

Artigo / Article

## Estratégias de tratamento da leucemia linfóide crônica recidivada ou resistente incluindo o transplante de célula progenitora hematopoiética

### *Strategies of treatment for relapsed or resistant chronic lymphocytic leukemia including to hematopoietic progenitor cell transplantation*

Cármino A. Souza

*Apesar dos importantes progressos terapêuticos, a leucemia linfóide crônica (LLC), a mais comum leucemia do adulto nos países ocidentais, permanece incurável. A utilização da fludarabina isolada ou associada à ciclofosfamida e/ou antraciclínicos elevou de maneira importante as respostas objetivas, inclusive com a obtenção de respostas completas (até mesmo moleculares) e as sobrevidas livres de progressão e de recidiva. Alguns autores sugerem a introdução de anticorpos monoclonais para elevar ainda mais estes resultados. Apesar disto, todos os pacientes tratados devem apresentar recidiva ou progressão da LLC e tratamento de salvamento deve ser instituído. No presente momento, as estratégias de tratamento de salvamento são muito semelhantes às disponíveis para o tratamento de primeira linha. Os critérios para se iniciar o tratamento de salvamento são semelhantes aos definidos pelo NCI (National Cancer Institute) para o primeiro tratamento. Assim, a utilização de fludarabina, isolada ou associada, deve ser a terapêutica de escolha para os pacientes recidivados, mesmo que tenham sido previamente tratados com fludarabina como primeira linha. A utilização de anticorpos monoclonais, particularmente o rituximab, é desejável nesta segunda tentativa, mesmo que não se possa dizer ainda que esta indicação seja formal. O alemtuzumab é um anticorpo monoclonal muito eficiente e tem mostrado ter a capacidade de promover importantes benefícios clínicos e hematológicos, mesmo em pacientes "pesadamente" tratados ou mesmo refratários à fludarabina. O TCPH tem indicações limitadas tendo em vista os riscos da terapia de alta dose em pacientes que são, geralmente, idosos. Assim, o transplante autólogo pode ser indicado em pacientes jovens, preferentemente em remissão completa, no sentido de prolongar a sobrevida livre de progressão. Os transplantes alogênicos, convencional ou de intensidade reduzida, podem ser utilizados em pacientes com doador HLA idêntico, preferentemente mais jovens (<60 anos de idade), com o objetivo curativo, ou ainda em pacientes com doença refratária às modalidades convencionais de terapêutica ou que apresentem citogenética desfavorável (17p-). Rev. bras. hematol. hemoter. 2005;27(4):283-286.*

**Palavras-chave:** Leucemia linfóide crônica; transplante de célula progenitora hematopoiética; fludarabina; alemtuzumab e rituximab.

### Introdução

O tratamento de salvamento da LLC deve considerar uma série de variáveis desde os dados individualizados do

paciente até os mais recentes recursos terapêuticos disponíveis. Fundamentalmente, três estratégias práticas devem ser consideradas dentro do atual estado-da-arte:

1. Os análogos da purina (fludarabina) isolados e, prin-

---

*Titular de Hematologia e Hemoterapia do Departamento de Clínica Médica, Faculdade de Ciências Médicas da Universidade Estadual de Campinas.*

**Correspondência para:** Cármino A. Souza

Centro de Hematologia de Hemoterapia (Hemocentro) da Unicamp, Cidade Universitária "Zeferino Vaz" – Barão Geraldo – Campinas-SP.

Caixa Postal 6198

Tel.: 19-37888740 ou 37888736 – Fax.: 19-37888600

E-mail: carmino@unicamp.br

principalmente, associados a outros agentes citotóxicos, tais como a ciclofosfamida ou o mitoxantrone;

2. Os anticorpos monoclonais (rituximab e/ou alemtuzumab) em combinação com os análogos da purina (fludarabina);

3. A terapia de alta dose seguida por transplante alogênico (convencional ou de intensidade reduzida) ou autólogo;

As terapias experimentais com alvos específicos têm sido objetos de alguns estudos, mas apenas em estudos clínicos.

