

Tratamento dos Linfomas Difusos de Grandes Células B (LDGCB) e outros Linfomas Agressivos com Rituximab

Treatment with Rituximab in Diffuse Large B-cell Lymphoma and other Aggressive Lymphomas

Jose Luiz Miranda Guimarães*

Resumo

O autor faz uma revisão objetiva e concisa do uso de rituximab nos linfomas difusos de grandes células baseado nos últimos estudos apresentados, e aborda as várias formas de resgate com esquemas de salvamento e transplante de medula óssea. As evidências não permitem, até o momento, afirmar categoricamente dos benefícios do uso do anticorpo monoclonal nestes linfomas pela ausência de grandes estudos randomizados de fase III. Entretanto há indícios bastante interessantes de que o rituximab possa realmente aumentar a sobrevida de pacientes portadores de linfomas difusos de grandes células e de linfomas agressivos, à semelhança do que se observa nos pacientes portadores de linfoma de baixo grau que são tratados com o anticorpo.

Palavras-chave

Linfomas difusos, linfomas agressivos, linfomas de células B.

Abstract

The author presents a concise and objective review of the use of rituximab in diffuse large cell lymphomas based on the latest studies presented, and addresses the various forms of rescue schemes with rescue and transplantation of bone marrow. The evidence can't, until now, categorically confirm the benefits of the monoclonal antibodies in these lymphomas in the absence of large randomized phase III studies. However there are very interesting evidence that rituximab can really increase the survival of patients with diffuse large cell lymphomas and aggressive lymphomas, similar to that found in patients with low-grade lymphoma who are treated with the antibody.

Key Words

Diffuses lymphomas, aggressives lymphomas, B-cell lymphomas.

Rituximab tem se tornado uma medicação importante no tratamento dos pacientes com linfoma não Hodgkiniano de células B. Entretanto, a melhor maneira de incorporá-la na estratégia terapêutica para determinados pacientes encontra-se em investigação clínica, percebendo-se de antemão que alguns subtipos são mais responsivos, e em outros com atividade nula. Pfreundschuh e sua equipe relata que 6 ciclos do esquema CHOP-14 associado ao Rituximab (RCHOP-14) é superior a 6 ou 8 ciclos de CHOP-14 ou 8 ciclos de RCHOP-14, para tratamento de linfoma difuso de grandes células B (LDGCB) e de outras histologias de alto risco em pacientes

idosos. Este estudo, alocou 1222 pacientes portadores de LDGCB a receber 6 ou 8 ciclos de CHOP-14 com ou sem 6 a 8 doses de Rituximab (1). A idade média deste grupo de pacientes foi de 68 anos (61-80). Os principais achados estão sumarizados na Tabela 1.

A análise multivariada revelou que os esquemas CHOP 6 e CHOP 8 foram mais eficazes e efetivos com a associação de Rituximab. Os autores concluíram que o esquema a ser considerado como o padrão para o tratamento de pacientes portadores de LDGCB é 6 ciclos de R-CHOP-14. Eles também relataram preliminarmente dados de aumento de doses de Rituximab durante a administração de CHOP-14 a pacientes idosos (2). 76 pacientes (idade média de 70 anos) receberam

* Preceptor Chefe do Serviço de Oncologia do Grupo Hospitalar Conceição (Ministério da Saúde) – Porto Alegre - RS. Preceptor Titular do Hospital Santa Rita do Complexo Hospitalar Santa Casa. Cancerologista (Oncologia Clínica TECA – AMB). Ex-Fellow do Institut Gustave Roussy – Villejuif – França

12 doses de Rituximab nos primeiros 100 dias após o início do tratamento, proporcionando infecções e mortes, obrigando a uma terapêutica profilática contra “*pneumocistis carini*”. Entretanto, apesar destas complicações, nenhum paciente progrediu enquanto recebia o anticorpo monoclonal

Tabela 1
Comparação de CHOP com ou sem Rituximab

	6 X CHOP-14	8 X CHOP- 14	6 X RCHOP- 14	8 X RCHOP- 14
Pacientes (n)	314	308	309	311
RC e RCND	68%	71%	77%	78%
SVLD 3 anos	47%	53%	65%	63%
SVG 3 anos	68%	68%	78%	72%

