



**Ministério da Saúde
Instituto Nacional de Câncer
Coordenação de Ensino
Programa de Residência Médica em Hematologia e Hemoterapia**

LUÍSA BAPTISTA LUCENA

**LINFOMA DE CÉLULAS DO MANTO, SEUS PRINCIPAIS ASPECTOS
PROGNÓSTICOS, TERAPÊUTICOS E PERSPECTIVAS FUTURAS**

**Rio de Janeiro
2024**

LUÍSA BAPTISTA LUCENA

**LINFOMA DE CÉLULAS DO MANTO, SEUS PRINCIPAIS ASPECTOS
PROGNÓSTICOS, TERAPÊUTICOS E PERSPECTIVAS FUTURAS**

Trabalho de Conclusão de Curso
apresentado ao Instituto Nacional de
Câncer como requisito parcial para a
conclusão do Programa de Residência
Médica em Hematologia e Hemoterapia

Orientador: Eric Pena

Revisão: Shirley Burburan

Rio de Janeiro

2024

CATALOGAÇÃO NA FONTE
INCA/COENS/SEITEC/NSIB
Elaborado pela bibliotecária Izani Saldanha – CRB7 5372

L9351 Lucena, Luísa Baptista.

Linfoma de células do manto, seus principais aspectos prognósticos, terapêuticos e perspectivas futuras / Luísa Baptista Lucena. – Rio de Janeiro, 2024.

34 f.: il. color.

Trabalho de conclusão de curso (Residência Médica) – Instituto Nacional de Câncer, Programa de Residência Médica em Hematologia e Hemoterapia, Rio de Janeiro, 2024.

Orientador: Eric Pena.

Revisão: Shirley Burburan.

1. Linfoma de célula do manto/terapia. 2. Fatores de transcrição SOXC. 3. Genes p53. 4. Ciclina D1. 5. Imunoterapia. 6. Transplante de medula óssea. 7. Organização Mundial da Saúde. I. Pena, Eric II. Burburan, Shirley. III. Instituto Nacional de Câncer. IV. Título.

CDD 616.994 465

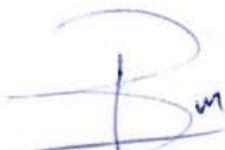
LUÍSA BAPTISTA LUCENA

**Linfoma de Células do Manto, seus principais aspectos prognósticos,
terapêuticos e perspectivas futuras.**

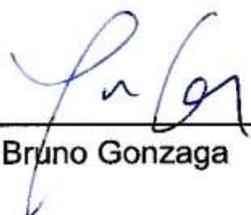
Trabalho de Conclusão de Curso
apresentado ao Instituto Nacional de
Câncer como requisito parcial para a
conclusão do Programa de Residência
Médica em Hematologia e Hemoterapia

Aprovado em: 28 de fevereiro de 2024.

Banca examinadora:



Eric Pena



Yung Bruno Gonzaga

Rio de Janeiro
2024

RESUMO

LUCENA, Luísa Baptista. **Linfoma de Células do Manto, seus principais aspectos prognósticos, terapêuticos e perspectivas futuras.** Trabalho de Conclusão de Curso (Programa de Residência Médica em Hematologia e Hemoterapia) — Instituto Nacional de Câncer (INCA), Rio de Janeiro, 2024.

O Linfoma de Células do Manto é uma doença hematológica considerada rara, conhecida por apresentar um desfecho heterogêneo, compreendendo diferentes mecanismos patológicos e envolvendo diversas vias de sinalização. No curso do diagnóstico deste linfoma, o subtipo histológico é fundamental assim como a análise de demais fatores para a estratificação do risco e avaliação prognóstica do paciente. Diversos estudos com o intuito de melhorar e padronizar a avaliação do paciente vem sendo desenvolvidos. Dito isto, atualmente a análise biomolecular da doença foi incorporada na calculadora de estimativa da sobrevida. O acúmulo de evidências científicas fundamenta os protocolos baseados na imunoterapia com Rituximabe e Citarabina para os pacientes que requerem tratamento. O transplante autólogo de medula óssea é utilizado para consolidar a resposta após a indução e, a manutenção do tratamento com Rituximabe confere benefício adicional aos pacientes. No cenário da doença recidivada e refratária, o tratamento foi modificado com o advento de inibidores de vias patogênicas envolvidas na patogenia da doença. Apesar disso, estudos seguem sendo feitos para o aprimoramento das respostas. Em 2020, o uso da modalidade terapêutica do *CarT cell* foi aprovado para esses casos.

Palavras-chave: linfoma de célula do manto; fatores de transcrição SOXC; gene TP53; ciclina D1, imunoterapia, transplante de medula óssea; Organização Mundial da Saúde.

ABSTRACT

LUCENA, Luísa Baptista. **Mantle Cell Lymphoma, prognostics and therapeutics aspects. and future perspectives.** Final Paper (Medical Residency in Hematology and Hemotherapy) — Brazilian National Cancer Institute (INCA), Rio de Janeiro, 2024.

Mantle cell lymphoma is a rare hematological disease well known for its heterogeneous outcomes, it encompasses various pathological mechanisms involving different signaling pathways. Histological subtype plays a fundamental role in diagnosis, alongside the analysis of other factors for risk stratification and prognostic estimation. Numerous studies aimed at improving and standardizing patient assessment have been conducted. Biomolecular analysis of the disease is now incorporated into survival estimation calculators. Scientific evidence data still supports immunotherapy- based regimens with Rituximab and Cytarabine as the preferred induction therapy for patients requiring treatment. Autologous bone marrow transplantation remains advocated for consolidating response, and maintenance therapy with Rituximab post- induction offers additional treatment benefits. In the case of relapsed and refractory disease, treatment has seen a modification with the introduction of inhibitors targeting pathogenic pathways involved in disease pathogenesis. Ongoing studies aim to enhance responses, with the utilization of CarT cell therapy, which gained approval in 2020 for treating such cases, being among the avenues of exploration.

Keywords: lymphoma, mantle-cell; SOXC transcription factors; gene, TP53; cyclin D1; immunotherapy; bone marrow transplantation. World Health Organization.

LISTA DE ABREVIATURAS

LCM	Linfoma de células do manto
MIPI	Índice prognóstico internacional linfoma do manto
GLGS	Grupo de estudo de Linfoma
CCND1	Gene codificador da proteína ciclina D1
SOX11	Gene que codifica fator de transcrição da família SOX
TP53	Proteína tumoral 53
BCL2	Gene que codifica proteína linfoma de célula B 2
PI3K/AKT	Via de sinalização Fosfatidilinositol 3-quinase/ proteína quinase B
NF-kB	Via de sinalização fator nuclear-kappaB
mTOR	Via de sinalização alvo da rapamicina em mamíferos
NOTCH	Via de sinalização NOTCH
FISH	Hibridização in situ
PAX 5	Proteína/fator de transcrição emparelhada 5
BCL6	Gene que codifica proteína linfoma de célula B 6
CXCR4	Receptor de quimiocina
FAK	Proteína quinase de adesão focal
BTK.	Proteína quinase de tirosina de Bruton
TGI	Trato gastrointestinal
SNC	Sistema nervoso central
IGM	Imunoglobulina M
LDH	Lactato desidrogenase
RT	Radioterapia
TMO	Transplante de medula óssea
SLE	Sobrevida livre de eventos
TRO	Tempo de resposta obtida
RC	Resposta completa

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO.....	1
2	REVISÃO DE LITERATURA.....	3
2.1	<i>EPIDEMIOLOGIA</i>.....	3
2.2	<i>FISIOPATOLOGIA</i>.....	3
2.3	<i>APRESENTAÇÃO CLÍNICA</i>.....	4
2.4	<i>DIAGNÓSTICO</i>.....	5
2.5	<i>CLASSIFICAÇÃO</i>.....	6
2.5.1	Neoplasia de Células do Manto <i>in situ</i>.....	6
2.5.2	Linfoma de Células do Manto clássico nodal.....	7
2.5.3	Linfoma de Células do Manto leucêmico não nodal.....	7
2.6	<i>CARACTERÍSTICAS PROGNÓSTICAS</i>.....	8
2.7	<i>TRATAMENTO</i>.....	10
2.8	<i>NOVAS ESTRATÉGIAS PARA O TRATAMENTO</i>.....	14
3	CONSIDERAÇÕES FINAIS.....	18
	REFERÊNCIAS.....	19

1 INTRODUÇÃO

O Linfoma de Células do Manto (LCM) é uma doença oncohematológica rara que corresponde a aproximadamente 7% dos casos de Linfoma não Hodgkin¹⁻⁴.

