



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

LAURA VICARI DO VALLE

**LINFOMA DO MANTO:
PERFIL EPIDEMIOLÓGICO E TERAPÊUTICO EM UM CENTRO DE
REFERÊNCIA ONCO-HEMATOLÓGICO NO RIO DE JANEIRO**

**Rio de Janeiro
2025**

LAURA VICARI DO VALLE

LINFOMA DO MANTO:

**PERFIL EPIDEMIOLÓGICO E TERAPÊUTICO EM UM CENTRO DE REFERÊNCIA
ONCO-HEMATOLÓGICO NO RIO DE JANEIRO**

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

Orientadores: Dr. Ricardo de Sá Bigni e Dr. Eric Pena

Revisão: Dr^a Shirley Burburan

Rio de Janeiro

2025

CATALOGAÇÃO NA FONTE
INCA/COENS/SEITEC/NSIB
Kátia Simões CRB7/5952

V1811 Valle, Laura Vicari do.

Linfoma do manto: perfil epidemiológico e terapêutico em um centro de referência onco-hematológico no Rio de Janeiro. / Laura Vicari do Valle. – Rio de Janeiro, 2025.

27 f.

Trabalho de Conclusão de Curso (Residência Médica) - Instituto Nacional de Câncer, Programa de Residência Médica em Hematologia e Hemoterapia, Rio de Janeiro, 2025.

Orientador: Prof. Dr. Ricardo de Sá Bigni e Prof. Dr. Eric Pena.

Revisora: Profª Drª Shirley Burburan.

1. linfoma de células do manto. 2. epidemiologia. 3. tratamento farmacológico.
I. Bigni, Ricardo de Sá. (Orient.). II. Pena, Eric. (Orient.). III. Burburan, Shirley (Rev.).
IV. Instituto Nacional de Câncer. V. Título.

CDD 616.99446

LAURA VICARI DO VALLE

Linfoma do manto: perfil epidemiológico e terapêutico em um
centro de referência onco-hematológico no Rio de Janeiro

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 29 de abril de 2025.

Banca examinadora:



Documento assinado digitalmente
Eric Albuquerque Pena
Data: 14/04/2025 20:17:54-0300
Verifique em <https://validar.iti.gov.br>

Orientador: Eric Pena

Ricardo de Sá Bigni

RICARDO DE SÁ BIGNI
Chefe da Seção de Hematologia
INCA - MS Mat.: 1867799
CRM 52.58167-1

Nome do Avaliador

*Alexandre da
Costa S. Siqueira*

Nome do Avaliador

Rio de Janeiro

2025

RESUMO

VALLE, Laura Vicari do. **Linfoma de células do Manto**: perfil epidemiológico e terapêutico em um centro de referência onco-hematológico no Rio de Janeiro. Trabalho de Conclusão de Curso (Residência Médica em Hematologia e Hemoterapia) — Instituto Nacional de Câncer (INCA), Rio de Janeiro, 2025.

O Linfoma de células do manto é um linfoma não-Hodgkin de células B, raro, caracterizado pela translocação t(11;14), de curso clínico variável e historicamente mal prognóstico. Este trabalho tem como objetivo descrever o perfil epidemiológico e terapêutico dos pacientes diagnosticados com linfoma do manto no Instituto Nacional do Câncer – Rio de Janeiro. A coleta de dados foi realizada através de prontuários eletrônico e físico, e as informações registradas e armazenadas em uma plataforma eletrônica de dados. Foram revisados 96 prontuários, de pacientes diagnosticados com linfoma do manto entre 2010 e 2020. O perfil epidemiológico encontrado foi predominância em homens, mediana ao diagnóstico de 66 anos, *performance status* em sua maioria 0-1 e 93,7% de pacientes diagnosticados em estágios avançados. Quanto ao índice prognóstico, 63,6% apresentavam MIPI intermediário e 69,79% apresentavam MIPI-b elevado. O protocolo mais utilizado em primeira linha foi RCHOP (66,29%). Aproximadamente 40% dos pacientes eram elegíveis a transplante de medula óssea, porém apenas metade dos pacientes elegíveis (48,71%) chegou a realizar o procedimento. Apenas 12,4% realizou terapia de manutenção com Rituximabe após finalizar primeira linha. Recaída após primeira linha foi vista em 63,2% dos pacientes, sendo R-DHAP o principal protocolo utilizado em segunda linha (23,64%). A mediana de sobrevida foi de aproximadamente 36 meses, e a sobrevida global em 5 anos de aproximadamente 35%.

Palavras-chave: linfoma de células do manto; epidemiologia; tratamento farmacológico.

ABSTRACT

VALLE, Laura Vicari do. **Mantle Cell Lymphoma:** epidemiological and therapeutic profile in an Onco-Hematology Referral Center in Rio de Janeiro. Final Paper (Medical Residency in Hematology and Hemotherapy) — National Cancer Institute (INCA), Rio de Janeiro, 2025.

Mantle cell lymphoma (MCL) is a rare B-cell non-Hodgkin lymphoma characterized by the t(11;14) translocation, with a variable clinical course and historically poor prognosis. This study aims to describe the epidemiological and therapeutic profile of patients diagnosed with MCL at the National Cancer Institute – Rio de Janeiro. Data collection was carried out through electronic and physical medical records, with information recorded and stored in an electronic data platform. A total of 96 medical records of patients diagnosed with MCL between 2010 and 2020 were reviewed. The epidemiological profile showed a predominance of male patients, a median age at diagnosis of 66 years, mostly with a performance status of 0-1, and 93.7% diagnosed at advanced stages. Regarding prognostic indices, 63.6% had an intermediate MIPI, and 69.79% had a high MIPI-b. The most commonly used first-line regimen was RCHOP (66.29%). Approximately 40% of patients were eligible for bone marrow transplantation; however, only half of the eligible patients (48.71%) underwent the procedure. Only 12.4% received maintenance therapy with Rituximab after completing first-line treatment. Disease relapse after first-line therapy was observed in 63.2% of patients, with R-DHAP being the most used second-line regimen (23.64%). The median overall survival was approximately 36 months, and the 5-year overall survival rate was around 35%.

Keywords: mantle cell lymphoma; epidemiology; pharmacological treatment.

