atividade proliferativa medidas pela quantidade de Ki-67 intracitoplasmática, com a rápida progressão da doença nas fases crônicas para fase aguda.<sup>11,12</sup>

**Tabela 1.** Características clínicas e laboratoriais que definem os critérios para classificação dos subtipos clínicos de LLcTA.

	<i>Smoldering</i>	Crônico	Linfoma	Agudo
Sorologia HTLV-I+	+	+	+	+
Leucócitos x10 <sup>9</sup> /l	<4	=4 <sup>(I)</sup>	<4	*
Linfócitos anormais	<5%	+ <sup>(II)</sup>	=1%	+ <sup>(II)</sup>
<i>Flower cells</i>	Ocasional	~10%	Não	+
DHL	=1.5N	=2.0N	*	*
Cálcio sérico	<10.7	<10.7	*	*
Histologia linfoma T	Não	*	+	*
Pele	**	*	*	*
Pulmão	**	*	*	*
Linfoadenopatia	Não	*	Sim	*
Fígado	Não	*	*	*
Baço	Não	*	*	*
Sistema nervoso central	Não	Não	*	*
Osso	Não	Não	*	*
Ascite	Não	Não	*	*
Efusão pleural	Não	Não	*	*

Abreviações: \*não é essencial; \*\*não é essencial se outros itens forem preenchidos, mas a prova histológica de lesão maligna é requerida; (I) acompanhada por linfocitose T(3.5x10<sup>9</sup>/l ou mais).

Na classificação histológica dos tecidos analisados, a LLcTA normalmente apresenta-se como um linfoma difuso composto por células com polimorfismo e pleomorfismo nuclear. O padrão caracterizado por grandes células ou imunoblastos podem ser a população predominante, enquanto, em outros casos, há uma mistura de células pequenas, médias e grandes. Portanto, não há um padrão histológico arquitetural patognomônico para o diagnóstico de LLcTA; ao contrário, existe superposição entre os achados histopatológicos dos linfomas de células T, dos linfomas CD30+ e dos linfomas cutâneos com LLcTA.<sup>13</sup>

A escolha dos testes moleculares para os pacientes com LLcTA difere um pouco dos testes moleculares para indivíduos infectados assintomáticos devido à importância do padrão monoclonal da inserção proviral. Nos casos de LLcTA, a escolha para caracterização molecular deverá ser o *Southern blot* ou a reação da cadeia de polimerase invertido

(PCR). Isto porque o padrão de monoclonalidade é estabelecido através da digestão do DNA humano com endonucleases específicas e pela visualização de bandas que representam os fragmentos do HTLV-I inserido no genoma humano.<sup>14-16</sup> A endonuclease *ECO-RI* divide o padrão de integração do HTLV-I em 3 tipos: completo, múltiplo e defectivo. Estes padrões são utilizados como indicadores de resposta terapêutica e como fatores prognósticos.<sup>15,16</sup>

## LEUCEMIA-LINFOMA DE CÉLULAS T NO BRASIL

A partir de um projeto sobre incidência e patogênese de LLcTA no Brasil, foi criado um registro de casos de LLcTA com base não-populacional, no Laboratório de Marcadores Celulares - Instituto Nacional de Câncer (INCA), Rio de Janeiro (1992-1999). Este estudo teve como objetivo identificar as possíveis diferenças regionais de LLcTA no Brasil, bem como comparar o perfil celular e molecular dos casos incidentes com aqueles descritos no Japão. Os casos avaliados durante a elaboração deste estudo foram resultantes da notificação e colaboração de vários pesquisadores. Os pacientes foram identificados em diversos Centros Médicos e registrados de acordo com os dados clínicos enquanto amostras de sangue eram enviadas para confirmação diagnóstica no INCA. Neste estudo, 110 pacientes foram diagnosticados no Rio de Janeiro, dos quais 80 foram registrados de forma consecutiva, e 30 casos retrospectivos foram resgatados, após sorologia para HTLV-I; 49 pacientes foram diagnosticados no Departamento de Patologia e Medicina Interna da Universidade Federal da Bahia em Salvador; 30 pacientes foram consecutivamente diagnosticados e tratados no Departamento de Hematologia do HEMOPE, Recife-Pernambuco; 18 pacientes foram consecutivamente diagnosticados e tratados no Departamento de Hematologia da Escola Paulista de Medicina e 12 no Departamento de Hematologia da Santa Casa

da Misericórdia de São Paulo, em São Paulo. Cinquenta e nove casos foram obtidos retrospectivamente através de revisão clínica laboratorial nos quais o diagnóstico prévio de linfoma T ocorreu antes do desenvolvimento do registro. Estes pacientes foram descritos em publicações anteriores.<sup>17,18</sup> Embora casos isolados da Venezuela, Itália, Japão e Grécia tenham sido incluídos na análise (residentes no Brasil há mais de 20 anos), todos os casos foram analisados por local de nascimento para definirmos as diferenças regionais da LLcTA comparadas à prevalência do HTLV-I em cada região.<sup>5</sup> Um estudo de transmissão de HTLV-I foi realizado após o diagnóstico da doença e a alta prevalência da infecção (38%) entre os familiares demonstrou a eficiência da transmissão viral intrafamiliar.<sup>19</sup>