De acordo com a quinta edição da Organização Mundial da Saúde (OMS),⁵ o LCM pode ser classificado em três diferentes subtipos: Neoplasia de células do manto *in situ*, LCM nodal e LCM leucêmico não nodal⁵.

As distintas classificações deste linfoma são necessárias uma vez que existe uma variedade biológica e clínica ampla dentro da mesma doença. Deste modo, o curso clínico e o desfecho de cada paciente é heterogêneo, podendo variar desde casos indolentes até mais agressivos^{4,5}.

Após diversos estudos realizados para aprimorar a estratificação de risco do LCM, tornou-se fundamental a análise de determinados fatores no momento do diagnóstico do paciente.

Em 2008, por meio de dados de pacientes do grupo GLGS, o Índice Prognóstico Internacional do LCM (MIPI) foi estabelecido estratificando os pacientes em 3 grupos de risco com diferentes taxas de sobrevida global⁶.

Atualmente, a escolha do índice de estratificação de risco dos pacientes é o MIPI combinado (MIPIc), no qual o índice proliferativo do tumor é acrescentado à pontuação do MIPI *score* subdividindo os pacientes em quatro classificações de risco e estimando suas respectivas sobrevidas globais em cinco anos⁷⁻⁸.

Em adição ao MIPIc, marcadores biomoleculares como SOX11 e TP53 vêm sendo estudados e sempre que disponíveis devem ser analisados para que o LCM tenha sua avaliação de risco e sobrevida da forma mais completa e aprofundada⁹⁻¹¹.

É necessário que o tratamento do LCM seja individualizado levando em consideração o subtipo, a clínica e o estadiamento da doença, além da elegibilidade do paciente para tratamentos mais intensivos¹².

Nos casos considerados indolentes e assintomáticos, é realizado o acompanhamento observacional inicial poupando muitos pacientes dos efeitos adversos das drogas utilizadas para tratamento¹³.

Com relação à doença agressiva e avançada, a conduta de escolha compreende o tratamento com regimes com quimioimunoterapia de indução, seguido da consolidação com transplante autólogo de medula óssea para os pacientes elegíveis e manutenção com Rituximabe¹².

Estudos estão sendo desenvolvidos para o avanço de novos tratamentos tanto de primeira linha quanto para os casos recaídos e refratários.

O presente estudo visou revisar a literatura sobre os principais aspectos do LCM. Assuntos como a epidemiologia, classificação, estratificação de risco, tratamento e perspectivas futuras no cenário dos casos refratários e recaídos foram abordados.

2 REVISÃO DE LITERATURA

2.1 EPIDEMIOLOGIA

O LCM corresponde entre 3% a 10% dos casos de Linfoma não Hodgkin¹⁻⁴.

A apresentação deste linfoma acontece na faixa etária entre 35 a 85 anos com a média de idade ao diagnóstico na sexta década de vida⁴.

Nos Estados Unidos, há uma maior taxa de incidência na população branca não hispânica em detrimento da negra e asiática. Apesar deste fato, um estudo de caso feito por Wang Y. *et al.* nos Estados Unidos com o objetivo da avaliação de sobrevida global, não demonstrou diferença estatística no desfecho dos casos entre as diferentes raças¹⁴.

Existe um predomínio deste linfoma marcado pelo sexo masculino, o qual corresponde a aproximadamente 74% dos casos com a proporção maior que 2:1 entre homens e mulheres respectivamente^{4,15,16}.

2.2 FISIOPATOLOGIA

A fisiopatologia do LCM envolve em 95% dos casos a translocação citogenética t (11;14) (q13; q32)^{4,17}.

O resultado desta translocação promove a justaposição do gene CCND1 que codifica a Ciclina D1 em 11q13, com a região da junção do gene da cadeia pesada da imunoglobulina 14q32 levando a superexpressão da Ciclina D1^{4,17,18}.

A expressão dessa proteína promove a transição da fase G1 para a fase S do ciclo celular. Quando superexpressa, a ciclina D1 desregula o ciclo contribuindo para a gênese do linfoma¹⁹⁻²⁰.

A Ciclina D1 se liga a enzima quinase dependente de Ciclina formando um complexo que atua fosforilando e inativando a enzima do retinoblastoma. Desta forma, a transição da fase do ciclo celular é inibida havendo a estabilização da maturação e aumento da proliferação celular¹⁹⁻²⁰.

Diferentes vias de sinalização são responsáveis pelo desenvolvimento do LCM. Essas vias quando ativadas promovem o aumento da proliferação e da sobrevivência celular²¹⁻²³.

A expressão do BCL2, a regulação da via PI3K/AKT, a ativação do fator nuclear- κ B (NF- κ B) e as mutações de perda de função do TP53 são algumas das vias relacionadas com a redução da apoptose celular^{21,23}.

Além disso, determinadas vias atuam em conjunto com exemplo da via PI3K/AKT. Esta, é responsável por ativar a via NF- κ B e mTOR levando a redução do p53 funcional com conseqüente aumento da sobrevivência celular²¹. Outro exemplo é o da via NOTCH, que também irá sinalizar o fator de transcrição NF- κ B resultando na diminuição da apoptose celular^{23,24}.

Um subconjunto particular de casos do LCM carece de expressão da Ciclina D1^{25,26}. Ele possui a t (11;14), porém a expressão de Ciclina D1 não é detectada por imuno-histoquímica devido a mutações no gene CCND1.

Em estudos recentes de sequenciamento de próxima geração (SNG) e hibridização *in situ* fluorescente (FISH), encontraram o CCND3 e CCND2 causando a superexpressão respectivamente de Ciclina D3 e Ciclina D2. Estas proteínas que atuarão de forma semelhante no ciclo celular²⁵⁻²⁷.

Com relação ao fator de transcrição SOX 11, este exerce seu papel na patogênese do LCM envolvendo a diferenciação de células B no microambiente tumoral, o controle do apoptose e do ciclo celular²⁷⁻²⁹. O SOX11 é expresso no LCM incluindo em casos nos quais a Ciclina D1 é negativa²⁷.

O SOX11 ativa constitutivamente o PAX5, uma proteína que bloqueia a diferenciação de células B promovendo a proliferação celular delas²⁹. Outra forma de atuação do SOX11 é por meio do bloqueio do BCL6. O BCL6 é um gene atuante na regulação da função e desenvolvimento das células linfoides que age por meio da hiperativação da via da brutonkinase³⁰.

Dentro do microambiente, o SOX11 tem um papel de induzir a angiogênese através do fator de crescimento derivado de plaquetas (PDGFA)³⁰ e promove a migração, adesão e proliferação celular de células tumorais, regulando o CXCR4 e o FAK³¹.

2.3 APRESENTAÇÃO CLÍNICA

A maioria dos casos do LCM costuma se apresentar no estágio avançado III-IV de acordo com a classificação de Lugano^{5,31,32,41}. Em geral, todos os linfomas

podem vir associados a sintomas sistêmicos conhecidos como sintomas B: febre, sudorese noturna intensa e perda de 10% do peso corporal.

A apresentação clínica do LCM difere entre seus dois principais subtipos, nodal e leucêmico não nodal^{5,33,34}.

O LCM subtipo nodal corresponde a três quartos dos casos e em sua maioria manifesta-se com linfadenopatia que varia desde assintomática até quadros generalizados.^{5,35} A doença extranodal é frequente e tem o trato gastrointestinal (TGI) como um dos seus principais sítios de acometimento³⁵⁻³⁶.

Em aproximadamente 20 a 30 % dos pacientes pode ser detectada doença no TGI na forma de polipose linfomatosa sem sintomas significativos associados^{36,37}. Apesar disso, em determinados casos sintomas como dor abdominal, diarreia crônica e hemorragia digestiva podem estar presentes³⁷.

Demais locais como a medula óssea e o sistema nervoso central (SNC) podem ser envolvidos pelo LCM, sendo a apresentação no SNC considerada uma complicação mais rara³⁸.

Os sintomas da doença comprometendo o SNC variam. Como citado por Cheah *et al.*, alguns pacientes podem se apresentar com fraqueza, confusão mental, cefaleia e distúrbios visuais. Em muitos casos, a pesquisa do LCM no SNC por meio da análise do líquido cefalorraquidiano só é motivada quando esses sintomas estão presentes⁹.

O LCM nodal, leucemizado é conhecido pela sua apresentação de forma indolente. Este subtipo, em geral, vem acompanhado de linfocitose no sangue periférico e esplenomegalia durante a avaliação do exame físico.

A clínica dos pacientes diagnosticados com esta variante assemelha-se com o diagnóstico de leucemia linfocítica crônica sendo necessária a diferenciação entre os casos⁴⁰.