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Figura 1 — Grupos prognósticos estratificados de acordo com o Índice Prognóstico Internacional de Linfoma do Manto	6
Figura 2 — Sobrevida global dos pacientes com linfoma do manto no INCA, entre os anos de 2010 e 2020	17

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 — Escores prognósticos utilizados em pacientes com linfoma de células do manto	6
Tabela 2 — Desfechos de terapias farmacológicas baseadas em Rituximabe utilizadas no linfoma de células do manto	9
Tabela 3 — Desfechos de terapias intensivas utilizadas em linfoma do manto	10
Tabela 4 — Novas terapias disponíveis no tratamento de linfoma do manto recidivo e refratário	10
Tabela 5 — Perfil dos pacientes com linfoma do manto no INCA de 2010 a 2020	12
Tabela 6 — Perfil da doença ao diagnóstico em pacientes com linfoma do Manto no INCA, de 2010 a 2020	13
Tabela 7 — Perfil de linhas de tratamento de pacientes com linfoma do manto, no INCA, de 2010 a 2020	14
Tabela 8 — Protocolos utilizados em primeira linha de tratamento em pacientes com linfoma do manto, no INCA, de 2010 a 2020	15
Tabela 9 — Protocolos utilizados em segunda linha de tratamento em pacientes com linfoma do manto, no INCA, de 2010 a 2020	16
Tabela 10 — Óbitos em pacientes com linfoma do manto, no INCA, de 2010 a 2020	17

LISTA DE ABREVIATURAS

BCL2	<i>B cell Lymphoma 2</i>
BR	Bendamustina, rituximabe
CAR-T	<i>Chimeric Antigen Receptor T</i>
CCND1	Gene que codifica a ciclina D1
CD3	<i>Cluster of differentiation 3</i>
CD5	<i>Cluster of differentiation 5</i>
CD10	<i>Cluster of differentiation 10</i>
CD19	<i>Cluster of differentiation 19</i>
CD20	<i>Cluster of differentiation 20</i>
CD22	<i>Cluster of differentiation 22</i>
CD23	<i>Cluster of differentiation 23</i>
CD43	<i>Cluster of differentiation 43</i>
CD79a	<i>Cluster of differentiation 79a</i>
CHOP	Ciclofosfamida, doxorubicina, vincristina e prednisona
DA-EPOCH	Etoposídeo, prednisona, vincristina, ciclofosfamida e doxorubicina em doses ajustadas
DHAP	Dexametasona, citarabina e cisplatina
ECOG	<i>Eastern Cooperative Oncology Group</i>
FCM	Fludarabina, ciclofosfamida e mitoxantrone
FCR	Fludarabina, ciclofosfamida e rituximabe
GEMOX	Gemcitabina e oxaliplatina
Hyper-CVAD	Ciclofosfamida hiperfracionada, vincristina, doxorubicina e dexametasona
iBTK	Inibidor de tirosina quinase de Bruton
ICE	Ifosfamida, carboplatina e dexametasona
IGH	<i>Immunoglobulin heavy chain</i>
INCA	Instituto Nacional do Câncer
Ki-67	Índice de proliferação Ki-67
LCM	Linfoma de células do manto
LNH	Linfoma não-Hodgkin
MA	Citarabina e metotrexato
MIPI	Índice prognóstico internacional para Linfomas de células do manto
n	Número

OS	Sobrevida global
PFS	Sobrevida livre de progressão
PS	<i>Performance status</i>
Pts	Pontos
R	Rituximabe
REDCap	<i>Research Eletronic Data Capture</i>
RT-PCR	<i>Reverse transcription polymerase chain reaction</i>
SOX11	<i>SRY-box transcription factor 11</i>
SUS	Sistema único de saúde
T(11;14)	Translocação entre os cromossomos 11 e 14
q13	Braço longo do cromossomo 13
q32	Braço longo do cromossomo 32
TMO	Transplante de medula óssea
TP53	Proteína de tumor 53
VR-CAP	Bortezomibe, rituximabe, ciclofosfamida, doxorrubicina e prednisona

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO	1
2	MATERIAL E MÉTODOS	3
3	REVISÃO DA LITERATURA	4
4	RESULTADOS.....	12
5	DISCUSSÃO	18
6	CONCLUSÃO.....	21
	REFERÊNCIAS	22

1 INTRODUÇÃO

Os linfomas são neoplasias originadas no sistema linfático, caracterizadas por um grupo heterogêneo de doenças com distintas particularidades clínicas e biológicas. Dentre os subtipos de linfomas não-Hodgkin (LNH), destaca-se o linfoma de células do manto (LCM), uma neoplasia de células B maduras que corresponde a aproximadamente 5–10% de todos os LNH (Bhatt *et al.*, 2018).

O linfoma do manto é pela translocação t(11;14)(q13;q32), que justapõe o gene *CCDN1* com o locus da cadeia pesada de imunoglobulina (Kumar *et al.*, 2022). Tal alteração resulta na hiperexpressão de ciclina D1 e aumento da replicação celular, redução na resposta a danos no DNA e resistência à apoptose (Bhatt *et al.*, 2018). Apesar dessa característica genética em comum, possui comportamento clínico heterogêneo, desde indolente sob a forma da variante leucêmica não nodal, a agressivo com alta proliferação na variante blastoide (Kumar *et al.*, 2022).

Estudos epidemiológicos indicam que a incidência anual do LCM nos Estados Unidos e na Europa varia entre 4 a 8 casos por 100.000 habitantes (Bhatt *et al.*, 2018). Há, ainda, uma predominância marcante entre os homens, que representam cerca de 70% dos casos registrados (Armitage *et al.*, 2022), e a maioria dos pacientes é diagnosticada em estágios avançados – estágios III ou IV da classificação de Ann Arbor (Swerdlow *et al.*, 2017).

O tratamento é desafiador em parte devido à heterogeneidade do curso da doença, com subtipos indolentes e agressivos (Wilson *et al.*, 2022), e o resultado da terapia instituída depende de diversos fatores prognósticos clínicos e biológicos, além do tipo de tratamento utilizado (Narkhede *et al.*, 2022).

Recentemente, pudemos observar melhora nos resultados de sobrevida com a inclusão da manutenção com Rituximabe em esquemas terapêuticos, uso de inibidores de proteassoma e inibidores de brutonkinase (Wilson *et al.*, 2022).

Estudos de vida real prévios a era dos Inibidores de tirosina quinase de Bruton (iBTK) mostram mediana de sobrevida em torno de 3,5 anos (Smith *et al.*, 2018), podendo chegar a 12 meses no caso da variante blastoide (Jain *et al.*, 2020).

Diante desse cenário, o objetivo deste trabalho é traçar o perfil epidemiológico e terapêutico dos pacientes matriculados no INCA e avaliar se o desfecho e características se assemelham aos pacientes dos demais estudos. Com isso, essa análise busca contribuir para a ampliação do conhecimento sobre o LCM no Brasil,

oferecendo dados que possam subsidiar estratégias mais efetivas de diagnóstico e manejo clínico.

