

Tratamento de linfoma do manto com Rituximab

Treatment of mantle-cell lymphoma with Rituximab

Jane de Almeida Dobbin,¹ Henry Luiz Najman² e Maria Inez Pordeus Gadelha²

O linfoma da célula do manto (Classificação Real) corresponde a uma neoplasia de célula B madura, periférica (Classificação WHO), ao linfoma centrocítico, centroblástico, subtipo centrocitóide (Classificação de Kiel) e ao linfoma difuso de células pequenas, clivadas - grau intermediário (*Working Formulation*). Às suas características morfológicas somam-se a translocação t(11:14); bcl-1, rearranjo do gene ciclina D1, expressão forte SIgM e IgD, CD5 positivo, CD20 positivo, CD23 negativo, CD10 negativo, CD43 positivo e CD 103 negativo.

Ele é considerado uma doença do homem idoso, cujas manifestações clínicas são linfadenomegalia generalizada, algumas vezes esplenomegalia maciça, manifestação em sangue periférico e predileção pelo acometimento do trato gastrointestinal por lesões polipoídes difusas. Setenta por cento dos pacientes são diagnosticados em estágio IV. Na maioria dos trabalhos publicados, observou-se sobrevida média global de 3 anos e sobrevida livre de doença de 1 ano, com poucos sobreviventes de longo tempo.

Em relação ao tratamento, o maior problema está em se atingir a remissão completa do linfoma. Os esquemas de quimioterapia combinada mais frequentemente utilizados são o CVP (ciclofosfamida, vincristina e prednisona) e o CHOP (ciclofosfamida, doxorubicina, vincristina e prednisona). O percentual de resposta

terapêutica varia de 60% a 80%, sendo que a resposta completa se dá em 30% a 60% dos casos. Um estudo que comparou a efetividade do CVP com o CHOP não demonstrou diferença na sobrevida global (84% vs 88%) nem na sobrevida livre de falha terapêutica (41% vs 58%) dos doentes. Esquemas mais agressivos têm sido testados, como o hyper-CVAD, que resultou em sobrevida livre de doença em 3 anos superior àquela obtida com CHOP (72% vs. 28%). Por sua vez, poliquimioterapia com Fludarabina, Mitoxantrona e Dexametasona (FND), associando-se ou não a ciclofosfamida, tem sido testada em pacientes com linfomas de baixo grau responsivos à quimioterapia, cujos resultados são promissores.

Devido aos resultados de sobrevida de longo tempo serem pobres, pacientes jovens e saudáveis têm sido submetidos a transplante de medula óssea, autólogo ou alogênico. Os seus resultados ainda não são conclusivos, apesar de alguns pacientes apresentarem sobrevida maior, quando submetidos a esses procedimentos.

Em relação ao Rituximab, trata-se de um anticorpo monoclonal quimérico anti-CD20, cuja ação antilinfomatosa é, provavelmente, devida a toxicidade celular intermediada por complemento e anticorpo, inibindo a proliferação celular e induzindo a apoptose.

Estudos clínicos têm avaliado a resposta ao tratamento com Rituximab, tanto nos casos

¹Médica, Chefe do Serviço de Hematologia do Hospital do Câncer I, Instituto Nacional de Câncer, Rio de Janeiro, RJ - Brasil.

²Médico, Instituto Nacional de Câncer, Rio de Janeiro, RJ - Brasil

de linfomas não Hodgkin indolentes como nos de linfomas não Hodgkin mais agressivos. Os estudos clínicos iniciais que levaram à aprovação deste medicamento pelo FDA incluíram pacientes com recaída de linfomas não Hodgkin de baixo grau e foliculares, utilizando este medicamento de forma isolada. Posteriormente, o Rituximab foi avaliado como tratamento inicial nos linfomas não Hodgkin indolentes.

Hainsworth et al¹ avaliaram 62 doentes de Linfoma Folicular (LF) e Leucemia Linfocítica Crônica (LLC), forma leucêmica do linfoma linfocítico bem diferenciado, não tratados previamente, obtendo-se 47% de resposta objetiva, com 7% de resposta completa e 40% de resposta parcial, sendo que 48% dos pacientes ficaram com doença estável. Resultados semelhantes em 50 doentes de LF e LLC foram observados por Gutheil et al.² Um terceiro estudo, publicado por Colombat et al,³ avaliou 50 doentes de LF e anti-CD20 positivo. Após 78 dias de tratamento, observou-se resposta global de 73%, com 33% de resposta completa e 47% de resposta parcial.

