

**U.** PORTO



INSTITUTO DE CIÊNCIAS BIOMÉDICAS ABEL SALAZAR  
UNIVERSIDADE DO PORTO

**LINFOMA DO MANTO** – Análise retrospectiva da casuística  
e resultados do Serviço de Hematologia do Hospital de Santo  
António nos últimos 8 anos

João Pedro de Almeida Moreira Pinto

Dissertação de  
Mestrado integrado em Medicina

Porto, Junho 2013

João Pedro de Almeida Moreira Pinto

**LINFOMA DO MANTO** – Análise retrospectiva da casuística e resultados do Serviço de Hematologia do Hospital de Santo António nos últimos 8 anos

Dissertação de candidatura ao Mestrado integrado em Medicina submetida ao Instituto de Ciências Abel Salazar da Universidade do Porto

Orientador – Dra. Cláudia Casais

Categoria – Especialista em Hematologia

Afiliação – Instituto de Ciências Biomédicas Abel Salazar da Universidade do Porto \ Centro Hospitalar do Porto

Porto, Junho 2013

## Resumo

### Introdução

O linfoma de células do manto (LCM) é um subtipo de linfoma de células B não-*Hodgkin* pouco comum, que apresenta mau prognóstico, com uma sobrevida média de 4 a 5 anos, em que os esquemas terapêuticos actuais têm respostas pouco satisfatórias.

### Objectivos

Caracterizar a população de doentes com LCM, seguidos no serviço de Hematologia do Centro Hospitalar do Porto com diagnóstico de 1 de Janeiro de 2005 a 31 de Dezembro de 2012, avaliar resultados da estratégia terapêutica em uso no serviço e tentar objectivar se haverá lugar a alteração dos protocolos locais com base nos conhecimentos mais recentes.

### Métodos

Foram incluídos neste estudo todos os doentes com diagnóstico histológico para LCM e/ou técnicas de hibridização fluorescente *in situ* (FISH) positivo para t(11;14)(q13;q32) registados no serviço de citogenética do CHP. Foram registados a idade de diagnóstico, sexo, esplenomegalia, expressão leucémica, massa *bulky* > 7 cm, sintomas B, lactato desidrogenase (LDH), contagem de leucócitos, estadio de *Ann Arbor*, tratamento, estimada a escala *Eastern Cooperative Oncology Group* (ECOG) e calculado o *Mantle Cell Lymphoma international prognostic index* (MIPI) para cada doente.

### Resultados

A idade média de diagnóstico foi de 66 anos (min 40, max 85), e 53,3% dos doentes era do sexo feminino. A maioria dos doentes tinha ECOG baixo (78,5%), estadio IV de *Ann Arbor* (93,3%), MIPI de alto risco (61,5%), leucocitose (64,3%), expressão leucémica (61,5%), massa *bulky* > 7 cm (64,3%), esplenomegalia (66,7%) e LDH aumentado (76,9%) ao diagnóstico. A sobrevida média foi de 28,7 meses. Nos doentes tratados (12), 5 atingiram resposta completa (RC), 6 resposta parcial (RP) e 1 não obteve resposta. A sobrevida global dos doentes que atingiram RC foi superior à dos doentes que apenas atingiram RP (45,4 meses contra 19,3 meses), assim como o tempo até retratamento (22,7 meses contra 8,2 meses). No grupo de doentes < 65 anos, foi realizado auto-transplante em 4 doentes, nos quais a sobrevida média foi de 48 meses contra 22,5 meses dos que não realizaram.

## **Conclusão**

A inexistência de um registo centralizado de doentes com LCM potencia a perda de doentes em estudos retrospectivos. A pesquisa de expressão aumentada de ciclina D1, subtipo histológico de LCM, índice de proliferação Ki67 assim como a determinação do ECOG e MIPI não são efectuados por rotina no CHP, sendo recomendada a sua realização ao diagnóstico.

**Palavras chave:** células do manto, linfoma, terapia, prognóstico

## Abstract

### Background

The mantle cell lymphoma (MCL) is a rare subtype of non-Hodgkin B-cell lymphoma, which has a poor prognosis, with a median survival of 4 to 5 years, in which the current treatment options have unsatisfactory results.

### Objectives

Characterize the population of patients with MCL, followed in the Hematology department of Centro Hospitalar do Porto diagnosed from 1 January 2005 to 31 December 2012, evaluate the treatment strategy currently used and determine if the current local protocols should be changed based on the latest knowledge.

### Methods

The study included all patients with histological diagnosis of MCL and/or positive fluorescence *in situ* hybridization (FISH) for t(11;14)(q13;q32) registered in the Cytogenetics Department of CHP. We recorded the age at diagnosis, sex, splenomegaly, leukemic expression, bulky > 7 cm, B symptoms, lactate dehydrogenase (LDH), leucocyte count, *Ann Arbor* stage, treatment, and estimated the *Eastern Cooperative Oncology Group* (ECOG) scale and calculated the *Mantle Cell Lymphoma international prognostic index* (MIPI) for each patient.

### Results

The mean age at diagnosis was 66 years (min 40, max 85), and 53.3% of patients were female. The majority of patients had low ECOG (78.5%), *Ann Arbor* stage IV (93.3%), high risk MIPI (61.5%), leukocytosis (64.3%), leukemic expression (61, 5%), bulky > 7 cm (64.3%), splenomegaly (66.7%) and increased HDL (76.9%) at diagnosis. The median survival was 28.7 months. Within the treated patients (12), 5 achieved complete response (RC), 6 partial response (PR) and 1 no response. The overall survival within patients who achieved CR was higher than in patients who achieved only PR (45.4 months versus 19.3 months), as well as time to retreatment (22.7 months vs. 8.2 months).