Os estudos utilizando a fludarabina isolada em fase II demonstraram que a droga é ativa e pode ser utilizada como terapêutica de salvamento. As taxas de resposta objetiva (RO) variaram de 19%-94% e as taxas de remissão completa (RC) de 3%-33%. Estudo randomizado comparando a fludarabina com o clássico esquema CAP, baseado em drogas alquilantes, mostrou superioridade da fludarabina tanto em termos de RO (48% versus 27%,  $P=0.03$ ), RC (13% versus 6%) e duração da RC ( $P=0.001$ ).<sup>1</sup>

Porém, a utilização da fludarabina associada à ciclofosfamida (+/- mitoxantrone) foi estudada em vários estudos de fase II<sup>2-5</sup> e mostrou respostas bastante superiores às obtidas com a fludarabina isolada ou terapias com drogas alquilantes. Assim, as taxas de RC variaram de 16%-50% e as de RO de 71%-91%, com a possibilidade de resposta molecular observada no estudo de Bosch et al, 2002, onde foi utilizado o protocolo "FCM" (fludarabina, ciclofosfamida e mitoxantrone).<sup>6</sup>

A introdução e a combinação dos anticorpos monoclonais com a fludarabina é, sem dúvida, alvo de grande esperança e de grande esforço científico no sentido de estabelecer qual(is) e em que momento deva(m) ser utilizado(s).<sup>7,8</sup> Dois são os anticorpos monoclonais com grande potencial terapêutico: O rituximab (anti-CD-20) e o alemtuzumab (anti-CD-52). O rituximab, individualmente, apresenta uma RO de 20%-40%, é dose dependente, não é capaz de levar à RC os pacientes com LLC e tem baixa toxicidade. O alemtuzumab tem ação mais intensa e apresenta RO de 30%-40% em segunda linha, é capaz de levar à RC em 10%-20% dos casos com duração de resposta > de 12 meses.<sup>9-11</sup> Porém, apresenta relevante mielotoxicidade e é muito imunossupressor. Wierda et al,<sup>7</sup> em 2003, demonstraram que o esquema FC-R apresenta uma RO de 73% e RC de 25% com 3% de mortalidade. Estes dados foram superiores aos dados históricos com fludarabina isolada ou associada à ciclofosfamida. Schulz et al,<sup>8</sup> em 2002, utilizando F-R demonstraram RO de 90% e RC de 29% em pacientes portadores de LLC previamente tratados. Fardel et al,<sup>9</sup> em 2003, demonstraram que a combinação de rituximab e alemtuzumab era ativa no salvamento de LLC e de suas variantes, com RO de 52% e RC de 8%. Elter et al,<sup>10</sup> em 2005, demonstraram que a combinação de fludarabina e alemtuzumab apresenta RO de 82% com 73% de RC.

Keating et al, em 2002, demonstraram que a combinação de fludarabina e rituximab apresenta RO de 94% com 67% de RC, com 50% de remissão molecular. Os monoclonais podem ainda ser ativos nas citopenias auto-ímmunes associadas à LLC e que falharam à corticoterapia. O alemtuzumab demonstrou, em pacientes de LLC pesadamente tratados, benefícios clínicos importantes com resolução dos sintomas B, redução da esplenomegalia, melhora do *performance status* e melhora da anemia.<sup>11-13</sup> Os mais importantes efeitos adversos deste anticorpo são os relacionados à infusão. Além disso, infecções graves foram observadas em 28% dos pacientes, incluindo as por germes oportunistas. A toxicidade hematológica pode ser grave e mais freqüente em pacientes politratados. Tratamento profilático para bactérias e fungos, uso de fatores de crescimento, tratamento "pré-emptivo" para CMV e suporte hemoterápico adequado são fundamentais para o seu uso.

### Transplante de célula-progenitora hematopoiética como terapia de salvamento da LLC

Os transplantes de célula-progenitora hematopoiética, tanto da medula óssea como do sangue periférico, são alternativas terapêuticas de uso eventual e em casos muito bem selecionados na LLC. A rigor, tanto o transplante autólogo como alogênico são possíveis, mas em circunstâncias diferentes. Vamos discutir cada tipo de transplante e seu eventual uso na LLC.