Análise global dos casos demonstrou que as características clínicas de LLcTA no Brasil são semelhantes aos casos descritos no Japão e Caribe, com distribuição igual quanto ao sexo (homem/mulher 1:1), bem como, quanto à frequência dos subtipos da doença ao diagnóstico.<sup>20,21</sup> Predominaram as formas agudas da doença (60%), seguidas de linfoma (22%), crônico (10%) e *smoldering* (8%) na análise dos casos registrados. Os aspectos clínicos laboratoriais mais importantes estão descritos na Tabela 2 e se caracterizaram por linfadenopatia (83%), hepatomegalia (60%), lesões de pele (55%) e hipercalcemia (56%). Alguns casos apresentaram formas atípicas da doença com lesões tumorais isoladas ou perfil imunofenotípico caracterizado por CD4-/CD8- ou CD4-/CD8+. Porém as diferenças marcantes na série de casos brasileiros são a frequência de LLcTA em crianças e adulto jovens, a idade média dos pacientes de 40 anos (2-94 anos), demonstrando um curto período de latência da infecção viral para transformação em doença maligna.<sup>22</sup> Outro achado importante da coorte brasileira foi a presença de 17 pacientes com TSP/HAM ao diagnóstico ou ocorrendo durante o curso clínico da LLcTA.<sup>5</sup>

**Tabela 2.** Aspectos clínicos e laboratoriais de LLcTA no Brasil.

Características clínicas e laboratoriais	Subtipos de LLcTA				
	Total (%)	Aguda (%)	Linfoma (%)	Crônica (%)	Smoldering (%)
adenopatia	83	88	98	60	42
lesões de pele	55	60	30	73	67
hepatomegalia	53	64	54	20	8
esplenomegalia	60	77	48	20	17
hipercalcemia <sup>II</sup>	56	67	50	33 <sup>II</sup>	12 <sup>II</sup>
lesão de SNC <sup>III</sup>	26	27	24	7 <sup>III</sup>	50 <sup>III</sup>
lesão de MO	44	63	18	20	0
leucocitose (>10 x 10 <sup>9</sup> /ml)	73	91	21	100	50
linfocitose (>4 x 10 <sup>9</sup> /ml)	73	91	12	100	42
+ (>50%)	91	94	87	100	67
5+ (>15%)	84	85	77	91	75
<b>Características Histológicas</b>					
pleomórfico	37	38	56	13	8
de pequenas células	9	8	21	0	0
	13	3	0	53	67
A-Ki+	5	7	6	0	0
casos	36	35	22	0	0

Abreviações: casos que evoluíram com hipercalcemia após diagnóstico; incluindo os 17 pacientes com TSP/HAM concomitante a LLcTA; MF = micose fungóide; LgcA = linfoma de grandes células anaplásico Ki-1 positivo; LNH = linfoma não-Hodgkin; LcT = linfoma T; SNC = sistema nervoso central; As percentagens nas colunas dos subtipos de LLcTA referem-se ao total de pacientes em cada grupo, portanto o somatório dos vários grupos não é 100% e não há correlação com a coluna do total de pacientes.

Devido à diversidade genética da população brasileira, esperávamos encontrar diferenças regionais, como por exemplo, o predomínio do subtipo linfoma *versus* leucemia. Estudo comparativo entre LLcTA no Japão e Jamaica (região caribenha) demonstrou que a forma mais comum da doença na Jamaica é a linfomatosa (65%), enquanto no Japão predominam as formas leucêmicas (aguda e crônica).<sup>23</sup> Nossa coorte não demonstrou diferenças apesar das influências raciais regionais, como descendentes africanos na Bahia e imigração japonesa em São Paulo.<sup>5</sup> Ainda no contexto de análise regional, um fato interessante foi a maior incidência de *Strongyloides* nos pacientes da Bahia e Pernambuco versus Rio de Janeiro e São Paulo (p.001). *Strongyloides* é frequentemente encontrada em portadores do HTLV-I devido ao estado de imunodeficiência. Na Martinica, indivíduos HTLV-I+ e com infestação por *Strongyloides stercoralis* apresentam um padrão de integração monoclonal do HTLV-I proviral nas células linfóides, compatível com a existência de clone de células malignas antes

mesmo do quadro clínico de LLcTA.<sup>24</sup>

Os diversos aspectos biológicos relacionados à patogênese da infecção por HTLV-I em pacientes brasileiros já foram abordados, tanto no âmbito do hospedeiro quanto do conhecimento da filogenia viral.<sup>4,5,19,22,25</sup>

