

Artigo / Article

Quimioimunoterapia como primeira linha de tratamento da leucemia linfóide crônica: uma visão crítica

Chemoimmunotherapy as initial therapy for chronic lymphocytic leukemia: A critical review

Pedro E. Dorlhiac Llacer

Não existem evidências clínicas mostrando que a associação de fludarabina com ciclofosfamida e rituximab deva ser o novo gold standard para o tratamento de leucemia linfóide crônica, apesar de esta combinação induzir alto índice de resposta clínica completa, que está associada a uma maior probabilidade de sobrevida. Estudos prospectivos randomizados comparando esta associação com outras que não incluem o rituximab são necessários para determinar a real eficácia desta combinação. Rev. bras. hematol. hemoter. 2005;27(4):280-282.

Palavras-chave: Leucemia linfóide crônica; rituximab; fludarabina.

Introdução

A leucemia linfóide crônica (LLC) é na grande maioria dos casos uma doença linfoproliferativa B com uma evolução clínica prolongada, que atinge preferencialmente indivíduos do sexo masculino acima dos 60 anos. As curvas de sobrevida não evidenciam *plateau*, mostrando que esta é ainda uma doença sem cura conhecida.

O uso, a partir da década dos 80, de um análogo da purina – a fludarabina – como terapia de resgate, mostrou que é possível se obter remissão clínica completa em uma baixa porcentagem dos pacientes tratados previamente com alquilantes.¹ Três estudos fase III demonstraram a superioridade da fludarabina quando comparada com alquilantes no que diz respeito a resposta, remissão completa e sobrevida livre de progressão, mas não em relação a sobrevida global.^{2,3,4} A pergunta de quão agressivos devemos ser para tratar ou erradicar uma doença de evolução crônica em pacientes idosos é particularmente importante no caso da LLC, doença com a qual cerca de 40% dos pacientes convive bem, sem necessidade de tratamento, especialmente nas fases iniciais. Por outro lado, cerca de 60% dos pacientes irão requerer terapia para controle da proliferação clonal. Qual deve ser esta terapia? Esta resposta deve vir dos estudos fase III randomizados e prospectivos com um seguimento

longo, para verificar o impacto não só a curto prazo como também a médio e longo prazos. Estes estudos são complexos e requerem pelo menos dez anos de seguimento para dar as respostas necessárias. De qualquer forma, a idéia de associar fármacos indutores de morte celular que agem de forma diversa é atraente e deve ser explorada.

Os fatos

Protocolos prospectivos e randomizados

Não existem protocolos prospectivos e randomizados comparando o uso de quimioterapia com e sem rituximab para se verificar a real utilidade do uso deste anticorpo anti-CD20.

As evidências existentes que podem ser utilizadas para uma análise indireta do impacto de quimioimunoterapia na evolução clínica da LLC são: estudos *in vitro*, índices de remissão completa, de toxicidade e de sobrevida livre de progressão/doença/tratamento, e controles históricos de sobrevida global.

Evidências *in vitro*

Os estudos *in vitro* mostram um sinergismo na ação citotóxica da fludarabina e da ciclofosfamida quando associadas ao rituximab. Por um lado, a fludarabina diminui a

Professor associado, Serviço de Hematologia do Hospital das Clínicas – Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo.

Correspondência para: Pedro Enrique Dorlhiac Llacer
Rua dos Escultores, 571
05469-010 – São Paulo-SP – Brasil
E-mail: pedro.dorlhiac@terra.com.br

concentração das proteínas anticorpo CD46, CD55 e CD59, facilitando a ação do rituximab, e, por outro, o rituximab diminui a concentração de interleucina 10 e a expressão de BCL-2, facilitando a ação da fludarabina.^{5,6,7,8}

Remissão Completa

Nas leucemias agudas e nos linfomas, a obtenção de remissão completa se correlaciona positivamente com um aumento da sobrevida global. Em 2005, Keating e cols⁹ mostraram que os pacientes com LLC que atingem remissão completa têm uma maior probabilidade de sobrevida aos 40 meses quando comparados aos que não alcançam esta remissão (99% versus 40%), assim como uma maior sobrevida livre de recidiva (90% versus 60%, respectivamente). Poderia se usar então o índice de remissão completa como um marcador indireto da eficácia de um tratamento em prolongar a sobrevida e a sobrevida livre de recidiva.