2 MATERIAL E MÉTODOS

Trata-se de um estudo de coorte retrospectiva, por meio do banco de dados de pacientes tratados pelo Instituto Nacional do Câncer (INCA). Foram incluídos pacientes adultos, com idade igual ou superior a 18 anos, matriculados no INCA entre 2010 e 2020, com diagnóstico de LCM estabelecido com base nos critérios definidos pela Organização Mundial de Saúde (OMS) em 2016.

A coleta de dados foi realizada através de prontuários eletrônico e físico. As informações clínico-laboratoriais obtidas foram sexo, idade, performance status (PS) conforme o grupo ECOG, presença de sintomas B, Ki-67 da biópsia de linfonodo, variante histológica, presença de doença Bulky, estadiamento clínico, níveis sanguíneos de hemoglobina, leucócitos, plaquetas, proteínas totais, albumina, cálcio, beta-2-microglobulina, creatinina, cálcio, bilirrubinas totais e frações.

Em relação ao tratamento, foram registrados os esquemas quimioterápicos utilizados, data de início de tratamento e qual grau de resposta hematológica atingida. Em casos que ocorreram recaída de doença, foi descrita qual a data do ocorrido. Sobre o transplante autólogo de medula óssea foram coletados dados sobre elegibilidade, a realização ou não do procedimento. Também foi avaliado se foi realizada terapia de manutenção, data de óbito, e último contato com os participantes vivos.

As informações coletadas foram registradas e armazenadas em uma plataforma eletrônica de dados (REDCap), garantindo a segurança e integridade das informações.

O presente estudo foi submetido e aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa do INCA (CAAE: 55549522.9.0000.5274; parecer de número:7.029.046).

3 REVISÃO DA LITERATURA

O Linfoma não-Hodgkin de células do manto (LCM) é uma neoplasia hematológica, originária de células B maduras aberrantes – podendo ser uma célula B *naïve* gerando o linfoma do manto clássico; ou uma célula B pós-centro germinativo gerando o linfoma indolente.

Originalmente, o linfoma de células do manto (LCM) foi denominado linfoma centrocítico. Em 1992 o termo linfoma de células do manto foi adotado devido suas características morfológicas e imunofenotípicas similares aos linfócitos da zona do manto. Em 1994 o termo foi incorporado pela classificação da World Health Organization (Dreyling, 2021, p. 1747).

O LCM corresponde por 5 a 10% de todos os linfomas não-Hodgkin (Narkhede *et al.*, 2022). A mediana de idade ao diagnóstico é de 68 anos (Jain *et al.*, 2020), e é duas a sete vezes mais comum em homens, e quase duas vezes mais comum em brancos (Bhatt *et al.*, 2018).

As células neoplásicas do LCM apresentam em sua morfologia tamanho pequeno a médio, citoplasma escasso, cromatina aglomerada, nucléolos pouco evidentes e fendas nucleares proeminentes (Armitage *et al.*, 2022). O diagnóstico baseia-se em uma análise detalhada das características morfológicas, imunofenotípicas e genéticas obtidas por meio de biópsia tecidual (Bhatt *et al.*, 2018). Histologicamente, o LCM costuma apresentar um padrão difuso de infiltração linfonodal, sendo menos comum o padrão nodular e raro o padrão típico da zona do manto (Dreyling, 2021).

As células do LCM expressam geralmente marcadores das células B (CD19, CD20, CD22 e CD79a), expressão aberrante de antígenos associados às células T (CD5 e CD43) e ausência de marcadores como CD3, CD10 e CD23 (Bhatt *et al.*, 2018). A translocação t(11;14)(q13;q32), envolvendo os genes IGH e CCND1, é observada em mais de 95% dos casos e é considerada um evento genético crucial para a patogênese do LCM (Swerdlow *et al.*, 2017). A mutação em SOX11 é outra alteração presente em mais de 90% dos casos, sendo muito específica de LCM. Em raros casos, a ciclina D1 pode não ser hiperexpressa, sendo substituída por ciclina D2, D3 ou E, devido a translocações cromossômicas menos comuns. A presença da SOX11 auxilia nos raros casos de negatividade da ciclina D1 (Armitage *et al.*, 2022).

O LCM é subdividido em dois principais subtipos com base na origem celular e nas características biológicas, porém ambos expressam t(11;14). O subtipo clássico ou nodal, responsável por mais de 75% dos casos, origina-se de células B *naïve*, é caracterizado pela expressão de SOX11 e com rearranjos de cadeias leve e pesada, e geralmente não apresenta hipermutação somática, com presença de CD5 positivo e CD23 negativo (Bhatt *et al.*, 2018). Já o subtipo não nodal ou leucêmico, tem apresentação mais indolente, associado a células B pós-centro germinativo, frequentemente limitado ao sangue periférico e ao baço, com hipermutação somática, expressão fraca ou deficiência de SOX11 e pode haver inversão imunofenotípica de CD5 e CD23 (negativo e positivo respectivamente) (Bhatt *et al.*, 2018).

O estadiamento do LCM é realizado com base na classificação de Ann Arbor ou Lugano, sendo a maioria dos pacientes diagnosticada em estágios avançados - estágios III ou IV (Swerdlow *et al.*, 2017). O envolvimento do sangue periférico é comum, com presença de células patológicas circulantes em aproximadamente 50% dos pacientes. A esplenomegalia ocorre em 40% dos casos.

O LCM também tende a envolver locais extranodais, especialmente o trato gastrointestinal – que ocorre frequentemente na forma polipoide linfomatosa, e pode ser detectado em até 90% dos pacientes, sendo a maioria no entanto assintomática (Bhatt *et al.*, 2018). O envolvimento do sistema nervoso central também pode ocorrer, mas é mais comum na doença recidivante (Swerdlow *et al.*, 2017).