In the group of patients < 65 years, overall survival was 48 months if treatment included autologous bone marrow transplantation and 22.5 months if it didn't.

## **Conclusions**

The lack of a centralized registry of patients with MCL leads to a possible loss of patients in retrospective studies. The research of increased cyclin D1, histologic subtype, Ki67 proliferation index as well as the determination of ECOG and MIPI are not carried out routinely in CHP, being recommended for all patients at diagnosis. The sample size didn't allow to take conclusions on treatment results depending on the chemotherapy combination used.

**Keywords:** mantle cell, lymphoma, therapy, prognosis

## Introdução

O linfoma de células do manto (LCM) é um subtipo de linfoma de células B, raro, e responsável por cerca de 3 a 10% de todos os linfomas não-Hodgkin<sup>1</sup>. O LCM tem um prognóstico muito reservado, sendo que, nos últimos anos, foi estimada a sobrevida média entre 4 a 5 anos<sup>2</sup>. Este linfoma caracteriza-se pela t(11;14)(q13;q32), que envolve a sobreposição do gene bcl-1 do braço longo do cromossoma 11 e o gene que codifica as cadeias pesadas das imunoglobulinas do cromossoma 14, levando a uma expressão aumentada da proteína ciclina D1<sup>3,4</sup>.

Citologicamente, o LCM pode dividir-se em 2 variantes que têm características clínicas e biológicas distintas. A variante clássica, que ocorre em cerca de 80 a 90% dos casos, e a variante blastoide, presente em 10 a 20% dos casos.

Morfologicamente, a variante clássica de LCM caracteriza-se por uma proliferação difusa (mais comum), nodular ou do tipo zona do manto (visto numa minoria de casos)<sup>5</sup> de uma população monomórfica de pequenas a médias células com núcleo ligeiramente irregular, nucléolo imperceptível e ausência de células grandes não clivadas e centros de proliferação<sup>5,6,7</sup>. Cerca de 10-30% dos casos de LCM têm um curso mais indolente da doença. Estes apresentam normalmente esplenomegalia e linfocitose no sangue periférico ao diagnóstico, sem doença nodal significativa<sup>8,9,10</sup>.

A variante blastoide é classificada pela World Health Organization (WHO) em duas variantes citológicas, a blastoide clássica e a pleomórfica. Ambas as variantes estão associadas a um curso clínico mais agressivo, menores taxas de resposta completa ao tratamento e menor sobrevida. Quer a variante blastoide clássica quer a pleomórfica estão associadas a uma actividade proliferativa elevada (grande percentagem de células ki67 positivas), mas na variante blastoide clássica essa proliferação é mais significativa.

O LCM tem uma idade média de apresentação de 60 a 65 anos, e uma forte prevalência masculina<sup>7,11</sup>. A maioria dos doentes apresenta linfadenopatia disseminada ao diagnóstico, com envolvimento da medula óssea e do sangue periférico, assim como esplenomegalia. Nesta fase, os sintomas B e massa *bulky* > 7cm são menos comuns<sup>7,11</sup>. O envolvimento extranodal ocorre na maioria dos casos e existe particular tendência para envolvimento do tracto gastrointestinal (síndrome de polipose linfomatosa múltipla)<sup>12</sup> e do fígado. Além destes, outros locais podem ser também acometidos, sendo que o envolvimento de dois ou mais locais extranodais é encontrado em cerca de 30 a 50% dos doentes<sup>13</sup>. O envolvimento do SNC é raro ao diagnóstico, no entanto tende a ocorrer numa fase mais avançada da doença, e está associado a recaída sistémica e sobrevida

curta <sup>14</sup>. A maioria dos doentes (> 90%) apresentam estadió de *Ann Arbor* avançado (III ou IV) ao diagnóstico.

Os tratamentos actuais existentes são ineficazes apresentando taxas de sobrevida muito baixas e os tempos de resposta livres de doença são curtos. Novas terapêuticas estão a ser estudadas, com o intuito de aumentar o tempo de sobrevida livre de doença e a sobrevivência global.

O presente trabalho tem como objectivo caracterizar a população de doentes com linfoma de células do manto, seguidos no serviço de Hematologia do Hospital Santo António com diagnóstico de 1 de Janeiro de 2005 a 31 de Dezembro de 2012 com base no registo de citogenética e/ou biópsia ganglionar positiva; avaliar resultados da estratégia terapêutica em uso no serviço e tentar objectivar se haverá lugar a alteração dos protocolos locais com base nos conhecimentos mais recentes.

## **Materiais e métodos**

### *Doentes*

O corrente estudo observacional retrospectivo engloba 15 doentes com LCM diagnosticados desde 1 de Janeiro de 2005 a 31 de Dezembro de 2012, obtidos através do registo de citogenética do Centro Hospitalar do Porto (CHP). Foram incluídos neste estudo doentes com técnicas de hibridização fluorescente in situ (FISH) positivo para t(11;14)(q13;q32) em amostras de sangue, medula ou gânglio e/ou diagnóstico histológico (biópsia ganglionar positiva para LCM). Os doentes que não foram tratados neste hospital não foram incluídos no estudo (6 doentes), assim como os doentes com citometria de fluxo sugestiva de manto mas sem FISH nem biópsia ganglionar positiva (1 doente). O estadiamento foi obtido através da consulta do diário clínico, de revisão do relatório de TAC (tomografia axial computadorizada) abdomino-pélvica e consulta do relatório de biópsia de medula óssea, à altura do diagnóstico. Foi realizada biópsia de locais extranodais em 2 doentes (1 na amígdala e outro no tracto gastrointestinal).



