

Transcrição



Living with Chronic Lymphocytic Leukemia (CLL)

LEUKEMIA & LYMPHOMA SOCIETY®
fighting blood cancers

someday is today®

Welcome & Introductions

Dr. Brander's slides are available for download at www.LLS.org/programs

Wednesday, July 12, 2017

Slide 1. Boas-vindas e apresentações

Lizette Figueroa-Rivera:

Olá! Em nome da Sociedade de Leucemia e Linfoma (Leukemia & Lymphoma Society, LLS), gostaria de dar as boas-vindas a todos os participantes.

Temos mais de 985 participantes dos Estados Unidos e de vários países do mundo, como Argentina, Canadá, Alemanha e México.

Agradecemos especialmente à Dra. Danielle M. Brander por compartilhar seu tempo e sua experiência conosco hoje.

Antes de começar, gostaria de apresentar o Dr. Larry Saltzman, Diretor Executivo de Pesquisa da LLS, para quem passo a palavra. Dr. Saltzman, pode prosseguir por favor.

Dr. Larry Saltzman:

Obrigado, Lizette. Gostaria de dar as boas-vindas aos pacientes, cuidadores e profissionais de saúde que estão conosco hoje.

A LLS existe para encontrar curas e garantir o acesso ao tratamento de pacientes com leucemia. Nossa visão é um mundo sem leucemia.

Por mais de 60 anos, a LLS tem ajudado inovações pioneiras no tratamento, como as terapias direcionadas e imunoterapias que têm melhorado as taxas de sobrevivência e a qualidade de vida de muitos pacientes leucêmicos. Até o momento, já investimos mais de US\$1 bilhão em pesquisas para avançar as terapias e salvar vidas. Até que exista uma cura, a LLS continuará a financiar pesquisas promissoras do laboratório ao paciente.

Além disso, como este programa demonstra, somos a fonte mais importante de informação, educação e apoio gratuitos disponíveis sobre leucemia, e ajudamos pacientes em suas comunidades por meio de 56 escritórios regionais localizados nos Estados Unidos.

A LLS também atua como porta-voz de todos os pacientes com leucemia. Defendemos os direitos de pacientes, sobreviventes e seus familiares, prestando orientação ao longo dos tratamentos para o câncer e garantindo seu acesso a cuidados de qualidade, acessíveis e coordenados.

Também introduzimos recentemente a *LLS Community*, um website onde pacientes e cuidadores podem se conectar com outros para compartilhar experiências. O website pode ser consultado no endereço www.LLS.org/community (em inglês).

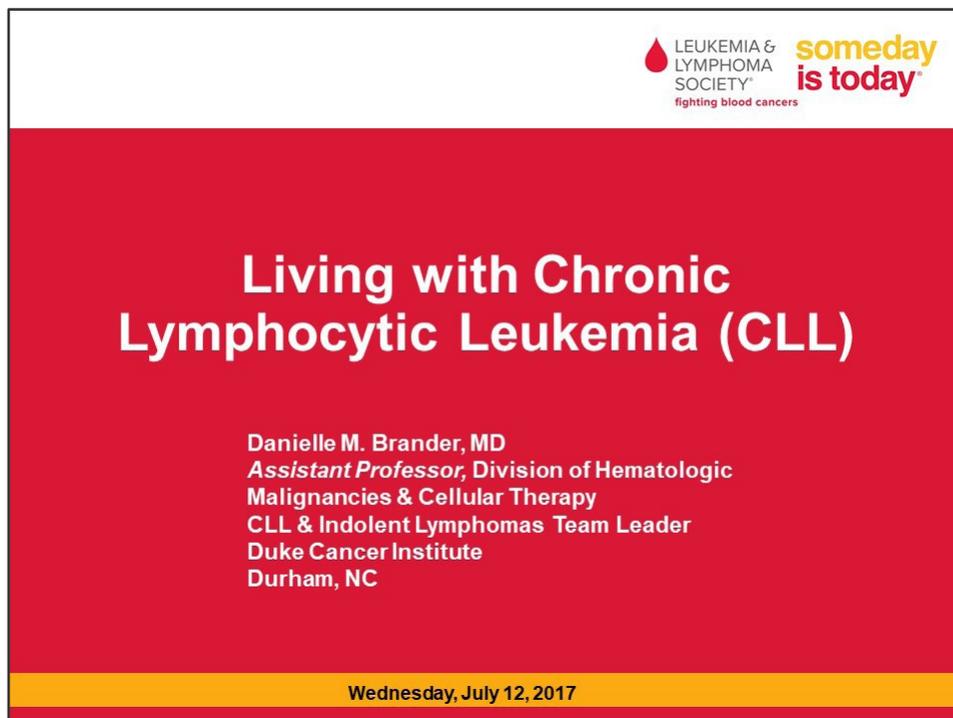
Na condição de paciente com leucemia linfocítica crônica por mais de 7 anos, temos sorte de ter como palestrante hoje a Dra. Danielle M. Brander, uma das principais especialistas nacionais em leucemia linfocítica crônica. Agradecemos sua dedicação em apoiar nossa missão e seu compromisso no cuidado de pacientes leucêmicos. Gostaria de agradecer-lhe por compartilhar informações importantes em sua apresentação, intitulada "Vivendo com leucemia linfocítica crônica".