Foran et al⁴ avaliaram, em estudo de Fase II, o uso de Rituximab para pacientes com linfoma da célula do manto, imunocitoma, linfoma linfocítico de células B pequenas. Dos 120 pacientes incluídos, observou-se resposta completa em 30% deles. Os percentuais de resposta completa por tipo histológico foram os seguintes: linfoma da célula do manto sem tratamento prévio: 38%; linfoma da célula do manto previamente tratado: 37%; Imunocitoma: 28% e linfoma linfocítico de células B pequenas: 14%. Somente 10% dos doentes com linfoma da célula do manto alcançaram resposta completa. Como conclusão deste estudo, o Rituximab tem, como agente único, atividade moderada sobre o linfoma da célula do manto e Imunocitoma e atividade mínima sobre o linfoma linfocítico de células B pequenas. O mesmo Foran, em outro trabalho publicado com outros colaboradores,⁵ concluiu que o Rituximab atua contra o linfoma de célula do manto e pode induzir resposta completa em uma minoria dos doentes; e que o tratamento prévio com agentes alquilantes associa-se a respostas globais significativamente mais

baixas.

McLaughlin et al⁶ avaliaram o uso de Rituximab em 166 pacientes com linfoma de células B. O percentual de resposta foi 48%, com seguimento médio de 11,8 meses. A conclusão deste estudo é que a ação do Rituximab é semelhante a da quimioterapia com agente único. A conclusão deste estudo foi que são necessários outros estudos para garantir a indicação desse medicamento, inclusive devendo ser testado em conjunto com quimioterapia padrão.

Coiffier et al⁷ avaliaram, em estudo de Fase II, o uso de Rituximab em 54 pacientes com linfoma não Hodgkin agressivo, recidivado ou refratário à quimioterapia - pacientes com linfoma difuso de grandes células, linfoma da célula do manto, ou outros linfomas de célula B de grau intermediário e agressivo. Dezesete pacientes responderam, sendo que 5 deles alcançaram resposta completa e 12, resposta parcial. Na análise de intenção de tratamento (definida para identificar fatores associados com um prognóstico favorável), o percentual de resposta foi de 31%. Entre 12 pacientes com diagnóstico de linfoma da célula do manto, 4 (33%) apresentaram resposta. A conclusão do estudo foi que o Rituximab tem atividade significativa no linfoma difuso de grandes células e linfoma da célula do manto, devendo ser testado em combinação com quimioterapia, em pacientes com estes diagnósticos.

Maloney et al⁸ avaliaram, também em estudo de Fase II, o uso de Rituximab em 37 pacientes com linfoma não Hodgkin de baixo grau. Resposta foi observada em 17 pacientes (46%). Como 3 pacientes foram excluídos, 34 pacientes foram analisados, e, entre estes, 3 pacientes (9%) tiveram resposta completa e 14 (41%), resposta parcial. Concluiu-se que o Rituximab deverá ser testado em outros estudos em pacientes com outros tipos de linfoma não Hodgkin, seja de forma isolada ou em poliquimioterapia.

Esquemas quimioterápicos combinados com Rituximab, para linfoma não Hodgkin de baixo grau, foram posteriormente testados e avaliados. Czuczman et al⁹ publicaram o primeiro estudo com Rituximab combinado com CHOP, que incluiu 38 pacientes com linfoma não Hodgkin de baixo grau, cuja

maioria não havia sido anteriormente tratada. Obteve-se 100% de resposta, sendo que completa em 55% dos casos. Outras combinações foram testadas, como Rituximab e FND, sem diferença de respostas em torno dos 12 meses pós-tratamento e sem vantagens quando comparado aos esquemas tradicionais, como CHOP e CVP;¹⁰ e Rituximab e Fludarabina, ainda com dados muito recentes para assegurar-se o impacto sobre a sobrevida global, tempo em que se dá a falha terapêutica, e sobrevida livre de doença.¹¹

Howard et al¹² testaram a eficácia do Rituximab associado ao CHOP em 40 doentes de linfoma da célula do manto, em estágio II a IV e não previamente tratados. Foi observada resposta completa (resposta completa e sem confirmação molecular) em 48% e resposta parcial, também em 48% deles. Foi observado um período livre de doença de 16,6 meses; entretanto, 28 de 40 pacientes ainda tiveram recaída ou progressão do linfoma.

Como se pode observar, em relação ao uso Rituximab no linfoma não Hodgkin de baixo grau e no linfoma da célula do manto existem vários estudos clínicos publicados, porém todos estudos de Fase II (análise de resposta e toxicidade), inexistindo estudo de Fase III (análise comparativa de resultados entre dois ou mais esquemas terapêuticos) publicado até o momento.