### *Morfologia/Patologia/Imuno-histoquímica*

Não foi incluído no estudo o subtipo histológico de LCM de cada doente pois apenas estava documentado em 1 paciente ao diagnóstico. Também não foi incluído no estudo a pesquisa de ciclina D1 porque apenas foi realizada em 6 doentes.

### *Imunofenótipo*

Foram recolhidos dados de citometria de fluxo do sangue periférico em 12 doentes, nos quais foram analisados os anticorpos CD5, CD10, CD19, CD20, CD23 e FMC7.

### *Citogenética*

Foi pesquisada a t(11;14)(q13;q32) através de técnicas de hibridização fluorescente in situ (FISH) em amostras de sangue, medula ou gânglio em 13 doentes.

### *Parâmetros clínicos pesquisados*

Em todos os doentes foram recolhidos os seguintes dados dos processos clínicos: idade de diagnóstico, sexo, LDH (lactato desidrogenase) (valor limite superior considerado 225 u/l), escala *Eastern Cooperative Oncology Group* (ECOG), análises hematológicas (leucocitos, linfócitos, neutrófilos, hemoglobina e plaquetas), esplenomegalia, expressão leucémica (presença de linfócitos atípicos no sangue periférico), massa *bulky* > 7cm (presença de adenopatias superiores a 7 cm), sintomas B (febre, perda de peso e sudorese nocturna), estadio de *Ann Arbor* (I,II,III ou IV). O LCM international prognostic index (MIPI) (índice prognóstico que separa os doentes em 3 grupos diferentes: baixo risco < 5,7; médio risco de 5,7 a 6,1; alto risco ≥ 6,2) foi calculado <sup>15</sup> considerando as seguintes variáveis; ECOG, contagem de leucócitos, LDH e idade. Não foi possível utilizar o índice de proliferação celular (ki67) para um cálculo mais exacto pois este não foi inicialmente calculado em nenhum paciente. Procurou-se reunir dados sobre o envolvimento extranodal mas estes eram insuficientes nos processos clínicos para incluir este parâmetro no estudo. O ECOG foi estimado através da consulta

do diário clínico de entrada e massa *bulky* > 7 cm foi determinado através da consulta do relatório de TAC de estadiamento inicial.

### *Estatística*

Sobrevivência global foi calculada em meses desde a data de diagnóstico até data de morte por qualquer causa. Doentes que ainda não faleceram foram censurados à data das últimas notícias. Tempo até retratamento foi definido como o tempo desde o fim do 1º esquema de tratamento até início do segundo. A sobrevida global foi estimada pelo método de Kaplan-Meier<sup>16</sup>.

Resposta completa (RC) foi definida como o desaparecimento total de sintomas relacionados com a doença e de evidências clínicas relacionadas com a doença, e a regressão para o tamanho normal de todas as massas nodais e linfonodos na TAC<sup>17</sup>.

Resposta parcial (RP) foi definida como o desaparecimento de todos os sintomas relacionados com a doença assim como diminuição das massas nodais e linfonodos para < 50% do seu tamanho prévio ao tratamento<sup>17</sup>. Sem resposta (SR) inclui os doentes não incluídos em RC ou RP, que não responderam ao tratamento e/ou morte precoces.

Foi utilizada a análise univariada para cada um dos seguintes possíveis parâmetros de prognóstico: Idade (< 65 anos ou ≥ 65 anos), sexo, performance status (ECOG 0-1 ou ECOG ≥ a 2), sintomas B, esplenomegalia, Estadio de *Ann Arbor* (I, II, III ou IV), contagem de leucócitos (< 10 X 10<sup>9</sup>/l ou ≥ a 10 X 10<sup>9</sup>/l), LDH, MIPI (baixo, médio ou alto grau).

## Resultados

A amostra foi constituída por 15 doentes, dos quais as características clínicas estão resumidas na tabela 1. A maioria era do sexo feminino (53,3%), e a idade média de diagnóstico foi de 66 anos (mínimo 40 e máximo 85 anos), com 8 doentes (53%) com idade inferior a 65 anos. A pesquisa da t(11;14)(q13;q32) por FISH foi positiva em 11 doentes (85%), negativa em 2 doentes e não foi efectuada em 2 doentes. Foi realizada biópsia ganglionar em 9 doentes (60%).

Dos 14 doentes dos quais foi possível retirar informações para determinar o ECOG, 11 tinham ECOG 0 ou 1 (78,6%) e 3 doentes tinham ECOG  $\geq 2$  (21,4%). O MIPI foi calculado para 13 doentes, dos quais 1 apresentava baixo risco (7,7%), 4 apresentavam médio risco (30,8%) e 8 apresentavam alto risco (61,5%). Foi registada a existência ou não de sintomas B em 14 doentes e verificou-se que estavam presentes em 7 doentes à altura de diagnóstico (50%). Foi possível avaliar a existência de massa *bulky* > 7 cm em 14 doentes, dos quais estava presente em 9 (64,3%). Foi observada esplenomegalia em 10 doentes (66,7%). A LDH foi registada em 13 doentes, e encontrava-se elevada em 10 doentes (76,9%). A presença ou não de uma contagem de leucócitos elevada ( $> 10 \times 10^9/l$ ) foi registada em 14 doentes dos quais 9 (64,3%) apresentavam leucocitose. Verificou-se a presença de expressão leucémica em 8 dos 13 doentes na qual foi registada (61,5%). Foi registado o estadio de *Ann Arbor*, no qual nenhum doente se encontrava nos estádios I e II, 1 doente encontrava-se no estadio III (6,7%), e 14 doentes encontravam-se no estadio IV (93,3%). Em todos os casos nos quais foi realizada citometria de fluxo, todos os doentes eram CD5 positivo (13), CD19 positivo (8) e CD20 positivo (11). No caso da pesquisa de CD23, 11 foram positivos, 1 variável, e não foi efectuada em 3 doentes. Na pesquisa de FMC7, 7 doentes foram positivos, 3 duvidoso e não foi efectuada em 5 doentes.

