

## Epidemiologia do linfoma do Manto em um hospital de referência na Amazônia

### Epidemiology of Mantle lymphoma in a reference hospital in the Amazon

### Epidemiología del linfoma del Manto em um hospital de referencia en la Amazonia

Recebido: 28/12/2022 | Revisado: 07/01/2023 | Aceitado: 08/01/2023 | Publicado: 10/01/2023

**Vitória de Souza Siqueira**

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1145-2577>

Hospital Ophir Loyola, Brasil

E-mail: [vitoriasiqueira21@gmail.com](mailto:vitoriasiqueira21@gmail.com)

**Ana Virgínia Soares Van den Berg**

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7428-7030>

Universidade Federal do Pará, Brasil

Universidade do Estado do Pará, Brasil

E-mail: [ana-vdb@hotmail.com](mailto:ana-vdb@hotmail.com)

#### Resumo

O linfoma de células do Manto é um linfoma não Hodgkin (LNH) de células B maduras raro e agressivo com taxas de sobrevida a longo prazo historicamente baixas. O objetivo do estudo foi traçar o perfil epidemiológico dos pacientes diagnosticados com Linfoma de Células do Manto atendidos em um hospital oncológico de referência. Foi realizado um estudo observacional, descritivo com delineamento transversal, com análise de prontuários hospitalares. A maioria dos pacientes era do sexo masculino, encontrava-se na faixa etária entre os 60 e 69 anos e no estadiamento IV. Houve um predomínio de pacientes com sintomas B. Em termos laboratoriais, os pacientes apresentavam elevação de desidrogenase láctica e de leucometria. Não foi identificada correlação entre idade, desidrogenase láctica e leucometria com a mortalidade, em contrapartida, houve uma correlação positiva com o estadiamento. Todos os indivíduos apresentaram estratificação MIPI de alto risco. Todas as terapias de primeira linha foram baseadas em quimioterapia associada ao anticorpo monoclonal anti-CD20 – Rituximabe. As terapias de segunda linha utilizadas foram: DHAP e GDP. Metade dos enfermos foram submetidos a uma segunda linha de tratamento. 100% dos pacientes estudados não realizaram o transplante autólogo, o que pode ter influenciado no status dos pacientes em que 60% evoluíram a óbito. Estudos futuros são necessários para estabelecer o impacto na sobrevida dos pacientes a partir de modificações na terapêutica aplicada como aumento da exposição ao transplante autólogo ou uso de inibidores covalentes de tirosina quinase de Bruton (BTK).

**Palavras-chave:** Linfoma de Célula do Manto; Epidemiologia; Linfoma Não Hodgkin.

#### Abstract

Mantle cell lymphoma is a rare and aggressive mature B-cell non-Hodgkin lymphoma (NHL) with historically low long-term survival rates. The objective of the study was to outline the epidemiological profile of patients diagnosed with Mantle Cell Lymphoma treated at a reference cancer hospital. An observational, descriptive, cross-sectional study was carried out, with analysis of hospital records. Most patients were male, aged between 60 and 69 years and in stage IV. There was a predominance of patients with B symptoms. In laboratory terms, the patients had elevated lactic dehydrogenase and leukometry. No correlation was identified between age, lactic dehydrogenase and leukometry with mortality, on the other hand, there was a positive correlation with staging. All subjects had high-risk MIPI stratification. All first-line therapies were based on chemotherapy associated with the anti-CD20 monoclonal antibody – Rituximab. The second-line therapies used were: DHAP and GDP. Half of the patients underwent a second line of treatment. 100% of the patients studied did not undergo autologous transplantation, which may have influenced the status of patients in which 60% died. Future studies are needed to establish the impact on patient survival from changes in applied therapy such as increased exposure to autologous transplantation or use of covalent inhibitors of Bruton's tyrosine kinase (BTK).

**Keywords:** Mantle Cell Lymphoma; Epidemiology; Non-Hodgkin Lymphoma.

#### Resumen

El linfoma de células del manto es un linfoma no Hodgkin (LNH) de células B maduras raro y agresivo con tasas de supervivencia a largo plazo históricamente bajas. El objetivo del estudio fue perfilar el perfil epidemiológico de los pacientes diagnosticados de Linfoma de Células del Manto atendidos en un hospital oncológico de referencia. Se realizó un estudio observacional, descriptivo, transversal, con análisis de registros hospitalarios. La mayoría de los pacientes eran varones, con edades comprendidas entre 60 y 69 años y en estadio IV. Hubo un predominio de pacientes con síntomas B. En términos de laboratorio, los pacientes tenían deshidrogenasa láctica y leucometría elevadas. No se identificó correlación entre la edad, la deshidrogenasa láctica y la leucometría con la mortalidad, por otro lado, sí hubo una correlación positiva con la estadificación. Todos los sujetos tenían estratificación MIPI de alto riesgo. Todas las

terapias de primeira linha se basaron en quimioterapia asociada con el anticuerpo monoclonal anti-CD20: Rituximab. Las terapias de segunda línea utilizadas fueron: DHAP y GDP. La mitad de los pacientes se sometieron a una segunda línea de tratamiento. El 100% de los pacientes estudiados no fueron sometidos a trasplante autólogo, lo que puede haber influido en el estado de los pacientes en los que el 60% fallecieron. Se necesitan estudios futuros para establecer el impacto en la supervivencia del paciente de los cambios en la terapia aplicada, como una mayor exposición al trasplante autólogo o el uso de inhibidores covalentes de la tirosina quinasa de Bruton (BTK).

**Palabras clave:** Linfoma de células del manto; Epidemiología; Linfoma no Hodgkin.

## 1. Introdução

O Linfoma de Células do Manto representa 3-10% dos Linfomas Não-Hodgkin (LNH), costuma ser muito agressivo, até o momento incurável e tradicionalmente com um prognóstico ruim com a maioria dos pacientes diagnosticados em estágio avançado (Dreyling et al., 2017; Swerdlow et al, 2017; Li et al, 2021).

É uma doença biologicamente heterogênea, que pode se apresentar com um curso clínico variável de indolente a muito agressivo (Lee & Martin, 2020). Seu quadro clínico é marcado pela presença de linfadenopatias difusas, com a possibilidade de acometimento de medula óssea, sangue, baço, fígado e trato gastrointestinal. Pode ser nodal, cerca de 80 a 90% dos pacientes, com curso mais agressivo (Dreyling et al., 2017; Swerdlow et al, 2017). Existe, ainda, uma entidade clínica e biologicamente distinta, que acomete aproximadamente 10% dos pacientes, a variante leucêmica do linfoma de células do manto, que deve ser diferenciada da leucemia linfocítica crônica e do linfoma de células do manto clássico. Clinicamente, ela apresenta envolvimento do sangue periférico, medula óssea e esplênico, sem linfadenopatia mais extensa (Smolewski et al., 2019; Isaac et al., 2021).