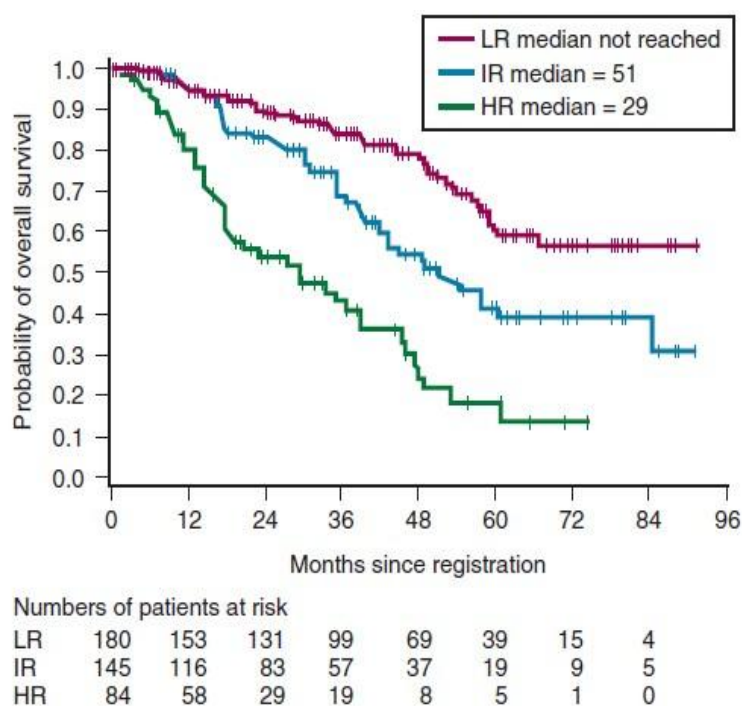
A sobrevida do LCM é reduzida quando comparada a outros linfomas B. Estudos identificaram fatores prognósticos adversos, possibilitando a melhor diferenciação das curvas de sobrevida (Figura 1).

O Índice Prognóstico Internacional para Linfoma de Células do Manto (MIPI) é amplamente utilizado para estratificação de risco, classificando os pacientes em grupos de melhor, intermediário e pior prognóstico, com base em fatores como idade, *performance status* de acordo com a classificação ECOG (*Eastern Cooperative Oncology Group*), níveis séricos de LDH e contagem de leucócitos (vide tabela 1). Uma versão simplificada do MIPI (MIPI-S) foi desenvolvida para facilitar o uso da ferramenta na prática clínica, não precisando aplicar os valores à fórmulas complexas.

Posteriormente, estudos associaram o índice proliferativo Ki-67 ao escore MIPI – escores MIPI-B e MIPI-C, permitindo ainda maior separação das curvas de sobrevida (tabela 1). Outros marcadores de mau prognóstico incluem padrões citológicos blastoides e pleomórficos, e mutação ou deleção TP53 (Armitage *et al.*,

2022). A alta expressão de TP53 está fortemente associada a recaídas mais precoces além de menor sobrevida global quando comparada a baixa expressão do TP53 (Kumar *et al.*, 2022).

Figura 1 — Grupos prognósticos estratificados de acordo com o Índice Prognóstico Internacional de linfoma do manto (MIPI)



Fonte: Bhatt *et al*, 2018

Tabela 1 — Escores prognósticos utilizados em pacientes com Linfoma de células do manto

ESCORE	COMPONENTES	GRUPOS DE RISCO	CÁLCULO
MIPI	Idade, ECOG, PS, LDH, Leucócitos	- Baixo: <5,7 - Intermediário: 5,7-6,1 - Alto: ≥ 6,2	$0.03535 \times \text{idade (anos)} + 0.6978 \text{ (se ECOG } > 1) + 1.367 \times \log_{10}(\text{LDH}) + 0.9393 \times \log_{10}(\text{leucócitos por } 10^6)$
MIPI-B	Idade, ECOG, PS, LDH, Leucócitos, ki67%	- Baixo: <5,7 - Intermediário: 5,7-6,4 - Alto: ≥6,5	$0.03535 \times \text{idade (anos)} + 0.6978 \text{ (se ECOG } > 1) + 1.367 \times \log_{10}(\text{LDH}) + 0.9393 \times \log_{10}(\text{leucócitos}) + 0.02142 \times \text{Ki67\%}$

MIPI-C	Idade, ECOG, PS, LDH, Leucócitos, ki67%	- Baixo: MIPI baixo risco + Ki67<30% - Baixo intermediário: MIPI baixo risco + Ki67≥30 - Alto intermediário: MIPI intermediário + Ki67≥30 ou MIPI alto risco + Ki67<30 - Alto risco: MIPI alto risco + Ki67≥30	$\text{MIPI: } 0.03535 \times \text{idade (anos)} + 0.6978 \text{ (se ECOG >1)} + 1.367 \times \log_{10}(\text{LDH}) + 0.9393 \times \log_{10}(\text{leucócitos por } 10^6)$ Ki67: <30% ou >30%
s-MIPI	Idade, ECOG, PS, LDH, Leucócitos	- Baixo: 0-3 - Intermediário: 4-5 - Alto: 6-11	ECOG: 2 pts se ECOG 2-4 LDH / ratio limite superior da normalidade: 0,67 – 0,99: 1 ponto - 1,0-1,49: 2 pontos ≥1,50: 3 pontos Leucograma (x10 ⁹)/L: 6,7-9,99: 1 ponto 10,00-14,99: 2 pontos ≥15: 3 pontos

Fonte: Kumar *et al.* (2022)

O uso generalizado de testes mutacionais por sequenciamento de última geração ou outras técnicas, como RT-PCR, permanece limitado, mas deve ser incentivado devido ao seu valor prognóstico (Kumar *et al.*, 2022).

Segundo Jain *et al.* (2020) aproximadamente 65% dos pacientes pertencem às categorias de risco baixo e intermediário, determinando sobrevida significativamente maior – sobrevida global em 5 anos respectivamente 83% e 63%. Pacientes de alto risco apresentam sobrevida global em 5 anos de 34% quando tratados com quimioimunoterapia.

Tradicionalmente, o LCM era considerado uma doença agressiva e incurável. Entretanto, variantes mais indolentes, são agora reconhecidas como a forma leucêmica não nodal e a neoplasia de células do manto *in situ*: geralmente um achado acidental de LCM em único local, de um pequeno grupo de células hiperexpressando ciclina D1 na zona do manto de um folículo (Swerdlow *et al.*, 2017). Segundo Wilson (2022), as variantes indolentes representam cerca de 10% a 15% dos casos. A evolução no entendimento da biologia da doença e dos fatores prognósticos tem

direcionado a pesquisa para o desenvolvimento de terapias mais eficazes (Jain *et al.*, 2020).

A terapia instituída no LCM é extremamente variável. Pode ser instituído estratégia de observação (“*wait-and-watch*”) em pacientes assintomáticos, até quimioterapia intensiva seguida por transplante autólogo de células-tronco hematopoiéticas (Bhatt *et al.*, 2018).

Pacientes com esplenomegalia e envolvimento da medula óssea, mas sem linfadenopatia significativa, muitas vezes permanecem assintomáticos e não necessitam de terapia imediata (Armitage *et al.*, 2022).