Os nossos agradecimentos, e agora passo a palavra para Lizette.

Lizette Figueroa-Rivera:

Obrigada, Dr. Saltzman.

Este programa tem o suporte da AbbVie, Genentech, Biogen, Gilead, Pharmacyclics e Janssen, e uma bolsa educacional da Teva Pharmaceuticals.



The slide features a red background with white text. At the top right, there is a logo for the Leukemia & Lymphoma Society with the tagline 'someday is today' and 'fighting blood cancers'. The main title 'Living with Chronic Lymphocytic Leukemia (CLL)' is centered in a large white font. Below the title, the presenter's name and affiliation are listed in a smaller white font. At the bottom, a yellow bar contains the date 'Wednesday, July 12, 2017'.

LEUKEMIA &
LYMPHOMA
SOCIETY®
fighting blood cancers

**someday
is today**

Living with Chronic Lymphocytic Leukemia (CLL)

Danielle M. Brander, MD
Assistant Professor, Division of Hematologic
Malignancies & Cellular Therapy
CLL & Indolent Lymphomas Team Leader
Duke Cancer Institute
Durham, NC

Wednesday, July 12, 2017

Slide 2. Vivendo com leucemia linfocítica crônica (CLL, em inglês)

Agora tenho o prazer de apresentar a Dra. Danielle Brander, médica líder na clínica de leucemia linfocítica crônica e linfoma indolente Duke Cancer Center e professora de Medicina no Duke Cancer Institute da Duke University em Durham, Carolina do Norte. Dra. Brander, para mim é um privilégio passar-lhe a palavra.

Dra. Danielle Brander:

Obrigada a todos pela introdução gentil. Como foi dito, a LLS tem sido um recurso importante para meus pacientes, e para mim pessoalmente, e é realmente uma grande honra poder participar desta conversa hoje.

 LEUKEMIA &
LYMPHOMA
SOCIETY®
fighting blood cancers

**someday
is today™**

Disclosures

Danielle M. Brander, MD, has affiliations with AbbVie, Genentech, Gilead, Pharmacyclics, and Teva Pharmaceuticals (*Consultant*).

Wednesday, July 12, 2017

Slide 3. Divulgações

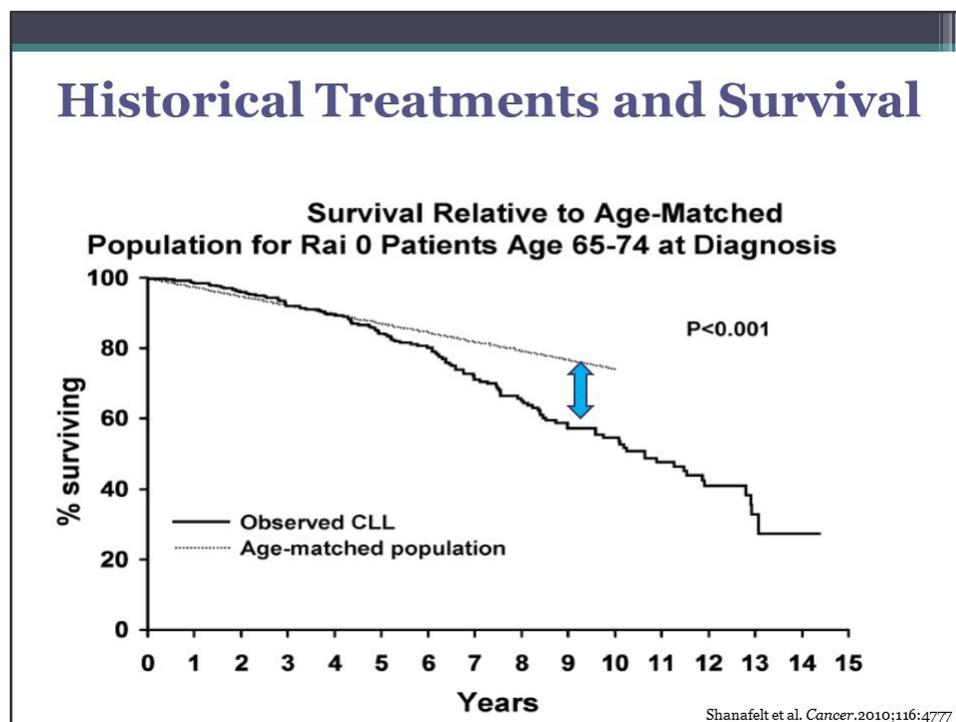
Minhas afiliações e ressalvas profissionais estão listadas nos dois slides seguintes.