Para avaliação desses pacientes é necessário história clínica, exame físico, análise de performance, presença de comorbidades e sintomas B. Exames complementares como hemograma com diferencial, painel metabólico, DHL, níveis de beta-2 microglobulina, sorologias para HIV e hepatites e níveis séricos de imunoglobulina são indicados. De modo geral, mielograma e biópsia de medula óssea, bem como, biópsia do tecido envolvido são realizadas no momento do diagnóstico; a imunohistoquímica mostra forte expressão nuclear de ciclina D1 (BCL-1 ou PRAD-1) e expressão de SOX-11, sendo obrigatória a obtenção da porcentagem de Ki-67. A marca imunofenotípica desta doença é caracterizada por células que expressam marcadores de células B comuns, CD5 e ciclina D1 e negativo para expressão de CD23, CD200, BCL6 e LEF1; também são geralmente positivas para CD43, BCL2, SOX11 E FMC7. Hibridização in situ fluorescente (FISH) e cariótipo também podem ser realizados – demonstrando a t(11;14) (q13; q32). Os pacientes devem ser submetidos a exames de imagem para estadiamento (Swerdlow et al, 2016; Jain & Wang, 2019).

Fatores predisponentes ainda não foram descritos, seu surgimento é consequência de uma intrincada interação patogênica entre processos celulares e microambientais. Sua grande alteração genética reside na translocação de CCND1 com a cadeia pesada de imunoglobulina, IGH, que consequentemente leva a super-expressão de ciclina D1. Proteína reguladora do ciclo celular, sua super-expressão supera o efeito supressor do ciclo celular, gerando crescimento celular e transformação maligna, o que acarreta no desenvolvimento do linfoma. No entanto, acredita-se, que semelhante a leucemia linfocítica crônica algum impulso antigênico também tenha papel na sua manifestação (Quintanilla-Martinez et al, 2003; Wang et al., 2007; Schollkopf et al., 2008; Lecluse et al, 2009; Skibola et al., 2010; Jares et al., 2012; Smedby et al., 2014; Jain & Wang, 2019; Li et al, 2021). Pacientes com diagnóstico recente são estratificados quanto ao risco, principalmente o Índice de Prognóstico Internacional de Linfoma de células do Manto (MIPI), caracterizado por utilizar a idade do paciente, status de desempenho do *Eastern Cooperative Oncology Group* (ECOG), nível de desidrogenase láctica (DHL) e contagem de leucócitos em sua análise para classificação entre baixo, intermediário e alto risco (Aukema et al., 2018; Lee & Martin, 2020).

Para escolha de tratamento para pacientes recém-diagnosticados normalmente são levados em consideração fatores como: idade, status de desempenho, comorbidades, grau de fragilidade e preferências pessoais do paciente (Robak et al., 2019). Apesar do tratamento trazer resultados mais promissores em pacientes mais jovens, a patologia é mais diagnosticada em uma

idade média de aproximadamente 70 anos e o tratamento desse público representa um grande desafio (Smolewski et al., 2019). O Linfoma do Manto é considerado, até o momento atual, apesar dos tratamentos atuais disponíveis, incurável e a maioria dos pacientes é submetido a várias linhas de tratamento ao longo da vida (Barouch et al., 2020).

Pela incurabilidade da enfermidade com as terapias disponíveis, a atenção terapêutica tem se voltado para o uso de medicações direcionadas para a desregulação das vias de sinalização das células B e para investigações que utilizam células T biespecíficas e conjugados anticorpo-droga; no último ano, a terapia de células T com receptor de antígeno quimérico (CAR T) foi aprovada pela *Food and Drug Administration* (FDA) por remissões duráveis em estudos realizados (Silkenstedt & Dreyling, 2021; Wallace & Reagan, 2021).

Dessa forma, o presente estudo objetiva traçar o perfil epidemiológico dos pacientes diagnosticados com Linfoma de Células do Manto atendidos em um hospital oncológico de referência, além de analisar fatores que influenciam na mortalidade dos pacientes acometidos.

## 2. Metodologia

O estudo tratou-se de uma pesquisa observacional, descritiva e com delineamento transversal, baseada na análise de prontuários hospitalares do período compreendido pelos anos de 2017 a 2021, do Hospital Ophir Loyola – instituição de referência para doenças onco-hematológicas da região norte do Brasil, que pretendia compreender o perfil epidemiológico dos pacientes diagnosticados com Linfoma do Manto atendidos no hospital, a partir da análise das informações contidas e colhidas por meio de um questionário autoral.

O Linfoma de células do Manto, em cerca de 90% dos casos, é uma doença comumente agressiva, com prognóstico sombrio e até o momento incurável com os tratamentos disponíveis. O entendimento de sua fisiopatologia e fatores de riscos envolvidos na sua etiologia são valiosos para o desenvolvimento de alternativas terapêuticas. O estabelecimento de um perfil epidemiológico permite identificar a parcela população mais acometida e susceptível a doença e fornece subsídios para maiores esclarecimentos em relação a etiopatogenia.

Dessa forma, a pesquisa se desenvolveu em seis etapas: revisão narrativa da literatura; análise de viabilidade do desenvolvimento da pesquisa no Hospital Ophir Loyola; submissão do projeto a divisão de pesquisa do hospital e na plataforma Brasil para análise do Comitê de Ética e Pesquisa (CEP); após aprovação do CEP, foi realizada a coleta de dados; e, por fim, a análise estatística e redação do trabalho.

Uma revisão narrativa permite correlação com obras anteriores, identifica conteúdos recorrentes e prioritários e fornece subsídios para o estabelecimento de novas concepções e por consequência permite a consolidação de uma determinada temática de conhecimento e o direcionamento de práticas e parâmetros a serem utilizados pelos indivíduos atuantes na área (Rocha, 1999). Os passos para a realização de uma revisão narrativa da literatura ou também nomeada como revisão tradicional consistem em: escolha do tema, pesquisa na literatura, seleção, leitura e análise das obras encontradas, confecção da revisão e referências (Cronin et al., 2008).

A revisão narrativa deste artigo consistiu na pesquisa sobre a temática em questão e análise de perfis epidemiológicos nas seguintes bases de dados: Scientific Electronic Library Online (SCIELO), Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde (LILACS) e PubMed. Foram admitidos artigos publicados nos últimos cinco anos. Para a busca foram utilizados os descritores em Ciências da Saúde (DeCS/MeSH) em português e inglês: “linfoma de célula do manto”, “epidemiologia”, “mantle-cell lymphoma” e “epidemiology”, empregando-se o operador booleano “AND” para realizar as associações de todos os descritores entre si. Foram selecionadas as publicações com disponibilidade do artigo em formato eletrônico e com ligação direta com a temática. Foram excluídos artigos que não tinham resumo na base de dados, incompletos e publicados antes do período estabelecido. Os títulos e os resumos de todas as publicações identificadas na busca foram

revisados, as que preencheram os critérios de inclusão foram lidas na íntegra, categorizadas e submetidas à análise crítica dos autores.