Regimes de quimioimunoterapia podem ser baseados em poliquimioterapia com agentes alquilantes (ciclofosfamida e bendamustina), fludarabina, citarabina, antraciclinas e metotrexato (como no protocolo quimioterápico Hyper-CVAD/MA) e associados ao rituximabe na maioria das vezes (vide tabelas 2 e 3). Para pacientes elegíveis a transplante, um tratamento utilizado é a quimioterapia de indução com protocolo que incorpore citarabina e rituximabe seguida de consolidação com transplante autólogo de células tronco e manutenção com rituximabe (Kumar *et al.*, 2022).

Em pacientes não elegíveis a transplante, regimes como bendamustina associado a rituximabe são abordagens reconhecidas, além de R-CHOP (rituximabe, ciclofosfamida, doxorrubicina, vincristina e prednisona) e VR-CAP (bortezomibe, rituximabe, ciclofosfamida, doxorrubicina e prednisona) (Kumar *et al.*, 2022).

Embora muitos pacientes respondam bem ao tratamento de primeira linha, a grande maioria dos pacientes terão recaída e desenvolverão resistência à quimioterapia ao longo do tempo (Bhatt *et al.*, 2018).

Na última década, a compreensão da fisiopatologia do LCM melhorou, levando à incorporação de novas terapias nos cenários recidivante e refratário (vide tabela 4) - como inibidores de tirosina quinase de Bruton ou brutonquinase (iBTK), inibidores de BCL2 (*B cell lymphoma 2*), agentes imunomoduladores e inibidores de proteassoma (Narkhede *et al.*, 2022).

Os iBTK covalentes (ibrutinibe, acalabrutinibe, zanubrutinibe) são a base do tratamento para pacientes recidivados/refratários, com estudos mostrando remissões profundas e duráveis. Apesar disso, existem diversos marcadores prognósticos associados a resultados ruins como Ki67 acima de 50% e morfologia blastoide (Kumar *et al.*, 2022).

Tabela 2 — Desfechos de terapias farmacológicas baseadas em rituximabe utilizadas no Linfoma de células do manto

TERAPIA	n	REMISSÃO COMPLETA	PFS	OS
R-CHOP	40	48%	Mediana 16,6 meses	-
R-FCM vs FCM	48	29% vs 0%	Mediana 4 vs 8 meses	Não atingido em follow-up 18 meses vs 11 meses (p=0,004)
R-CHOP vs CHOP	122	34% vs 7%, p<0,001	Mediana de falha de tratamento 21 vs 14 meses; PSF similar (p=0,31)	76% em 2 anos (o=0,93)
R-CHOP + bortezomib	36	72%	44% em 2 anos	86% em 2 anos
R-cladribina	31	61%	Mediana 37 meses	Mediana 85 meses
R-CHOP vs FCR	485	34% vs 40%	-	47% vs 62% em 4 anos (p=0,005)
R-DA-EPOCH + bortezomib	43	-	50% em 4 anos	80% em 4 anos
BR vs R-CHOP	94	40% vs 30% (p=0,02)	Mediana 35 meses vs 22 meses (p=0,004)	similar
Rituximab + bendamustina + citarabina	20	95%	95% em 2 anos	-

Fonte: Bhatt et al., 2018

A terapia celular com CAR-T (Chimeric Antigen Receptor T) é reservada para pacientes refratários/recidivados após o uso de iBTK. E embora fatores como MIPI de alto risco, morfologia blastoide, alto índice Ki67 e mutação TP53 sejam associados à sobrevivência inferior após imunoquimioterapia e iBTK, os resultados em pacientes tratados com Brexucabtagene autoleucel (uma terapia CAR-T) fornecem melhora da sobrevida, fornecendo resultados semelhantes em grupos de alto e baixo risco (Kumar et al., 2022).

Tabela 3 — Desfechos de terapias intensivas utilizadas em Linfoma do Manto

TERAPIA	n	RESPOSTA COMPLETA	PFS	OS
R-DHAP + TMO autólogo	24	92%	65% em 3 meses	69% em 3 anos
Hyper-CVAD/MA + TMO autólogo	45	38%	72% em 3 anos	92% em 3 anos
R-Hyper-CVAD/RMA	49	58%	63% em 2 anos	76% em 2 anos
R-CHOP/ citarabina altas doses + TMO autólogo	87	43%	36% em 4 anos	66% em 4 anos
R-hyper- CVAD/MA + rituximab de manutenção ou TMO autólogo	44	91%	Mediana 3,5 anos	Mediana >4,1 anos
R-CHOP vs CHOP/R-DHAP + TMO autólogo	455	40% vs 54% (p=0,0003)	46 meses vs 88 meses (p=0,038)	Não alcançado vs 82 meses (p=0,045)
R-CHOP/R-DHAP + TMO autólogo	60	57	64% em 5 anos	75% em 5 anos

Fonte: Bhatt *et al.*, 2018.

Tabela 4 — Novas terapias disponíveis no tratamento de Linfoma do Manto recidivo e refratário

TERAPIA	n	PFS	OS
Ibrutinibe monoterapia	370	Mediana 13 meses	Mediana 27 meses
Acalabrutinibe monoterapia	124	Mediana 20 meses	72% em 2 anos
Zanubrutinibe monoterapia	86	Mediana 26 meses	Mediana 47 meses

KTE-X19 anti-CD19 CAR-T	68	Mediana 26 meses	Mediana 47 meses
Ibrutinibe-venetoclaxobinutuzumabe	24	2 anos: 70%	1 anos 69%
Ibrutinibe-venetoclax	24	1 ano: 75%	1 ano 79%

Fonte: Wilson, 2022

Apesar disso, mesmo com uso de agentes direcionados, pacientes com LCM recidivante ou refratário têm uma sobrevida global mediana de aproximadamente 3 a 4 anos (Narkhede *et al.*, 2022).

4 RESULTADOS

Foram revisados 96 prontuários de pacientes com linfoma de células do manto. A maioria (74%) era do sexo masculino e 58% eram de etnia branca. A mediana de idade foi de 66 anos. Setenta pacientes (72,9%) possuíam performance status 0 a 1, e 47 pacientes (49%) apresentavam comorbidades, sendo as mais frequentes: hipertensão arterial e diabetes mellitus. Apenas 9 pacientes (9,4%) apresentavam história prévia de câncer (vide tabela 5).