Disclosures (2)

- Content is presented and referenced to the best of our knowledge
- In order to teach to a broad audience, generalizations on CLL are made. However, CLL can vary greatly person to person, and the details of a patient's CLL are critically important in specific recommendations – I encourage discussion with your doctor if questions arise.
- Please do not copy or reproduce slides without written permission from the author(s).

Slide 4. Divulgações (2)

Também preciso mencionar que, para as mais de 150 mil pessoas nos EUA vivendo com leucemia linfocítica crônica, a experiência de praticamente cada pessoa é única. Embora eu queira dar o meu melhor nessa visão geral, preciso fazer generalizações e elas podem não se aplicar a cada paciente. Assim, se houver dúvidas, incentivo os pacientes a conversarem com o oncologista e a equipe médica e pedir esclarecimentos. Espero que os slides tenham um bom resumo, e indico referências bibliográficas em cada slide para o artigo que pode ser consultado para obter mais informações. Embora estes sejam dados publicados, pedimos que vocês não usem estes slides para outro fim além da aprendizagem pessoal.

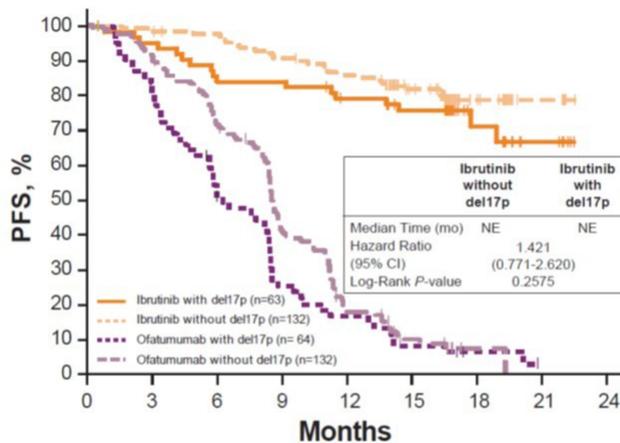


Slide 5. Tratamentos tradicionais e sobrevida

Começaremos com isso. Quero agradecer novamente a todos que estão chegando e querem aprender mais sobre a leucemia linfocítica crônica, e quero agradecer em especial à LLS por patrocinar este evento. A LLS tem sido um ótimo recurso de apoio, em especial para os pacientes, e tenho a sorte de ser parte do cuidado que os pacientes recebem.

Vamos começar esta apresentação com aquilo que nos motiva. Até que tenhamos uma cura e possamos esperar que todos os pacientes vivendo com leucemia linfocítica crônica tenham sua expectativa de vida completa, isso nos motiva a fazer o nosso melhor na clínica e na pesquisa. Observando as informações do estudo feito por Tait Shanafelt há alguns anos, acredito que seja isso que nos motiva: o destaque de que a taxa de sobrevida tem sido, com o passar do tempo, igual em um estágio inicial para pacientes vivendo com leucemia linfocítica crônica. Para quem não estiver familiarizado com o sistema de estadiamento Rai, esses são pacientes classificados como estágio Rai 0. Pelo menos há alguns anos, antes que as novas terapias estivessem disponíveis, mesmo os pacientes com leucemia linfocítica crônica em estágio inicial não conseguiam atingir sua expectativa de vida.