Apesar do grande potencial numérico de casos de LLcTA para elaboração de condutas terapêuticas diferenciadas dos demais linfomas e leucemias, até o presente, nenhum protocolo inovador foi proposto para ser realizado no Brasil. Por exemplo, as drogas mediadoras do ciclo celular como ácido retinóico, induzem as células de LLcTA à apoptose (ensaios *in vitro*) e podem reduzir a resistência e estimular o sistema imune no restabelecimento da atividade anti-tumoral do indivíduo contra as células malignas. Alternativamente, a ação de anti-receptores de interleucina<sup>2</sup> (anti-CD25) pode ser uma estratégia bem sucedida e merece ser investigada. Os resultados encorajadores com agentes anti-retrovirais e novas drogas biológicas nos estimulam ao debate sobre o tema.

## REVISÃO DE TRATAMENTO

Enquanto as diversas modalidades de tratamento conferem grande sucesso nas abordagens de leucemias agudas e linfomas de Hodgkin, o tratamento da LLcTA está aquém do ideal. Os fatores associados à falência do tratamento são resistência à quimioterapia convencional, aumento de proteínas responsáveis pela resistência a múltiplas drogas (MDR), mutação ou inativação da P53, aumento da expressão do *bcl-2/ bcl-1*, mutação da TAX do HTLV-I, aumento do nível de tioredoxina e estado de imunodeficiência levando a infecções bacterianas, parasitárias e fúngicas no decorrer do tratamento quimioterápico.<sup>26</sup> Pacientes com as formas crônica e *smoldering* da LLcTA têm um curso clínico arrastado, com sintomatologia indolente até ocorrer a progressão da doença para forma aguda. Infelizmente não existem evidências de que o tratamento quimioterápico precoce vai evitar

a transformação aguda. Ao contrário, devido à imunodeficiência, o tratamento poderá aumentar a morbidade com episódios de infecções oportunistas e resistência aos diversos quimioterápicos na fase aguda da doença.

LLcTA dos tipos agudo e linfoma são reconhecidamente as formas mais agressivas da doença com prognóstico sombrio e sobrevida média de 5-13 meses. Os principais fatores prognósticos para a LLcTA são o PS inicial do paciente, idade, o número total de lesões envolvidas, os níveis de cálcio e de DHL séricos.<sup>8</sup> As principais complicações secundárias ao tratamento caracterizam-se pelo estado de imunodeficiência dos pacientes com: infecção de pele por vários fungos, pneumonia por *P. carinii*, herpes zoster, pneumonia intersticial, meningite criptocócica e exacerbação de estrogiloidíase. Baseado em sintomas associados à imunodeficiência os pacientes devem ser estratificados em baixo risco, alto risco e alto risco extremo antes do início do tratamento.<sup>8,13</sup> Ações corretivas quanto à hipercalcemia se fazem necessárias, com hiper-hidratação, uso de bifosfanatos e calcitonina, bem como tratamento preventivo para fungos, parasitas e infecções virais. Baixas doses de cotrimoxazol, aciclovir oral e antifúngico oral são recomendadas em conjunto com os quimioterápicos.

Uma revisão sobre as diversas formas de tratamentos descritos na literatura estão apresentados na Tabela 3. Devido à alta incidência de LLcTA entre as doenças linfoproliferativas no Japão, os protocolos japoneses apresentam o maior número de casos analisados e portanto resultados mais convincentes.<sup>27,28</sup> Na Universidade de Kawasaki, a estratégia utilizada foi o uso de CHOP (ciclofosfamida, doxorubicina, vincristina e prednisona) seguido de etoposídeo, vindesina, ranimustina e mitoxantrone com fator estimulador de crescimento de colônias de granulócitos (G-CSF). Os pacientes receberam 2-4 cursos de quimioterapia com intervalos de 3 semanas. Aqueles que apresentaram remissão completa