#### Autólogo

O transplante autólogo de célula-progenitora (ASCT) é um procedimento factível até os 70 anos de idade e tem baixa mortalidade (4%-19%). Na LLC, a cuidadosa seleção de pacientes, com adequado manuseio das complicações, incluindo as infecções por germes oportunistas, é crítico. A coleta da célula-progenitora, por aférese, está sempre "contaminada" com células residuais da LLC. Além disso, a coleta de célula-progenitora pode ser escassa, principalmente em pacientes previamente politratados. O principal critério para a utilização de ASCT é de pacientes com doença ainda sensível, preferentemente, em RC.<sup>14-16</sup> Dentro deste critério, a sobrevida global em quatro anos é de 50%-80%, porém a curva não apresenta *plateau*, isto é, este não é um procedimento com potencial curativo. Assim, pacientes jovens em RC devem ser considerados para esta modalidade de transplante. Neste caso ainda, o transplante alogênico pode ser utilizado posteriormente.

#### Alogênico convencional

O transplante alogênico convencional (alo-SCT) na LLC apresenta uma taxa de mortalidade relacionada ao procedimento muito elevada (25%-50%), na maioria das vezes ligada a doença do enxerto versus o hospedeiro

(GVHD). Apesar disto, a RO no alo-SCT é de 80%, aproximadamente, incluindo os pacientes refratários, o *plateau* existe em torno de 40%-60%, a recidiva ocorre em apenas 10%-25%, e há evidências da existência do efeito enxerto versus leucemia. Portanto, uma fração, ainda que pequena, pode ser curada.<sup>14-16</sup> Entretanto, os melhores resultados, nesta modalidade, são quando a doença ainda é quimiossensível antes do transplante, os pacientes são jovens (<50 anos), bom *performance status*, sangue periférico como fonte de células, citogenética normal e prévio uso de fludarabina. No presente momento, esta é uma modalidade terapêutica pouco utilizada pela alta toxicidade inerente ao procedimento.

### Alogênico de intensidade reduzida

Esta é a modalidade de alo-SCT mais utilizada, quando indicada na LLC. É um tratamento que utiliza um condicionamento mais imunossupressor que ablativo, com a utilização da fludarabina e a ciclofosfamida prévias à infusão de células. A taxa de mortalidade em um ano é de 10%-20%, a recidiva em quatro anos de 10%-20% e a sobrevida global de 60%-80% em quatro anos.<sup>15</sup> Porém, não há informação consolidada na literatura sobre a existência de *plateau* e, portanto, não se sabe qual a real potencialidade de cura deste procedimento.

A tabela 1, descrita por Montserrat,<sup>17</sup> em 2001, apresenta um resumo do uso dos vários tipos de transplante na LLC.

Tabela 1  
Transplante de Célula-Progenitora hematopoiética na LLC

	Autólogo	Alogênico convencional	Alogênico de intensidade reduzida
Idade (anos)	70	50-60	60-70
quimiossensibilidade	sim	não	não?
Efeito antitumoral	Drogas citotóxicas	Drogas citotóxicas + GVL	GVL
Mortalidade do transplante	10%	25%-50%	<10%-20%
Recidiva em 4 anos	50%	10%-25%	10%-20% (em um ano)
Sobrevida global em 4 anos	40%-70%	40%-60%	?(60%-80% em um ano)
<i>Plateau</i>	não	sim	?

O futuro no tratamento de salvamento da LLC inclui a estratificação de pacientes levando em conta fatores prognósticos conhecidos e os "novos" fatores de risco. Possivelmente, o uso do protocolo FC-R deverá ser o de escolha, pelos seus resultados e toxicidade aceitável. Porém, é muito importante explorar cientificamente os novos anticorpos monoclonais como o alemtuzumab, isoladamente ou em combinação, novas drogas de uso isolado ou associado e explorar o uso do transplante de célula-progenitora hematopoiética, principalmente obtida do sangue periférico, em subgrupos de pacientes com LLC.