Tabela 1
Quimioimunoterapia no tratamento de primeira linha da leucemia linfóide crônica
Remissão completa (%)

Tratamento	%
fludarabina	29
fludarabina + rituximab (uso seqüencial)	28
fludarabina + ciclofosfamida	35
fludarabina + rituximab (uso concomitante)	47
fludarabina + ciclofosfamida +rituximab	70

Keating e cols⁹; Byrd e cols¹⁰

Entre os tratamentos que obtêm um maior índice de remissão completa está a associação de fludarabina com ciclofosfamida e rituximab. (Tabela 1)

A comparação dos resultados obtidos com os vários esquemas apresentados nesta tabela deve ser feita com extrema cautela, já que esta é uma comparação de grupos historicamente diferentes. Apesar disto, aparentemente o melhor efeito citorredutor é obtido quando o rituximab é utilizado concomitantemente a outros quimioterápicos.

Na tabela 2 observamos que os pacientes menores de 55 anos e aqueles com estágio A em progressão são os grupos que apresentam, neste estudo de Keating e cols,⁹ os melhores índices de remissão completa.

Em função destes dados seria melhor iniciar o tratamento da LLC o mais cedo possível, o que por um lado faz sentido do ponto de vista da biologia do tumor, já que quanto menor a massa tumoral inicial, melhor a sobrevida e menor a possibilidade de encontrar subclones com mutações que confirmam resistência ao tratamento ou novas vantagens proliferativas ou de sobrevivência das células tumorais. Por outro lado, isto vai contra um dos paradigmas do tratamento da LLC, que é observar e não tratar nos estádios

Tabela 2
Quimioimunoterapia na primeira linha do tratamento da leucemia linfóide crônica

	Remissão completa (%)
Binet A	82
B	70
C	56
Idade < 55 anos	80
55 a 69 anos	68
≥ 70 anos	47

Keating e cols⁹

iniciais. Isto claro que não é necessariamente válido para a associação de fludarabina, ciclofosfamida e rituximab, já que não existem estudos prospectivos comparativos demonstrando que o tratamento com esta combinação é melhor do que se observar e esperar. Se for verdade, porém, que quanto menor a massa tumoral melhor a sobrevida, os pacientes com LLC que atingem uma melhor remissão imunofenotípica deveriam ter maior sobrevida. Keating e cols⁹ mostram que a recidiva nos pacientes com menos de 1% de células CD5+ e CD19+ na medula óssea, quando comparados àqueles com mais de 5%, após tratamento com fludarabina, ciclofosfamida e rituximab, é 3,6%, versus 43% (p<0,001). O mesmo é verdadeiro para a porcentagem de mortes, 2,8% versus 14,3% (p<0,001). Não é possível calcular as curvas de sobrevida devido ao baixo número de eventos ocorridos.

Sobrevida e sobrevida livre de progressão

Em 2005, Byrd e cols¹⁰ publicaram análise retrospectiva comparando pacientes tratados com fludarabina e rituximab com um grupo histórico semelhante que fez uso somente de fludarabina, mostrando que a adição de rituximab a fludarabina aumenta em forma significativa a sobrevida e a sobrevida livre de progressão.

Toxicidade

Em análises usando controles históricos,^{9,10} a adição de rituximab aos esquemas de fludarabina com e sem ciclofosfamida não aumenta em forma preocupante a toxicidade do regime (neutropenia e plaquetopenia, entre outros).

Os problemas

Estudos prospectivos e randomizados

Não existem, e devido a este fato não é possível concluir se a quimioimunoterapia como primeira linha para tratamento de LLC é ou não um novo *gold standard* na te-

rapia desta doença. Como os estudos prospectivos e randomizados levam dez a vinte anos para nos dar as respostas necessárias, isto significa que as mudanças de terapia na LLC resultantes destes estudos andariam necessariamente defasadas em relação aos "avanços terapêuticos", o que poderia prejudicar os pacientes. Por isto é necessário utilizar índices indiretos, que não requeiram seguimentos prolongados, para avaliar a possível eficácia das novas opções terapêuticas e assim decidir se vale a pena que se tornem objeto de ainda outros estudos prospectivos randomizados.

Estudos *in vitro*

Estes são somente o início da longa cadeia de eventos que leva à aprovação de uma terapia como *gold standard* para determinada doença. Os estudos fase um, dois e três são necessários e indispensáveis.

Remissão completa

O trabalho de Keating e cols,⁹ de 2005, é o primeiro a demonstrar que os pacientes com LLC que atingem remissão completa têm uma melhor sobrevida ao menos a médio prazo; resta ver se, com um seguimento mais prolongado, esta melhor sobrevida será mantida e se estes resultados podem ser duplicados por outros grupos. Se a utilização de fludarabina associada ao rituximab é ou não melhor que a combinação de fludarabina, ciclofosfamida e rituximab é também uma questão não decidida, e novos estudos são necessários para esclarecer esta questão.