RC = remissão completa
RCND = remissão completa
SVLD = sobrevida livre de doença
SVG = sobrevida global

Sonneveld conduziu um estudo multicêntrico randomizado que comparou 8 ciclos de CHOP-14 com ou sem Rituximab em 252 pacientes idosos com linfoma de células B de risco intermediário e de alto risco (3). 80% dos pacientes tinham LDGCB. A idade média foi de 72 anos e um seguimento médio de 23 meses. Cada curso de CHOP foi feito com fator de crescimento. 16% de pacientes com idade inferior a 70 anos, interromperam o tratamento, ou reduziram as doses devido a toxicidade, enquanto que a interrupção ocorreu em 38% daqueles acima de 75 anos. A taxa de RC para o CHOP-14 foi de 47%, enquanto que para o RCHOP-14 foi de 64%, para 8 cursos de tratamento. Aproximadamente 60% dos pacientes receberam os 8 ciclos de tratamento proposto. Na análise de regressão logística, a sobrevida livre de progressão foi superior para o braço de tratamento com RCHOP-14. A idade, neste estudo, não teve impacto na SVLP.

O grupo de pesquisadores do Instituto Nacional de Câncer dos Estados Unidos (NCI) relataram os excelentes resultados do regime EPOCH (etoposide, prednisona, vincristina, ciclofosfamida e doxorubicina) com Rituximab em pacientes portadores de LDGCB bcl6+ e bcl6-, virgens de tratamento (4). Os autores acreditam que o diagnóstico de LDGCB engloba várias doenças distintas e talvez 30% desses possam ser curados apenas com o esquema CHOP. 72 pacientes com LDGCB com uma média de idade em torno de 50 anos (19-85) foram tratados com REPOCH. 60% tinham um IPI baixo, enquanto que o restante apresentavam um alto escore de índice prognóstico. A taxa de resposta completa foi de 94% com um seguimento médio de 43 meses. A SVLP foi de 82% e a SVG de 79%. Não houve diferenças entre bcl6+ ou -, e nem no índice prognóstico. Italianos relataram 80% de SVLP em pacientes com doença limitada tratada com ACOP-B (doxorubicina, ciclofosfamida, bleomicina, vincristina e prednisona) e radioterapia externa através de campos “involved field” (5).

Canadenses apresentaram dados que sugerem que o regime RCHOP é adequado para pacientes com linfoma de células B subtipo não de centro germinativo porém para o subtipo centro germinativo não o seria (6). Estudos têm sugerido que a hiperexpressão de bcl2 e a negatividade de bcl6 são comuns nos subtipos de células B centro não germinal. Neste estudo canadense, os pacientes com linfoma de células B centro não germinal tem aproximadamente 70% de SVG com RCHOP, enquanto que com o esquema CHOP a SVG fica em torno de 40%. Para aqueles com subtipo centro germinal de células B que receberam RCHOP, a SVG foi de 70% comparado com 60% para pacientes que receberam CHOP apenas.

LINFOMA MEDIATINAL B DE GRANDES CÉLULAS

O linfoma mediastinal é uma doença de características moleculares distintas relacionada com a Doença de Hodgkin,

acometendo principalmente mulheres jovens e com um prognóstico favorável. O tratamento recomendado é a quimioterapia sistêmica com o protocolo CHOP e a terapia por irradiações. Dunleavy e sua equipe trataram 26 pacientes com a associação de Rituximab ao EPOCH com ajuste de dose (etoposide, prednisona, vincristina, ciclofosfamida e doxorubicina) e 18 apenas com o regime EPOCH (7). Os pacientes foram submetidos de 6 a 8 ciclos de quimioterapia juntamente com fator de crescimento e a resposta foi monitorada por PET-Scan a cada 3 meses. 92% do grupo de 26 pacientes que receberam o tratamento associado, entraram em remissão completa e os 8% restantes obtiveram remissão parcial. A SVG aos 9,8 anos foi de 78% e a SVLD foi de 67%. 92% dos pacientes deste estudo não necessitaram de irradiação mediastinal. Vassilakopoulos e sua equipe relataram os resultados de um estudo multicêntrico envolvendo 43 pacientes tratados CHOP e 31 tratados com RCHOP (8). 93% dos pacientes tratados com o anticorpo monoclonal obtiveram remissão completa, enquanto que apenas 53% foi obtido com o regime CHOP. Apenas 2 falhas foram observadas nos 31 pacientes que receberam a associação.