2.4 DIAGNÓSTICO

Após a suspeita clínica da presença de uma doença linfoproliferativa, para a conclusão diagnóstica é mandatória a avaliação morfológica e imuno-histoquímica do tecido acometido.

A morfologia do LCM é caracterizada por um infiltrado monomórfico de células linfóides de tamanho pequeno ou médio^{5,32}. Apesar disso, existe uma variante

morfológica no LCM clássico nodal tipo blastoide e pleomórfico que incluem células maiores ou de tamanhos variados com núcleos irregulares e nucléolos proeminentes^{5,32}.

O LCM é caracterizado pela expressão dos marcadores de células linfoides B como por exemplo CD19, CD20, CD22, CD79a e PAX5^{32,33}. A busca por cadeias pesadas e leves de imunoglobulina (Ig) geralmente apresenta positividade IgM com restrição lambda³³. As células neoplásicas envolvidas nos tecidos nodais e extranodais expressam BCL2 e em sua maioria são CD5 positivas. Além disso, alguns casos podem apresentar a expressão fraca do CD23. A pesquisa de marcadores como CD10 e BCL6 são negativas^{32,42}.

Embora o LCM apresente um perfil fenotípico distinto dos demais linfomas, o mesmo não é considerado patognomônico. Desta forma, para a diferenciação entre os subtipos de linfoma B, o exame de maior utilidade é a imuno-histoquímica do tecido acometido demonstrando uma forte expressão da ciclina D1. Todas essas avaliações devem ser feitas em conjunto para o diagnóstico correto^{32,42}.

A ciclina D1 está presente em mais de 95% dos casos inclusive nos pacientes CD5 negativos.^{32,42} Com relação à pesquisa do marcador SOX11, apresenta um papel importante especialmente no grupo dos raros casos nos quais a Ciclina D1 é negativa²⁷.

2.5 CLASSIFICAÇÃO

A Classificação do Consenso Internacional (CCI)³⁴ e a quinta edição da Organização Mundial da Saúde (OMS)⁵ usam critérios semelhantes para diagnosticar e classificar o LCM.

A OMS quinta edição subdivide o LCM em três: Neoplasia de células do manto *in situ*, LCM e LCM leucêmico não nodal⁵.

2.5.1 Neoplasia de Células do Manto *in situ*

A Neoplasia de Células do Manto *in situ* é um achado raro, muitas vezes incidental e apresenta um comportamento indolente⁴³⁻⁴⁶.

A estrutura linfonodal é preservada, havendo apenas a colonização das células B com ciclina D1 positiva na zona do manto dos folículos dos gânglios linfáticos^{43, 44}.

Sendo assim, para seu diagnóstico é necessária a detecção da Ciclina D1 por análise imuno-histoquímica^{44, 46}.

Um estudo de acompanhamento de casos de Neoplasia de Células do Manto *in situ*, foi feito por Carvajal Cuenca A, *et al.* Nesta análise, puderam observar que a maioria dos pacientes não progridem a doença e não desenvolvem o LCM clássico, mesmo sem nenhuma intervenção terapêutica em um período que variou de 1 a 19 anos⁴⁴.

2.5.2 Linfoma de Células do Manto clássico nodal

O LCM clássico é em sua maioria composto de células B não mutadas ou minimamente mutadas na região variável da cadeia pesada de imunoglobulina (IGHV) que geralmente expressam SOX11⁴⁷.

Este subtipo do LCM é caracterizado por envolver tanto gânglios linfáticos como sítios extranodais^{5,31,47}.

O fato de ser menos estável geneticamente, faz com que esse subtipo do LCM apresente um maior risco de adquirir anormalidades moleculares e citogenéticas adicionais durante seu curso⁴⁷. Desta forma, as variantes conhecidas como blastoide e pleomórfica podem surgir trazendo como característica uma doença de caráter mais agressivo⁴⁷.

2.5.3 Linfoma de Células do Manto leucêmico não nodal

O LCM leucêmico não nodal também tem sua origem nas células B. Em sua maioria, este subtipo apresenta SOX 11 negativo e possui um perfil genético mais estável. Estas características costumam configurar um comportamento mais indolente para a doença^{47,48}.

No entanto, também podem surgir anormalidades secundárias muitas vezes envolvendo o TP53. Quando essas alterações ocorrem, a doença passa a apresentar um curso mais agressivo⁴⁸.

Como característica, o LCM leucêmico não nodal acomete o sangue periférico e baço, não atingindo gânglios linfáticos em estágios iniciais da doença⁴⁷.

2.6 CARACTERÍSTICAS PROGNÓSTICAS

O prognóstico da LCM envolve diferentes fatores. A apresentação clínica, estágio, características morfológicas e genéticas da doença assim como as comorbidades secundárias do paciente, são determinantes que refletirão na sobrevida e escolha terapêutica do paciente.

Deste modo, devido aos diferentes cenários que doença apresenta, faz com que o desfecho clínico seja variável. Com o intuito de estimar o prognóstico de cada paciente, a avaliação de determinadas variáveis no momento diagnóstico é fundamental¹⁸.

O primeiro índice prognóstico específico do LCM, foi o índice prognóstico internacional do LCM conhecido como MIPI^{6,8,18}. Para calcular o MIPI são necessários dados como idade do paciente, *status* de desempenho, nível de lactato desidrogenase (LDH) e contagem de leucócitos no sangue periférico no momento do diagnóstico. Após a análise desses fatores é possível definir três grupos prognósticos: baixo, intermediário e alto risco com respectivamente 83%, 63% e 34% de sobrevida global em cinco anos^{6,8}.

Em 2004, o grupo Europeu do LCM iniciou dois estudos randomizados LCM *Younger*⁴⁹ e LCM *Elderly*⁵⁰ com o intuito de analisar mais fatores que pudessem estar relacionados ao desfecho dos pacientes diagnosticados com LCM. Em ambos os estudos os pacientes foram tratados com protocolos previamente estabelecidos de quimioterapia seguido do transplante autólogo de medula óssea conforme a elegibilidade dos mesmos.

Dentre os fatores analisados, o padrão de crescimento da doença não foi definido como relevante do ponto de vista prognóstico quando utilizado em análise única⁷. Entretanto, quando estudada a citologia da doença, o subtipo blastoide foi associado a uma sobrevida global e sobrevida livre de progressão mais curta. A explicação desse dado pode ser feita pelo índice de proliferação celular alto associado a este subtipo do LCM⁷.

O índice proliferativo KI67 foi avaliado e sempre que considerado alto, independente do subtipo histológico do linfoma, foi encontrada uma redução em sobrevida global^{7,51,52}. O valor de corte utilizado relacionado a informações prognósticas é de 30%, quando abaixo deste valor pré-estabelecido, o KI67 não configura maior risco para o paciente⁵³. Com base nesses estudos, o grupo Europeu

de LCM padronizou a avaliação imuno-histoquímica do índice de proliferação celular para a retina⁷.

Sendo assim, atualmente o índice prognóstico do LCM combinado (MIPIc) passou a ser a escolha para estratificação de risco dos pacientes⁷. O MIPIc subdivide os pacientes em quatro grupos distintos: Baixo risco, risco intermediário baixo, risco intermediário alto e alto risco com as seguintes sobrevidas globais em cinco anos: 85%, 72%, 43% e 17%, respectivamente⁷.

Com o intuito do aprimoramento da estratificação de risco dos pacientes, estudos incorporando fatores biológicos como SOX11 e TP53 vem sendo realizados. Os resultados dessas avaliações demonstram uma melhor análise do grupo de risco dos casos e devem, portanto, ser associados ao MIPIc sempre que disponíveis⁹.

Em uma análise feita por Aukema *et al.* (2018)¹⁰, na qual o papel prognóstico da expressão do TP 53 e da proteína SOX11 foram estudados em 365 pacientes, foi estabelecido que a expressão do TP 53 é um biomarcador de prognóstico independente do índice KI67% e do Score MIPI. Em contrapartida, o status da proteína SOX 11 não demonstrou forte associação com sobrevida global ou com tempo de falha do tratamento do paciente¹⁰.

Entretanto, apesar da SOX 11 não parecer ser um biomarcador adequado para desfecho, quando combinada com determinadas características como a apresentação clínica da doença, pode ser valiosa para identificar um grupo biologicamente e clinicamente relevante¹⁰.

A maior parte dos pacientes com SOX 11 negativa estavam presentes no grupo de pacientes com expressão do TP53¹⁰, este fato confirma resultados que foram publicados por Nigren *et al.* de que casos com SOX11 negativo frequentemente mostram expressão do TP53¹¹ Para que de fato esta relação possa ser estabelecida, novos estudos precisam ser desenvolvidos.