Tabela 5 — Perfil dos pacientes com Linfoma do Manto no INCA entre 2010 e 2020

CARACTERÍSTICA	n	%
Sexo		
Feminino	25	26
Masculino	71	74
Idade		
Mediana	66,6 anos	
Idade Mínima	32 anos	
Idade Máxima	93 anos	
Etnia		
Branco	56	58,3
Pardo	32	33,3
Preto	6	6,3
Amarelo	2	2,1
Indígena	0	0
Comorbidades		
Sim	47	49
Não	49	51
História prévia de câncer		
Sim	9	9,4
Não	84	87,5
Não relatado	3	3,1
Performance Status		
0-1	70	72,9
2-4	24	25
Não relatado	2	2,1

Fonte: A autora

Em relação ao perfil da doença no momento do diagnóstico de linfoma do manto (tabela 6), 90 (93,7%) pacientes apresentavam doença em estágio avançado (estágios III ou IV de Ann Arbor), com infiltração de medula óssea em 57 pacientes (59,4%), sintomas B em 58 (60,4%) e massa Bulky em 29 (30,2%).

Quanto a fatores que sugerem pior prognóstico, 9 pacientes (9,4%) apresentavam variante blastoide, 11 (11,5%) variante pleomórfica e 30 (31,25%) apresentava índice de proliferação Ki-67 acima de 30%. Foram avaliados dois índices de escore prognóstico – MIPI e MIPI-B. O primeiro mostrou risco elevado em 61 (63,6%) dos pacientes, enquanto o segundo apresentou risco elevado em 67 (69,79%) dos pacientes.

Tabela 6 — Perfil da doença ao diagnóstico em pacientes com Linfoma do Manto no INCA entre 2010 a 2020

CARACTERÍSTICA	n	%
Ann Arbor		
I e II	3	3,1
III e IV	90	93,7
Não relatado	3	3,1
Sintomas B		
Sim	58	60,4
Não	35	36,5
Não relatado	3	3,1
Massa Bulky		
Sim	29	30,2
Não	50	52,1
Não relatado	17	17,7
Medula óssea infiltrada		
Sim	57	59,4
Não	18	18,8
Não relatado	21	21,9
Variante morfológica		
Blastoide	9	9,4
Pleomórfica	11	11,5
Leucêmico ou pequenas células	1	1
<i>In situ</i>	0	0
Não relatado	75	78,1

Ki-67		
<30%	52	54,2
>30%	30	31,25
Não relatado	14	14,6
MIPI		
Risco baixo	0	0
Risco intermediário	32	33,3
Risco elevado	61	63,6
Não avaliado	3	3,1
MIPI-b		
Risco baixo	1	1,04
Risco intermediário	12	12,5
Risco elevado	67	69,79
Não avaliado	16	16,67

Fonte: A autora

Apenas 2 pacientes (2,1%) foram inicialmente submetidos a monitoramento (“watch-and-wait”), e 89 pacientes (94,7%) iniciaram primeira linha de tratamento (tabela 7).

Tabela 7 — Perfil de linhas de tratamento de pacientes com Linfoma do Manto, no INCA, no período de 2010 a 2020.

TERAPIA	n	%
<i>Watch and wait</i>		
Sim	2	2,1
Não	94	97,9
Realizou primeira linha de tratamento		
Sim	89	94,7
Não	5	5,3
Tratamento de manutenção após primeira linha		
Sim	11	12,4
Não	74	83,1
Não relatado	4	4,5
Elegível a Transplante de medula óssea		
Sim	39	40,6
Não	54	56,3
Não relatado	3	3,1

Submetido a transplante de medula óssea		
Sim	19	19,8
Não	76	79,2
Não relatado	1	1,0
Recaída de doença após primeira linha		
Sim	60	63,2
Não	31	32,6
Não relatado	4	4,2
Realizou segunda linha de tratamento		
Sim	55	91,7
Não	5	8,3

Fonte: A autora

O protocolo de quimioterapia mais utilizado em primeira linha foi R-CHOP (66,3%), seguido por R-CHOP alternado com R-DHAP (16,9%) e R-CVP (4,5%). Outros protocolos incluíram CHOP sem rituximabe (2 pacientes), R-DHAP isolado (2 pacientes), e outras terapias utilizadas unicamente como ciclofosfamida isolada, clorambucil com prednisona, rituximabe com bendamustina ou com bendamustina e ibrutinibe, e rituximabe isolado (tabela 8).

Tabela 8 — Protocolos utilizados em primeira linha de tratamento em pacientes com Linfoma do Manto, no INCA, no período de 2010 a 2020.

PROTOCOLO	n	%
R-CHOP	59	66,29
R-CHOP / R-DHAP	15	16,85
R-CVP	4	4,49
R-DHAP	2	2,25
R-BENDA-IBRUTINIBE	1	1,12
R-BENDAMUSTINA	1	1,12
iBTK isolado	0	0,00
Outros	7	7,87
Total	89	100

Fonte: A autora

Dos 89 pacientes que tiveram indicação de iniciar tratamento, 39 eram elegíveis para transplante de medula óssea (TMO), mas apenas pouco menos da metade destes (48%) foram submetidos ao procedimento após a primeira linha de tratamento. Ao término da primeira linha, 44% alcançaram resposta completa, 20,7% resposta parcial, 3,4% apresentaram doença estável e 12,6% progrediram em vigência do tratamento. Dos 89 pacientes tratados, 11 (12,4%) receberam tratamento de manutenção após primeira linha.

Durante o acompanhamento após finalizar a primeira linha, 60 pacientes (63,2%) apresentaram recaída e apenas 1 (1,7%) teve infiltração no sistema nervoso central. Entre os pacientes com recaída, 55 (91,7%) iniciaram a segunda linha de tratamento (Tabela 7). Os protocolos mais frequentemente utilizados na segunda linha foram: R-DHAP (13; 23,6%), R-ICE (7; 12,7%), R-GEMOX (4; 7,3%) e R-CHOP (3; 5,5%). Outros protocolos incluíram ICE sem rituximabe (2; 3,64%), VR-CAP(3; 5,45%), iBTK (3; 5,45%), e bortezomibe isolado (1; 1,81%). O número de linhas de tratamento variou entre 0 e 8 (Tabela 9).

Tabela 9 — Protocolos utilizados em segunda linha de tratamento em pacientes com Linfoma do Manto, no INCA, no período de 2010 a 2020.

PROTOCOLO	n	%
R-DHAP	13	23,64
R-ICE	7	12,73
R-GEMOX	4	7,27
R-CHOP	3	5,45
VR-CAP	3	5,45
iBTK	3	5,45
ICE	2	3,64
R-Clorambucil	2	3,64
Gemcitabina + Dexametasona	2	3,64
Outros	16	29,09
Total	55	100

Fonte: A autora

Dos 96 pacientes avaliados, 79 (82,3%) evoluíram para óbito, sendo que 66 (83,5%) desses óbitos foram atribuídos ao linfoma de células do manto (tabela 10).