Posteriormente, foi analisada a viabilidade da realização da pesquisa no hospital oncológico de referência, uma vez viável, o projeto foi submetido a divisão de pesquisa da instituição e na Plataforma Brasil para avaliação pelo Comitê de Ética e Pesquisa, após a aprovação ética foi iniciado o processo de coleta. Inicialmente, estimou-se, uma amostra de cerca de 41 prontuários hospitalares de pacientes diagnosticados com Linfoma do Manto acompanhados no hospital. Foram incluídos no estudo prontuários de pacientes de ambos os sexos, de todas as idades, sem distinções quanto à etnia, grau de escolaridade, níveis de renda ou estado civil. Foram excluídos 31 prontuários de pacientes com diagnóstico que diferiam o da pesquisa em questão, incompletos ou com informações ilegíveis de acordo com as variáveis do protocolo de pesquisa, perfazendo uma amostra de 10 prontuários, que dada a raridade da patologia, fez-se interessante a análise.

As informações usadas por esse projeto foram obtidas de prontuários de pacientes com diagnóstico de Linfoma do Manto após as pesquisadoras terem assinado o Termo de Compromisso para Utilização e Manuseio de Dados (TCUD). A análise dos dados foi do tipo analítico-descritiva e quantitativa de acordo com as informações do protocolo de pesquisa, que envolveu as seguintes variáveis clínicas e epidemiológicas: sexo, idade, idade do diagnóstico, estadiamento, valor de desidrogenase láctica (DHL), contagem de leucócitos, ECOG, Ki-67, MIPI, linhas de tratamento, tratamento realizados, realização de transplante e status atual do paciente e armazenadas em banco de dados criado pelos autores, para que fosse evidenciado o perfil epidemiológico dos pacientes com Linfoma do Manto.

A correlação estatística entre mortalidade e estadiamento foi verificada pelo teste de Mann-Whitney e entre mortalidade, idade, DHL e leucócitos pelo *teste T de student* independente. O nível de  $p \leq 0,05$  foi considerado estatisticamente significativo. Os softwares utilizados serão: Microsoft Excel 2016, para confecção de dados e tabelas; BioStat 4.0, para análise estatística e Microsoft Word 2016, para confecção de textos.

### 3. Resultados e Discussão

O linfoma de células do Manto é um linfoma não Hodgkin (LNH) de células B maduras raro e agressivo com taxas de sobrevida a longo prazo historicamente baixas. Nos países ocidentais, corresponde a cerca de 7% dos linfomas não Hodgkin de início adulto. A doença é heterogênea, com alguns pacientes apresentando doença agressiva e outros com curso mais indolente. No entanto, apenas cerca de 10 a 20% dos pacientes tem um curso pouco agressivo. A doença permanece incurável com a terapia tradicional, com consequentes recidivas seriadas, o que torna o tratamento extremamente desafiador. A sobrevida depende de fatores prognósticos iniciais e características da doença. O padrão atual de atendimento é baseado na idade do paciente e comorbidades (Smith et al., 2011; Dreyling, 2014; Brasil et al., 2020; Burkart & Karmali, 2022).

Pacientes com características de doença de alto risco obtêm um benefício mínimo da indução com esquemas convencionais de imunoquimioterapia à base de citarabina, incluindo transplante autólogo, além de risco aumentado de acometimento de sistema nervoso central (SNC), associado a uma alta taxa de mortalidade. A recaída é inevitável para a maioria dos pacientes, exigindo múltiplas linhas de tratamento. Ao longo da última década, a compreensão da fisiopatologia do linfoma de células do Manto melhorou, o que gerou o desenvolvimento e uso de terapias direcionadas, como inibidores de tirosina quinase de Bruton (BTK), inibidores de células B de linfoma 2 (Bcl-2), agentes imunomoduladores e inibidores de proteassoma, principalmente em cenários de doença recidivante e refratária, além do mais, a duração da sobrevida diminuiu com as linhas progressivas de terapia (Fisher et al., 2006; Cheah et al., 2013; Goy et al., 2013; Dreyling et al., 2016; Davids et al., 2017; Hoster et al., 2017; Burkart & Karmali, 2022; Narkhede et al., 2022).

Portanto, estudos que demonstrem e entendam a população mais afetada pela doença, bem como, consigam identificar fatores de riscos associados, que venham a se tornar alvos para desenvolvimento de novas terapias futuras são de fundamental

importância. Assim, no presente estudo, no que se refere ao gênero, houve um maior predomínio do sexo masculino com 90% contra 10% de mulheres acometidas pelo linfoma de células do Manto (Tabela 1). Dados semelhantes foram encontrados em estudos populacionais nos Estados Unidos, por Zhou e colaboradores e na França, por Leux e colaboradores, onde 80% e 74% dos pacientes eram homens, respectivamente. Embora a fisiopatologia para esse desequilíbrio seja desconhecida, o sistema hematopoiético é caracterizado por diferenças relacionadas ao sexo na expressão do receptor de andrógeno, os homens possuem maior expressão desse receptor em leucócitos e macrófagos, a partir de então se supõem que a incidência masculina aumentada possa refletir diferenças relacionadas ao gênero na sinalização do receptor andrógeno durante a gênese deste linfoma, nesse caso o receptor androgênico não é metilado, o que permite a transcrição gênica; inclusive esses dados sugerem que o bloqueio do eixo androgênico possa representar uma nova modalidade terapêutica no linfoma de células do Manto (Mostaghel et al., 2017).

Além disso, modelos murinos *in vivo* demonstraram que os beta-agonistas do receptor de estrogênio são capazes de inibir a proliferação, vascularização e disseminação de tumores linfoides; a redução da IL-6 desencadeada pelo estradiol é outro mecanismo pelo qual se pode diminuir o risco de desenvolvimento de linfomas não Hodgkin; assim como, a gravidez e o uso de contraceptivos orais também têm se mostrado como fatores de proteção para a prevalência dessas doenças (Stone, 2018). Dessa forma, a taxa reduzida de LNH entre as mulheres se deve pelos efeitos diretos dos estrogênios na proliferação de células do linfoma ou pelo seu papel na resposta imune antitumoral. Isso gera um papel importante do gênero na resposta ao tratamento padrão, por exemplo, em pacientes mais idosos, as mulheres se beneficiam mais com a adição do anticorpo anti-CD20 rituximabe aos regimes padrões, o que é explicado pela diferença na taxa de depuração do rituximabe, que é menor entre as mulheres; no linfoma do Manto, as mulheres que recebem lenalidomida tem maiores taxas de resposta. Em última análise, uma melhor compreensão dos mecanismos atuantes nessa diferença entre os gêneros irá melhorar o manejo clínico e permitirá um tratamento adaptado para os pacientes (Horesh & Horowitz, 2014).

**Tabela 1** - Distribuição dos pacientes com diagnóstico de Linfoma do Manto no Hospital Ophir Loyola de acordo com a variável sexo.

Sexo	N	%
Feminino	01	10
Masculino	09	90
<b>TOTAL</b>	<b>10</b>	<b>100</b>

Fonte: Protocolo de Pesquisa.

Já no que tange a faixa etária, houve uma concentração dos casos de linfoma do Manto acima dos 50 anos e principalmente entre os 60 e 69 anos, com média de idade de 66 anos (Tabela 2). Proporções semelhantes foram encontradas por Jain & Wang e por Brasil e colaboradores com média de idade de 68 anos. Tais resultados se justificam pelas neoplasias resultarem de mutações genéticas e a idade avançada ser fator de risco para o desenvolvimento da maioria dos cânceres, de acordo com os dados do INCA de 2019, associado a isto, tem-se o aumento da expectativa de vida populacional.