In the Era of Novel Treatments:

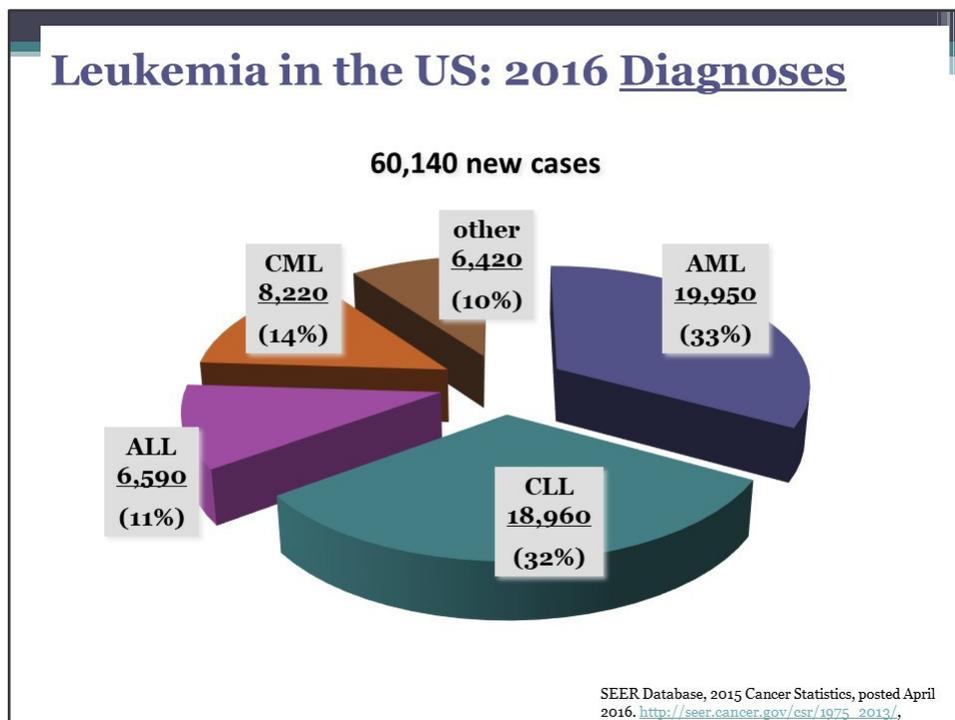


- Even with high risk del17p, patients treated with ibrutinib did well
- Other studies also support that traditional markers in CLL not as predictive in the modern era of treatment options with ibrutinib

Brown et al. Leukemia accepted article preview 8 June 2017; doi:10.1038/leu.2017.175
 Kipps et al. Hematological Oncology. Volume 35, June 2017 Issue Supplement S2.