Christian W. Eskelund *et al.*⁵⁴ também avaliaram o papel do TP 53 mutado e alta expressão de p53 pela imuno-histoquímica. Foi demonstrado em sua publicação que ambos foram fortes preditores de sobrevida global inferior e tempo mais curto para a falha do tratamento. É necessário ressaltar que essa associação também foi encontrada independente da análise do escore MIPI e do índice Ki-67⁵⁴.

2.7 TRATAMENTO

A heterogeneidade clínica desta doença reflete nas diversas abordagens possíveis aos pacientes. É necessário individualizar o tratamento levando em consideração o subtipo do LCM, estadiamento inicial da doença, associado ao *Performance Status* do paciente, comorbidades e elegibilidade para o transplante de medula óssea.

Considera-se estágio avançado os casos de paciente que se apresentam com doença em estágio II a IV de acordo com a classificação de Lugano⁴¹ assim como doença *bulky* (massa maior que 10 cm). Doença limitada seria a classificação I de Lugano, estando restrita a apenas uma cadeia linfonodal⁴¹.

Um subgrupo de pacientes com a doença classificada como indolente pode ser abordado inicialmente apenas com a observação do quadro até o momento em que o início do tratamento medicamentoso poderá ser necessário^{18,55,56}. Este fato ocorre com aproximadamente 10 a 20% dos pacientes de acordo com Ye *et al.*¹³. Em sua publicação, a abordagem recomendada para os pacientes com LCM subtipo leucêmico não nodal e LCM nodal assintomáticos é de aguardar e observar no primeiro momento¹³. O autor refere que esses pacientes geralmente apresentam bom *performance status*, ausência de sintomas B, doença assintomática e não volumosa. Assim como o índice proliferativo Ki67 abaixo de 30%, morfologia não agressiva e índices de LDH normais¹³.

No estudo de Jain *et al.* foi descrito que os pacientes com LCM indolente mesmo com algumas características de alto risco, também podem ser observados sem a necessidade de uma terapia sistêmica por cerca de 18 a 24 meses⁴.

Romancik *et al.* também descreve o manejo da doença em estágio I limitado com a opção de ser apenas observada ou de receber radiação local para aliviar os sintomas e controlar a doença localmente. Quando sintomática ou com fatores de alto risco presentes, o autor orienta o início da terapia sistêmica⁵⁷.

Sendo assim, para apoiar a possibilidade do uso da radioterapia na doença em estágio limitado, o estudo retrospectivo feito por Leitch *et al.*⁵⁸ acompanharam 26 pacientes. Foi demonstrado que aqueles tratados com radioterapia (RT) associada ou não a quimioterapia, melhoraram a sobrevida livre de progressão da doença em cinco anos (73% versus 13%) além de uma tendência à melhora da sobrevida global em

comparação com pacientes que não receberam RT58. Seis dos 17 pacientes tratados com RT estavam vivos sem progressão da doença em mais de 5 anos⁵⁸.

Em um estudo de instituição única feito por Martin P *et al*⁵⁵, um terço dos 97 pacientes foram monitorados por mais de 3 meses antes de iniciar a terapia sistêmica. Entre esses pacientes inicialmente observados, o tempo médio até o início do tratamento foi de 12 meses, tendo variado entre 4 a 128 meses⁵⁵.

O manejo da forma clássica do LCM nos pacientes considerados aptos ao tratamento intenso com quimioimunoterapia e transplante de medula óssea autólogo, compreende três fases: indução, consolidação e manutenção do tratamento.

Regimes de quimioimunoterapia compõe a primeira linha de escolha terapêutica para os pacientes diagnosticados com LCM^{49,51,59,6}.

O LCM em estágio avançado, tem seu manejo subdividido em dois grupos de acordo com a idade, comorbidades e aptidão física do paciente⁶¹. Desta forma, o objetivo e a intensidade do tratamento mudam se os pacientes forem considerados elegíveis para consolidação com transplante de medula óssea autólogo ou não.

A elegibilidade para o TMO autólogo varia entre as instituições, entretanto geralmente requer idade menor ou igual a 60 anos ou menor ou igual a 65 anos com função cardíaca, pulmonar, hepática e renal adequadas^{61,62}.

Para a avaliação da aptidão física do paciente deve ser utilizada a escala do *Eastern Cooperative Oncology Group* (ECOG)⁶³. Na maioria dos centros de tratamento, a pontuação nesta escala deve ser menor ou igual a 261.

Quanto a função cardíaca, geralmente inclui classe I ou II da *New York Heart Association* (NYHA), fração de ejeção do ventrículo esquerdo (FEVE) maior ou igual a 40% e não podem apresentar doença arterial coronariana não controlada ou arritmias não controladas⁶³.

Pacientes tabagistas devem ser aconselhados a cessar e ter mais de 50% de capacidade de difusão corrigida dos pulmões para monóxido de carbono⁶³.

Quanto a função renal, é necessário na maioria dos casos, creatinina sérica abaixo de 2 mg/dL ou clearance de creatinina maior que 50 mL/min⁶³.

Após definida a aptidão do paciente para regimes de tratamento intensivo, o acúmulo de evidências confirmou que o Rituximabe e a Citarabina são componentes chave de regimes bem-sucedidos de indução¹².

A escolha do protocolo é baseada na viabilidade e escolha do médico em conjunto com o paciente⁶⁵. Dentre as variações de esquemas terapêuticos, são

considerados: R-HCVAD que consiste em ciclos de Rituximabe associado a Ciclofosfamida hiperfracionada, Vincristina, Doxorrubicina, Dexametasona intercalados com Metotrexato e Citarabina podendo ou não ser seguido da consolidação com transplante autólogo de medula óssea^{64,65}.

O protocolo RHCVD foi inicialmente relatado pelo MD Anderson Cancer Center em 1998 com a taxa de sobrevida livre de falha em pacientes jovens de 30% após 10 anos⁶⁶. Devido à toxicidade importante encontrada com esse tratamento, deve ser restrito a centros selecionados⁶⁵. A realização da consolidação com transplante autólogo de medula óssea e a manutenção com Rituximabe não é normalmente usada neste protocolo^{65, 66}.

Foi estudada a adição do Bortezomibe ao R-HCVAD/metotrexato-ara-C, porém não houve melhora significativa das respostas ao tratamento⁶⁷.

O regime Nórdico também é um dos tratamentos utilizados^{51,65}, ele compreende o protocolo R-maxiCHOP que é composto por doses maiores de Rituximabe, Doxorrubicina, Vincristina, Ciclofosfamida e Prednisolona nos ciclos 1, 3 e 5 intercalado com Rituximabe e alta dose de Citarabina nos ciclos 2 e 4. De acordo com a publicação feita por Geisler *et al.*⁵¹, houve maior taxa de sobrevida livre de eventos (SLE), sobrevida livre de progressão e sobrevida global. Neste estudo, 160 pacientes foram observados por um tempo médio de 3,8 anos e a mediana de SLE projetada em 6 anos foi de 56% e sobrevida livre de eventos de 66%⁵¹.

Em uma publicação recente, foi descrito que na prática clínica, o protocolo mais utilizado por média de 33% dos médicos hematologistas brasileiros é o R-CHOP/R-DHAP⁶⁸. Neste protocolo são alternados ciclos de R-CHOP (Rituximabe, Ciclofosfamida, Doxorrubicina, Vincristina, Prednisona) e R-DHAP (Rituximabe, Dexametasona, Citarabina e Cisplatina) completando um total de seis ciclos.

Em 2004, a Rede Europeia de Linfoma de Células do Manto iniciou o ensaio randomizado aberto, fase III MCL Younger⁶⁹ para avaliação do tratamento de primeira linha de pacientes em estágio avançado com idade menor que 66 anos. Neste estudo foi comparado R-CHOP/R-DHAP versus RCHOP 6 ciclos. Ambos os grupos foram seguidos de transplante autólogo de medula óssea como consolidação⁶⁹. A atualização desse estudo foi publicada após um acompanhamento mediano de 10,6 anos⁴⁹, demonstrando que o tempo até a falha terapêutica foi ainda maior no braço do grupo RCHOP/RDHAP com uma mediana de 8,4 anos contra 3,9 anos no grupo RCHOP.

Na primeira publicação desta análise com 5 anos de acompanhamento foi alcançada uma sobrevida de 64% no grupo RCHOP/RDHAP contra 41% no grupo RCHOP⁶⁹. No acompanhamento prolongado de 10 anos, a sobrevida foi de 46% e 25% respectivamente⁴⁹. De forma complementar, foi descrito que a incidência de neoplasias hematológicas secundárias foi pouco maior no braço R-CHOP/R-DHAP, 4,5% versus 1,4% em 10 anos⁴⁹.