### RECOMENDAÇÕES OBTIDAS A PARTIR DAS DISCUSSÕES DA REUNIÃO DE CONSENSO PARA O TRATAMENTO DE SALVAMENTO DOS PACIENTES PORTADORES DE LLC\*

1. Recidiva após tratamento inicial com clorambucil ou fludarabina, isolada ou associada: regime com fludarabina, preferentemente associada à ciclofosfamida ou à ciclofosfamida mais rituximab;

2. Fludarabina isolada: 25mg/m<sup>2</sup> por cinco dias consecutivos, a cada 28 dias, de três a seis ciclos, dependendo da resposta clínica;

3. Fludarabina associada à ciclofosfamida: fludarabina 30 mg/m<sup>2</sup>, três dias consecutivos e ciclofosfamida 350 mg/m<sup>2</sup> três dias consecutivos. Os ciclos devem ser repetidos a cada 28 dias e devem ser feitos de três a seis ciclos, dependendo da resposta clínica;

4. Fludarabina associada à ciclofosfamida e ao rituximab: fludarabina 30 mg/m<sup>2</sup>, três dias consecutivos, ciclofosfamida 350 mg/m<sup>2</sup>, três dias consecutivos, e rituximab 375 mg/m<sup>2</sup>, apenas no primeiro dia de tratamento. Os ciclos devem ser repetidos a cada 28 dias e devem ser feitos de três a seis ciclos, dependendo da resposta clínica;

5. Refratários ao clorambucil: seguir as recomendações dos itens 1 ao 4;

6. Refratários à fludarabina, isolada ou associada, ou com presença de citogenética desfavorável (17p-) ou p53 mutante: alemtuzumab (se disponível) 30 mg dose total 3x/semana por via subcutânea ou dose escalada 3-10-30 mg na primeira semana e após 30 mg, 3x/semana por via intravenosa por até 18 semanas (a mediana de utilização nos vários estudos é de 15 semanas), ou alta de metilprednisolona (1 g/dia por 4 dias) ou dexametasona (40 mg/dia, por 4 dias).

7. Estes pacientes podem ser considerados para realização do TCPH nas seguintes condições:

- Sem doador HLA-idêntico, mas ainda elegível para terapia de alta dose: alemtuzumab (se disponível) 30 mg dose total 3x/semana por via subcutânea ou dose escalada 3-10-30 mg na primeira semana e após 30 mg, 3x/semana por via intravenosa por até 18 semanas (a mediana de utilização nos vários estudos é de 15 semanas) ou alta de metilprednisolona (1 g/dia por quatro dias) ou dexametasona (40 mg/dia, por quatro dias). Se o paciente obtiver remissão completa e tiver idade até 70 anos, pode ser considerado o transplante autólogo;

- Com doador HLA-idêntico: alemtuzumab (se disponível) ou alta de metilprednisolona (1 g/dia por quatro dias) ou dexametasona (40 mg/dia, por quatro dias). Para pacientes com 55 anos ou menos e elegível para o TCPH: transplante alogênico convencional. Para pacientes com mais

N.A. As doses das drogas aqui sugeridas bem como os esquemas terapêuticos não são fixos e podem ser ajustados aos interesses institucionais e dos médicos que cuidam diretamente dos pacientes. O que está aqui colocado é apenas sugestão do autor.

de 55 anos e elegível para o TCPH: transplante alogênico de intensidade reduzida se disponível no Centro onde o paciente está sendo tratado.

### Abstract

*Despite much progress in therapy, chronic lymphocytic leukemia, the most common leukemia in the Western world, remains incurable. The use of fludarabine alone or associated to cyclophosphamide and/or mitoxantrone or doxorubicin improved the objective response, including complete response (also molecular) and the progression- and relapse-free-survival. Several authors have suggested the introduction of monoclonal antibodies in order to improve the results. Despite that, all treated patients will further relapse or progress and salvage treatment should be used. In the present state-of-the art, salvage treatment is similar to those used as front line therapy. Indeed the criteria to start treatment are the same as defined by NCI for the front line therapy. Fludarabine alone or associated should be the therapy of choice for relapsed patients also for those previously treated with fludarabine. The use of monoclonal antibodies particularly rituximab is a good option although this procedure has not been considered as the standard therapy until now. Alemtuzumab is a very efficient monoclonal antibody and promotes significant benefits in clinical and hematological responses also in heavily treated or fludarabine refractory patients. The HPCT has limited indication due to the risks of high dose therapy in elderly patients. Autologous HPCT may be used specifically in young patients, if possible in complete remission, in order to improve the progression- or disease-free-survival. Conventional or with reduced intensity allogeneic HPCT may be used in patients presenting with a sibling donor particularly those under 60 years old, in fludarabine refractory patients or in patients presenting with unfavorable cytogenetics (17p-), with a curative objective. Rev. bras. hematol. hemoter. 2005;27(4):283-286.*