Em relação aos linfomas agressivos, os estudos clínicos sugerem que o Rituximab pode ser útil no seu tratamento. Coiffier et al¹³ realizaram um estudo de Fase III que incluiu 399 doentes idosos (com mais de 60 anos de idade) com linfoma difuso de células B grandes, e encontraram que ela aumenta o percentual de resposta completa e prolonga a sobrevida livre de doença e a sobrevida global, sem aumento significativo da toxicidade. Existe um outro estudo do *Eastern Cooperative Oncology Group* (ECOG), em andamento, avaliando CHOP vs. CHOP e Rituximab.¹⁴

Cheson,¹⁵ do Instituto Nacional de Câncer dos Estados Unidos, teceu considerações muito importantes sobre o tratamento com o esquema CHOP e Rituximab: primeira - "All these exciting results initiated the current trend to adopt

CHOP plus Rituximab as the new standard of care for patients with B-cell lymphoma. However, this approach is premature." Analisando o estudo de Coiffier,¹³ ele alerta que, apesar deste estudo ter demonstrado percentual de sobrevida superior com a associação de CHOP e Rituximab (70%) comparando-se com CHOP isolado (57%), para um seguimento mediano de 2 anos, as diferenças na curva de sobrevida começam a diminuir aos 2,5 anos de seguimento e continuarão a diminuir com morte dos pacientes devidos a idade, complicações do tratamento e complicações relacionadas à idade. Seguimentos de maior tempo são necessários para confirmar se esta vantagem do esquema CHOP e Rituximab irá se manter. Ele ainda enfatiza que a eficácia de tratamento para um tipo de linfoma, não é necessariamente benéfico para outros tipos de linfoma; e volta a enfatizar que o esquema CHOP é o tratamento padrão para o linfoma difuso de grandes células, mas não para o linfoma folicular e outros linfomas não Hodgkin de baixo grau. Outras combinações com Rituximab têm demonstrado resultados promissores, porém estudos clínicos randomizados são necessários para definir o melhor esquema de tratamento. Segunda - "What is the harm in routinely adding Rituximab to chemotherapy for non-Hodgkin's lymphoma?" Ele lembra que o tratamento com Rituximab por 4 semanas custa aproximadamente 12 mil dólares; que a pergunta se a quimioterapia combinada com Rituximab é melhor do que quimioterapia seguida de Rituximab para linfomas não Hodgkin indolentes permanece não respondida; e como também permanece sem resposta a questão referente aos efeitos adversos fatais relacionados ao CHOP e Rituximab.

Armitage et al¹⁶ tecem o seguinte comentário, em relação ao Rituximab: "Further trials will be necessary to define the place of Rituximab in the management of patients with mantle cell lymphoma." Por sua vez, Maloney e Mocharnuk,¹⁷ bem como Horning e Mocharnuk,¹⁴ no levantamento feito sobre a terapia com anticorpos monoclonais de doenças de linfócitos B, inclusive neoplasias malignas, chamam a atenção para a

necessidade de continuidade das experiências relatadas.

Nesse mesmo trabalho, Horning e Mocharnuk,¹⁴ na parte referente a transplante de medula óssea, e sabendo-se já que os linfomas indolentes não são completamente controlados por quimioterapia em altas doses seguida de transplante autólogo de medula óssea, visto que se reinfundem células linfomatosas persistentes na cultura tratada (*in vitro*), buscaram atualizar os estudos sobre se anticorpos monoclonais, como o Rituximab, possam manter os percentuais de resposta, as células imunocompetentes e o número de células tronco, se usado *in vivo*. A partir dos resultados de 12 estudos, eles ressaltam o quanto estes resultados foram instigantes, a ponto de dois estudos de Fase III, envolvendo quimioterapia em altas doses e transplante autólogo de medula óssea - randomizando-se os doentes em grupos com e sem Rituximab, pré- e pós-transplante. Um desses estudos é europeu, com início dado em setembro de 2001; e o outro, estadunidense, previsto para iniciar-se em 2002.

Especificamente quanto ao trabalho de Magni et al,¹⁸ publicado em 2000, foram incluídos 25 doentes, sendo 10 deles (dos quais três com linfoma de célula do manto) no grupo de quimioterapia em altas doses seguida de transplante autólogo de medula óssea e 15 doentes (dos quais sete com linfoma de célula do manto) no outro grupo, que também recebeu Rituximab, além dessas mesmas quimioterapia e transplante. Restrito à análise das condições técnicas específicas do transplante e das respostas terapêuticas obtidas, mas não à de sobrevivência dos doentes, este trabalho concluiu que, paralelamente à obtenção de células tronco sem linfoma residual (PCR negativo), a quimio-imunoterapia produziu remissão completa, clínica e molecular, em todos os 14 pacientes elegíveis, entre os quais se incluíram 6 com linfoma de célula do manto. Este trabalho mostra também que o *purging* da medula *in vivo* é factível e possivelmente superior às técnicas *in vitro* disponíveis àquele ano.