(RC) ou parcial (RP) recebiam etoposídeo (50mg/m<sup>2</sup>) como tratamento de manutenção. O resultado deste protocolo foi superior ao uso anterior de metotrexate, doxorubicina, ciclofosfamida, vincristina, prednisona e bleomicina (CHOP, MACOP-B) ou vincristina, ciclofosfamida, prednisona e doxorubicina (VEPA), com 35,8% de RC e 38,3% RP na série de 83 pacientes elegíveis para o estudo. As principais toxicidades deste esquema foram pancitopenia, neurite periférica e alopecia.<sup>27</sup> Etoposídeo em baixas doses (50mg/dia) foi relatado em uma paciente cujo estado clínico não permitia o uso de quimioterapia convencional. Houve remissão completa do quadro sem reações adversas graves, com sobrevida de aproximadamente dois anos.<sup>29</sup> No entanto, apesar da introdução de etoposídeo, a taxa de sobrevida mediana não ultrapassou nove meses para grande maioria dos casos e de 3 anos para 13% dos casos.

**Tabela 3.** Resultados de estudos de tratamento da ATL.

#	REFERÊNCIA	LOCAL	v	REGIME	SOBREVIDA
1	Taguchi H <sup>27</sup>	Japão	83	VCR, ADM, CPA-D1 ETP- D1-8 PDNL - D1-3D8-10 MCNU, VDS, Mitox-DB G-CSF- D 9-21	SM=8,5 m SLD=7,6 m
2	Bazarbachi & Hermine <sup>23</sup>	França	10	AZT = 1g/dia αINF = 9 milhões U/ dia	SLE=12m SG= 15 m
3	Gill P <sup>34</sup>	EUA	19	AZT= 1,2g/dia αINF = 5-15 milhões U/dia	SG= 3 meses SLL=13meses
4	Tajima K <sup>31</sup>	Japão	1	TMO alogênico	SG=24 meses
5	Maeda Y <sup>40</sup>	Japão	1	ATRA =60 mg/dia VO	PCR(-)após
6	White JD <sup>37</sup>	Jamaica	18	αINF= 2,5-10m/USC AZT 1g/ dia VO(12m)	SG=6 m
7	Yamada Y <sup>28</sup>	Japão	96	VCAP, AMP VECP; G-CSF -7 ciclos	SM=13 meses SG= 31,3% 24m
8	Xinjia F <sup>29</sup>	Japão	1	ETP= 50 mg/ dia	SG = 13m
9	Matutes E <sup>36</sup>	Ingloterra	15	AZT 1g/dia αINF 3-5 milhões U/dia	SM=18m

Abreviações: n = número de casos; SLE = sobrevida livre de eventos; SG = sobrevida global; SM= sobrevida mediana; SLD = sobrevida livre de doença; TMO = transplante de medula óssea; ICT = irradiação corporal total; VCR = vincristina; CPA = ciclofosfamida; ADM = doxorubicina; PDN = prednisona; MCNU = ranimustina; VDS = vindesina; ETP = etoposídeo; Mitox = mitoxantrone; AZT = zidovudina; αINF = interferon alfa 2b; ATRA = ácido transretinóico; VECP = vindesina, etoposídeo, carboplatina e prednisona; AMP = doxorubicina, ranimustina e prednisona; VCAP = vincristina, ciclofosfamida, doxorubicina e prednisona; G-CSF = fator de crescimento granulocítico.

Embora novas estratégias terapêuticas utilizando drogas moduladoras biológicas e anti-retrovirais, o Grupo Japonês para Estudo de Linfomas insiste na poliquimioterapia intensa com uso de fatores estimuladores de colônias de crescimento de granulócitos e macrófagos (GM-CSF) para evitar perdas devido aos efeitos colaterais como infecções e falência medular no tratamento da LLcTA.<sup>28</sup> Os resultados do protocolo LSG15 utilizando o esquema vincristina, ciclofosfamida, doxorubicina e prednisona (VCAP) seguido de doxorubicina, ranimustina e prednisona (AMP) e vindesina, etoposídeo, carboplatina e prednisona (VECP) são semelhantes aos do protocolo de Kawasaki quanto às taxas de RC e RP, com discreto aumento na sobrevida em 31% dos casos. Casos isolados de tratamento com transplante de medula óssea (TMO) alogênico, foram relatados, porém a casuística é pequena e o tempo de acompanhamento ainda é insuficiente para conclusão definitiva quanto a eficácia deste procedimento. Borg et al<sup>30</sup> e Tajima et al<sup>31</sup> relataram casos isolados do LLcTA submetidos a TMO com remissão completa mantida de 23 e 24 meses respectivamente. Talvez a maior experiência no tratamento do LLcTA com TMO seja de Utsunomiya et al,<sup>32</sup> que descreveram os resultados não muito promissores de 10 pacientes submetidos a TMO. A mortalidade de 40% dos casos e 20% de recaída com sobrevida livre de linfoma (SLL) de 17 meses, demonstra a necessidade de aprimorar essa opção terapêutica.