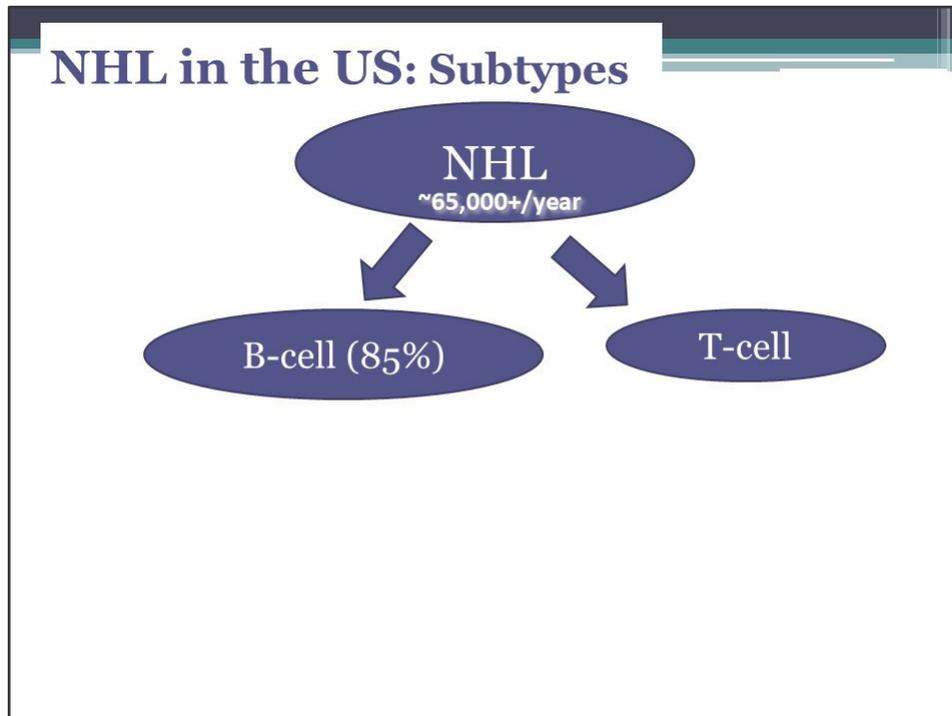
Slide 6. Na era dos novos tratamentos

Como vamos discutir em detalhes mais tarde, felizmente já foram feitos grandes avanços. Começo falando nisso porque não quero iniciar com um slide que vai deixar todos achando que não existe um futuro melhor. Na verdade, os dados desse estudo (publicados há alguns meses pelo Dr. Jenn Brown e colegas) estão relacionados a pacientes tratados em um estudo clínico para comparar ibrutinibe e ofatumumabe. Como discutiremos, uma das anormalidades que podem ocorrer em células com leucemia linfocítica crônica é a deleção do 17p. No passado, isso era muito preocupante, porque essa mutação não respondia à quimioterapia ou imunoterapia padrão. Mais uma vez, o motivo para começar com este slide (como histórico, antes de seguirmos com o resto da apresentação) é que isso nos motiva a querer uma cura e melhorar a qualidade de vida de todos os pacientes. Também acho importante destacar os avanços que já foram feitos, e um deles é que os pacientes com as mutações de risco mais alto estão agora atingindo respostas ao tratamento semelhantes aos pacientes sem essas anormalidades.



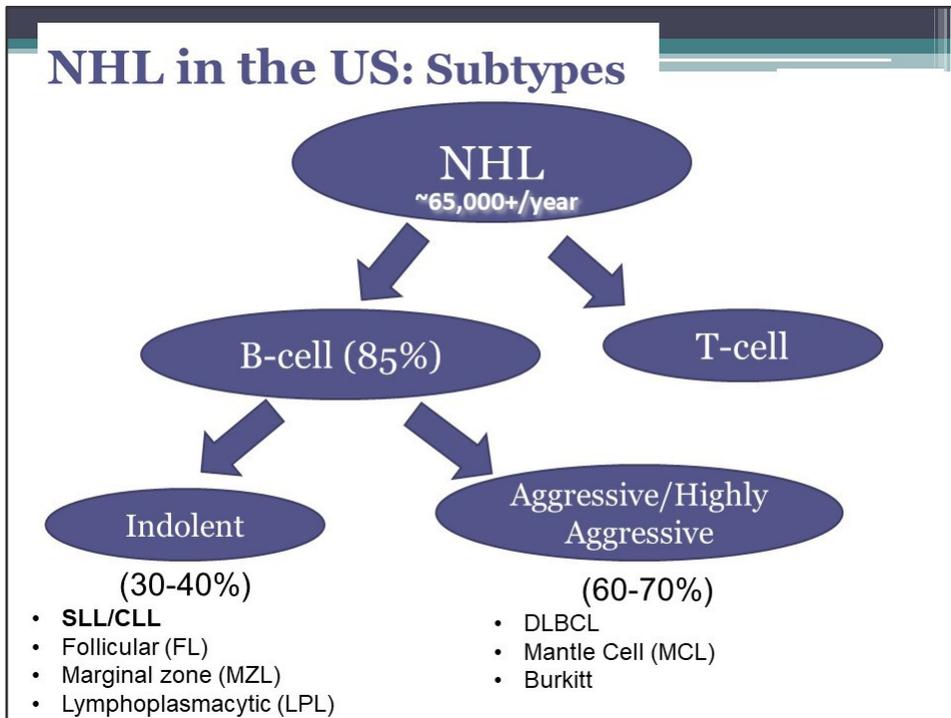
Slide 7. Leucemia nos EUA: diagnósticos de 2016

Assim, começando desde o início (e talvez para os pacientes que estão no início desta jornada), às vezes conversar sobre a leucemia linfocítica crônica pode ser confuso. O L no fim do acrônimo CLL em inglês indica “leucemia”, (*leukemia*, em inglês), mas muitos pacientes apresentam linfonodos aumentados e são classificados como tendo linfoma não Hodgkin, e a confusão pode começar aí. Como uma forma crônica da leucemia—mais uma vez, leucemia sendo apenas uma palavra que indica envolvimento de células leucêmicas anormais circulando na corrente sanguínea—, esse é o tipo mais comum de leucemia, ao menos em termos diagnósticos. Como se pode ver, é muito parecido com a leucemia aguda. Mas por conta da taxa de sobrevivência de pacientes com leucemia linfocítica crônica, é o tipo mais comum de leucemia nos EUA, com cerca de 18 mil pessoas diagnosticadas a cada ano. Como já disse antes, há pelo menos 150 mil pessoas vivendo com leucemia linfocítica crônica nos EUA.



