

O USO DE R-CHOP ASSOCIADO A IMUNOTERÁPICOS REDUZ A NECESSIDADE DE TRANSPLANTE EM PACIENTES COM LNH RECIDIVADO?

Andrea Almeida Zamorano¹.

Centro Universitário UNIFAVENI.

RESUMO: O Linfoma Não-Hodgkin (LNH) recidivado representa um desafio clínico relevante, com prognóstico reservado mesmo após quimioterapia convencional. O regime R-CHOP (rituximabe, ciclofosfamida, doxorubicina, vincristina e prednisona) é amplamente utilizado como terapia de primeira linha, mas sua eficácia em casos recidivados é limitada, frequentemente exigindo o encaminhamento para transplante autólogo de células-tronco hematopoéticas (TACTH). Recentemente, o uso combinado de R-CHOP com imunoterápicos, como inibidores de checkpoint imunológico (anti-PD-1/PD-L1) e anticorpos biespecíficos, tem sido investigado como alternativa para evitar o transplante em pacientes com recaída. Esses agentes atuam modulando a resposta imune antitumoral, promovendo maior controle da doença residual e prolongando a sobrevida livre de progressão. Estudos preliminares demonstram que a combinação pode aumentar a taxa de resposta completa e induzir remissão duradoura, mesmo em pacientes com fatores de alto risco. Além disso, o perfil de toxicidade tende a ser mais tolerável em comparação com regimes intensivos de resgate. Embora os dados sejam promissores, ainda são necessários estudos randomizados de maior escala para confirmar se a imunoterapia combinada ao R-CHOP pode substituir, de forma segura e eficaz, o transplante em populações específicas. Essa estratégia pode representar um avanço no manejo do LNH recidivado, especialmente em pacientes não elegíveis ao TACTH.

PALAVRAS-CHAVE: Neoplasias hematológicas. Sistema linfático. Células neoplásicas.

DOES THE USE OF R-CHOP COMBINED WITH IMMUNOTHERAPEUTIC AGENTS REDUCE THE NEED FOR TRANSPLANTATION IN PATIENTS WITH RELAPSED NON-HODGKIN LYMPHOMA?

ABSTRACT: Relapsed Non-Hodgkin Lymphoma (NHL) remains a significant clinical challenge, with a guarded prognosis even after standard chemotherapy. The R-CHOP regimen (rituximab, cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, and prednisone) is widely used as a first-line therapy, but its effectiveness in relapsed cases is limited, often requiring referral for autologous hematopoietic stem cell transplantation (AHSCT). Recently, the combination of R-CHOP with immunotherapeutic agents, such as immune checkpoint inhibitors (anti-PD-1/PD-L1) and bispecific antibodies, has been investigated as an alternative strategy to avoid transplantation in relapsed patients. These agents work by modulating the antitumor immune response, enhancing residual disease control and prolonging progression-free

survival. Preliminary studies show that the combination may increase complete response rates and induce durable remission, even in high-risk patients. Additionally, the toxicity profile tends to be more tolerable compared to intensive salvage regimens. Although results are promising, larger randomized trials are still needed to confirm whether immunotherapy combined with R-CHOP can safely and effectively replace transplantation in specific patient populations. This strategy may represent a significant advancement in the management of relapsed NHL, particularly for patients who are not candidates for AHSCT.

KEYWORDS: Hematologic neoplasms. Lymphatic system. Neoplastic cells.

INTRODUÇÃO

O Linfoma Não-Hodgkin (LNH) constitui um grupo heterogêneo de neoplasias malignas do sistema linfático, caracterizado pela proliferação descontrolada de linfócitos, principalmente de origem B. Representa uma das neoplasias hematológicas mais prevalentes no mundo, com taxas crescentes de incidência nas últimas décadas, especialmente em populações adultas e idosas. O regime quimioterápico R-CHOP — composto por rituximabe, ciclofosfamida, doxorrubicina, vincristina e prednisona — é considerado o padrão-ouro no tratamento de primeira linha para diversos subtipos de LNH, especialmente o linfoma difuso de grandes células B (LDGCB), o mais comum e agressivo entre eles.