**Tabela 1. Características clínicas iniciais dos 15 doentes em estudo com LCM**

		n	%
Sexo	Feminino	8	53,3%
	Masculino	7	46,7%
Idade	< 65 anos	8	53,3%
	>65 anos	7	46,7%
ECOG	0 - 1	11	78,6%
	>= 2	3	21,4%
MIPI	Baixo risco	1	7,7%
	Médio risco	4	30,8%
	Alto risco	8	61,5%
Estádio de Ann Arbour	III	1	6,7%
	IV	14	93,3%
Sintomas B	Sim	7	50,0%
Bulky >7cm	Sim	9	64,3%
Esplenomegalia	Sim	10	66,7%
Expressão leucémica	Sim	8	61,5%
Leucócitos	Normal	5	35,7%
	Elevados	9	64,3%
LDH	Normal	3	23,1%
	Elevado	10	76,9%

ECOG: *Eastern Cooperative Oncology Group*; MIPI: *Mantle cell lymphoma international prognostic index*; Sintomas B: presença de febre, perda de peso e sudorese nocturna; *bulky* > 7 cm indica presença de massa com dimensões superiores a 7 cm; LDH: Lactato desidrogenase

Foi realizada uma pesquisa de factores de prognóstico adverso (Tabela 2) através de uma análise univariada, na qual ECOG baixo, ausência de sintomas B e MIPI de médio risco foram sugestivos de melhor prognóstico. No entanto, esta análise não atingiu significância estatística devido ao reduzido numero de doentes em estudo.

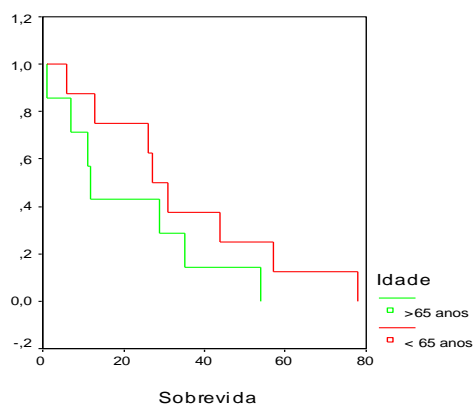
**Tabela 2. Análise univariada de possíveis factores de prognóstico iniciais na população em estudo**

		n	Média sobrevida	dp	p value
Sexo	Feminino	8	23,75	21,67	,203
	Masculino	7	34,43	22,51	
ECOG	0 - 1	11	34,82	21,89	<b>,024</b>
	>= 2	3	6,33	5,03	
Sintomas B	Não	7	39,14	12,69	<b>,025</b>
	Sim	7	18,29	26,66	
Esplenomegalia	Sim	10	25,20	25,35	,142
	Não	5	35,80	12,21	
Estádio de Ann Arbour	III	1	35,00	,	,487
	IV	14	28,29	22,72	
Leucócitos	Normal	5	30,60	21,71	,739
	Elevado	9	27,67	24,60	
Expressão leucémica	Sim	8	30,25	24,78	,884
	Não	5	29,60	23,19	
LDH	Normal	3	37,33	14,57	,398
	Elevado	10	26,40	25,92	
MIPI	Baixo risco	1	57,00	,	
	Médio risco	4	45,00	23,17	<b>,046</b>
	Alto risco	8	17,38	17,91	

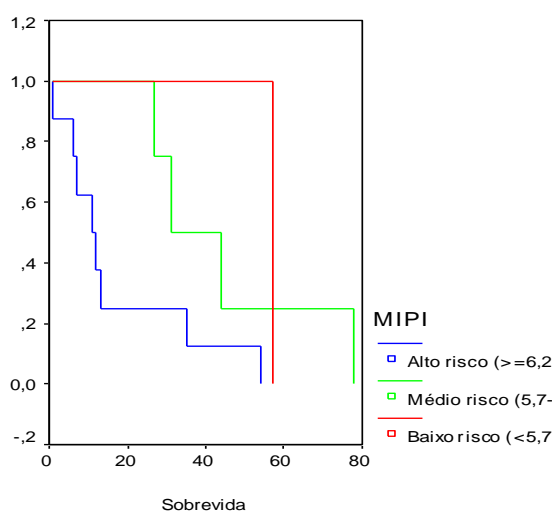
ECOG: *Eastern Cooperative Oncology Group*; Sintomas B: presença de febre, perda de peso e sudorese nocturna; LDH: Lactato desidrogenase; MIPI: Mantle cell lymphoma international prognostic index

As figuras 1, 2, 3, 4 e 5 referem-se a curvas de Kaplan-Meier de vários factores relacionados com a sobrevivida global. Na figura 1, temos a relação entre idade < 65 anos e idade ≥ 65 anos. Na figura 2, temos a relação entre o MIPI de baixo (< 5,7), médio (5,7 – 6,1) e alto risco (≥ 6,2). Na figura 3 temos a relação entre ECOG 0 ou 1 e ECOG ≥ 2. Na figura 4 temos a relação entre a presença ou ausência de sintomas B. Na figura 5 temos a relação entre a presença ou não de massa *bulky* > 7 cm.