**Tabela 2** - Distribuição dos pacientes com diagnóstico de Linfoma do Manto no Hospital Ophir Loyola de acordo com a faixa etária ao diagnóstico.

Faixa Etária	N	%
< 50	00	00
50 a 59	01	10
60 a 69	07	70
≥ 70	02	20
<b>TOTAL</b>	<b>10</b>	<b>100</b>

Fonte: Protocolo de Pesquisa.

O estadiamento de Ann-Arbor foi criado em 1971, trata-se de um sistema de classificação de referência para linfoma de Hodgkin e para linfoma Não-Hodgkin, foi nomeado desta forma por Ann Arbor, no estado de Michigan, ter sido a cidade onde foi sediado o Comitê de Classificação de Estadiamento da Doença de Hodgkin para sua aprovação (Rosenberg, 1996). 70% dos pacientes da casuística apresentaram o estadiamento IV (Tabela 3), a maioria já com envolvimento da medula óssea no momento do diagnóstico, tal fato foi semelhante ao encontrado na literatura (Cheah et al., 2016; Martins et al., 2017; Brasil et al., 2020), é provável que esse estadiamento avançado predominante seja reflexo da gravidade da doença, desconhecimento dos pacientes em relação ao sintomas iniciais e consequente diagnóstico tardio dos pacientes e acesso aos serviços de Oncoematologia no sistema público de saúde do país.

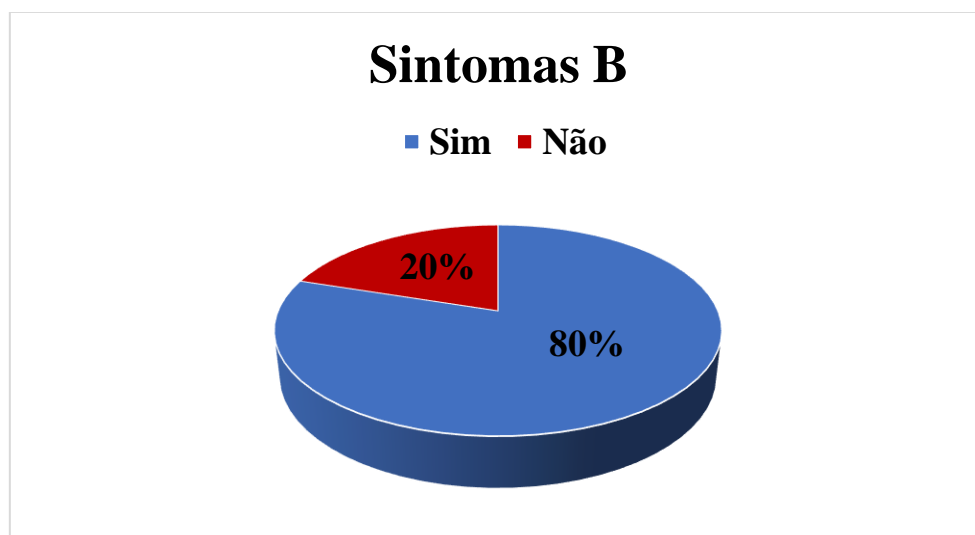
**Tabela 3** - Distribuição dos pacientes com diagnóstico de Linfoma do Manto no Hospital Ophir Loyola de acordo com o estadiamento.

Estadiamento	N	%
I	00	00
II	00	00
III	03	30
IV	07	70
<b>TOTAL</b>	<b>10</b>	<b>100</b>

Fonte: Protocolo de Pesquisa.

O linfoma do Manto faz parte de um leque de neoplasias, caracterizadas pela expansão clonal de células B, patologias estas que podem ter durante o seu curso a presença de sintomas como perda ponderal > 10% nos últimos 6 meses que precederam o diagnóstico, sudorese noturna e febre > 38°C, os ditos sintomas B (Pain & Wang, 2019); o que corrobora com o fato de que 80% dos pacientes apresentaram esses sintomas no diagnóstico da doença (Figura 1). Além do mais, a amostra era composta por pacientes com idade mais avançada, nos quais é mais frequente o acometimento por sintomas B, segundo Yang e colaboradores, em 2021, que encontraram essa associação estatisticamente significativa em 75% dos seus pacientes com idade igual ou superior a 60 anos. Associado a isso reside o fato do diagnóstico mais tardio, com pacientes com maior carga tumoral e consequentemente maior percepção desses sintomas (Assis-Mendonça et al., 2018).

**Figura 1** - Representação gráfica da distribuição dos pacientes com diagnóstico de Linfoma do Manto no Hospital Ophir Loyola de acordo com a variável presença de sintomas B.



Fonte: Protocolo de Pesquisa.

Notou-se, que 80% da casuística apresentou desidrogenase láctica acima dos valores de referência laboratoriais (Tabela 4), isso justifica o fato de todos os pacientes necessitarem de tratamento no início do curso da doença, já que DHL aumentado em conjunto com outros fatores é um preditor para necessidade de tratamento, assim como, é uma das variáveis da análise do Índice de Prognóstico Internacional de Linfoma de células do Manto (MIPI) (Aukema et al., 2018; Lee & Martin, 2020).

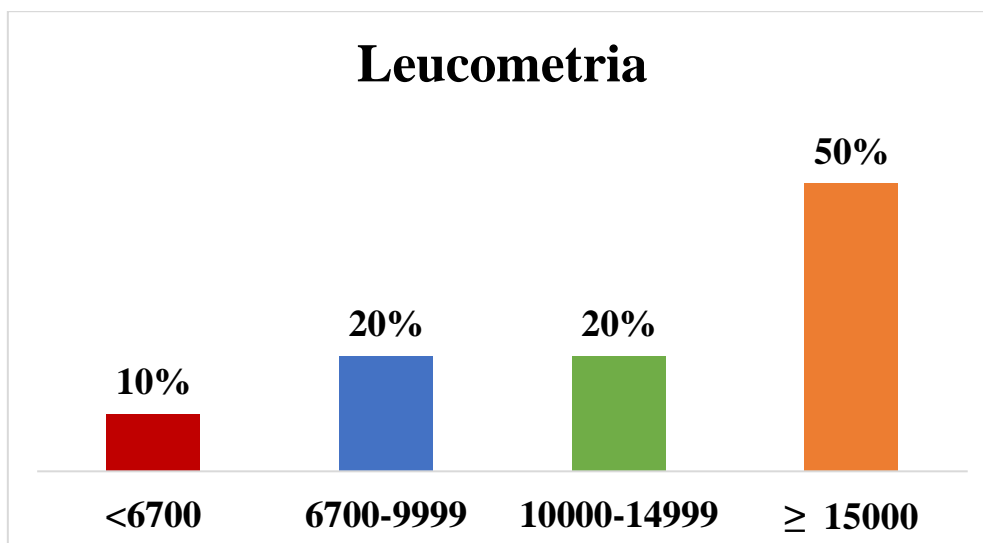
**Tabela 4** - Distribuição dos pacientes com diagnóstico de Linfoma do Manto no Hospital Ophir Loyola de acordo com a dosagem de desidrogenase láctica.