Após a terapia de indução, a terapia de consolidação na primeira remissão da doença com transplante autólogo de medula óssea em detrimento de seguir diretamente com a terapia de manutenção ou observação isoladamente foi avaliada em um estudo de acompanhamento de longo prazo⁷⁰. Esta orientação é baseada em uma maior sobrevida global e na toxicidade aceitável com esta modalidade⁷⁰.

Dados coletados de Registros de Linfoma Sueco e Dinamarquês de 1.389 pacientes diagnosticados com LCM no período de 2000 a 2011, o transplante autólogo de medula óssea foi independentemente associado à melhora da sobrevida global na análise⁷¹.

A terapia de manutenção pós-transplante com Rituximabe a cada 2 meses com duração de três anos quando comparada apenas com observação ou com o uso da Lenalidomida, apresentou sobrevida superior e toxicidade aceitável com base em ensaios randomizados^{72,74}.

Esta afirmação foi feita com base em um estudo de fase 3 da *Lymphoma Study Association* (LYSA)⁷² no qual 240 pacientes foram submetidos ao transplante de medula óssea autólogo, e distribuídos de forma randômica em dois grupos. Um grupo utilizou Rituximabe de manutenção contra o grupo controle contando apenas com a observação por 3 anos.

A duração do estudo foi de 4 anos apresentando posteriormente resultados em que o grupo do Rituximabe alcançou sobrevida global superior, 89% contra 80% no grupo controle e sobrevida livre de progressão de 83% contra 64% respectivamente⁷². Não houve diferença significativa nos efeitos adversos de grau maior ou igual a 3 entre os braços de teste⁷².

Para pacientes tratados com o regime de indução com o protocolo Nórdico e que foram submetidos ao transplante autólogo de medula, a manutenção pós-transplante com Rituximabe foi superior a observação⁷³. Entre 112 pacientes transplantados, em comparação com a observação, a manutenção com Rituximabe foi associada a sobrevida livre de progressão superior a cinco anos em 73% versus

68% respectivamente, todavia a sobrevida global em cinco anos foi de 78% em ambos os braços⁷³.

Em um ensaio randomizado que comparou a manutenção de Lenalidomida versus observação após transplante de medula autóloga, a Lenalidomida alcançou sobrevida livre de progressão superior, porém devido a toxicidade excessiva, esta medicação não costuma ser utilizada neste cenário⁷⁴.

Do ponto de vista dos pacientes que não são elegíveis ao transplante autólogo de medula óssea devido à idade, comorbidade ou aptidão física limitada, a opção terapêutica baseia-se em regimes com quimioimunoterapia de baixa intensidade seguida da terapia de manutenção⁷⁵.

O objetivo do tratamento desses pacientes é o controle dos sintomas, redução da carga de doença e prolongamento da sobrevida⁷⁵.

Não há um consenso entre protocolos neste cenário, porém opções para o tratamento de indução incluindo Rituximabe associado a Bendamustina (RB) ou RCHOP são terapias utilizadas para pacientes que apesar de mais idosos, são fisicamente aptos a receber o tratamento⁷⁵.

A terapia de manutenção com Rituximabe após o RCHOP prolonga a sobrevida livre de progressão e a sobrevida global. Porém, o papel desta manutenção após o esquema RB permanece incerto com base em estudos que não demonstraram melhora significativa nos resultados⁷⁶.

A Lenalidomida é considerada uma opção de tratamento quando associada ao Rituximabe⁷⁷. Este protocolo foi avaliado em 38 pacientes por 7 anos, no qual 33% dos pacientes seguiram em remissão, apesar de 42% deles terem desenvolvido neutropenia grave e 16% cânceres primários⁷⁷.

2.8 NOVAS ESTRATÉGIAS PARA O TRATAMENTO

Com os avanços na compreensão da biologia do LCM e com o desenvolvimento de novas medicações, pesquisas para avaliar o tratamento livre de quimioterapia estão sendo feitas.

Agentes droga-alvo, incluindo os inibidores de brutonquinase como Ibrutinib, Acalabrutinib e Zanubrutinib, demonstraram atividade em pacientes com doença recidivada e refratária⁷⁸⁻⁸¹. Sendo assim, essas medicações estão sendo utilizadas

como opções de segunda linha para os pacientes recaídos e refratários após a quimioimunoterapia⁷⁸⁻⁸¹.

A sinergia do Ibrutinib com Venetoclax foi vista em células do LCM recidivados no ambiente pré-clínico e em um ensaio de fase II^{82,83}.

O estudo OASIS⁸⁴ de fase I/II com Ibrutinib/Obinutuzumab/Venetoclax em pacientes com doença a recidivada também foi realizado, porém teve como efeito adverso grave mais comum a neutropenia. Os pacientes foram acompanhados por um tempo médio de 14 meses, com a sobrevida livre de progressão de 1 ano em 93% dos casos⁸⁴.

A combinação de Acalabrutinib/Venetoclax/Rituximab mostrou segurança e eficácia em pacientes sem tratamento prévio⁸⁵. Foram acompanhados casos por um tempo de 16 meses. Neste período, um paciente descontinuou o estudo devido a progressão da doença⁸⁵.

Devido a todas as variáveis da biologia deste linfoma, não existe apenas uma única abordagem ideal para todos os subgrupos de pacientes. Esse reconhecimento levou a projetos estratificados por risco. Os demais estudos citados até então neste trabalho não consideraram a mutação TP53.

Uma vez que o LCM com a mutação do TP53 é conhecido por maior agressividade e piores desfechos, um estudo chamado BOVEN está em curso para avaliar uma mudança no tratamento da linha de frente com a combinação de três drogas: Zanubrutinib, Obinutuzumab e Venetoclax⁸⁶.

A duração do tratamento é guiada por doença residual mínima molecular (DRM) podendo ser descontinuado após o mínimo de 24 meses ou com base no status da DRM associada a resposta clínica⁸⁶.

Embora os inibidores de BTK tenham melhorado o prognóstico do LCM recidivado/refratário, as opções terapêuticas para pacientes que progridem durante ou após os inibidores de BTK permanecem limitadas e em estudo^{87,88,89}. Os novos agentes citados anteriormente, quimioterapia e transplante de medula óssea alogênico podem ser usados neste cenário^{87,89}. Entretanto, respostas duradouras de linfoma após a progressão durante a terapia com inibidor BTK são raras.

O desenvolvimento da terapia com células CAR T anti-CD19 representa um grande avanço no tratamento de pacientes com neoplasias malignas de células B quimiorrefratárias.

O Axicatagene ciloleucel, produto de células CAR T anti-CD19 para o tratamento do Linfoma Difuso de Grandes Células B foi aprovado nos EUA em 2017. Mais recentemente, o Brexucabtagene autoleucel (KTE-X19) que é um produto de célula CAR T autóloga anti-CD19 com o adicional de promover a seleção de células T e remover as B malignas circulantes⁹⁰, foi testado no estudo ZUMA-290.

No ZUMA-2, 68 pacientes com LCM foram tratados com quimioterapia linfodepletante seguida de uma única infusão do KTE-X19. Os pacientes haviam recebido três ou mais linhas prévias de tratamento, incluindo um inibidor de BTK.

Com um acompanhamento médio de 12 meses, a taxa de resposta obtida (TRO) foi de 93%, atingindo a resposta completa (RC) em 67% dos casos. Após um acompanhamento mais longo de 17,5 meses, 70% dos pacientes com RC mantiveram sua resposta⁹⁰.

Dentre os efeitos colaterais houve a síndrome de liberação de citocinas de grau 3 ou superior, neurotoxicidade e infecções em 15%, 31% e 32% dos pacientes respectivamente, incluindo duas mortes secundárias à infecção⁹⁰.

Sendo assim, devido aos resultados do ZUMA-2, a Food and Drug Administration aprovou o uso do Brexucabtagene autoleucel em julho de 2020 nos EUA para todos os pacientes com diagnóstico de LCM recidivado/refratário¹⁸.

A experiência de mundo real com Brexucabtagene autoleucel foi relatada recentemente⁹¹ em um estudo retrospectivo de pacientes tratados com Brexucabtagene autoleucel em 14 centros dos EUA, a TRO em 81 pacientes foi de 86%, com a resposta completa de 64%⁹¹.

Em resumo, a terapia com células CAR T anti-CD19 é considerada promissora para pacientes no cenário da doença recidivada e refratária, porém um acompanhamento mais longo é fundamental para determinar o potencial curativo desta terapia nesses pacientes.

Em paralelo, o desenvolvimento de anticorpos biespecíficos, especialmente direcionados ao CD20 e CD3 está em curso.