Slide 8. NHL nos EUA: subtipos

Outra forma de refletir sobre a leucemia linfocítica crônica—ou o linfoma linfocítico de pequenas células (SLL, em inglês), como vou explicar daqui a pouco—é considerá-la um tipo de linfoma não Hodgkin (NHL, em inglês). Embora ele envolva o sangue, também envolve os linfonodos, a medula e o fígado, assim como os demais linfomas. A leucemia linfocítica crônica é um tipo de linfoma, chamado de linfoma de células B. Vou tentar me manter longe da ciência e da terminologia, mas acho que há algumas informações históricas importantes a serem compreendidas, porque elas nos falam sobre o motivo de termos selecionado alguns tratamentos e o motivo de ocorrência de algumas complicações.

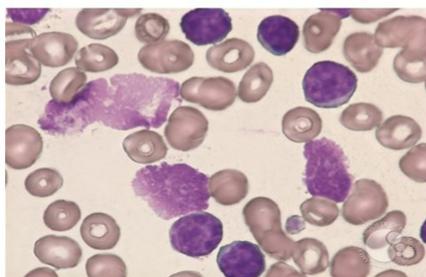


Slide 9. NHL nos EUA: subtipos

Surgem cerca de 65 mil casos de linfoma não Hodgkin nos EUA todos os anos, e cerca de 85% desses casos são do tipo de células B. Costumamos classificar os linfomas de células B como agressivos (ou altamente agressivos) ou indolentes, o que já nos fala sobre o tipo de células. Infelizmente, isso não indica que cada paciente com leucemia linfocítica crônica terá uma doença com crescimento muito lento, ou que certamente nunca precisará de tratamento. Contudo, isso nos ajuda a compreender as diferentes opções de tratamento para os pacientes, além de saber o que esperar quanto ao prognóstico. Cerca de um terço dos linfomas não Hodgkin de células B são indolentes e é assim que a leucemia linfocítica crônica (ou linfoma linfocítico de pequenas células) também costuma ser classificada.

Chronic Lymphocytic Leukemia

- US Epidemiology:
 - Incidence: ~19,000/year
 - US Prevalence: ~130,000 cases
- Median age at diagnosis: 71 years
- Male to female ratio: 2 to 1
- Immunophenotype (CD5+ CD10- CD23+)
 - Differential (FISH)



Siegel et al. *CA Cancer J Clin.* 2015;65:5.
Maslak. *ASH Imagebank.* 2013. Image 19393.

Slide 10. Leucemia linfocítica crônica

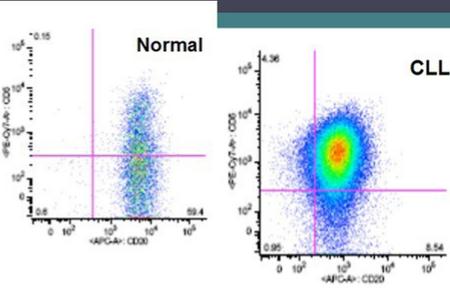
A idade mediana de diagnóstico de pacientes com leucemia linfocítica crônica é de cerca de 71 anos, segundo os dados mais recentes nos EUA. Contudo, alguns pacientes são diagnosticados muito mais precocemente, em parte por causa dos exames de sangue de rotina que agora são feitos, e muitos pacientes assintomáticos são diagnosticados dessa forma.

É muito mais comum em homens, em uma proporção de cerca de 2:1 em comparação a mulheres. Em termos de imunofenótipo, de forma generalizada, a palavra significa que estamos buscando um certo padrão na superfície das células da doença para tentar diferenciá-las de outros problemas sanguíneos ou outros tipos de leucemia.

CLL diagnosis: phenotype*

Blood
Lymph node Biopsy
Bone marrow bx (rarely)

- Immunophenotype



* Generalization for "typical CLL"

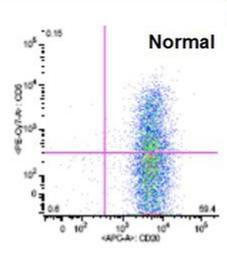
Slide 11. Diagnóstico de CLL: fenótipo

Quando esta doença é diagnosticada, às vezes pode ser em um linfonodo ou na medula óssea, mas frequentemente é no sangue. Para o exame de sangue, o que costuma ser feito é adicionar à amostra de sangue um contraste para buscar marcadores que funcionam como bandeirinhas na superfície das células. Se muitas células forem parecidas, chamamos elas de monoclonais. Se for identificado um determinado padrão, isso nos ajuda a saber qual tipo de problema existe.