DHL	N	%
< 250	02	20
≥ 250	08	80
<b>TOTAL</b>	<b>10</b>	<b>100</b>

Fonte: Protocolo de Pesquisa.

Em relação a leucometria, metade da amostra apresentou resultados aumentados de leucócitos (Figura 2). Para Mori e colaboradores (2019), o envolvimento leucêmico do linfoma de células do Manto frequentemente representa um subtipo mais desfavorável quanto em conjunto com o envolvimento nodal, há relatos de rearranjo/mutação do gene TP53 associado, para o qual a terapia combinada de rituximabe e iBTK é altamente responsiva; quando não nodal, sua frequência é relativamente incomum, sendo considerado indolente e sem necessidade de tratamento iminente, o reconhecimento dessa diferenciação é relevante para evitar tratamentos excessivos, no entanto, esta segunda forma pode se transformar em uma doença mais agressiva, tornando-se sintomática e associada a citopenias, há casos em que essa agressividade foi adquirida após cinco anos da apresentação inicial, o que pode ser resultado de evolução clonal. Já que está bem estabelecido, que aberrações do gene TP53, super-expressão do SOX11, IGVH não mutado e cariótipo complexo são marcadores de doença agressiva (Dreyling et al., 2017; Swerdlow et al, 2017; Smolewski et al., 2019; Isaac et al., 2021). Na casuística, dos cinco pacientes, dois já apresentaram o subtipo leucêmico associado a forma nodal, com alto grau de agressividade e os outros três, já apresentavam a linfocitose com citopenias no diagnóstico, apesar da ausência de envolvimento nodal, provavelmente resultado de curso indolente anterior não diagnosticado previamente.

**Figura 2** - Representação gráfica da distribuição dos pacientes com diagnóstico de Linfoma do Manto no Hospital Ophir Loyola de acordo com a variável leucometria.



Fonte: Protocolo de Pesquisa.

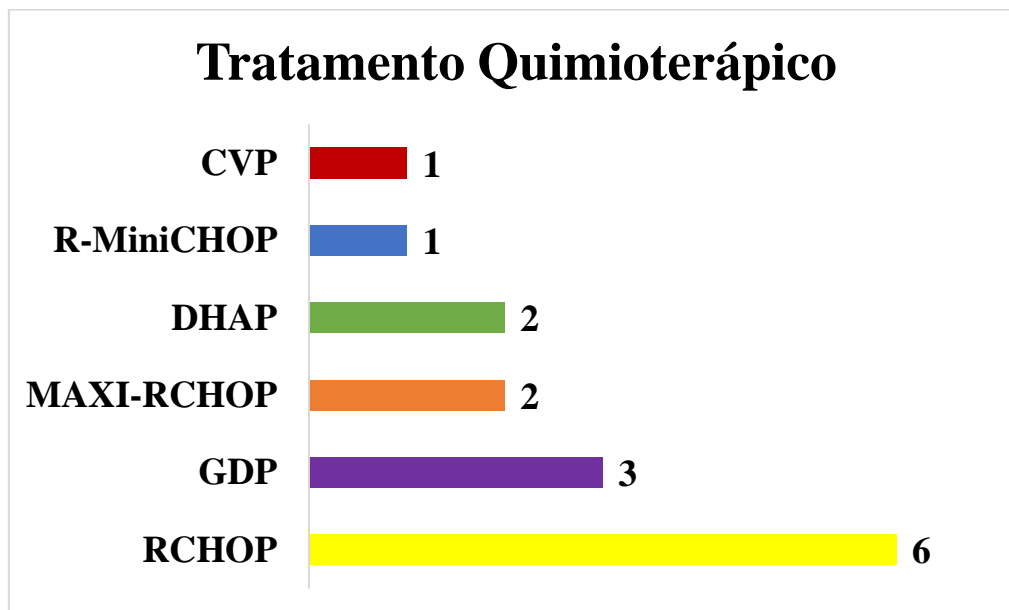
O MIPI foi de alto risco em todos os pacientes estudados (Tabela 5), o que é condizente com o fato da maioria dos pacientes terem evoluído a óbito e metade ter necessitado de uma segunda linha de tratamento. Isso provavelmente ocorreu, pois vários pacientes já chegaram ao atendimento em um estágio mais avançado da doença (Assis-Mendonça et al., 2018) e provavelmente com maior número de anormalidades genéticas somáticas como TP53 e cariótipo complexo (Martin et al., 2017; Jain & Wang, 2019; Nabrisnky et al., 2021). Sua significância clínica em relação ao seu valor prognóstico mediante o advento das novas terapias não pode ser analisada, pois todos os pacientes foram submetidos apenas a tratamento com quimioterapia associado ou não ao anticorpo monoclonal anti-CD20 (Figura 3), isso se deve ao fato de outras terapêuticas como CAR T-cell, conjugados de droga-anticorpo ROR1 e inibidores de BTK reversíveis e não covalentes, dentre outras, não estarem disponíveis na instituição estudada.

**Tabela 5** - Distribuição dos pacientes com diagnóstico de Linfoma do Manto no Hospital Ophir Loyola de acordo com o MIPI.

MIPI	N	%
Baixo (score <5.7)	00	00
Intermediário ( $5.7 \leq \text{score} < 6.2$ )	00	00
Alto (score $\geq 6.2$ )	10	100
<b>TOTAL</b>	<b>10</b>	<b>100</b>

Fonte: Protocolo de Pesquisa.

**Figura 3** - Representação gráfica da distribuição dos pacientes com diagnóstico de Linfoma do Manto no Hospital Ophir Loyola de acordo com a variável tratamento quimioterápico.



Fonte: Protocolo de Pesquisa.

Tais fatos são motivos de debate para os pacientes analisados, uma vez que todos eram de alto risco e sabe-se que nesses pacientes a quimioimunoterapia tem se mostrado ineficaz e deveria ser evitada desde o princípio para que os pacientes fossem poupados de induções intensivas. Inclusive esses pacientes deveriam ser alvos de estudos genéticos no momento do diagnóstico e inscritos em ensaios clínicos para novas terapêuticas ou uso de inibidores de BTK, além do mais, transplante alogênico e outras terapias celulares deveriam ser avaliadas nesse perfil de pacientes, se aptos (Martin et al., 2017; Jain & Wang, 2019; Brasil et al., 2020; Nabrisnky et al., 2021). Além do mais, o ideal para esses indivíduos é a construção de combinações de drogas baseadas



em mecanismos de ações diferentes; no entanto, a capacidade de administrar essas combinações ainda é pouco explorado na doença, para isso a colaboração entre as diversas instituições da indústria farmacêutica é essencial (Armitage & Longo, 2022).