Ensaio ainda em fase inicial com estes agentes, liberaram dados de segurança e eficácia em um pequeno grupo de pacientes com LCM. Com expectativas promissoras e resultados inicialmente encorajadores, medicações como Glofitamab⁹², Epcoritamab⁹³ e Zilovetamab vedotin um anticorpo droga conjugado estão em processo de avaliação.

Além os anticorpos biespecíficos, o inibidor não covalente da BTK chamado Pirtobrutinib (LOXO-305)⁹⁴ está sendo estudado uma vez que as causas mais frequentes de resistência ao inibidor de BTK no LCM são mutações em ATM, TP53 e NSD2. Essas mutações podem ser observadas em até 75% dos pacientes que progridem com Ibrutinibe⁹⁴.

Por último, com o intuito de atuar em uma das vias de sinalização patogênica do LCM, uma análise inicial com o Parsaclisib está em curso. Este fármaco é um inibidor potente, altamente seletivo e de próxima geração do PI3K⁹⁵.

3 CONSIDERAÇÕES FINAIS

A extensa variação clínica desde casos indolentes até agressivos pode ser justificada pelos diversos mecanismos biológicos envolvidos na patogenia do LCM.

O sistema de classificação de risco está em constante aprimoramento, sendo de comum acordo a necessidade de padronização do MIPIc associado a avaliação de fatores biológicos para a prática clínica diária. Desta maneira, o prognóstico dos pacientes poderá ser estimado de forma específica sendo possível determinar a conduta mais adequada para cada paciente.

Apesar da maioria dos pacientes se apresentarem com a doença em estágio avançado e, portanto, conseqüente necessidade da terapia sistêmica inicial, um grupo de pacientes com a doença localizada e com subtipo menos agressivo, pode ser submetido a conduta conservadora com apenas observação do caso.

As evidências científicas fundamentam a escolha de protocolos baseados na imunoterapia com Rituximabe associado a Citarabina, como o tratamento inicial ideal para os pacientes com a doença já avançada ou de subtipo mais agressivo.

O transplante autólogo de medula óssea é utilizado para consolidar a resposta do tratamento nos pacientes elegíveis e a manutenção com Rituximabe confere benefício adicional ao tratamento.

Como a desregulação de vias de sinalização do receptor de células B compõe um dos principais mecanismos patogênicos do LCM, no cenário da doença recidivada e refratária, uma nova geração de drogas foram incorporadas ao tratamento. Um dos principais exemplos é o Ibrutinibe, porém agentes como inibidores de BCL2, proteassoma, biespecíficos e Pi3K estão sendo estudados.

Além disso, a terapia celular com Brexucabtagene autoleucel (KTE-X19) é considerada promissora para os pacientes também no cenário da doença recaída refratária. Entretanto, um acompanhamento a longo prazo é fundamental para determinar o potencial curativo dessa terapia.

REFERÊNCIAS

1. TERAS, L.R., *et al.* 2016 US lymphoid malignancy statistics by World Health Organization subtypes. **CA Cancer J Clin.** Hoboken, NJ, v. 66, p. 443-459, 2016.
2. A CLINICAL evaluation of the International Lymphoma Study Group classification of non-Hodgkin's lymphoma: the Non-Hodgkin's Lymphoma Classification Project. **Blood**, New York, NY, v. 89, n. 11, p. 3909-3918, 1997.
3. SANT, M. *et al.* Incidence of hematologic malignancies in Europe by morphologic subtype: results of the HAEMACARE project. **Blood**, New York, NY, v.116, n.19, p. 3724–3734, 2011.
4. JAIN, P.; WANG, M. Mantle cell lymphoma: 2019 update on the diagnosis, pathogenesis, prognostication, and management. **Am J Hematol**, New York, N.Y., v.94, n.6, p. 710– 725, 2019.
5. ALAGGIO, R. *et al.*, The 5th edition of the World Health Organization Classification of Haematolymphoid Tumours: Lymphoid Neoplasms. **Leukemia**, London, England, v.36, n.7, p. 1720-1748, 2022.
6. HOSTER, E. *et al.*Confirmation of the mantle-cell lymphoma International Prognostic Index in randomized trials of the European Mantle-Cell Lymphoma Network **J Clin Oncol**, New York, N.Y, v.32, n.13, p.1338-1346, 2014.
7. HOSTER, E. *et al.*, Prognostic Value of Ki-67 Index, Cytology, and Growth Pattern in Mantle-Cell Lymphoma: Results from Randomized Trials of the European Mantle Cell Lymphoma Network. **J Clin Oncol**, New York, N.Y, v.34, n.12, p.1386-1394, 2016.
8. HOSTER, E. *et al.*, European Mantle Cell Lymphoma Network. A new prognostic index (MIPI) for patients with advanced-stage mantle cell lymphoma. **Blood**, New York, NY, v.111, n.2, p.558-565, 2008.
9. SANDER, B. *et al.*, Mantle cell lymphoma a spectrum from indolent to aggressive disease. **Virchows Arch.**, v.468, n.3, p.245-257, 2016.
10. AUKEMA, S. M. *et al.*, Expression of TP53 is associated with the outcome of MCL independent of MIPI and Ki-67 in trials of the European MCL Network. **Blood**, New York, NY, v.131, n.4, p. 417–420, 2018.
11. NYGREN, L. *et al.*, Prognostic role of SOX11 in a population-based cohort of mantle cell lymphoma. **Blood**, New York, NY, v.119, n.18, p.4215-4223, 2012.
12. LINTON, K., DREYLING, M., E.H.A. Endorsement of ESMO Clinical Practice Guidelines for Newly Diagnosed and Relapsed Mantle Cell Lymphoma. **Hemasphere**, Philadelphia, PA, v.4, n.5, p. 464, 2020.

13. YE, H. *et al.*, Smoldering mantle cell lymphoma. **J Exp Clin Cancer**, v. 36, n.1, p.185, 2017.
14. WANG, Y.; MA, S. Racial differences in mantle cell lymphoma in the United States. **BMC Cancer**, v.14, 2014.
15. ARGATOFF L.H. *et al.*, Mantle cell lymphoma: a clinicopathologic study of 80 cases. **Blood**, New York, NY, v.89, n. 6, p. 20167-2078, 1997.
16. CAMPO, E., RAFFELD, M., JAFFE, E.S. Mantle-cell lymphoma. **Semin Hematol**, v.36, n.2, p.115-127, 1999.
17. BODY, S. *et al.*, Cytoplasmic cyclin D1 controls the migration and invasiveness of mantle lymphoma cells. **Sci Rep**, v.7, n.1, p.13946, 2017.
18. KUMAR, A. *et al.*, New Directions for Mantle Cell Lymphoma in 2022. **Am Soc Clin Oncol Educ Book**, v.42, p.1-15, 2022.
19. MONTALTO, F.I., DE AMICIS, F. Cyclin D1 in Cancer: A Molecular Connection for Cell Cycle Control, Adhesion and Invasion in Tumor and Stroma. **Cells**, v.9, n.12, p.2648, 2020.
20. NAVARRO, A. *et al.*, Molecular pathogenesis of Mantle Cell Lymphoma. **Hematol Oncol Clin North Am**, Philadelphia, PA, v.34, n.5, p. 795–807, 2020.
21. MENENDEZ, P. *et al.*, Quantitative analysis of bcl-2 expression in normal and leukemic human B-cell differentiation. **Leukemia**, London, England, v.18, n.3, p.491-498, 2004.
22. SRINIVASAN, L. *et al.*, PI3 kinase signals BCR-dependent mature B cell survival. **Cell**, Cambridge, MA, v.139, n.3, p.573-586, 2009.
23. PHAM, L.V., *et al.*, Inhibition of constitutive NF-kappa B activation in mantle cell lymphoma B cells leads to induction of cell cycle arrest and apoptosis. **J Immunol**, Bethesda, MD, v.171, n.1, p.88-95, 2003.
24. DAI, B. *et al.* B-cell receptor-driven MALT1 activity regulates MYC signaling in mantle cell lymphoma. **Blood**, New York, NY, v.129, n.3, p.333-346, 2017.
25. SALAVERRIA, L. *et al.* CCND2 rearrangements are the most frequent genetic events in cyclin D1 (-) mantle cell lymphoma. **Blood**, New York, NY, v.121, n.8, p.1394-1402, 2013.
26. FU, K. *et al.*, Cyclin D1-negative mantle cell lymphoma: a clinicopathologic study based on gene expression profiling. **Blood**. New York, NY, v.106, n.13, p. 4315-4321, 2005.
27. MOZOS, A. *et al.*, SOX11 expression is highly specific for mantle cell lymphoma and identifies the cyclin D1-negative subtype. **Haematologica**, v.94, n.11, p.1555- 1562, 2009.