O tratamento mais atrativo no momento, devido a sua baixa toxicidade e aos bons efeitos em causar remissão e prolongar a sobrevida para LLcTA é o uso de zidovudina (AZT) combinado ao interferon (αINF-2b).<sup>33,34</sup> Embora o verdadeiro mecanismo de ação seja desconhecido, especula-se que haja um efeito imunológico do αINF associado ao efeito citostático do AZT nas células linfóides. No entanto, Bazarbachi e Hermine<sup>35</sup> não demonstraram efeito citotóxico direto desta combinação nos linfócitos T infectados *in vitro*, ao contrário do que é descrito na

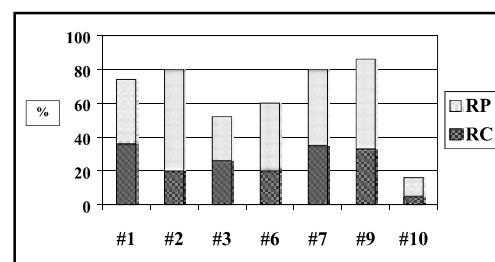
infecção por vírus da imunodeficiência humana. Apesar destas diferenças entre ensaios *in vitro* e *ex vivo*, os resultados encorajadores com agentes anti-retrovirais em LLcTA são motivo de pesquisa para o ajuste de esquema com novas drogas biológicas. A dose preconizada para o uso do AZT é de 1g/dia, via oral, em doses fracionadas. O interferon ( $\alpha$ INF-2b) é utilizado em doses variadas de 3 a 6 milhões U/dia, via subcutânea de acordo com a tolerância de cada individuo. Os efeitos colaterais são principalmente sintomas gripais, depressão, alopecia e neutropenia. Na série de casos descritos por Matutes et al,<sup>36</sup> a estratégia utilizada foi diminuir o volume da doença com poliquimioterapia (3 ciclos) e em seguida utilizar AZT e  $\alpha$ INF como continuação do tratamento. A sobrevida mediana foi de 18 meses, com ressalva que os pacientes responsivos à quimioterapia inicial tiveram sobrevida significativamente superior aos não respondedores (6 meses). Este esquema mostrou-se superior aos estudos anteriores que não associaram quimioterapia prévia ao AZT e  $\alpha$ INF e àqueles com poliquimioterapia sem dose de manutenção.<sup>37</sup>

A necessidade de quimioterapia convencional antes do uso do AZT/IFN para reduzir a carga tumoral ainda precisa ser estabelecida, pois nenhum estudo apresenta uma casuística homogênea. Em todos os estudos mencionados, houve a inclusão de casos de LLcTA crônica e *smoldering* que naturalmente tem curso clínico arrastado independente de qualquer tratamento, juntamente com subtipos agudos que são as formas agressivas da doença.

Quando analisamos os resultados de todas as modalidades terapêuticas até hoje empregadas no tratamento de LLcTA, nenhum protocolo é satisfatório (Figura 2). Não há tratamento curativo e a sobrevida é prolongada em apenas alguns meses. Conforme abordado anteriormente, os fatores associados à falência dos tratamentos são resistência à quimioterapia convencional e o aumento de proteínas responsáveis pela MDR,

demonstrado pelas expressões da glicoproteína P (MDR-1), pela expressão de RNA-m da proteína de resistência a múltiplas drogas (MRP) e pela proteína de resistência pulmonar (LRP).<sup>26,38</sup> Para tentar reverter este quadro, novas drogas têm sido utilizadas como possibilidade terapêutica para a LLcTA. O ácido transretinóico (ATRA) que inibe o crescimento das células da LLcTA *in vitro* e induz apoptose suprimindo a atividade de transcrição da proteína NF-kB no ciclo celular,<sup>39</sup> foi utilizado por Miyatake para tratamento de um paciente com LLcTA refratária, na dose de 60mg/dia VO com remissão completa do quadro.<sup>38-43</sup> Outro modificador biológico é o trióxido de arsênio, que inibe o crescimento e induz apoptose das células infectadas pelo HTLV-I através da ativação da via das caspases e pela inativação da via NF-kB. Esta droga deve ser utilizada em associação com  $\alpha$ INF ou ATRA, pois estudos sugerem que seu uso isoladamente poderia aumentar a produção viral e o número de células infectadas.<sup>43,44</sup>

Figura 2. Respostas parcial (RP) e completa (RC) dos pacientes aos principais esquemas terapêuticos presentes na Tabela 3.