Já Mangel et al,¹⁹ em um estudo de Fase II, também utilizando CHOP, quimioterapia em altas doses, transplante autólogo de medula

óssea e Rituximab, iniciado em 1999 e que incluiu 13 doentes, todos com linfoma de célula do manto previamente não tratados, concluíram que, em que pese o pequeno número de doentes e o tempo de seguimento curto, os resultados preliminares são encorajadores e a duração da resposta precisa ser determinada ao longo de um período de observação maior.

Por seu lado, Gianni et al,²⁰ com uma amostra de 28 doentes, também concluem que, dos 20 doentes avaliados em termos de resposta molecular, 100% deles apresentaram células tronco sem linfoma, ao exame de PCR, demonstrando, com isso, que a associação de quimioterapia em altas doses e Rituximab é eficiente para o *purging* da medula óssea *in vivo*. Também concluem, embora ainda com um curto período de seguimento, que essa associação pode ter vir a ter seu papel no tratamento dos doentes de linfoma de célula do manto que respondem mal à quimioterapia padrão.

Press,²¹ como participante em recente congresso da *American Society of Clinical Oncology*, apresentou uma revisão da experiência internacional no tratamento do linfoma de célula do manto com transplante autogênico, alogênico e sem mieloablação, e discutiu as condutas aplicáveis a subgrupos especiais deste tipo de linfoma, sem que resultados finais pudessem ser estabelecidos. Por sua vez, Cabanillas,²² nesse mesmo congresso, analisando os resultados dos diferentes esquemas quimioterápicos para linfoma de célula do manto, resalta a importância da doxorubicina no tratamento deste tumor; a tolerabilidade de doentes idosos ao hiper-CVAD alternado com metotrexato e citarabina; e os resultados similares, entre doentes com menos de 66 anos (os elegíveis para transplante de células progenitoras de medula óssea), do hiper-CVAD mais transplante e esquemas associados a Rituximab.

Também, não se pode deixar de salientar o estudo de Sweetenham et al,²³ no qual chamaram a atenção para a necessidade de se desenvolver estudos prospectivos para confirmação de resultados terapêuticos da associação de CHOP, fludarabina e Rituximab, com o necessário estabelecimento

da relação entre o benefício e o custo dessa associação.