O supracitado é corroborado pelo fato de que metade da casuística necessitou de uma segunda linha de tratamento (Tabela 6) - sabe-se que pacientes sem recaídas são a minorias, com recidivas ocorrendo em até 9 anos após o tratamento (Armitage & Longo, 2022) -, isso pode ter sido influenciado pela história natural da doença com as terapias disponíveis (Burkart & Karmali, 2022) e pelo MIPI de alto risco, associado ao fato de que nenhum paciente recebeu transplante autólogo na primeira remissão (Tabela 7), em virtude, da ausência desse artifício no sistema público do estado onde o estudo foi realizado e da performance dos pacientes, uma alternativa para contornar a não realização do transplante seria a realização da combinação Rituximabe com Hyper-CVAD, no entanto, as taxas de toxicidade e malignidades secundárias são altas com essa terapêutica (Armitage & Longo, 2022). Além da ausência de realização de Rituximabe de manutenção, que já se sabe que pode contribuir nas taxas de sobrevida desse público (Assis-Mendonca et al., 2018; Brasil et al., 2020).

**Tabela 6** - Distribuição dos pacientes com diagnóstico de Linfoma do Manto no Hospital Ophir Loyola de acordo com as linhas de tratamento quimioterápico.

<b>Linhas de Tratamento</b>	<b>N</b>	<b>%</b>
Uma	05	50
Duas	05	50
Três	00	00
<b>TOTAL</b>	<b>10</b>	<b>100</b>

Fonte: Protocolo de Pesquisa.

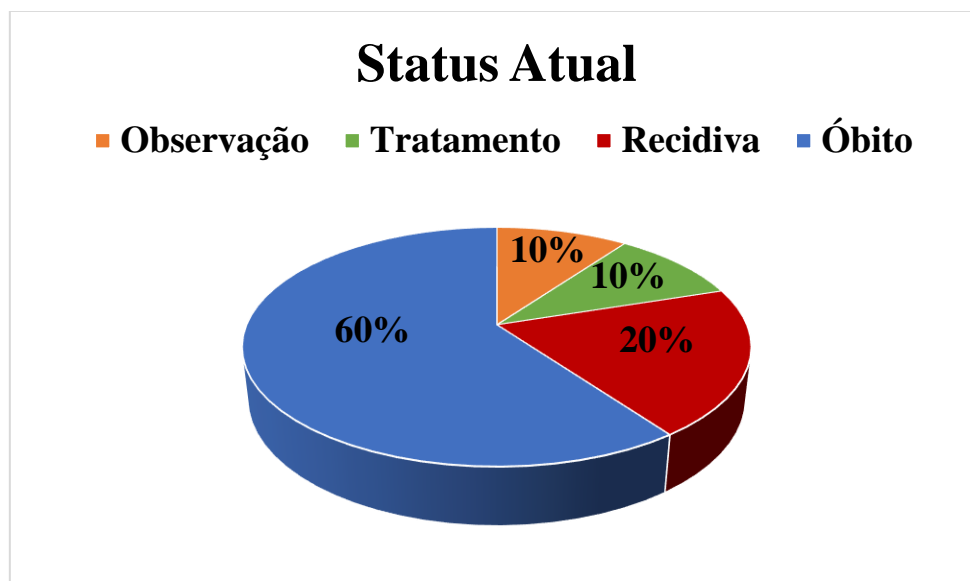
**Tabela 7** - Distribuição dos pacientes com diagnóstico de Linfoma do Manto no Hospital Ophir Loyola de acordo com a realização de transplante de medula óssea autólogo.

<b>Transplante</b>	<b>N</b>	<b>%</b>
Sim	00	00
Não	10	100
<b>TOTAL</b>	<b>10</b>	<b>100</b>

Fonte: Protocolo de Pesquisa.

O linfoma de células do Manto é um dos linfomas de células B com pior prognóstico e se caracteriza clinicamente por recaídas frequentes e refratariedade precoce (Brasil et al., 2020), o que corrobora com o fato de que 20% dos pacientes encontram-se recidivados e 60% da amostra evoluiu a óbito nos últimos 5 anos analisados (Figura 4), em consonância está o fato de todos os pacientes possuírem um MIPI de alto risco, as terapias disponibilizadas serem restritas, além da não utilização do anti-CD20 como terapia de manutenção. Segundo Brasil e colaboradores, muitos pacientes brasileiros acometidos pelo linfoma de células do Manto em sua forma agressiva habitualmente não se beneficiam das novas terapias que alteram a doença, pois Rituximabe, Bendamustina e Ibrutinibe não estão disponíveis para a maioria dos pacientes em muitos países em desenvolvimento ao redor do mundo, incluindo o Brasil em seu sistema público de saúde, o que faz com que o acesso a estes novos cenários seja muito limitado, o que impacta na sobrevida desses pacientes. A mortalidade demonstrou ter uma correlação positiva estatisticamente significativa com o estadiamento da doença, o que apenas confirmou o estadiamento avançado como um dos fatores de pior prognóstico (Silkenstedt & Dreyling, 2021) (Tabela 8).

**Figura 4** - Representação gráfica da distribuição dos pacientes com diagnóstico de Linfoma do Manto no Hospital Ophir Loyola de acordo com a variável status atual.



Fonte: Protocolo de Pesquisa.

Neste estudo, a mortalidade não apresentou correlação estatisticamente significativa com a idade, DHL e valor de leucócitos apesar de serem variáveis atribuídas ao Índice de Prognóstico Internacional de Linfoma de células do Manto (MIPI), semelhante ao demonstrado por Das e colaboradores em um Hospital terciário no norte da Índia, em 2016. Acredita-se que tais resultados se devam ao fato de que as análises foram feitas de maneira isolada e não em conjunto como no cálculo do índice e numa amostra pequena, o que pode ter influenciado na relevância estatística (Tabela 8).

**Tabela 8** - Correlação entre mortalidade e as variáveis idade, DHL, leucócitos estadiamento dos pacientes com diagnóstico de Linfoma do Manto no Hospital Ophir Loyola.

Correlações	t*/U**	p (valor)
Mortalidade x Idade*	0,5677	0,5858
Mortalidade x DHL*	1,4714	0,1794
Mortalidade x Leucócitos*	- 1,5501	0,1597
Mortalidade x Estadiamento**	22	0,0287

\*Teste T de Student –  $p \leq 0,05$  (estatisticamente significativa). \*Teste U de Mann-Whitney -  $\leq 0,05$  (estatisticamente significativa).  
Fonte: Protocolo de Pesquisa.

O estudo teve algumas limitações como a ausência de registros citogenéticos e moleculares de todos os pacientes estudados, bem como, do *Eastern Cooperative Oncology Group* (ECOG) e do índice do Ki-67 apresentado; o que impossibilitou a análise de correlação dessas alterações com o desfecho apresentado. Em suma, notou-se a necessidade de aprofundamento das pesquisas sobre a temática em estudo e do desenvolvimento de novas terapias com propostas curativas, além da implantação dos tratamentos já estabelecidos não disponíveis no hospital estudado para que seja verificado e analisado o benefício dos mesmos nessa população.