A imunoterapia com anticorpo monoclonal anti-CD25 (HAT, Zenapax) também desponta como uma opção promissora no tratamento de LLcTA. Na série de 19 pacientes tratados com HAT, 4 permaneceram em RP e alcançaram 2 RC, com sobrevida de 12 meses.<sup>44</sup> Ressaltamos que estes resultados são provenientes de ensaio clínico fase II, onde os pacientes incluídos foram refratários aos esquemas quimioterápicos convencionais e com PS alto.<sup>44,45</sup> HAT foi testado em altas



doses (> 1mg/kg) sendo demonstrado, saturação  $\geq 95\%$  do CD25 com dose de 6mg/kg.<sup>45</sup>

Até o momento não foi estabelecido qual o melhor tratamento para a LLcTA com drogas que interferem na dinâmica da patogênese da doença. Os estudos realizados foram baseados em casuísticas pequenas, que impedem a randomização por subtipos de LLcTA e não apresentam grupo controle para comparação entre fase crônica e aguda. Isto se deve à baixa prevalência da infecção por HTLV-I e LLcTA nos países que lideram as pesquisas clínicas. No Brasil novos estudos se fazem necessários para melhorar a sobrevida destes pacientes. A incidência de casos LLcTA demonstrada através de estudo epidemiológico recente, irá nos permitir elaborar propostas terapêuticas semelhantes àquelas realizadas no Japão com mais de 80 pacientes. Através de um estudo cooperativo nacional seremos capazes de melhorar a sobrevida dos pacientes e dar continuidade às pesquisas sobre patogênese de LLcTA.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Blattner WA, Pombo de Oliveira MS. HTLV-I and HTLV-II. In: Morigan TC, Bartlett JC, Bolognesi D, editors. *Textbook of AIDS Medicine*. 2nd ed. Baltimore: Williams & Wilkins; 1999. p. 1003-29.
- Manns A, Hisada M, Da Grenade L. Human T-lymphotropic virus type I infection. *Lancet* 1999;353:1951-8.
- Galvão-Castro B, Loures L, Rodrigues LG, Sereno A, Ferreira Júnior OC, Franco LG, et al. Distribution of human T-lymphotropic virus type I among blood donors: a nationwide Brazilian study. *Transfusion* 1997;37(2):242-3.
- Farias de Carvalho SMF, Pombo de Oliveira MS, Thuler LC, Rios M, Coelho RC, Rubim LC. HTLV-I and HTLV-II infections in hematological disorder patients, cancer patients, and healthy individuals from Rio de Janeiro, Brazil. *J Acquir Immune Defic Syndr Hum Retrovirol* 1997;15(3):238-2.
- Pombo de Oliveira MS, Loureiro P, Bittencourt A, Chiatton C, Borducchi D, De Carvalho SM, et al. Geographic diversity of adult T-cell leukemia/lymphoma in Brazil. *Int J Cancer* 1999;83(3):291-8.
- Shimoyama M. Diagnostic criteria and classification of clinical subtypes of adult T-cell leukemia-lymphoma. A report from the Lymphoma Study Group. *Br J Haematol* 1991;79:428-7.
- Tachibana N, Okayama A, Ishihara S, Schiold S, Murai K, Tsuda K, et al. High HTLV-I proviral DNA level associated with abnormal lymphocytes in peripheral blood from asymptomatic carriers. *Int J Cancer* 1992;51:593-5.
- Levine PH, Cleghorn F, Manns A, Jaffe ES, Navarro-Roman L, Blattner WA, et al. Adult T-cell leukemia/lymphoma: a working point-score classification for epidemiological studies. *Int J Cancer* 1994;59:491-3.
- Lymphoma Study Group. Major prognostic factors of patients with adult T cell leukemia/lymphoma: a cooperative study. *Leuk Res* 1991;15:81-90.
- Yamada Y, Ohmoto Y, Hata T, Yamamura M, Murata K, Tsukasaki K, et al. Features of the cytokines secreted by adult T cell leukemia (ATL) cells. *Leuk Lymphoma* 1996;21(5/6):443-7.
- Kamihira S, Sohda H, Atogami S, Toriya K, Yamada Y, Tsukasaki K, et al. Phenotypical diversity and prognosis of adult T-cell leukemia. *Leuk Res* 1992;16(5):435-9.
- Shirono K, Hattori T, Takatsuki K. A new classification of clinical stages of adult T-cell leukemia based on prognosis of the disease. *Leukemia* 1994;8(11):1834-7.
- Ohshima K, Suzumiya J, Sato K, Kanda M, Sugihara M, Haraoka S, et al. Nodal T-cell lymphoma in an HTLV-I-endemic area: proviral HTLV-I DNA, histological classification and clinical evaluation. *Br J Haematol* 1998;101(4):703-11.
- Yoshida M, Seiki M, Yamaguchi K, Takatsuki K. Monoclonal integration of human T-cell leukemia provirus in all primary tumors of adult T-cell leukemia suggests causative role of human T-cell leukemia virus in the disease. *Proc Natl Acad Sci USA* 1984;81(8):2534-7.
- Shimamoto Y, Kobayashi M, Miyamoto Y. Clinical implication of the integration patterns of human T-cell lymphotropic virus type I proviral DNA in adult T-cell leukemia/lymphoma. *Leuk Lymphoma* 1996;20:207-15.
- Tamiya S, Matsuoka M, Etoh K, Watanabe T, Kamihira S, Yamaguchi K, et al. Two types of defective human T-lymphotropic virus type I provirus in adult T-cell leukemia. *Blood* 1996;88:3065-73.
- Pombo de Oliveira MS, Matutes E, Schulz T,