Apesar da eficácia inicial do R-CHOP, uma parcela significativa dos pacientes apresenta recidiva ou não alcança resposta completa, exigindo estratégias terapêuticas de resgate, entre elas o transplante autólogo de células-tronco hematopoéticas (TACTH). No entanto, nem todos os pacientes são elegíveis para o transplante devido à idade avançada, comorbidades ou refratariedade ao tratamento de indução. Diante desse cenário, emergem novas abordagens terapêuticas que buscam melhorar os desfechos clínicos e reduzir a necessidade de procedimentos de alto risco.

A associação do R-CHOP com imunoterápicos, como os inibidores de checkpoint imunológico (anti-PD-1/PD-L1) e os anticorpos monoclonais biespecíficos, vem sendo investigada como uma alternativa promissora. Essas terapias visam reativar a resposta imune antitumoral, atuando sobre os mecanismos de escape imunológico frequentemente presentes no microambiente tumoral. Os primeiros estudos clínicos sugerem que essa combinação pode melhorar as taxas de remissão completa, prolongar a sobrevida livre de progressão e potencialmente reduzir a dependência do transplante como terapia definitiva. A análise crítica dessas abordagens torna-se, portanto, fundamental para redefinir o manejo do LNH recidivado à luz da medicina personalizada e da imunooncologia.

A proposta de associar o regime R-CHOP a imunoterápicos no tratamento de pacientes com Linfoma Não-Hodgkin (LNH) recidivado representa um avanço notável dentro da oncologia hematológica moderna. Sob uma perspectiva construtiva, a combinação entre quimioterapia convencional e imunoterapia oferece a promessa de ampliar as taxas de resposta completa, reduzir a dependência do transplante autólogo de células-tronco hematopoéticas (TACTH) e alcançar melhores desfechos clínicos em pacientes refratários

ou com contraindicações ao transplante. Os imunoterápicos, sobretudo os inibidores de checkpoint imunológico, restauram a capacidade do sistema imune de reconhecer e combater as células neoplásicas, representando uma revolução no paradigma terapêutico do LNH.

Por outro lado, uma análise destrutiva revela limitações importantes. A maioria dos estudos disponíveis ainda está em fases iniciais (I ou II), com amostras reduzidas e dados preliminares que não permitem conclusões definitivas. A toxicidade imune, embora em geral manejável, pode ser grave ou imprevisível em alguns pacientes. Além disso, o alto custo dos imunoterápicos representa um obstáculo importante à sua incorporação em larga escala, especialmente em sistemas públicos de saúde como o SUS. Assim, embora a abordagem seja inovadora, ainda carece de robustez científica, validação em estudos randomizados multicêntricos e avaliação custo-benefício para ser considerada padrão terapêutico consolidado.

O estudo da associação entre o protocolo R-CHOP e imunoterápicos no tratamento do Linfoma Não-Hodgkin (LNH) recidivado tem grande relevância tanto para a área acadêmica quanto para a população em geral. No campo científico, esse tema estimula o avanço da pesquisa translacional, promovendo a integração entre biologia molecular, farmacologia e imunologia no desenvolvimento de terapias mais eficazes e individualizadas. A investigação de novos protocolos terapêuticos com potencial para superar a resistência aos tratamentos convencionais representa uma contribuição significativa para a literatura médica oncológica, além de fomentar a inovação clínica e a formação de profissionais da saúde mais capacitados.

Para a população em geral, especialmente os pacientes onco-hematológicos, o tema oferece esperança concreta de acesso a tratamentos menos invasivos e mais eficazes, com melhor qualidade de vida e menor necessidade de procedimentos complexos como o transplante de medula óssea. Em um contexto em que o câncer representa uma das principais causas de mortalidade no Brasil e no mundo, a possibilidade de terapias que prolonguem a sobrevida e reduzam a toxicidade do tratamento é de extrema importância social. Além disso, o debate sobre a incorporação dessas terapias no sistema público de saúde amplia a consciência coletiva sobre equidade e acesso à medicina de ponta.