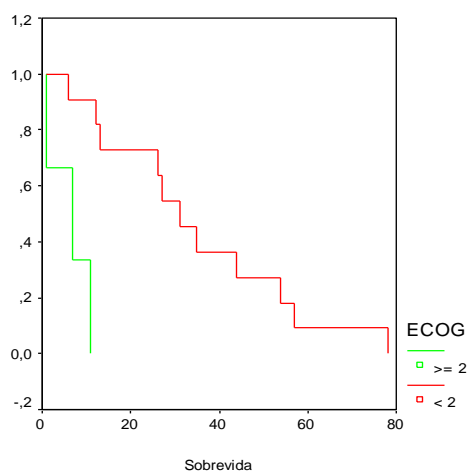
## Linfoma de Células do Manto – Revisão dos doentes do CHP dos últimos 8 anos



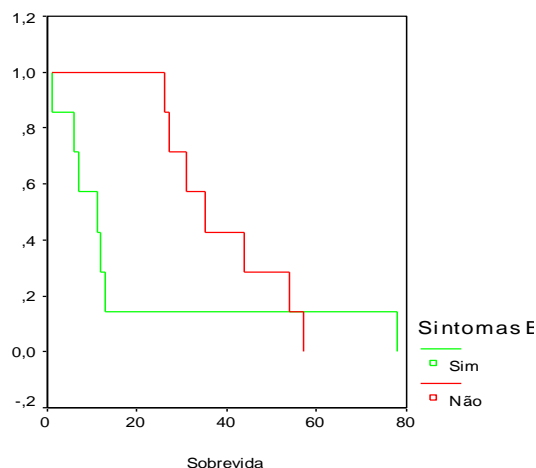
**Figura 1.** Sobrevivência global por grupo de idades (< 65 anos ou  $\geq$  65 anos).



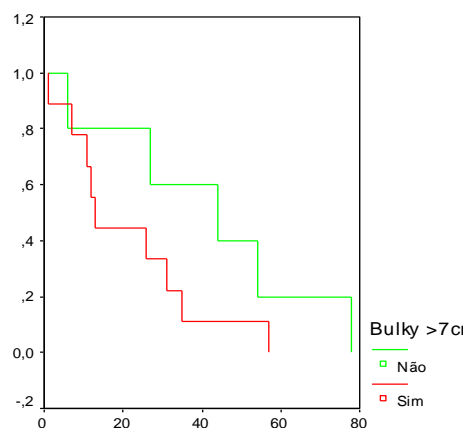
**Figura 2.** Curvas de sobrevivência global de 13 doentes agrupados de acordo com o *Mantle cell lymphoma international prognostic index* (MIPI) (baixo, médio ou alto risco)



**Figura 3.** Curvas de sobrevivência global de 14 doentes agrupados de acordo com o performance status ECOG: *Eastern Cooperative Oncology Group*



**Figura 4.** Curvas de sobrevivência global de acordo com a presença ou não de sintomas B (presença de febre, perda de peso e sudorese nocturna) ao diagnóstico



**Figura 5.** Curvas de sobrevivência global de acordo com a presença ou não de massa bulky > 7 cm ao diagnóstico.

Foram realizados diversos esquemas terapêuticos na população em estudo. Dos 15 doentes estudados, 3 não receberam tratamento (em vigilância), e 12 foram tratados com um dos seguintes esquemas (tabela 3): CVP (4 doentes – 26,7%) CVP-R (1 – 6,7%), CNOP (1 – 6,7 %), CHOP (2 – 13,3 %), R-CHOP (3 – 20,0 %) ou Fludarabina + Ciclofosfamida (1 – 6,7 %). Dos doentes que foram tratados, 5 atingiram RC (41,7%), 6 tiveram RP (50%) e 1 não obteve resposta. Dos 5 doentes que obtiveram resposta completa, 3 tiveram recaídas sistémicas e 2 encontram-se sem doença à data de recolha dos dados deste artigo. Como se pode verificar na tabela 4, a sobrevida média dos doentes que obtiveram RC no tratamento inicial (5) foi de 45,4 meses e o tempo médio até retratamento dos doentes que obtiveram RC mas tiveram recaída sistémica (3) foi de

22,7 meses. Nos doentes que apenas obtiveram RP ao primeiro tratamento (6), a sobrevida média foi de 19,3 meses, e o tempo médio até retratamento foi de 8,2 meses. O tempo até retratamento global de todos os doentes que foram tratados, tiveram recaída sistémica e novo esquema terapêutico (9), foi de 13 meses.

Na tabela 5 estão resumidas as características principais dos 8 doentes abaixo de 65 anos. Dos 4 doentes que fizeram auto-transplante, 3 encontram-se vivos, e a sobrevida média dos dentes que realizaram auto-transplante foi de 48 meses, comparado com 22,5 meses dos doentes que não efectuaram. Um dos doentes que efectuou R-CHOP seguido de auto-transplante fê-lo em terceira linha, enquanto que os restantes 3 realizaram em primeira linha, como indicado na tabela 5.