Em suma, o campo do linfoma de células do Manto testemunhou um importante progresso devidos aos notáveis avanços na patogênese molecular, prognósticos e tratamentos mais recentes. No entanto, a patogênese complexa e a condução de pacientes com progressão após tratamento, mesmo com as mais novas terapias disponíveis, como inibidores de BTK/ Bcl2 e CAR-T (linfoma de células do Manto triplo-resistentes) permanece sendo um desafio. Há expectativas em relação a ensaios

clínicos de última geração em andamento que incorporam agentes mais novos e investigações translacionais e moleculares simultâneas (Jain & Wang, 2022).

#### 4. Conclusão

O estudo identificou o perfil epidemiológico dos pacientes com Linfoma do Manto por meio de uma pesquisa observacional e descritiva com delineamento transversal. A maioria dos pacientes era do sexo masculino, encontrava-se na faixa etária entre os 60 e 69 anos e no estadiamento IV. Houve um predomínio de pacientes com sintomas B, isto é, perda ponderal > 10% nos últimos 6 meses que precederam o diagnóstico, sudorese noturna e febre. Em termos laboratoriais, os pacientes foram marcados pela presença de elevação de desidrogenase láctica e de leucometria. Não foi identificada correlação entre idade, desidrogenase láctica e leucometria com a mortalidade, em contrapartida, houve uma correlação positiva com o estadiamento. Todos os indivíduos apresentaram estratificação MIPI de alto risco, com score  $\geq 6.2$ . Todas as terapias de primeira linha foram baseadas em quimioterapia associada ao anticorpo monoclonal anti-CD20 – Rituximabe. As terapias de segunda linha utilizadas foram: DHAP e GDP. Metade dos enfermos foram submetidos a uma segunda linha de tratamento. 100% dos pacientes estudados não realizaram o transplante autólogo de medula óssea, o que pode ter influenciado no status dos pacientes em que 60% evoluíram a óbito durante os cinco anos de acompanhamento. Estudos futuros são necessários para estabelecer o impacto na sobrevivência dos pacientes a partir de modificações na terapêutica aplicada como aumento da exposição ao transplante autólogo ou uso de inibidores covalentes de tirosina quinase de Bruton (BTK).

#### Referências

- Armitage, J. O & Longo, D. L. (2022). Mantle cell lymphoma. *N Engl J Med.* 386 (26), 2495-2506.
- Assis-Mendonça, G. R., Crepaldi, A. H., Delamain, M. T., Moreira, A. H., Costa, F. D., Lima, V. C. C. et al. (2018). Characteristics of follicular and mantle cell lymphoma in Brazil: prognostic impact of clinical parameters and treatment conditions in two hospitals. *Hemato Transfus Cell Ther.* 40 (40), 343-353.
- Aukema, S. M., Hoster, E., Rosenwald, A. et al. (2018). Expression of TP53 is associated with the outcome of MCL independent of MIPI and Ki-67 in trials of the European MCL Network. *Blood.* 131 (4), 417-420.
- Barouch, S. B., Kuruvilla, J., Tsang, R. W., Yashphe, E & Sarid, N. (2020). Radiotherapy in mantle cell lymphoma: a literature review. *Hematol Oncol.* 38 (3), 223-228.
- Brasil, S. A. B., Colaço, C., Barrese, T., Paes, R. P., Brotolheiro, C & Cancadi, R. D. (2020). Non-indolent mantle cell lymphoma at a single public hospital in Brazil: real world first-line treatment cohort study data. *Hemato Transfus Cell Ther.* 42 (1), 93-97.
- Burkart, M & Karmali, R. (2022). Relapsed/Refractory Mantle Cell Lymphoma: Beyond BTK Inhibitors. *J. Pers.* 12 (376), 1-14.
- Cheah, C. Y., George, A., Gine, E., Chiappella, A., Kluin-Nelemans, H. C., Jurczak, W., Krawczyk, K., Mocikova, H., Klener, P., Salek, S. et al. (2013). European Mantle Cell Lymphoma Network. Central nervous system involvement in mantle cell lymphoma: Clinical features, prognostic factors and outcomes from the European Mantle Cell Lymphoma Network. *Ann. Oncol.* 24, 2119–2123.
- Cheah, C. Y., Seymour, J. F & Wang, M. L. (2016). Mantle cell lymphoma. *J Clin Oncol.* 34 (11), 1256–1269.
- Cronin, P., Ryan, F & Coughlan, M. (2008). Undertaking a literature review: a step-by-step approach. *Br J Nurs.* 17 (1), 38-43.
- Das, C. K., Gogia, A., Kumar, L., Sharma, A., Sharma, M. C & Mallick, S. R. (2016). Mantle cell lymphoma: a north Indian tertiary care centre experience. *Asian Pacific Journal of Cancer Prevention.* 17, 4583-4586.
- Davids, M. S., Roberts, A. W., Seymour, J. F. et al. (2017). Phase I first-in-human study of Venetoclax in patients with relapsed or refractory non-Hodgkin lymphoma. *J Clin Oncol.* 35 (8), 826-833.
- Dreyling, M. (2014). European Mantle Cell Lymphoma Network Mantle cell lymphoma: Biology, clinical presentation, and therapeutic approaches. *Am. Soc. Clin. Oncol. Educ. Book.* 34, 191–198.
- Dreyling, M., Campo, E, Hermine, O. et al (2017). Newly diagnosed and relapsed mantle cell lymphoma: ESMO clinical practice guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol.* 28 (4), 62-71.
- Dreyling, M., Jurczak, W., Jerkeman, M. et al. (2016). Ibrutinib versus Tamsirolimus in patients with relapsed or refractory mantle-cell lymphoma: an international, randomised, open-label, phase 3 study. *Lancet.* 387 (10020), 770-778.