**Key words:** *Chronic lymphocytic leukemia; hematopoietic progenitor cell transplantation; fludarabine; alemtuzumab and rituximab.*

### Referências Bibliográficas

- French Cooperative Group on CLL, Johnson S, Smith AG, Löffler H, et al. Multicentre prospective randomized trial of fludarabine versus cyclophosphamide, doxorubicin, and prednisone (CAP) for treatment of advanced-stage chronic lymphocytic leukaemia. *Lancet* 1996;347:1.432-1.438.
- Frewin R, Turner D, Tighe M et al. Combination therapy with fludarabine and cyclophosphamide as salvage treatment in lymphoproliferative disorders. *Br J Haematol* 1999;104:612-613.
- Flinn IW, Byrd JC, Morrison C et al. Fludarabine and cyclophosphamide with filgrastim support in patients previously untreated indolent lymphoid malignancies. *Blood* 2000;96:71-75.
- O'Brien SM, Kantarjian HM, Cortes J et al. Results of the fludarabine and cyclophosphamide combination regimen in chronic lymphocytic leukemia. *J Clin Oncol* 2001;19:1.414-1.420.
- Keating MJ, O'Brien S, Kontoyiannis D et al. Results of first salvage therapy for patients refractory to a fludarabine regimen in chronic lymphocytic leukemia. *Leuk Lymphoma* 2002;43(9):1.755-1.762.
- Bosch F, Ferrer A, Lopez-Guillermo A et al. Fludarabine, cyclophosphamide and mitoxantrone in the treatment of resistant or relapsed chronic lymphocytic leukemia. *Br J Haematol* 2002; 119: 976-984.
- Wierda W, O'Brien S, Wen S et al. Chemoimmunotherapy with fludarabine, cyclophosphamide and rituximab for relapsed and refractory chronic lymphocytic leukemia. *J Clin Oncol* 2005;23 (18):4.070-4.078.
- Schulz H, Klein SK, Rehwald U et al. Phase 2 study of combined immunochemotherapy using rituximab and fludarabine in patients with chronic lymphocytic leukemia. *Blood* 2002;100(9):3.115-3.120.
- Fardel S, Thomas DA, O'Brien S et al. Experience with alemtuzumab plus rituximab in patients with relapsed and refractory lymphoid malignancies. *Blood* 2003;101(9):3.413-3.415.
- Elter T, Borchmann P, Schulz H et al. Fludarabine in combination with alemtuzumab is effective and feasible in patients with relapsed or refractory B-cell chronic lymphocytic leukemia: results of a phase II trial. *J Clin Oncol* 2005;23(28):7.024-7.031.
- Keating MJ, Flinn I, Jain V et al. Therapeutic role of alemtuzumab (Campath 1-H) in patients who failed fludarabine: results of a large international study. *Blood* 2002;99(10):3.554-3.561.
- O'Brien S, Kantarjian H, Thomas DA et al. Alemtuzumab as treatment for residual disease after chemotherapy in patients with chronic lymphocytic leukemia. *Cancer* 2003;98:2.657-2.663.
- Pfützner T, Reiser M, Barth S et al. Quantitative molecular monitoring of residual tumor cells in chronic lymphocytic leukemia. *Ann Hematol* 2002;81(5):258-266.
- Dreger P, Montserrat E. Autologous and allogeneic stem cell transplantation for chronic lymphocytic leukemia. *Leukemia* 2002; 16:985-992.
- Esteve J, Montserrat E. Hematopoietic stem-cell transplantation for B-cell chronic lymphocytic leukemia: current status. *Rev Clin Exp Hematol* 2000;4:167-178.
- Esteve J, Villamor N, Colomer et al. Stem cell transplantation for chronic lymphocytic leukemia: different outcome after autologous and allogeneic transplantation and correlation with minimal residual disease. *Leukemia* 2001;15:445-451.
- Montserrat E. Hematopoietic Stem Cell Transplants for CLL. *Hematology* 2001;149-156.

Avaliação: Carlos Sergio Chiattono  
(publicado após acordo do Editor)  
Conflito de interesse: Artigo derivado do II Encontro Brasileiro de  
Consenso da LLC

Recebido: 17/10/2005  
Aceito: 30/10/2005