28. PALOMERO, J. *et al.*, SOX11 defines two different subtypes of mantle cell lymphoma through transcriptional regulation of BCL6. **Leukemia**, London, England, v.30, n.7, p. 1596- 1599, 2016.
29. VEGLIANTE, M.C. *et al.* SOX11 regulates PAX5 expression and blocks terminal B-cell differentiation in aggressive mantle cell lymphoma. **Blood**, New York, NY, v.121, n.12, p.2175- 2185, 2013.
30. KUO, P.Y. *et al.* SOX11 augments BCR signaling to drive MCL-like tumor development. **Blood**, New York, NY, v.131, n.20, p.2247-2255, 2018.
31. BALSAS, P. *et al.* SOX11 promotes tumor protective microenvironment interactions through CXCR4 and FAK regulation in mantle cell lymphoma. **Blood**, New York, NY, v.130, n.4, p.501-513, 2017.
32. SWERDLOW, S.H. *et al.* **WHO classification of tumours of haematopoietic and lymphoid tissues**. IARC: Lyon; 2008.
33. JARES, P., CAMPO E. Advances in the understanding of mantle cell lymphoma. **Br J Haematol**, Oxford, England, v.142, n.2, p.149-165, 2008.
34. CAMPO, E. *et al.* The International Consensus Classification of Mature Lymphoid Neoplasms: a report from the Clinical Advisory Committee. **Blood**, New York, NY, v.140, n.11, p. 1229–1253, 2022.
35. MORELLO, L. *et al.*, Mantle Cell Lymphoma of Mucosa-Associated Lymphoid Tissue: A European Mantle Cell Lymphoma Network Study. **Hemasphere**, Philadelphia, PA, v.4, n.1, p.302, 2019.
36. ROMAGUERA, J.E. *et al.* GI manifestations of mantle cell lymphoma. **Gastrointest Endosc**, St Louis, MO, v.58, n.6, p.931-933, 2003.
37. MEDEIROS, L.J. *et al.* Frequency of gastrointestinal involvement and its clinical significance in mantle cell lymphoma. **Cancer**, New York, NY, v.97, n.3, p.586-591, 2003.
38. MCLAUGHLIN, N. *et al.* Central nervous system involvement by mantle cell lymphoma, **Blood**, New York, NY, v. 138, n. 1, p. 2426, 2021.
39. CHEAH, C.Y. *et al.* Central nervous system involvement in mantle cell lymphoma: clinical features, prognostic factors and outcomes from the European Mantle Cell Lymphoma Network. **Ann Oncol**, Philadelphia, PA, v.24, n.8, p.2119-2123, 2013.
40. ISAAC, K.M., PORTELL CA., WILLIAMS ME. Leukemic Variant of Mantle Cell Lymphoma: Clinical Presentation and Management. **Curr Oncol**, v.23, n.9, p.102, 2021.
41. MUNAKATA, W. *et al.* Revised staging system for malignant lymphoma based on the Lugano classification. **J Clin Oncol**, New York, NY, v.49, n.10, p.895-900, 2019.

42. PILERI, S.A. *et al.* The pathologist's view point. Part I—indolent lymphomas. **Haematologica**, Pavia, Italy, v.85, p.1291-1307, 2000.
43. NODIT L. *et al.* Linfoma de células do manto indolente com envolvimento nodal e genes de cadeia pesada de imunoglobulina mutantes. **Hum Pathol**, Philadelphia, PA, v.34, n.10, p.1030–1034,2003.
44. CARVAJAL-CUENCA A., *et al.* Linfoma de células do manto in situ: implicações clínicas de um achado incidental com comportamento clínico indolente. **Haematologica**, Pavia, Italy, v.97, n.2, p.270–278, 2012.
45. RICHARD, P. *et al.*, Linfoma de células do manto “in situ”: um relato de dois casos. **J Clin Pathol**, London, England, v.59, n.9, p.995–996, 2006.
46. ADAM, P. *et al.* Incidência de manifestações pré-clínicas de linfoma de células do manto e linfoma de células do manto in situ em tecidos linfoides reativos. **Mod Pathol**, Baltimore, MD, v.25, n.12, p.1629–1636, 2012.
47. NADEU, F. *et al.*, Genomic and epigenomic insights into the origin, pathogenesis, and clinical behavior of mantle cell lymphoma subtypes. **Blood**, New York, NY, v. 136, n.12, p.1419- 1432, 2020.
48. SWERDLOW, S.H. *et al.* The 2016 revision of the World Health Organization classification of lymphoid neoplasms. **Blood**, New York, NY, v.127, n.20, p.2375-2390, 2016.
49. HERMINE, O. *et al.* High-Dose Cytarabine and Autologous Stem-Cell Transplantation in Mantle Cell Lymphoma: Long-Term Follow-Up of the Randomized Mantle Cell Lymphoma Younger Trial of the European Mantle Cell Lymphoma Network. **J Clin Oncol**, New York, NY, v.41, n.3, p.479-484, 2023.
50. KLUIN-NELEMANS, H.C. *Et al.* Treatment of Older Patients with Mantle Cell Lymphoma (MCL): Long-Term Follow-Up of the Randomized European MCL Elderly Trial. **J Clin Oncol**, New York, NY, v.38, n.3, p.248-256, 2020.
51. GEISLER, C.H. *et al*; Nordic Lymphoma Group: Nordic MCL2 trial update: Six-year follow-up after intensive immunochemotherapy for untreated mantle cell lymphoma followed by BEAM or BEAC + autologous stem-cell support: Still very long survival but late relapses do occur. **Br J Haematol**, Oxford, England, v.158, p.355-362, 2012
52. RAITY, R. *et al*: Ki-67 expression level, histological subtype, and the International Prognostic Index as outcome predictors in mantle cell lymphoma. **Eur J Haematol**, Copenhagen,Munksgaard, v.69, n 1, p.11-20, 2002
53. DETERMANN, O. *et al.*, Ki-67 predicts outcome in advanced-stage mantle cell lymphoma patients treated with anti-CD20 immunochemotherapy: results from randomized trials of the European MCL Network and the German Low Grade Lymphoma Study Group. **Blood**, New York, NY, v.111, n.4, p. 2385-2387, 2008.

54. CHRISTIAN, W. *et al.* TP53 mutations identify younger mantle cell lymphoma patients who do not benefit from intensive chemoimmunotherapy. **Blood**, New York, NY, v.130, n.17, p. 1903–1910, 2017.
55. MARTIN, P. *et al.* Outcome of deferred initial therapy in mantle-cell lymphoma. **J Clin Oncol**, New York, NY, v.27, n.8, p.1209-1213, 2009.
56. KUMAR, A. *et al.* Clinical presentation determines selection of patients for initial observation in mantle cell lymphoma. **Haematologica**, Pavia, Italy, v.104, n.4, p163-166, 2019.
57. ROMANCIK, J.T., COHEN JB. O linfoma de células do manto de estágio limitado é curável e como é melhor gerenciado. **Hematol Oncol Clin North Am**, Philadelphia, PA, v.34, n.5, p. 849-859, 2020.
58. LEITCH, H.A. *et al.* Limited-stage mantle-cell lymphoma. **Ann Oncol**, Philadelphia, PA, v.14, n.10, p.1555-1561, 2003.
59. MADDOCKS, K. Update on mantle cell lymphoma. **Blood**, New York, NY, v.132, n.16, p.1647- 1656, 2018.
60. ZELENETZ, A.D. *et al.* NCCN Guidelines® Insights: B-Cell Lymphomas, Version 5. **J Natl Compr Canc Netw**, Sudbury, MA, v.19, n.11, p.1218-1230, 2021.
61. SORROR, M.L. *et al.* Prospective Validation of the Predictive Power of the Hematopoietic Cell Transplantation Comorbidity Index: A Center for International Blood and Marrow Transplant Research Study. **Biol Blood Marrow Transplant**, Charlottesville, VA, v. 21, n. 8, p. 1479-1487, 2015.
62. LABONTÉ, L. *et al.* Utility of comorbidity assessment in predicting transplantation-related toxicity following autologous hematopoietic stem cell transplantation for multiple myeloma. **Biol Blood Marrow Transplant**, Charlottesville, VA, v. 14, n. 9, p.1039-1044, 2008
63. AZAM, F. *et al.* Performance Status Assessment by Using ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group) Score for Cancer Patients by Oncology Healthcare Professionals. **Case Rep Oncol**, Basel, Switzerland, v.12, n.3, p.728-736, 2019.
64. GERSON J.N. *et al.* Survival outcomes of younger patients with mantle cell lymphoma treated in the rituximab era. **J Clin Oncol**, New York, NY, v.37, n.6, p. 471-480, 2019.
65. JAIN, P.; WANG, M.L. Mantle cell lymphoma in 2022 - A comprehensive update on molecular pathogenesis, risk stratification, clinical approach, and current and novel treatments. **Am J Hematol**, New York, NY, v.97, n. 5, p. 638 – 656, 2022.
66. KHOURI, I.F. *et al.* Hyper-CVAD and high-dose methotrexate/cytarabine followed by stem-cell transplantation: an active regimen for aggressive mantle-cell lymphoma. **J Clin Oncol**, New York, NY, v.16, n.12, p. 3803-3809, 1998.