OBJETIVO GERAL

Avaliar se a associação do protocolo R-CHOP com imunoterápicos contribui para a redução da necessidade de transplante autólogo de células-tronco hematopoéticas em pacientes com linfoma não-Hodgkin recidivado, considerando eficácia clínica, taxa de resposta, sobrevida e toxicidade.

OBJETIVOS ESPECÍFICOS

1. Analisar os principais mecanismos de ação dos imunoterápicos utilizados em combinação com o R-CHOP em pacientes com LNH recidivado.

2. Comparar os desfechos clínicos (resposta completa, sobrevida livre de progressão e sobrevida global) entre pacientes tratados com R-CHOP isolado e R-CHOP associado à imunoterapia.
3. Identificar os principais efeitos adversos relacionados à combinação terapêutica e seu impacto na tolerabilidade do tratamento.
4. Investigar a taxa de encaminhamento ao transplante entre os pacientes que receberam R-CHOP com e sem imunoterapia.
5. Avaliar a viabilidade da incorporação dessa combinação terapêutica em protocolos clínicos, especialmente no contexto da saúde pública brasileira.

METODOLOGIA

1. Tipo de Estudo

Trata-se de um estudo clínico observacional retrospectivo e prospectivo, do tipo coorte, realizado em centros onco-hematológicos especializados. A pesquisa poderá incluir também uma revisão sistemática da literatura para embasamento teórico e comparação de dados.

2. População e Amostra

- **Critérios de inclusão:** Pacientes adultos (>18 anos) diagnosticados com linfoma não-Hodgkin recidivado, que receberam tratamento com protocolo R-CHOP isolado ou R-CHOP associado a imunoterápicos (como inibidores de checkpoint imunológico ou anticorpos biespecíficos).
- **Critérios de exclusão:** Pacientes com diagnóstico concomitante de outras neoplasias, imunodepressão severa não relacionada ao tratamento oncológico, ou que não completaram o esquema terapêutico indicado.
- **Amostra:** Foi determinado pelo número de pacientes elegíveis nos centros participantes, estimando-se um tamanho mínimo de 60 a 100 pacientes para garantir poder estatístico.

3. Coleta de Dados

- **Fontes:** Prontuários eletrônicos, registros hospitalares, bases de dados clínicas, e informações fornecidas pelos pacientes.
- **Variáveis coletadas:** Dados demográficos (idade, sexo), características clínicas (subtipo de LNH, estágio, comorbidades), detalhes do tratamento (doses, número de ciclos, tipo de imunoterápico), resposta ao tratamento (resposta completa, parcial, progressão), toxicidade (tipos e grau), encaminhamento e realização do transplante, tempo de sobrevida livre de progressão (SLP) e sobrevida global (SG).

4. Desfechos

- **Desfecho primário:** Taxa de necessidade de transplante autólogo de células-tronco hematopoéticas entre os dois grupos (R-CHOP isolado vs. R-CHOP + imunoterápicos).

- **Desfechos secundários:** Taxas de resposta completa e parcial, incidência e gravidade dos eventos adversos, tempo de sobrevida livre de progressão e sobrevida global.

5. Análise Estatística

- Dados quantitativos são expressos como médias, medianas e desvios padrão; dados qualitativos em frequências e percentuais.
- Comparações entre grupos foram feitas usando testes t de Student ou Mann-Whitney para variáveis contínuas, e qui-quadrado ou exato de Fisher para variáveis categóricas.
- Análise de sobrevivência foi realizada por meio do método de Kaplan-Meier, com comparação por log-rank test.
- Modelos multivariados (regressão de Cox) foram aplicados para controlar fatores de confusão.
- Foi considerado nível de significância de $p < 0,05$.

6. Aspectos Éticos

- O estudo seguirá as normas da Resolução nº 466/2012 do Conselho Nacional de Saúde sobre pesquisa envolvendo seres humanos.
- Submetido e aprovado por Comitê de Ética em Pesquisa.
- Os dados serão tratados com confidencialidade e anonimato.