Face ao exposto, verifica-se que o uso de Rituximab para o tratamento de linfomas não Hodgkin ainda não pode ser considerado um procedimento estabelecido, *standard*. E, especificamente para o linfoma de célula do manto, persiste como um procedimento experimental. Por isso, estudos investigacionais devem continuar sendo desenvolvidos, tanto com doentes de linfomas de baixo grau como de linfomas agressivos, com a intenção de aumentar, nesses doentes, os percentuais de resposta completa (molecular e clínica) e da sobrevida livre de linfoma.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Hainsworth JD, Burris HA III, Morrissey LH. Rituximab as first-line and maintenance therapy for patients with indolent non-Hodgkin's lymphoma. Proc Am Soc Clin Oncol 2001;(Abstr 79):20a.
- Gutheil JC, Funicane D, Rodríguez, R. Phase II study of Rituximab in patients with previously untreated low-grade or follicular non-Hodgkin's lymphoma. Proc Am Soc Clin Oncol 2000;12(Abstr 79):22a.
- Colombat P, Salles G, Brousse N, Eftekhari P, Soubeyran P, Delwail V, et al. Rituximab (anti CD-20 monoclonal antibody) as single first line therapy for patients with follicular lymphoma with a low tumor burden: clinical and molecular evaluation. Blood 2001;97:101-6.
- Foran JM, Rohatiner AZ, Cunningham D, Popescu RA, Solal-Celigny P, Ghielmini M, et al. European phase II study of rituximab (chimeric anti-CD20 monoclonal antibody) for patients with newly diagnosed mantle-cell lymphoma and previously treated mantle-cell lymphoma, immunocytoma, and small B-cell lymphocytic lymphoma. J Clin Oncol 2000;18(2):317-24.
- Foran JM, Cunningham D, Coiffier B, Solal-Celigny P, Reyes F, Ghielmini M, et al. Treatment of mantle-cell lymphoma with Rituximab (chimeric monoclonal anti-CD20 antibody): analysis of factors associated with response. Ann Oncol 2000;11(Suppl 1):117-21.
- McLaughlin P, Grillo-López AJ, Link BK, Levy R, Czuczman MS, Williams ME, et al. Rituximab chimeric anti-CD20 monoclonal antibody therapy for relapsed indolent lymphoma: half of patients respond to a four-dose treatment program. J Clin Oncol 1998;16(8):2825-33.
- Coiffier B, Haioun C, Ketterer N, Engert A, Tilly H, Johnson P, et al. Rituximab (anti-CD20 monoclonal antibody) for the treatment of patients with relapsing or refractory aggressive lymphoma: a multicenter phase II study. Blood 1998;92(6):1927-32.
- Maloney DG, Grillo-López AJ, White CA, Bodkin D, Schilder RJ, Neidhart JA, et al. IDEC-C2B8 (Rituximab) anti-CD20 antibody therapy in patients with relapsed low-grade non-Hodgkin's lymphoma. Blood 1997;90(6):2188-95.
- Czuczman MS, Grillo-López AJ, White CA, Saleh M, Gordon L, Lo Buglio AF, et al. Treatment of patients with low-grade B-cell lymphoma with the combination of chimeric anti-CD20 monoclonal antibody and CHOP chemotherapy. J Clin Oncol 1999;17(1):268-76.
- Cabanillas F, McLaughlin P, Hagemester F. Molecular responses with FND + Rituxan chemoimmunotherapy for stage IV indolent follicular non-Hodgkin's lymphoma. Blood 2000;97(Abstr 3504):331a.
- Czuczman MS, Fallon A, Mohr A. Phase II study of rituximab plus fludarabine in patients with low-grade lymphoma: final report. Blood 2001;98(Abstr 2518):601a.
- Howard OM, Gribben JG, Neuberg DS, Grossbard M, Poor C, Janicek MJ, et al. Rituximab and CHOP induction therapy for newly diagnosed mantle-cell lymphoma: molecular complete responses are not predictive of progression-free survival. J Clin Oncol 2002;20(5):1288-94.
- Coiffier B, Lepage E, Brière 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.
- Horning SJ, Mocharnuk RS. Monoclonal antibody therapy in b-cell-related disorders and malignancies: clinical update. Available from: www.medscape.com/viewprogram/1420_index.
- Cheson BD. CHOP plus Rituximab: balancing facts and opinion. N Engl J Med 2002;346(4):280-2.
- Armitage JO, Mauch PM, Harris NL, Bierman P. Non-Hodgkin's lymphomas. In: DeVita VT Jr, Hellman S, Rosenberg AS. Cancer: principles and practice of oncology. Philadelphia:

- Lippincott Williams and Wilkins; 2001. p. 2256-316.
17. Maloney DG, Mocharnuk RS. Optimizing anti-CD20 immunotherapy of lymphomas and chronic lymphocytic leukemia: medical education collaborative. Available from: www.medscape.com/viewprogram/627_index.
 18. Magni M, Di Nicola M, Devizzi L, Matteucci P, Lombardi F, Gandola L, et al. Successful in vivo purging of CD34-containing peripheral blood harvests in mantle cell and indolent lymphoma: evidence for a role of both chemotherapy and rituximab infusion. *Blood* 2000;96(3):864-9.
 19. Mangel J, Buckstein R, Imrie K, Spaner D, Crump M, Tompkins K, et al. Immunotherapy with Rituximab following high-dose therapy and autologous stem-cell transplantation for mantle cell lymphoma. *Semin Oncol* 2002;29(1 Suppl 2):36-59.
 20. Gianni AM, Cortelazzo S, Magni M, Martelli M. Rituximab: enhancing stem cell transplantation in mantle cell lymphoma. *Bone Marrow Transplant* 2002;29(Suppl 1):S10-3.
 21. Press OW. Treatment of mantle-cell lymphoma: stem-cell transplantation, radioimmunotherapy, and management of mantle-cell lymphoma subsets. Philadelphia: American Society of Clinical Oncology; 2002. p. 407-15.
 22. Cabanillas F. Management of mantle-cell lymphoma. Philadelphia: American Society of Clinical Oncology; 2002. p. 416-19.
 23. Sweetenham J, Hieke K, Kerrigan M, Howard P, Smartt PF, McIntyre, et al. Cost-minimization analysis of CHOP, fludarabine and rituximab for the treatment of relapsed indolent B-cell non-Hodgkin's lymphoma in the U.K. *Br J Haematol* 1999; (106):47-54.