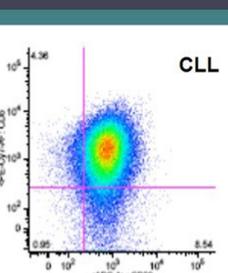
CLL diagnosis: phenotype*

Blood
Lymph node Biopsy
Bone marrow bx (rarely)

- Immunophenotype
 - monoclonal B-cell (light chain restricted)
 - CD5+
 - CD19+
 - CD20 (dim), CD22 (dim), sIg(dim)
 - CD23+(bright)



Normal



CLL

T-cell marker*

B-cell markers*

* Generalization for "typical CLL"

Slide 12. Diagnóstico de CLL: fenótipo

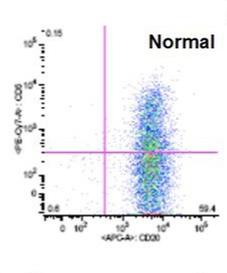
Como já mencionei, muitas vezes os pacientes com leucemia linfocítica crônica recebem diagnóstico com base nos exames de sangue, mas, ocasionalmente, ela envolve os linfonodos. Em muitos casos, os pacientes podem apresentar um linfonodo aumentado, ou algo foi encontrado incidentalmente e examinado por biópsia.

Biópsias da medula óssea já não são exigidas para diagnóstico. Quero destacar a palavra diagnóstico, porque o seu oncologista pode precisar da biópsia da medula óssea para ajudar a decidir por que uma das contagens no hemograma está baixa. Em outras palavras, isso ajudaria a determinar as opções de tratamento do paciente para seguir em frente. Mas em termos do que é exigido para o diagnóstico real, para a maioria dos pacientes, o teste pode ser feito com uma amostra de sangue ou do linfonodo.

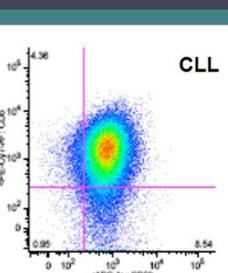
CLL diagnosis: phenotype*

Blood
Lymph node Biopsy
Bone marrow bx (rarely)

- Immunophenotype
 - monoclonal B-cell (light chain restricted)
 - CD5+
 - CD19+
 - CD20 (dim), CD22 (dim), sIg(dim)
 - CD23+(bright)
- Distinguish from mantle cell lymphoma (MCL)
 - immunophenotype
 - FISH: t11;14
 - Cyclin D1



Normal



CLL

| T-cell marker*

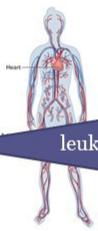
| B-cell markers*

* Generalization for "typical CLL"

Slide 13. Diagnóstico de CLL: fenótipo

As imagens à direita no slide foram incluídas para destacar o teste que mencionei, denominado citometria de fluxo, no qual os patologistas procuram por uma população celular anormal e, então, os padrões que ela apresenta. Como já mencionei, cada caso é um pouco diferente, mas se eles virem células B monoclonais (um tipo de linfócito, que é um tipo de leucócito), buscarão padrões específicos. Na leucemia linfocítica crônica, por ser uma malignidade nas células B, seria de se esperar a presença de marcadores das células B. Mas também vemos um marcador chamado CD5 na maioria dos casos, e isso nos ajuda a distinguir a doença. No entanto, muitas vezes os patologistas no momento do diagnóstico, ou o seu oncologista nas consultas de acompanhamento, dirão que precisam de outros testes. O motivo é que, embora esse seja um padrão clássico, nem todos os casos de leucemia linfocítica crônica seguem esse padrão clássico. Há outros linfomas (a maioria sendo um tipo denominado linfoma de células do manto) que também apresentam resultado positivo para CD5. Então, quando seu oncologista fizer mais testes, isso ajudará a distinguir ainda mais a doença.

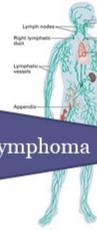
CLL vs. SLL vs. MBL



leukemia

CLL

- At least 5×10^9 monoclonal Bcells/L*
- May or may not be symptomatic



lymphoma



monoclonal + immunophenotype

SLL

- Small lymphocytic lymphoma
- $< 5 \times 10^9$ mBcells/L*
- + symptoms, cytopenias, LAD, or splenomegaly

Hallek et al. *Blood*. 2008;111:5446.
 Marti et al. *Br J Haematol*. 2005 ;130:325.
 Shim et al. *Blood*. 2014;123:1319.
 Biology:exploring life online. <http://bodell.mtchs.org>