- Fisher, R. I., Bernstein, S. H., Kahl, B. S. et al. (2006). Multicenter phase II study of bortezomib in patients with relapsed or refractory mantle cell lymphoma. *J Clin Oncol.* 24 (30), 4867-4874.
- Goy, A., Sinha, R., Williams, M. E. et al. (2013). Single-agent Lenalidomide in patients with mantle-cell lymphoma who relapsed or progressed after or were refractory to Bortezomib: phase II MCL-001 (EMERGE) study. *J Clin Oncol.* 31 (29), 3688-3695.
- Horesh, N & Horowitz, N. A. (2014). Does gender matter in Non-Hodgkin Lymphoma? Differences in epidemiology, clinical behavior and therapy. *Rambam Maimonides Med J.* 5 (4).
- Hoster, E., Kluin-Nelemans, H., Hermine, O. et al. (2017). Rituximab maintenance after first-line immunochemotherapy in mantle cell lymphoma: long-term follow-up of the randomized European MCL Elderly Trial. *Blood.* 130 (1), 153-153.
- Instituto Nacional De Câncer José Alencar Gomes Da Silva (INCA). Estimativa 2020: incidência de câncer no Brasil/ Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva. – Rio de Janeiro: INCA, 2019.
- Isaac, K. M., Portell, C. A & Williams, M. E. (2021). Leukemic Variant of Mantle Cell Lymphoma: Clinical Presentation and Management. *Current Oncology Reports.* 23 (102), 1-6.
- Jain, P & Wang, M. (2022). Mantle cell lymphoma in 2022 – A comprehensive update on molecular pathogenesis, risk stratifications, clinical approach, and current and novel treatments. *Am J Hematol.* 97 (5), 638-656.
- Jain, P & Wang, M. (2019). Mantle cell lymphoma: 2019 update on the diagnosis, pathogenesis, prognostication, and management. *Am J Hematol.* 94 (6), 710–725.
- Jares, P., Colomer, D & Campo, E. (2012). Molecular pathogenesis of mantle cell lymphoma. *J Clin Invest.* 122 (10), 3416-3423.
- Lecluse, Y., Lebailly, P., Roulland, S., Gac, A. C., Nadel, B & Gauduchon, P. (2009). t (11,14) positive clones can persist over a long period of time in the peripheral blood of healthy individuals. *Leukemia.* 23, 1190-1193.
- Lee, C & Martin, P. (2020). Watch and Wait in Mantle Cell Lymphoma. *Hematol Oncol Clin N Am.* 34, 837-847.
- Leux, C., Maynadie, M., Troussard, X., Cabrera, Q., Herry, A., Guyader-Peyrou, S.L., Gouill, S.L., Monnereau, A. Mantle cell lymphoma epidemiology: a population-based study in France. *Ann Hematol.* 2014.
- Li, S., Xu, J & You, M. J. (2021). The pathologic diagnosis of mantle cell lymphoma. *Histol Histopathol.* 36 (10), 1037-1051.
- Martin, P., Ghione, P & Dreyling, M. (2017). Mantle cell lymphoma - current standards of care and future directions. *Cancer Treat Rev.* 58, 51–60.
- Martins, C., Teixeira, C., Gamito, E & Oliveira, A. P. (2017). Mantle cell lymphoma presenting as multiple lymphomatous polyposis of the gastrointestinal tract. *Rev Bras Hematol Hemoter.* 39 (1), 73-76.
- Mori, S., Patel, R. D., Ahmad, S., Varela, J., Smith, T., Altoos, R., Shen, Q., Goldstein, S. C & Persky, D. O. (2019). Aggressive leukemic non-nodal mantle cell lymphoma with p53 gene rearrangement/mutation is highly responsive to rituximab/ibrutinib combination therapy. *Clinical Lymphoma, Myeloma & Leukemia.* 19 (2), 93-97.
- Mostaghel, E. A., Martin, P. S., Mongovin, S., Frayo, S., Zhang, A., Edlerson, K. L., Press, O. W & Gopal, A. K. (2017). Androgen Receptor expression in mantle cell lymphoma: potential novel therapeutic implications. *Experimental Hematology.* 49, 34-38.
- Nabrinsky, E., Danilov, A. V & Koller, P. B. (2021). High-risk mantle cell lymphoma in the era of novel agents. *Curr Hematol Malig Rep.* 16 (1), 8-18.
- Narkhede, M., Goyal, G., Shea, L., Mehta, A & Gin, S. (2022). Evaluating real-world treatment patterns and outcomes of mantle cell lymphoma. *Blood Advances.* 6 (14), 4122-4131.
- Quintanilla-Martinez, L., Davies-Hill, T., Fend, F., Calzada-Wack, J., Sorbara, L., Campo, E., Jaffe, E. S & Raffeld, M. (2003). Sequestration of p27Kip1 protein by cyclin D1 in typical and blastic variants of mantle cell lymphoma (MCL): implications for pathogenesis. *Blood.* 101, 3181-3187.
- Robak, T., Smolewski, P., Robak, P. & Dreyling, M. (2019). Mantle cell lymphoma: therapeutic options in transplant-ineligible patients. *Leuk Lymphoma.* 60 (11), 2622-2634.
- Rocha, E. A. C. (1999). A pesquisa em educação infantil no Brasil: trajetória recente e perspectiva de consolidação de uma pedagogia da educação infantil. Florianópolis: UFSC, Centro de Ciências da Educação, Núcleo de Publicações.
- Rosenberg, S.A. (1996). Report of the committee on the staging of Hodgkin's disease. *Cancer Research.* 26 (1310).
- Schollkopf, C., Melbye, M., Munksgaard, L. et al. (2008). Borrelia infection and risk of non-Hodgkin lymphoma. *Blood.* 111 (12).
- Silkentedt, E. & Dreyling, M. (2021). Mantle cell lymphoma – Advances in molecular biology, prognostications and treatment approaches. *Hematol Oncol.* 39 (1), 31-38.
- Skibola, C. F., Bracci, P. M., Nieters, A. et al. (2010). Tumor necrosis factor (TNF) and lymphotoxin-alpha (LTA) polymorphisms and risk of non-Hodgkin lymphoma in the InterLymph consortium. *Am J Epidemiol.* 171 (3), 267-276.
- Smedby, K. E., Sampson, J. N., Turner, J. J. et al. (2014). Medical history, lifestyle, family history, and occupational risk factors for mantle cell lymphoma: the interlymph non-Hodgkin lymphoma subtypes project. *J Natl Cancer Inst Monogr.* 48, 76-86.
- Smith, A., Howell, D., Patmore, R., Jack, A & Roman, E. (2011). Incidence of haematological malignancy by sub-type: A report from the Haematological Malignancy Research Network. *Br. J. Cancer.* 105, 1684–1692.

- Smolewski, P., Rydygier, D & Robak, T. (2019). Clinical management of mantle cell lymphoma in the elderly. *Expert Opin Pharmacother.* 20 (15), 1893-1905.
- Stone, R. (2018). Male-Female differences in the prevalence of Non-Hodgkin Lymphoma and residential proximity to superfund sites in Kentucky. *Journal of Environmental Health.* 81 (3), 15-24.
- Swerdlow, S., Campo, E., Harris, N., Jaffe, E., Pileri, S., Stein, H. et al (2017). WHO classification of tumours of haematopoietic and lymphoid tissues. *Lyon: IARC.*
- Swerdlow, S., Campo, E., Pileri, S., Harris, N., Stein, H., Siebert, R., Advani, R., Ghielmini, M., Salles, G., Zelenetz, A & Jaffe, E. (2016). The 2016 revision of the World Health Organization classification of lymphoid neoplasms. *Blood.* 127, 2375-2390.
- Wallace, D. & Reagan, P. M. (2021). Novel treatments for mantle cell lymphoma: from targeted therapies to CAR T cells. *Drugs.* 81 (6), 669-684.
- Wang, S. S., Slager, S. L., Brennan, P. et al. (2007). Family history of hematopoietic malignancies and risk of non-Hodgkin lymphoma (NHL): a pooled analysis of 10 211 cases and 11 905 controls from the inter- national lymphoma epidemiology consortium (InterLymph). *Blood.* 109 (8), 3479-3488.
- Yang, X., Khoo, L. P., Chang, E. W. Y., Yang, V. S., Poon, E., Somasundaram, N. et al. (2021). Treatment patterns and outcomes of older patients with mantle cell lymphoma in an Asian population. *BMC Cancer.* 21 (566), 1-10.
- Zhou, Y., Wang, H., Fang, W. et al. (2008). Incidence trends of mantle cell lymphoma in the United States between 1992 and 2004. *Cancer.* 113, 791–798.