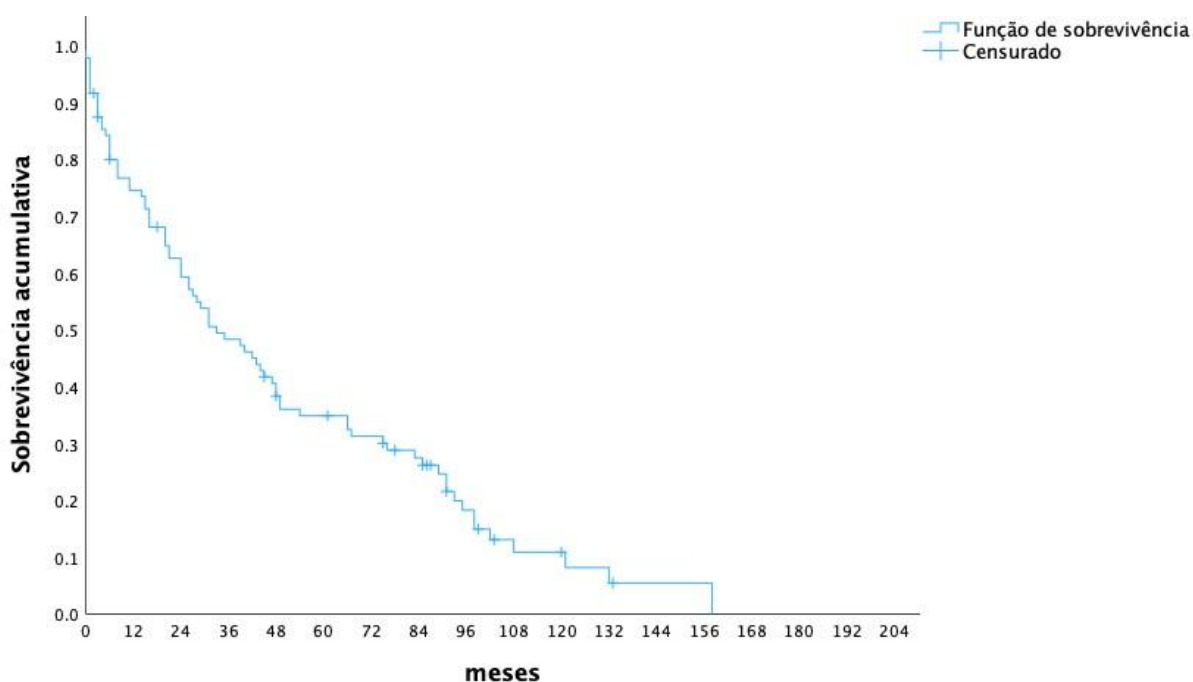
Tabela 10 — Óbitos em pacientes com Linfoma do Manto, no INCA, no período entre 2010 e 2020

	n	%
Óbitos		
Sim	79	82,3
Não	17	17,7
Óbitos relacionados à doença		
Sim	66	83,5
Não	2	2,5
Não relatados	11	13,9

Fonte: A autora

Por fim, a mediana de sobrevida foi de aproximadamente 36 meses e a sobrevida global em 5 anos de aproximadamente 35% (Figura 2).

Figura 2 — Sobrevida global dos pacientes com linfoma do manto, no INCA, entre os anos 2010 e 2020.



Fonte: A autora

5 DISCUSSÃO

Nossa coorte de vida real teve dados semelhantes quando comparado com dados de outros estudos de linfoma do manto. Neste estudo também foi observado uma predominância do sexo masculino e uma mediana de idade de 66 anos, próxima observada pelo estudo de Castellino *et al.* (64 anos) e de Narkhede *et al.* (69 anos). A classificação ECOG (com *performance status* 0 a 1) e estágio avançado ao diagnóstico (graus III ou IV de Ann Arbor) também foi semelhante às outras publicações com 72,9% e 93,7% respectivamente neste estudo e 79% e 94% respectivamente no estudo de Smith *et al.* (Smith *et al.*, 2018, Castellino *et al.*, 2022; Narkhede *et al.*, 2022).

Contudo, o resultado de pacientes sem sintomas B (36,5%) se mostrou discrepante dos obtidos em demais publicações, como por exemplo em Narkhede *et al.* (2022) que a maioria dos pacientes não tinham tais sintomas (61,5%). Discrepância também encontrada no número de pacientes que tiveram como conduta inicial apenas observação (watch-and-wait) com 2,1% neste estudo versus 18,9% em Smith *et al.* (2018) e 7% em Narkhede *et al.* (2022). Tal inferioridade pode estar relacionada à dificuldade de acesso à atenção secundária na rede pública de saúde do Rio de Janeiro, fazendo com o que o paciente seja admitido no serviço já em estágios mais avançados, e sintomas mais exuberantes.

A predominância de escore MIPI com risco elevado visualizada no estudo (63,6%) também se mostrou diferente do encontrado por Narkhede *et al.* (2022) com apenas 15% de pacientes com escore avançado. As porcentagens encontradas em relação ao MIPI-b, com predominância do risco elevado (63,6%) também são discrepantes da encontrada por Hoster *et al.* (2016), que obteve predominância do baixo risco (41%), obtendo 35% de pacientes com risco intermediário.

Chama atenção a alta taxa de não determinação da variante do linfoma do manto pela patologia – 78,1% no INCA e 86% nos Estados Unidos (Narkhede *et al.*, 2022). Apesar disso, a porcentagem referida de variante blastoide (9,4%) mostrou resultado semelhante em relação ao estudo realizado por Narkhede *et al.* (2022) de 7%. Destaca-se também que a avaliação da mutação TP53 não está disponível no sistema público de saúde brasileiro.

Em relação aos pacientes que realizaram tratamento quimioterápico, o protocolo de primeira linha mais utilizado no serviço foi R-CHOP (66,29%), resultado

que se diferencia do estudo americano de Narkhede *et al.* (2022) que utilizou principalmente o protocolo Rituximabe-bendamustina (BR). Outro estudo americano (Castellino *et al.*, 2022) mostrou que entre 2010-2015 o protocolo R-CHOP/R-CHOP like foi o mais utilizado em pacientes abaixo de 65 anos; porém em pacientes acima de 65 anos foi dado preferência pelo protocolo BR. Narkhede *et al.* (2022) supõe que o baixo uso de citarabina em esquemas de primeira linha estaria associado a fatores como performance status e comorbidades. Além disso, no Brasil, a bendamustina é uma medicação que não está disponível no Sistema Único de Saúde (SUS).