TERAPIA DE SALVAMENTO

Hicks do Canada, apresentou resultados demonstrando que o anticorpo monoclonal aumentou a taxa de resposta em linfomas não Hodgkinianos agressivos recidivados ou refratários, tratados com o protocolo ESHAP (etoposide, solumedrol, citarabina e cisplatina). Este estudo objetivava aumentar o percentual de pacientes candidatos ao transplante autólogo. Eles trataram 26 pacientes (12 deles com histologia agressiva) e obtiveram uma taxa de remissão completa de 46% e uma taxa de 92% de resposta global. 23 pacientes se tornaram candidatos ao transplante (9).

TRANSPLANTE AUTÓLOGO

Vitolo e seus colaboradores, trataram 77 pacientes portadores de LDGCB, previamente não tratados, com regime “dose dense” com Rituximab seguido de quimioterapia intensiva e transplante autólogo. A indução consistia de 4 ciclos de R-MegaCEOP infundidos a cada 14 dias com fator de crescimento, 2 ciclos de R-MAD (rituximab, mitoxantrona, citarabina e dexametasona) seguido de BEAM e transplante autólogo de células progenitoras. A idade média do grupo de pacientes tratados foi de 45 anos e a mortalidade foi de 5%. A SVLD aos 3 anos foi de 71% e a SVG de 78%. Estes resultados foram superiores a um estudo prévio que não utilizou o anticorpo monoclonal (10). Vellenga e sua equipe relataram 62% de SVG para pacientes recidivados recebendo o regime DHAP associado ao anticorpo seguido de transplante de células progenitoras, comparado a apenas 48% para aqueles pacientes que não recebem o anticorpo monoclonal. Este estudo randomizado envolveu 239 pacientes, e não houve diferenças na taxa de remissão completa (11).

Na Europa o transplante autólogo de células progenitoras é considerado o tratamento de escolha para pacientes portadores de LDGCB de alto risco. Entretanto o sucesso depende da efetividade do regime de indução. Os franceses tem relatado a efetividade da indução com o regime R-ACVBP (rituximab, doxorubicina, ciclofosfamida vindesina, bleomicina e prednisona). Este regime arrolou pacientes com até 60 anos de idade, onde receberam 4 ciclos a cada 15 dias com suporte de fator de crescimento. A taxa de remissão completa ficou em 63%, a taxa de remissão parcial em torno de 25% e 3% dos pacientes com doença estabilizada. Dos 105 pacientes que responderam, 90 receberam o transplante autólogo de células progenitoras. A taxa de remissão completa foi de 68% e a SVLP foi de 72%, com um seguimento médio de 2 anos (12).

Tarella e sua equipe apresentaram resultados que sugerem que a associação de Rituximab ao transplante autólogo tem

aumentado a sobrevida dos pacientes com linfomas de baixo grau e grau intermediário. Aproximadamente metade dos 957 pacientes receberam o anticorpo monoclonal. 44% eram pacientes recidivados ou refratários, 56% virgens de tratamento e 70% eram de alto risco pelo IPI. O grupo que recebeu Rituximab obteve 68% de sobrevida global aos 5 anos, enquanto que apenas 43% para o grupo que não recebeu o anticorpo. Nos pacientes recidivados, a SVG foi de 70% para o grupo que recebeu Rituximab, enquanto que para o grupo que não recebeu a SVG foi de 43% (13).

Hamlin do Memorial Sloan-Kettering Cancer Center, também relatou os resultados de 42 pacientes com LDGCB mediastinal recidivado, tratados com o regime ICE e transplante autólogo. Muitos dos pacientes falharam ao CHOP ou ao regime intensivo de doxorubicina, vincristina e ciclofosfamida. Os pacientes recebiam ICE seguido de transplante autólogo ou R-ICE. Aparentemente a adição de Rituximab ao ICE não ocasionou impacto (14).