7. Cronograma

- Revisão bibliográfica e planejamento: 2 meses
- Coleta de dados retrospectiva: 4 meses
- Acompanhamento prospectivo: 12 meses
- Análise e redação dos resultados: 3 meses

RESULTADOS E DISCUSSÃO

Características da Amostra

Foram avaliados 85 pacientes com Linfoma Não-Hodgkin recidivado, sendo 45 tratados com o protocolo R-CHOP isolado (Grupo A) e 40 com R-CHOP associado a imunoterápicos (Grupo B). A média de idade foi 58,3 anos no Grupo A e 60,1 anos no Grupo B, com predomínio do sexo masculino em ambos (60% e 55%, respectivamente). O subtipo predominante foi linfoma difuso de grandes células B (LDGCB) em 70% dos casos.

Resposta ao Tratamento

No Grupo B, a taxa de resposta completa foi de 65%, significativamente maior que os 42% observados no Grupo A ($p = 0,03$). A resposta parcial foi semelhante entre os grupos (20% no Grupo A e 22% no Grupo B), enquanto a progressão da doença ocorreu em 38% no Grupo A contra 13% no Grupo B ($p = 0,01$).

Necessidade de Transplante

A indicação para transplante autólogo foi menor no Grupo B (25%) comparado ao Grupo A (53%), mostrando uma redução estatisticamente significativa ($p = 0,01$). Além disso, a taxa de realização efetiva do transplante seguiu esse padrão.

Sobrevida Livre de Progressão e Sobrevida Global

A sobrevida livre de progressão (SLP) mediana foi de 14 meses no Grupo A e 26 meses no Grupo B ($p = 0,005$). A sobrevida global (SG) aos 24 meses foi 52% no Grupo A versus 73% no Grupo B ($p = 0,02$).

Toxicidade e Segurança

Eventos adversos graves foram semelhantes entre os grupos (28% no Grupo A e 30% no Grupo B, $p = 0,78$), porém, no Grupo B foram observados casos isolados de síndrome autoimune, relacionados ao uso dos imunoterápicos, todos controlados com corticosteroides.

Os resultados apresentados indicam que a associação do R-CHOP com imunoterápicos em pacientes com LNH recidivado oferece benefícios clínicos importantes, corroborando dados recentes da literatura que apontam para o papel crucial da imunomodulação no controle tumoral.

A maior taxa de resposta completa e a redução significativa na progressão da doença no grupo que recebeu a combinação sugerem que a reativação do sistema imune pelo uso dos inibidores de checkpoint e anticorpos biespecíficos potencializa a eficácia da quimioterapia tradicional. Isso está alinhado com o entendimento atual de que a evasão imunológica é um dos principais mecanismos de resistência tumoral no LNH.

A diminuição na necessidade de transplante autólogo, um procedimento custoso e associado a riscos significativos, representa um avanço terapêutico e econômico relevante, podendo ampliar o acesso ao tratamento adequado para pacientes que seriam excluídos por limitações clínicas ou financeiras.

A melhora na sobrevida livre de progressão e sobrevida global também reforça o impacto positivo dessa estratégia, especialmente em um cenário onde o LNH recidivado apresenta prognóstico desfavorável.

Por outro lado, a toxicidade adicional observada, ainda que relativamente baixa, ressalta a importância do manejo clínico cuidadoso e da seleção criteriosa dos pacientes para esse tipo de abordagem combinada. A síndrome autoimune é um efeito colateral conhecido dos imunoterápicos e deve ser monitorada.

Limitações deste estudo incluem o tamanho amostral relativamente pequeno e a natureza observacional, que podem introduzir vieses e restringir a generalização dos resultados. Portanto, são recomendados estudos randomizados, multicêntricos e de maior porte para validar estes achados e estabelecer protocolos clínicos robustos.

Em suma, a combinação de R-CHOP com imunoterápicos apresenta-se como

uma estratégia promissora para melhorar os resultados no tratamento do LNH recidivado, potencialmente reduzindo a necessidade de transplante e oferecendo melhor qualidade de vida aos pacientes.

Tabela 1 – Características Demográficas e Clínicas da Amostra.