**Tabela 3. Opção terapêutica na população em estudo (15 doentes)**

	n	%	
Quimioterapia	CVP	4	26,7
	CVP-R	1	6,7
	CNOP	1	6,7
	CHOP	2	13,3
	CHOP-R	3	20,0
	Fludarabina e Ciclofosfamida	1	6,7
Vigilância	3	20,0	

CVP: ciclofosfamida, vincristina, prednisolona; CVP – R: ciclofosfamida, vincristina, prednisolona, rituximab; CNOP: ciclofosfamida, mitoxantrona, vincristina, prednisolona; CHOP: ciclofosfamida, doxorubicina, vincristina, prednisolona; CHOP – R: : ciclofosfamida, doxorubicina, vincristina, prednisolona, rituximab



**Tabela 4. Diferenças na sobrevida e tempo até retratamento entre doentes que obtiveram RC versus RP**

	n	Média
Sobrevida global dos pacientes	15	28,73
Sobrevida dos doentes que obtiveram RC	5	45,40
Sobrevida dos doentes que tiveram RP	6	19,33
Tempo até retratamento RC+RP	9	13,00
Tempo até retratamento dos casos com RC	3	22,67
Tempo até retratamento dos casos com RP	6	8,17

RC: resposta completa; RP: resposta parcial  
 \*Média em meses

**Tabela 5. Caracterização dos doentes abaixo de 65 anos**

Tratamento	Idade	ECOG	Estadio de Ann Arbor	MIPI	Duração da 1ª remissão (meses)	Tipo de remissão	Sobrevivência global (meses)	Status
Vigilância	57	0	IV - A	5,7	NA	NA	50*	Vivo
	64	0	IV - B	6,8	NA	NA	5	Morto
CHOP-R	60	1	IV – B x	7,1	3	RP	13	Morto
CHOP	63	1	IV - A	5,7	18	RP	44	Morto
CVP-R; Hyper CVAD; CHOP-R + auto-transplante	57	0	IV – A x	NC	2/8**	RC***	14	Morto
CHOP-R + Auto-transplante	40	0	IV – A	4,9	45	RC	57*	Vivo
CHOP-R + auto-transplante	58	1	IV - B	5,9	SRS	RC	78*	Vivo
CHOP-R + auto-transplante	63	0	IV – A x	6,1	SRS	RC	31*	Vivo

ECOG: *Eastern Cooperative Oncology Group*; MIPI: *Mantle cell lymphoma international prognostic index*; NA: não aplicável; SRS: sem recaída sistémica; CHOP-R: ciclofosfamida, doxorubicina, vincristina, prednisolona, rituximab; CHOP: ciclofosfamida, doxorubicina, vincristina, prednisolona; CVP-R: ciclofosfamida, vincristina, prednisolona, rituximab; Hyper CVAD: ciclofosfamida hiperfraccionada, vincristina, doxorubicina, dexametasona.

\*Doente ainda vivo, sobrevivência global = Diferença entre a data actual e a data de diagnóstico

\*\* 8 meses – duração da remissão após transplante (3ª linha)

\*\*\* RC após transplante e não 1ª linha de tratamento

## Discussão

Na selecção de doentes para este estudo, não existia um registo centralizado de todos os LCM, sendo possível que existam doentes com diagnóstico de LCM que não foram incluídos neste estudo. Dos dados que se pretendia inicialmente recolher, alguns não puderam ser utilizados por ausência de registo no processo. O subtipo histológico estava apenas documentado em 1 biópsia (blástico). Visto os diferentes subtipos histológicos terem diferentes comportamentos clínicos e diferentes prognósticos<sup>9,18,19</sup>, seria importante documentar as variantes blastóides, associadas a um prognóstico desfavorável, assim como subtipos associados a cursos clínicos mais indolentes, como o padrão do tipo zona do manto e a variante de pequenas células. Também não foi incluído neste artigo a presença de expressão aumentada de ciclina D1, presente na maioria dos

LCM<sup>20</sup>, pois apenas foi pesquisada inicialmente em 6 doentes (5 positivos e 1 negativo). Este é um importante marcador desta doença, pesquisado na maioria dos artigos referentes a este tema, que deve ser documentado em todos os doentes com suspeita de LCM<sup>20,21</sup> (no CHP, na população de doentes referente a este artigo foi pesquisado em 40%). A pesquisa do índice de proliferação Ki67 está recomendada<sup>21</sup> em todos os doentes ao diagnóstico, e, dos 15 doentes incluídos neste estudo, nenhum foi pesquisado.

As características clínicas dos doentes foram no geral semelhantes às de outros estudos realizados<sup>7,19,22 23,24,25</sup> com exceção do rácio homem\mulher que foi inferior a 1:1 quando existe uma predominância masculina nesta doença. Tal facto pode-se dever à reduzida população (15) de doentes com LCM no CHP em estudo. É também de salientar o grande espectro de idades de doentes tratados no CHP, englobando neste estudo doentes desde os 40 anos até os 85 anos de idade. Dos doentes estudados, 66,7% apresentavam esplenomegalia ao diagnóstico, o que é ligeiramente superior ao verificado noutros estudos<sup>7,19,22 23,24,25</sup>. Apenas 1 paciente apresentava grau III do estadió de *Ann Arbor* (todos os restantes grau IV), assim como apenas 1 paciente apresentava MIPI de baixo risco, o que é compatível com o mau prognóstico e doença tipicamente disseminada ao diagnóstico presente nos doentes com LCM. O ECOG foi registado ao diagnóstico em apenas 3 doentes (20%), tendo sido estimado através da consulta de diários clínicos para os restantes casos neste artigo. Isto leva a um maior erro na sua estimativa, que consequentemente leva a um maior erro no cálculo do MIPI. É recomendado o registo do ECOG ao diagnóstico de todos os doentes<sup>21</sup>. O MIPI foi calculado através da consulta de idade, LDH, contagem de leucócitos e ECOG, retirados dos processos clínicos referentes à altura do diagnóstico (exceptuando o ECOG como descrito anteriormente) para 14 dos 15 doentes estudados. Apenas 1 doente tinha o MIPI calculado ao diagnóstico (6,7%), sendo o cálculo deste índice de prognóstico recomendado para todos os doentes com diagnóstico de LCM<sup>21</sup>.