- Carvalho SMF, Noronha H, Reaves JD, et al. T-cell malignancies in Brazil. Clinicopathological and molecular studies of HTLV-I positive and negative cases. *Int J Cancer* 1995;60(6):823-7.
18. Bittencourt A, Barbosa HS, Brites C, Ferraz N, Pereira Filho CS, Harrington W. Clinicopathological aspects of HTLV-I positive and negative cutaneous T-cell lymphoma. *Eur J Dermatol* 1997;7:283-9.
  19. Pombo de Oliveira MS, Carvalho SMC, Borducchi D, Dobbin J, Salvador J, Correa RB, et al. Adult T-cell leukemia/lymphoma and cluster of HTLV-I associated diseases in Brazilian settings. *Leuk Lymphoma* 2001;42(1/2):135-44.
  20. Takatsuki K, Matsuoka M, Yamaguchi K. Adult T-cell leukemia/lymphoma in Japan. *J Acquir Immune Defic Syndr Hum Retrovirol* 1996;13 Suppl 1:s15-9.
  21. Gerard Y, Lepere JF, Fradinaud R, Joly F, Lepelletier L, Joubert M, et al. Clustering and clinical diversity of adult T-cell leukemia/lymphoma associated with HTLV-I in a remote black population of French Guiana. *Int J Cancer* 1995;60:773-6.
  22. Pombo de Oliveira MS, Dobbin J, Loureiro P, Borducchi D, Maia RC, Fernandes MA, et al. Genetic mutation and early onset of T-cell leukemia in pediatric patients infected at birth with HTLV-I. *Leuk Res* 2002;26:155-61.
  23. Cleghorn F, Manns A, Falk R, Hartge P, Hanchard B, Jack N, et al. Effect of Human T-Lymphotropic Virus type-1 infection on non-Hodgkin's lymphoma incidence. *J Natl Cancer Inst* 1995;87(13):1009-14.
  24. Watel E, Vartanian JP, Pannetier C, Wain-Holson S. Clonal expression of HTLV-I infected cells in asymptomatic and symptomatic carrier without malignancy. *J Virol* 1999;69:2863-8.
  25. Sambor AM, Pombo de Oliveira MS, Farhadi A, Carr JK, Carvalho SM, Blattner WA, et al. Human t-lymphotropic virus type I tax polymorphisms in a transmission cohort: no association between sequence variation and disease manifestations. *J Hum Virol* 1999;2(5):308-14.
  26. Bazarbachi A, Hermine O. Treatment of adult T-cell leukaemia/lymphoma: current strategy and future perspective. *Virus Res* 2002;78:79-92.
  27. Taguchi H, Kinoshita K, Takatsuki K, Tomonaga M, Araki K, Ikeda S, et al. An intensive chemotherapy of adult T-cell leukemia/lymphoma: CHOP followed by etoposide, vindesine, ranimustine, and mitoxantrone with granulocyte colony-stimulating factor support. *J Acquir Immune Defic Syndr Hum Retrovirol* 1996;12:182-6.
  28. Yamada Y, Tomanaga M, Fukuda H, Hanada S, Utsunomiya A, Tara M, et al. A new G-CSF-supported combination chemotherapy, LSG15, for adult T-cell leukemia/lymphoma: Japan clinical oncology group study 9303. *Br J Haematol* 2001;113:375-82.
  29. Xinjia F, Matano S, Amitani S, Terahata S, Furusyo H, Yamamoto M, et al. Low-dose etoposide in a patient with adult T-cell leukemia/lymphoma who had severe complications. *Gan To Kagaku Ryoho* 2001;28:1269-72.
  30. Borg A, Yin L, Johnson PRE, Tossiwili J, Saunders M, Morris D. Successful treatment of HTLV-I associated acute adult T-cell leukemia lymphoma by allogeneic bone marrow transplantation. *Br J Haematol* 1996;94:713-5.
  31. Tajima K, Amakawa R, Uehira K, Matsumoto N, Shimizu T, Miyazaki Y, et al. Adult T-cell leukemia successfully treated with allogeneic bone marrow transplantation. *Int J Haematol* 2000;71(3):290-3.
  32. Utsunomiya A, Miyazaki Y, Takatsuka Y, Hanada S, Uozumi K, Yashiki S, et al. Improved outcome of adult T cell leukemia/lymphoma with allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Bone Marrow Transplant* 2001;27(1):15-20.
  33. Bazarbachi A, Hermine O. Treatment with a combination of zidovudine and alfa-interferon in naive and pretreated adult T-cell leukemia/lymphoma patients. *J Acquir Immune Defic Syndr Hum Retrovirol* 1996;13(Suppl 1):S186-90.
  34. Gill PS, Harrington W, Kaplan MH, Ribeiro R, Bennett JM, et al. Treatment of adult T-cell leukemia/lymphoma with a combination of interferon alpha and zidovudine. *New Engl J Med* 1995; 332:1744-8.
  35. Bazarbachi A, Nasr R, El-Sabban ME, Mahe A, Mahieux R, Gessain A, et al. Evidence against a direct cytotoxic effect of alpha interferon and zidovudine in HTLV-I associated adult T cell leukemia/lymphoma. *Leukemia* 2000;14:716-21.
  36. Matutes E, Taylor GP, Cavenagh J, Pagliuca A, Bareford D, Domingo A, et al. Interferon alpha and zidovudine therapy in adult T-cell leukemia/lymphoma: response and outcome in 15 patients. *Br J Haematol* 2001;113:779-84.
  37. White JD, Wharfe G, Stewart DM, Maher VE, Eicher D, Herring B, et al. The combination of zidovudine and interferon alpha-2B in the treatment of adult T-cell leukemia/lymphoma. *Leuk*