Após a primeira linha de tratamento 19,8% dos pacientes foram submetidos a transplante de medula óssea. Os estudos americanos de Castellino *et al.* (2022) e Narkhede *et al.*, (2022) mostram taxas superiores de transplantes (27% e 35% respectivamente), porém seguem sendo números baixos, o que talvez se justifique pela mediana de idade elevada no diagnóstico de linfoma do manto. As filas de espera para transplante de medula óssea no Brasil podem ser um fator que contribui para que os números sejam ainda mais baixos que os internacionais, consequentemente com pacientes progredindo doença enquanto aguardavam tal terapia.

Em relação à terapia de manutenção com rituximabe, o resultado obtido (12,4%) foi extremamente inferior quando comparado ao estudo americano Narkhede *et al.* (2022), que utilizou a terapia em 65% dos pacientes. A discrepância reduz quando comparado a Castellino *et al.* (2022), que entre 2010-2015 utilizaram a terapia de manutenção em 5,5% dos pacientes abaixo de 65 anos, e 14,3% dos pacientes acima de 65 anos. Os números baixos de uso de rituximabe pelo INCA podem ser justificados pelo período do estudo contemplar anos que dois setores do hospital eram responsáveis pelo tratamento – oncologia e hematologia, não havendo um protocolo de terapia uniforme.

O número de pacientes recidivados / refratários que seguiram para segunda linha de tratamento (57,2%) foi acima do esperado quando comparado à literatura – 49% por Narkhede *et al.* (2022) e 41,8% por Smith *et al.* (2018). A preferência pelo protocolo de segunda linha mais utilizado incluindo citarabina em alta dose é compatível com o estudo inglês de Smith *et al.* (2018). O estudo americano de Narkhede *et al.* (2022) priorizou o uso de *iBTK* na segunda linha, sendo utilizado em

57% dos pacientes, independente do protocolo de quimioterapia utilizado associado. O *iBTK* não é um medicamento padronizado no SUS, não sendo oferecido

pelo INCA, e os 3 pacientes (5,45%) que tiveram acesso à medicação o fizeram a partir de estudos clínicos.

A mediana de sobrevida obtida de 3 anos é próxima da obtida pelo estudo inglês de Smith *et al.* (2018) de 3,5 anos – que teve como primeira linha principalmente o uso de protocolos baseados em FC (35,2%) e regimes CHOP like com ou sem rituximabe (19,6%); e segunda linha baseada em regimes CHOP like (21,3%) e citarabina em altas doses (18,1%). Além disso, durante o estudo inglês, o rituximabe de manutenção foi introduzido, e dos 36 pacientes que realizaram a medicação, 30 obtiveram sobrevida igual ou maior a 3 anos após o início da primeira linha de tratamento (Smith *et al.*, 2018).

Já a taxa de sobrevida global em 5 anos de aproximadamente 35% é extremamente inferior a taxa obtida por Castellino *et al.* (2022) de 81,6% em pacientes até 65 anos, e 53,2% em pacientes acima de 65 anos. O estudo americano de Castellino *et al.* (2022) também teve o protocolo R-CHOP como mais utilizado em primeira linha (50% em pacientes até 65 anos, e 27% em pacientes acima de 65 anos); porém teve maior taxa de pacientes realizando transplante de medula óssea após primeira linha (27%), além do maior número de pacientes que realizaram terapia de manutenção com rituximabe – 5,4% em pacientes até 65 anos e 11,9% em pacientes acima de 65 anos (Castellino *et al.*, 2022).

6 CONCLUSÃO

O linfoma do manto continua sendo uma doença com baixa sobrevida quando comparada à maioria dos linfomas B. As características clínicas iniciais dos pacientes do nosso estudo são semelhantes às descritas em outras publicações de vida real, exceto pela prevalência de sintomas B e pelo uso da estratégia de observação (*watch and wait*) – o que pode estar relacionado à demora no encaminhamento desses pacientes para hospitais especializados no SUS.

A taxa de resposta à primeira linha de tratamento e, consequentemente, a sobrevida global são outros pontos discrepantes em relação a estudos semelhantes, uma vez que, em outros países, são utilizadas terapias que, até o momento, não estão disponíveis no sistema público de saúde brasileiro.

Portanto, a incorporação de novas tecnologias farmacológicas e a melhoria na regulação entre os serviços de saúde do SUS podem ajudar a reduzir as diferenças observadas entre este estudo e outras publicações internacionais.

REFERÊNCIAS

ARMITAGE, J. O. *et al.* Mantle-Cell Lymphoma. **New England Journal of Medicine**, Massachusetts, v. 386, n. 26, p. 2495-2506, 2022.

BHATT, V. R.; VALDES, R. F.; VOSE, J. M. Mantle Cell Lymphoma. In: HOFFMAN, R.; BENZ JR., E. J.; SILBERSTEINS, L. E.; *et al.* **Hematology basic principles and practice**. Philadelphia: ed Elsevier, 2018. p. 1298-1308.

CASTELLINO, A. *et al.* Evolving frontline immunochemotherapy for mantle cell lymphoma and the impact on survival outcomes. **Blood advances**, USA, v. 6, n. 4, p. 1350-1360, 2022.

DREYLING, M. Mantle Cell Lymphoma. In: KAUSHANSKY, K.; LICHTMAN, M. A.; PRCHAL, J. T.; *et al.* **Williams Hematology**. USA: Ed Mc Graw Hill, 2021. p. 1747-1756.

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. **Journal of Clinical Oncology**, USA, v. 34, n. 12, p.110, 2016.

JAIN, P. *et al.* High-Risk Mantle Cell Lymphoma: Definition, Current Challenges, and Management. **Journal of Clinical Oncology**, USA, v. 38, n. 36, p. 1-16, 2020.

KUMAR, A. *et al.* New Directions for Mantle Cell Lymphoma in 2022. **American Society Clinical Oncology Educational Book**, USA,, v. 42, p. 614-628, 2022.

NARKHEDE, M. *et al.* Evaluating real-world treatment patterns and outcomes of mantle cell lymphoma. **Blood advances**, USA, v. 6, n. 14, p. 4122-4131, 2022.

SMITH, A. *et al.* Impact of novel therapies for mantle cell lymphoma in the real world setting: a report from the UK's Haematological Malignancy Research Network (HMRN). **British Journal of Haematology**, England, v. 181, n. 2, p. 215-228, 2018.

SWERDLOW, S. H.; CAMPO, E.; SETO, M.; *et al.* Mantle Cell Lymphoma. In: **WHO Classification of Tumors of Haematopoietic and Lymphoid Tissues**. Lyon: ed WHO Press, 2017. p. 285-290.

WILSON, M. R. *et al.* How I manage mantle cell lymphoma: indolent versus aggressive disease. **British Journal of Haematology**, England, v. 201, n. 2, p. 185-198, 2022.