Toxicidade

Não se deve esquecer o fato de o rituximab apresentar toxicidade específica própria do uso endovenoso de anticorpos monoclonais, mesmo que humanizados. Isto introduz um elemento operacional e de impacto na qualidade de vida, que deve ser pesado contra o efeito benéfico do uso do anticorpo. Além do que, são necessários estudos prospectivos randomizados de terapias com e sem imunoterapia, para se verificar se de fato as toxicidades são ou não semelhantes. Os controles históricos são úteis para se ter uma visão geral e para se programarem os estudos fase três.

Conclusão

Devemos concluir que não existem evidências suficientemente fortes que indiquem que a quimioimunoterapia é o *gold standard* no tratamento das LLC; porém, o aparentemente melhor índice de resposta completa obtido com esta modalidade mista de terapia deve garantir a sua inclusão nos novos estudos e protocolos clínicos a serem feitos para se dilucidar definitivamente esta questão.

Abstract

There is no solid clinical evidence to the effect that the association of fludarabine, cyclophosphamide and rituximab should be the new gold standard for the initial treatment of chronic lymphocytic leukemia patients. This combination induces a high complete remission rate that in turn is associated with an increased probability of survival. Prospective randomized trials are needed to see how efficient this combination truly is. Rev. bras. hematol. hemoter. 2005;27(4):280-282.

Key words: Chronic lymphocytic leukemia; rituximab; fludarabine.

Referências Bibliográficas

1. Lin TS, Grever MR, Byrd JC. Changing the way we think about Chronic Lymphocytic Leukemia. *Journal of Clinical Oncology* 2005;23:4:009-4.012.
2. Johnson S, Smith AG, Loffler H et al. Multicenter prospective randomized trial of fludarabine versus cyclophosphamide, doxorubicin, and prednisone (CAP) for treatment of advanced-stage chronic lymphocytic leukemia: The French Cooperative Group on CLL. *Lancet* 1996; 347:1.432-1.438.
3. Leporrier M, Chevret S, Cazin B et al. Randomised comparison of fludarabine, CAP, and CHOP in 938 previously untreated stage B and C chronic lymphocytic leukemia patients. *Blood* 2001;98:2.319-2.325.
4. Rai KR, Peterson BL, Appelbaum FR et al. Fludarabine compared with chlorambucil as primary therapy for chronic lymphocytic leukemia. *N Engl J Med* 2000;343:1.750-1.757.
5. Alas S, Bonavida B, Emmanouilides C. Potentiation of fludarabine cytotoxicity on non-Hodgkin's lymphoma by pentoxifylline and rituximab. *Anticancer Res* 2000;20:2.961-2.966.
6. Demiden A, Lam T, Alas S et al. Chimeric anti CD20 (IDEC-C2B8) monoclonal antibody sensitizes a B cell lymphoma cell line to cell killing by cytotoxic drugs. *Cancer Biother Radiopharm* 1997;12:177-186.
7. Di Gaetano N, Xiao Y, Erba E et al. Synergism between fludarabine and rituximab revealed in a follicular lymphoma cell line resistant to the cytotoxic activity of either drug alone. *Br J Haematol* 2001;114:800-809.
8. Golay J, Zaffaroni L, Vaccari T et al. Biologic response of B lymphoma cells to anti-CD20 monoclonal rituximab in vitro: CD55 and CD59 regulate complement-mediated cell lysis. *Blood* 2000;95:3.900-3.908.
9. Keating MJ, O'Brien S, Albitar M et al. Early results of a chemo-immunotherapy regimen of fludarabine, cyclophosphamide and rituximab as initial therapy for chronic lymphocytic leukemia. *J Clin Oncol* 2005; 23:4.079-4.088.
10. Byrd JC, Rai KR, Peterson BL et al. Addition of rituximab to fludarabine may prolong progression-free survival and overall survival in patients with previously untreated chronic lymphocytic leukemia: an updated retrospective comparative analysis of CALGB 9712 and Calgb 9011. *Blood* 2005;105:49-53.

Avaliação: Carlos Sergio Chiattoni
(publicado após acordo do Editor)

Conflito de interesse: Artigo derivado do II Encontro Brasileiro de Consenso da LLC

Recebido: 30/10/2005

Aceito: 15/11/2005