Foi pesquisado em análise univariada possíveis factores de prognóstico individuais nos dentes incluídos neste estudo (tabela 2). Tal análise, apesar de sugerir (como de acordo com a literatura) que ECOG entre 0 e 1, ausência de sintomas B e MIPI de médio risco eram possíveis factores de prognóstico, não pode ter valor estatístico visto ser necessária uma amostra superior para poder validar os dados.

Relativamente aos gráficos de Kaplan-Meier, apesar da pequena amostra, conseguiu-se visualizar uma separação nas curvas de sobrevida de alguns grupos, como idade (< 65 anos ou ≥ 65 anos); MIPI (baixo, médio ou alto risco); ECOG (< 2 ou ≥ 2); Presença de sintomas B e massa *bulky* > 7 cm. Apesar de haver uma clara segregação, é necessário ter em conta o pequeno tamanho da amostra (15 doentes).

Foram utilizados diversos esquemas terapêuticos, e visto a população de doentes ser pequena (15), qualquer tentativa de análise de diferenças de sobrevida entre cada esquema terapêutico não iria ter relevância estatística. Foram comparados os doentes que tiveram RC (41,7%) com os que tiveram RP (50%) e verificou-se que os doentes com RC tiveram uma sobrevida média superior (45,4 meses contra 19,3 meses dos doentes com RP), assim como um maior tempo até retratamento (22,7 meses contra 8,2 meses dos doentes com RP). Visto a amostra de doentes ser muito pequena (doentes que tiveram RC que tiveram recaída são apenas 3), este resultado pode não ter validade estatística, mas mostra uma tendência para uma maior sobrevida e tempo até retratamento nos doentes com RC comparados com os doentes que apenas atingem RP.

A análise detalhada dos doentes com idade inferior a 65 anos mostrou que os doentes submetidos a auto-transplante obtiveram uma sobrevida média de 48 meses, enquanto os doentes não transplantados obtiveram uma sobrevida média de 22,5 meses. Os doentes que efectuaram transplante obtiveram previamente RC ao esquema CHOP-R, enquanto que no grupo de doentes não-transplantados, estes ou não foram tratados ou apenas atingiram RP. Deste modo, não é possível analisar se a realização de transplante obteve melhores resultados do que as outras opções terapêuticas, visto a diferença de sobrevida média nos dois grupos se puder dever a vários factores, entre eles a pequena amostra, o atingimento ou não de RC, a opção de tratamento assim como as co-morbilidades associadas.

## **Conclusão**

O LCM é um subtipo de linfoma raro, de mau prognóstico, e normalmente disseminado ao diagnóstico. Deste modo, é necessária a sua correcta documentação com base nos protocolos actuais, de modo a que seja reconhecido o seu subtipo histológico, seja possível determinar o seu prognóstico e assim orientar as decisões terapêuticas. No CHP, não é efectuado de rotina, ao diagnóstico, a pesquisa da expressão aumentada de ciclina D1. Este é um importante marcador da doença, que deve ser determinado em todos os doentes de acordo com as orientações terapêuticas actuais. Também não é efectuada por rotina a documentação nos relatórios de biopsia do subtipo histológico de LCM, seja clássico (difuso, nodular ou do tipo zona do manto) ou

blastico. Devido à grande diferença do curso clínico e prognóstico destes subtipos histológicos, é recomendada a sua documentação para orientação terapêutica.

No registo do processo clínico de um doente com LCM no CHP, não é determinado o ECOG nem calculado o MIPI por rotina, o que, associado ao desconhecimento do subtipo histológico e ki67, leva a uma incorrecta avaliação do prognóstico de cada doente. Recomenda-se assim, o registo do ECOG, MIPI, e ki67 em todos os doentes, além do subtipo histológico. Na pesquisa de diários clínicos e relatórios de TAC de envolvimento extranodal, não foi possível recolher dados suficientes para incorporar neste estudo, sendo necessária uma documentação mais consistente deste parâmetro. Os esquemas de quimioterapia utilizados foram variados, contribuindo para não permitir retirar conclusões sobre os resultados terapêuticos. A escolha de esquemas de quimioterapia ajustados ao prognóstico e agressividade da doença que possam vir a ser utilizados será mais fácil caso se reúnam estes dados. Para finalizar, é necessário um registo centralizado de todos os doentes com LCM, sendo possível que nem todos os LCM ocorridos no período em estudo terem sido revistos neste artigo.

## **Agradecimentos**

À doutora Cláudia Casais, por toda a disponibilidade, apoio e dinamismo que tornou possível a realização deste trabalho.

À doutora Susana, pelo tratamento de dados estatísticos.