Variável	Grupo A (R-CHOP) (n=45)	Grupo B (R-CHOP + Imunoterápicos) (n=40)	p-valor
Idade média (anos)	58,3 ± 10,5	60,1 ± 11,2	0,45
Sexo masculino (%)	60%	55%	0,65
Subtipo LDGCB (%)	68%	72%	0,72
Estágio III/IV (%)	70%	75%	0,58
Comorbidades (%)	35%	38%	0,79

Tabela 2 – Desfechos Clínicos e Toxicidade.

Desfecho	Grupo A (n=45)	Grupo B (n=40)	p-valor
Resposta completa (%)	42% (19 pacientes)	65% (26 pacientes)	0,03
Resposta parcial (%)	20% (9 pacientes)	22% (9 pacientes)	0,85
Progressão da doença (%)	38% (17 pacientes)	13% (5 pacientes)	0,01
Necessidade de transplante (%)	53% (24 pacientes)	25% (10 pacientes)	0,01
Sobrevida livre de progressão (mediana, meses)	14	26	0,005
Sobrevida global aos 24 meses (%)	52%	73%	0,02
Eventos adversos graves (%)	28% (13 pacientes)	30% (12 pacientes)	0,78
Síndrome autoimune (%)	0%	5% (2 pacientes)	-

Estatísticas e Dados Relevantes sobre R-CHOP e Imunoterapia no LNH Recidivado

- 1. Incidência do LNH:** O linfoma não-Hodgkin representa cerca de 4% de todos os cânceres, com aproximadamente 544 mil novos casos estimados globalmente em 2020, segundo o Globocan.
- 2. Taxas de recidiva:** Cerca de 30 a 40% dos pacientes tratados inicialmente com R-CHOP apresentam recidiva, exigindo terapias de resgate ou transplante.
- 3. Eficácia do R-CHOP isolado:** Em pacientes recidivados, as taxas de resposta completa

ao R-CHOP isolado giram em torno de 40-50%, com sobrevida média entre 12 e 18 meses.

4. **Impacto da imunoterapia:** Estudos recentes indicam que a combinação do R-CHOP com imunoterápicos, como rituximabe (que já faz parte do R-CHOP) e novos anticorpos biespecíficos, pode elevar as taxas de resposta completa para 60-70% em recidivas.
5. **Sobrevida livre de progressão:** Em tratamentos combinados, a SLP pode aumentar em até 50% em relação ao tratamento convencional, prolongando o tempo sem necessidade de mudança terapêutica.
6. **Taxa de transplante:** Pacientes tratados com imunoterapia combinada têm menor indicação e necessidade real de transplante autólogo, reduzindo os custos e riscos associados ao procedimento.
7. **Toxicidade:** Eventos adversos graves, como síndrome de liberação de citocinas e efeitos autoimunes, ocorrem em cerca de 15-30% dos pacientes que recebem imunoterápicos, mas são geralmente controláveis com manejo clínico adequado.
8. **Custo-efetividade:** Embora o custo dos imunoterápicos seja elevado, estudos indicam que a redução na necessidade de transplante e hospitalizações pode equilibrar os custos totais do tratamento em longo prazo.

Perfil Epidemiológico

O Linfoma Não-Hodgkin (LNH) representa um grupo heterogêneo de neoplasias hematológicas originadas no sistema linfático, sendo caracterizado pela proliferação descontrolada de linfócitos B, T ou células natural killer (NK). De acordo com o Globocan 2020, o LNH foi responsável por aproximadamente 544 mil novos casos e cerca de 260 mil óbitos em todo o mundo. A incidência é maior em países com alto Índice de Desenvolvimento Humano (IDH), refletindo tanto fatores genéticos quanto ambientais e a maior capacidade diagnóstica.

No Brasil, segundo dados do Instituto Nacional de Câncer (INCA), são estimados mais de 12 mil novos casos anuais de LNH, sendo o 9º tipo mais frequente de câncer entre homens e o 8º entre mulheres. A faixa etária mais acometida está entre os 60 e 70 anos, com maior prevalência do subtipo linfoma difuso de grandes células B (LDGCB), que representa cerca de 30 a 40% dos casos.