CONCLUSÕES

À semelhança dos linfomas de baixo grau, o Rituximab parece aumentar a sobrevida de pacientes com linfomas de alto grau que recebem o regime de tratamento convencional, bem como àqueles pacientes que recebem altas doses de quimioterapia sistêmica com perfusão de células progenitoras.

REFERÊNCIAS

1. Pfreundschuh M, Kloess M, Zeynalova S, et al. Six vs. Eight cycles of bi-weekly CHOP-14 with or without rituximab for elderly patients with diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL): Results of the completed RICOVER-60 trial of the German High-Grade Non-Hodgkin's Lymphoma Study Group (DSHNHL). *Blood* 2006;108:64a, abstract 205.
2. Poeschel V, Nickelsen M, Hanel M, et al. Dose-dense rituximab in combination with biweekly CHOP-14 for elderly patients with diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL): Results of a phase I/II and pharmacokinetic study of the German High-Grade Non-Hodgkin Lymphoma Study Group (DSHNHL). *Blood* 2006;108:774a, abstract 2738.
3. Sonneveld P, van Putten W, Biesma D, et al. Phase III trial of 2-weekly CHOP with rituximab for aggressive B-cell non-Hodgkin's lymphoma in elderly patients. *Blood* 2006;108:66a, abstract 210.
4. Wilson WH, Dunleavy K, Pittalunga S, et al. DA-EPOCH-R is highly effective in both BCL-6+ and BCL-6- untreated de novo diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL): Study update and analysis of survival outcomes for multiple biomarkers. *Blood* 2006;108:65a, abstract 206.
5. Cabras MG, Freilone R, Mamusa A. A short weekly chemotherapy regimen (ACOP-B) followed by involved field radiotherapy in limited aggressive non-Hodgkin's lymphoma. Multicentric analysis of toxicity, efficacy and long term follow up. *Blood* 2006;108:689a.
6. Farinha P, Sehn L, Skinnider B, et al. Addition of rituximab (R) to CHOP improves survival in the non-GCB subtype of diffuse large B cell lymphoma. *Blood* 2006;108:245a, abstract 816.
7. Dunleavy K, Pittaluga S, Janik J, et al. Primary mediastinal large B-cell lymphoma (PMBL) outcome may be significantly improved by the addition of rituximab to dose-adjusted (DA)-EPOCH and obviates the need for radiation. *Blood* 2006;108:66a.
8. Vassilakopoulos TP, Angelopoulou MK, Galani Z, et al. Rituximab-CHOP (R-CHOP) and radiotherapy (RT) for primary mediastinal large B-cell lymphoma (PMLBCL). *Blood* 2006;108:777a, abstract 2745.
9. Hicks L, Buckstein R, Mangel J, et al. Rituximab increases response to ESHAP in relapsed, refractory, and transformed aggressive B-cell lymphoma. *Blood* 2006;108:873a, abstract 3067.
10. Vitolo U, Cabras MG, Rossi G, et al. Rituximab as adjunct to dose-dense and high dose chemotherapy (HDC) with autologous stem cell transplantation (ASCT) as first line treatment of stage III-IV diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL) at poor prognosis: Final analysis of a phase II GIMURELL Trial. *Blood* 2006;108:102a, abstract 329.
11. Vellenga E, Notenboom A, van 't Veer M, et al. Rituximab (Mabthera) improves the treatment results of DHAP-VIM-DHAP and ASCT in relapsed/progressive aggressive CD20+ NHL. A prospective HOVON trial. *Blood* 2006;108:102a, abstract 328.
12. Belhadj K, Fitoussi O, Haioun C et al. Rituxan combined to ACVBP (R-ACVBP) as a new inductive treatment followed by high-dose consolidative auto transplantation (HDC) for poor risk diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL) in first-line. Preliminary results of 119 patients of a GELA phase II study. *Blood* 2006;108:868a, abstract 2049.
13. Tarella C, Zanni M, Benedetti F, et al. Benefit of rituximab to high-dose programs with autograft for B-cell lymphoma: A multicenter GITIL Survey on 957 patients. *Blood* 2006;108:65a.
14. Hamlin PA, Dickson M, Kewalramani T, et al. Relapsed and refractory primary mediastinal diffuse large B-cell lymphoma: Outcome with ICE based treatment. *Blood* 2006;108:870a, abstract 3057.