## Referências

1. Swerdlow SH, Campo E, Seto, M. & Muller-Hermelink, H.K. (2008) Mantle cell lymphoma. In WHO Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues (ed. by S. H. Swerdlow, E. Campo, N. L. Harris, E. S. Jaffe, S. A. Pileri, H. Stein, J. Thiele & J. W. Vardiman), pp. 229–232. International Agency for Research on Cancer, Lyon.
2. Herrmann A, Hoster E, Zwingers T, Brittinger G, Engelhard M, Meusers P, et al. Improvement of overall survival in advanced stage mantle cell lymphoma. *Journal of Clinical Oncology* 2009; 27: 511–518.
3. Akiyama N, Tsuruta H, Sasaki H, Sakamoto H, Hamaguchi M, Ohmura Y, et al. Messenger RNA levels of five genes located at chromosome 11q13 in B-cell tumors with chromosome translocation t(11;14)(q13;q32). *Cancer Research* 1994; 54: 377–379.
4. Campo E, Raffeld M. & Jaffe ES. Mantle-cell lymphoma. *Seminars in Hematology* 1999; 36: 115–127.
5. Tiemann M, Schrader C, Klapper W, Dreyling MH, Campo E, Norton A, et al. Histopathology, cell proliferation indices and clinical outcome in 304 patients with mantle cell lymphoma (MCL): a clinicopathological study from the European MCL Network. *British Journal of Haematology* 2005; 131: 29–38.
6. Swerdlow, S.H., Habeshaw, J.A., Murray, L.J., Dhaliwal, H.S., Lister, T.A. & Stansfeld, A.G. Centrocytic lymphoma: a distinct clinicopathologic and immunologic entity. A multiparameter study of 18 cases at diagnosis and relapse. *American Journal of Pathology* 1983; 113: 181–197.
7. Argatoff LH, Connors JM, Klasa RJ, Horsman, DE & Gascoyne. Mantle cell lymphoma: a clinicopathologic study of 80 cases. *Blood* 1997; 89: 2067–2078.
8. Angelopoulou MK, Siakantariz MP, Vassilakopoulos TP, Kontopidou, FN, Rassidakis GZ, Dimopoulou MN, et al. The splenic form of mantle cell lymphoma. *European Journal of Haematology* 2002; 68(1): 12-21.
9. Nodit L, Bahler DW, Jacobs SA, Locker J & Swerdlow SH. Indolent mantle cell lymphoma with nodal involvement and mutated immunoglobulin heavy chain genes. *Human Pathology* 2003; 34: 1030–1034.
10. Orchard J, Garand R, Davis Z, Babbage G, Sahota S, Matutes E, et al. A subset of t(11;14) lymphoma with mantle cell features displays mutated IgVH genes and includes patients with good prognosis, nonnodal disease. *Blood* 2003; 101: 4975–4981.

11. Bosch F, Lopez-Guillermo A, Campo E, Ribera JM, Conde E, Piris MA, et al. Mantle cell lymphoma: presenting features, response to therapy, and prognostic factors. *Cancer* 1998; 82: 567–575.
12. Romaguera JE, Medeiros LJ, Hagemester FB, Fayad LE, Rodriguez MA, Pro B, et al. Frequency of gastrointestinal involvement and its clinical significance in mantle cell lymphoma. *Cancer* 2003; 97: 586–591.
13. Jares P & Campo E. Advances in the understanding of mantle cell lymphoma. *British Journal of Haematology* 2008; 142: 149–165.
14. Ferrer A, Bosch F, Villamor N, Rozman M, Graus F, Gutierrez et al. Central nervous system involvement in mantle cell lymphoma. *Annals of Oncology* 2008; 19: 135–141.
15. European MCL Network, 2007. Available form: [http://www.european-mcl.net/en/clinical\\_mipi.php](http://www.european-mcl.net/en/clinical_mipi.php).
16. Kaplan GL, Meier P. Non-parametric estimation from incomplete observations. *J Am Stat Assoc* 1958; 53:457-81.
17. Cheson D, Pfistner B, Juweid M, Gascoyne R, Specht L, Horning S, et al. Revised Response Criteria for Malignance Lymphoma. *Journal of Clinical Oncology* 2007; 25: 581-583.
18. Espinet B, Sole F, Pedro C, Garcia M, Bellosillo B, Salido, et al. Clonal proliferation of cyclin D1-positive mantle lymphocytes in an asymptomatic patient: an early-stage event in the development or an indolent form of a mantle cell lymphoma?. *Human Pathology* 2005; 36: 1232–1237.
19. Norton AJ, Matthews J, Pappa V, Shamash J, Love S, Rohatiner AZS & Lister TA, Mantle cell lymphoma: natural history defined in a serially biopsied population over a 20-year period. *Annals of Oncology* 1995; 6: 249–256.
20. Boer C, van Krieken H, Kluin-Nelemans H, Kluin P, Schuurin E. Cyclin D1 messenger RNA overexpression as a marker for mantle cell lymphoma. *Oncogene* 1995; 10(9): 1833-40.
21. McKay P, Leach M, Jackson R, Cook G, Rule S. Guidelines for the investigation and management of mantle cell lymphoma. *British Journal of Haematology* 2012; 159(4): 405-426.
22. Bosch, F, López-Guillermo A, Campo E, Ribera JM, Conde E, Piris, et al. Mantle Cell Lymphoma: Presenting Features, Response to Therapy, and Prognostic Factors. *Cancer* 1998; 82(3): 567-575.
23. Zucca E, Roggero E, Pinotti G, Pedrinis E, Capella C, Venco A, Et al. Patterns of survival in mantle cell lymphoma. *Ann Oncol* 1995; 26: 17-24.

24. Fisher RI, Dahlberg S, Nathwani BN, Banks PM, Miller TP, Grogan TM. A clinical analysis of two indolent lymphoma entities: mantle cell lymphoma and marginal zone lymphoma (including the mucosa-associated lymphoid tissue and monocytoid B-cell subcategories): a Southwest Oncology Group study. *Blood* 1995; 85: 1075-82.
25. Teodorovic I, Pittaluga S, Kluin-Nelemans JC, Meerwaldt JH, Hagenbeek A, van Glabbeke, et al. Efficacy of four diferente regimens in 64 mantle-cell lymphoma cases: clinicopathologic comparison with 498 other non-Hodgkin's lymphoma subtypes. European Organization for the Research and Treatment of Cancer Lymphoma Cooperative Group. *Journal of Clinical Oncology* 1995; 13: 2819–2826.