- Lymphoma 2001;40(3/4):287-94.
38. Wang BJ, Kobayashi M, Sakurada K, Inamura M, Murochi T, Hosokawa M. Possible roles of an adult T-cell leukemia (ATL)-derived factor/thioredoxin in the drug resistance of ATL to adriamycin. *Blood* 1997;7:2480-7.
  39. Nawata H, Maeda Y, Sumimoto Y, Miyatake J, Kanamaru A. A mechanism of apoptosis induced by of all-trans retinoic acid on adult T-cell leukemia cells: a possible involvement of the Tax/NF-kB signaling pathway. *Leuk Res* 2001;25:323-31.
  40. Maeda Y, Naiki Y, Sono H, Miyatake J, Sumimoto Y, Sakaguchi M, et al. Clinical application of all-trans retinoic acid (tretinoin) for adult T-cell leukemia. *Br J Haematol* 2000;109:677.
  41. Miyatake JI, Maeda Y. Inhibition of proliferation and CD25 down-regulation by retinoic acid in human adult T cell leukemia cells. *Leukemia* 1997;11:401-7.
  42. El-Sabban ME, Nasr R, Dbaibo G, Hermine O, Abboushi N, Quignon F, et al. Arsenic-interferon-alpha-triggers apoptosis in HTLV-I transformed cells is associated with Tax down-regulation and reversal of NF-kB activation. *Blood* 2000;96:2849-55.
  43. Mahieux R, Pise-Masison C, Brady J, Gessain A, Yamaoka S, Franchini G. Arsenic trioxide induces apoptosis in human T-cell leukemia virus type I and type II infected cells by a caspase-3-dependent mechanism involving Bcl-2 cleavage. *Blood* 2001;98(13):3762-9.
  44. Waldmann TA. T-cell receptors for cytokines: targets for immunotherapy of leukemia/lymphoma. *Ann Oncol* 2000;11 (Suppl 1):S101-6.
  45. Morris JC, Janick JE, Turner M, Lee C, Top L, Jaffe ES. A phase I/II study of the efficacy and toxicity of humanized anti-tac (HAT, Zenapaz) for the treatment of tac, expressing human lymphotropic virus type-I (HTLV-I)-associated adult T-cell leukemia/lymphoma (ATL): interim results. *AIDS Res Hum Retrovirol* 2001;17(Suppl1):S29."