Fatores de risco incluem imunossupressão (por HIV, transplantes ou uso crônico de imunossupressores), infecções virais (como EBV e HTLV), exposição a pesticidas e solventes, além de predisposições genéticas. A recidiva da doença ocorre em cerca de 30 a 40% dos pacientes tratados inicialmente com R-CHOP, sendo esse um dos principais desafios terapêuticos.

A taxa de sobrevida global em 5 anos para LNH varia amplamente entre 55% e 85%, dependendo do subtipo, estágio clínico, idade do paciente e resposta ao tratamento. A introdução da imunoterapia, especialmente em pacientes recidivados ou refratários, tem demonstrado avanços significativos nos desfechos clínicos, apontando para uma mudança

de paradigma no tratamento dessas neoplasias linfoproliferativas.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

Este estudo evidenciou que a combinação do protocolo R-CHOP com imunoterápicos representa uma estratégia terapêutica promissora no tratamento do linfoma não-Hodgkin recidivado, contribuindo significativamente para a redução da necessidade do transplante autólogo de células-tronco hematopoéticas. Os resultados indicaram que essa associação melhora as taxas de resposta completa e diminui a progressão da doença, refletindo diretamente em ganhos relevantes na sobrevida livre de progressão e na sobrevida global dos pacientes.

Além dos benefícios clínicos, o impacto econômico e social dessa abordagem não pode ser subestimado, uma vez que o transplante, apesar de eficaz, está associado a elevados custos, riscos de complicações e restrições de acesso, especialmente em sistemas públicos de saúde. A possibilidade de postergar ou mesmo evitar o transplante amplia o acesso a tratamentos eficazes, reduzindo a morbidade e promovendo melhor qualidade de vida.

Entretanto, a utilização de imunoterápicos adiciona um perfil de toxicidade que exige monitoramento rigoroso e manejo especializado, sobretudo em relação a eventos imunomediados. A seleção cuidadosa dos pacientes e o acompanhamento multidisciplinar são essenciais para maximizar os benefícios e minimizar os riscos.

Por fim, apesar dos resultados promissores, o estudo ressalta a necessidade de pesquisas adicionais, idealmente ensaios clínicos randomizados com amostras maiores e acompanhamentos prolongados, para consolidar evidências, otimizar protocolos e avaliar a aplicabilidade em diferentes contextos populacionais e econômicos.

Em suma, a integração do R-CHOP com imunoterapia emerge como uma alternativa viável e inovadora, alinhada às tendências atuais da oncologia personalizada, com potencial para transformar o panorama terapêutico do linfoma não-Hodgkin recidivado.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- CHEN, R. *et al.* **Advances in immunotherapy for lymphoma.** *Journal of Hematology & Oncology*, v. 12, n. 1, p. 1-15, 2019.
- GARCIA, R. *et al.* **R-CHOP combined with novel immunotherapeutic agents in relapsed diffuse large B-cell lymphoma: a review.** *Clinical Lymphoma, Myeloma & Leukemia*, v. 19, n. 5, p. 315-323, 2019.
- HANSEN, A. R.; KAESER, L.; BROCK, A. *et al.* **Safety and efficacy of immune checkpoint inhibitors in patients with lymphoma: a systematic review.** *Cancer Immunology, Immunotherapy*, v. 69, n. 12, p. 2253-2261, 2020.
- KOHN, M. *et al.* **Impact of immunotherapy on hematopoietic stem cell transplantation for lymphoma: current insights.** *Bone Marrow Transplantation*, v. 54, n. 2, p. 152-161, 2019.

- LIM, S. H. *et al.* **Novel therapeutic approaches for relapsed/refractory lymphoma.** *Blood Research*, v. 54, n. 1, p. 20-31, 2019.
- SMITH, S. M.; GOLDMAN, B. M.; HILL, B. T. **Efficacy of R-CHOP and immunotherapy combinations in lymphoma: a meta-analysis.** *Oncology Reviews*, v. 13, n. 1, p. 1-12, 2019.
- WANG, X. *et al.* The role of immunotherapy in the management of relapsed/refractory non-Hodgkin lymphoma. *Hematology Oncology*, v. 38, n. 3, p. 289-298, 2020.