67. ROMAGUERA, J.E. *et al.* Phase 2 trial of bortezomib in combination with rituximab plus hyperfractionated cyclophosphamide, vincristine, doxorubicin, and dexamethasone alternating with bortezomib, rituximab, methotrexate, and cytarabine for untreated mantle cell lymphoma. **Cancer**, New York, NY, v.124, n.12, p. 2561-2569, 2018.
68. FIGORELLE, L.G. *et al.* Percepção dos hematologistas brasileiros sobre o linfoma do manto: fatores prognósticos, tratamento e impacto da pandemia de covid 19. **Hematol Transfus Cell Ther**, Rio de Janeiro, Brasil, v.42, p.237–238, 2020.
69. HERMINE, O. *et al.* Addition of high-dose cytarabine to immunochemotherapy before autologous stem-cell transplantation in patients aged 65 years or younger with mantle cell lymphoma (MCL Younger): a randomised, open-label, phase 3 trial of the European Mantle Cell Lymphoma Network. **Lancet**, Oxford, England, v.388, n.10044, p.565-575, 2016.
70. ZOELLNER, A.K. *et al.* Long-term survival of patients with mantle cell lymphoma after autologous haematopoietic stem-cell transplantation in first remission: a post- hoc analysis of an open-label, multicentre, randomised, phase 3 trial. **Lancet Haematol**, Oxford, England, v.8, n.9, p.648-657, 2021.
71. ABRAHAMSSON, A. *et al.* Real world data on primary treatment for mantle cell lymphoma: a Nordic Lymphoma Group observational study. **Blood**, New York, NY, v.124, n.8, p.1288-1295, 2014.
72. LE GOUILL, S. *et al.*; LYSA Group. Rituximab after Autologous Stem-Cell Transplantation in Mantle-Cell Lymphoma. **N Engl J Med**, Boston, Massachusetts, v.377, n.13, p.1250-1260, 2017.
73. KLENER, P. *et al.* Rituximab maintenance significantly prolongs progression-free survival of patients with newly diagnosed mantle cell lymphoma treated with the Nordic MCL2 protocol and autologous stem cell transplantation. **Am J Hematol**, New York, NY, v.94, n.2, p.50-53, 2019.
74. LADETTO, M. *et al.* Lenalidomide maintenance after autologous haematopoietic stem-cell transplantation in mantle cell lymphoma: results of a Fondazione Italiana Linfomi (FIL) multicentre, randomised, phase 3 trial. **Lancet Haematol**, Oxford, England, v.8, n.1, p.34-44, 2021.
75. RUAN, J. Approach to the Initial Treatment of Older Patients with Mantle Cell Lymphoma. **Hematol Oncol Clin North Am**, Philadelphia, PA, v.34, n.5, p.871-885, 2020.
76. MERRYMAN, R.W. *et al.* Rituximab/bendamustine and rituximab/cytarabine induction therapy for transplant-eligible mantle cell lymphoma. **Blood**, New York, NY, v.4, n.5, p.858- 867, 2020.
77. RUAN, J. *et al.* Lenalidomide plus Rituximab as Initial Treatment for Mantle-Cell Lymphoma. **N Engl J Med**, Boston, Massachusetts, v.373, n.19, p.1835-1844, 2015.

78. WANG, M.L. *et al.* Long-term follow-up of MCL patients treated with single-agent ibrutinib: updated safety and efficacy results. **Blood**, New York, NY, v.126, n.6, p.739-745, 2015.
79. WANG, M. *et al.* Acalabrutinib in relapsed or refractory mantle cell lymphoma (ACE-LY-004): a single-arm, multicentre, phase 2 trial. **Lancet**, Oxford, England, v.391, n.10121, p.659-667, 2018.
80. TAM, C.S. *et al.* Zanubrutinib for the treatment of relapsed or refractory mantle cell lymphoma. **Blood Adv**, Washington, DC, v.5, n.12, p.2577-2585, 2021.
81. SONG, Y. *et al.* Treatment of Patients with Relapsed or Refractory Mantle-Cell Lymphoma with Zanubrutinib, a Selective Inhibitor of Bruton's Tyrosine Kinase. **Clin Cancer Res**, Denville, NJ, v.26, n.16, p.4216-4224, 2020.
82. TAM, C.S. *et al.* Ibrutinib plus Venetoclax for the Treatment of Mantle-Cell Lymphoma. **N Engl J Med**, Boston, Massachusetts, v.378, n.13, p.1211-1223, 2018.
83. ZHAO, X. *et al.* Combination of ibrutinib with ABT-199: synergistic effects on proliferation inhibition and apoptosis in mantle cell lymphoma cells through perturbation of BTK, AKT and BCL2 pathways. **Br J Haematol**, Oxford, England, v.68, n.5, p.765-768, 2015.
84. LE GOUILL, S. *et al.* Ibrutinib, obinutuzumab, and venetoclax in relapsed and untreated patients with mantle cell lymphoma: a phase 1/2 trial. **Blood**, New York, NY, v.137, n.7, p.877-887, 2021.
85. WANG, M. *et al.* Safety and Efficacy of Acalabrutinib Plus Venetoclax and Rituximab in Patients with Treatment-Naïve (TN) Mantle Cell Lymphoma (MCL). **Blood**, New York, NY, v.138, n. 1, p.2416, 2021.
86. SOUMERAI, J.D. *et al.* Zanubrutinib, obinutuzumab, and venetoclax with minimal residual disease-driven discontinuation in previously untreated patients with chronic lymphocytic leukaemia or small lymphocytic lymphoma: a multicentre, single-arm, phase 2 trial. **Lancet Haematol**, Oxford, England, v.8, n.12, p.879-890, 2021.
87. EYRE, T.A. *et al.* Efficacy of venetoclax monotherapy in patients with relapsed, refractory mantle cell lymphoma after Bruton tyrosine kinase inhibitor therapy. **Haematologica**, v.104, n.2, p.68-71, 2019.
88. WANG M. *et al.* Observational study of lenalidomide in patients with mantle cell lymphoma who relapsed/progressed after or were refractory/intolerant to ibrutinib (MCL-004). **J Hematol Oncol**, London, England, v.10, n.1, p.171, 2017.
89. MCCULLOCH, R. *et al.* Efficacy of R-BAC in relapsed, refractory mantle cell lymphoma post BTK inhibitor therapy. **Br J Haematol**, Oxford, England, v.189, n.4, p.684-688, 2020.

90. WANG, M. *et al.* KTE-X19 CAR T-Cell Therapy in Relapsed or Refractory Mantle- Cell Lymphoma. **N Engl J Med**, Boston, Massachusetts, v.382, n.14, p.1331-1342, 2020.
91. WANG, Y. *et al.* Brexucabtagene Autoleucel for Relapsed or Refractory Mantle Cell Lymphoma in Standard-of-Care Practice: Results from the US Lymphoma CAR T Consortium. **J Clin Oncol**, New York, NY, v.41, n.14, p.2594-2606, 2023.
92. HUTCHINGS, M. *et al.* Glofitamab, a Novel, Bivalent CD20-Targeting T-Cell-Engaging Bispecific Antibody, Induces Durable Complete Remissions in Relapsed or Refractory B-Cell Lymphoma: A Phase I Trial. **J Clin Oncol**, New York, NY, v.39, n.18, p.1959-1970, 2021.
93. HUTCHINGS, M. *et al.* Dose escalation of subcutaneous epcoritamab in patients with relapsed or refractory B-cell non-Hodgkin lymphoma: an open-label, phase 1/2 study. **Lancet**, Oxford, England, v.398, n.10306, p.1157-1169, 2021.
94. BURKART, M.; KARMALI, R. Relapsed/Refractory Mantle Cell Lymphoma: Beyond BTK Inhibitors. **J. Pers. Med**, Basel, Switzerland, v.12, p. 376, 2022.
95. FORERO-TORRES, A. *et al.* Parsaclisib, a potent and highly selective PI3K δ inhibitor, in patients with relapsed or refractory B-cell malignancies. **Blood**, New York, NY, v.133, n.16, p.1742-1752, 2019.