* some variation in definition of malignant vs Bcells

Slide 14. CLL vs. SLL vs. MBL

Gostaria de esclarecer que, quando usamos esses termos (leucemia linfocítica crônica ou linfoma linfocítico de pequenas células), um pouco disso se baseia historicamente no significado de que, no passado, os pacientes que mais frequentemente apresentavam contagem elevada de leucócitos e essas células que pareciam apresentar leucemia linfocítica crônica, eram classificados como tendo leucemia linfocítica crônica. Mas se a contagem de leucócitos não fosse elevada e as células cancerosas fossem encontradas principalmente nos linfonodos, ela era chamada de linfoma linfocítico de pequenas células. Ainda usamos essa terminologia por ser útil para compreender as diferenças no prognóstico. Contudo, na maioria das vezes (como mostrado neste slide), considero a doença como sendo leucemia linfocítica crônica ou linfoma linfocítico de pequenas células—como uma continuação do mesmo tipo de célula. Assim como não entendemos totalmente por que alguns pacientes com leucemia linfocítica crônica têm um prognóstico favorável e outros precisam de tratamento mais rapidamente, acredito que não entendemos totalmente por que alguns pacientes estão numa ponta do espectro de leucemia (sem linfonodos aumentados, mas com envolvimento da medula óssea e do sangue) e outros estão na outra ponta, que chamaríamos de linfoma linfocítico de pequenas células (o que significa que os linfonodos estão aumentados ou eles apresentam sintomas, mas podem não apresentar uma contagem elevada de leucócitos).

CLL vs. SLL vs. MBL

CLL

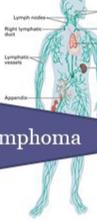
- At least 5×10^9 monoclonal Bcells/L*
- May or may not be symptomatic



leukemia



monoclonal + immunophenotype



lymphoma

MBL

- Monoclonal B-cell lymphocytosis
- $< 5 \times 10^9$ mBcells/L*
- No symptoms, cytopenias, LAD or splenomegaly
- 1-2%/yr progress to CLL
- 2.5-5% or more of the population

SLL

- Small lymphocytic lymphoma
- $< 5 \times 10^9$ mBcells/L*
- + symptoms, cytopenias, LAD, or splenomegaly

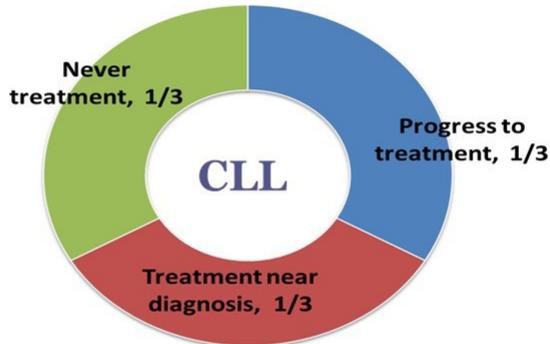
Hallek et al. *Blood*. 2008;111:5446.
Marti et al. *Br J Haematol*. 2005;130:325.
Shim et al. *Blood*. 2014;123:1319.
Biology:exploring life online. <http://bodell.mtchs.org>

* some variation in definition of malignant vs Bcells

Slide 15. CLL vs. SLL vs. MBL

Outra categoria que vou mencionar, porque acredito que também interessa para a imunofenotipagem que discuti—em outras palavras, o teste para examinar os marcadores na célula, para determinar que célula é essa, que é incrivelmente sensível. Alguns pacientes que não apresentam linfonodos aumentados não têm qualquer evidência de hemogramas anormais, não têm qualquer sintoma, e a contagem de leucócitos pode estar normal, mas, em algum momento, eles tiveram uma contagem de linfócitos um pouco mais alta do que o normal. Se for feita citometria de fluxo em uma amostra de sangue, ela pode às vezes detectar essas mesmas células, e os resultados indicarão que se trata de um tipo celular anormal e reflete um fenótipo de leucemia linfocítica crônica. Mas, como já disse, se todos esses valores realmente estiverem dentro dos intervalos normais, acredito que seja útil saber que há algo chamado linfocitose monoclonal de células B (MBL, em inglês). Esse quadro clínico não é incomum: até 5% ou mais dos pacientes nos Estados Unidos apresentam-no. Mais uma vez, só porque a célula foi encontrada no sangue nem sempre indica uma leucemia linfocítica crônica ou um linfoma linfocítico de pequenas células. É bom que os pacientes saibam disso, para saber o que esperar.

CLL: Dynamic Monitoring vs Treatment

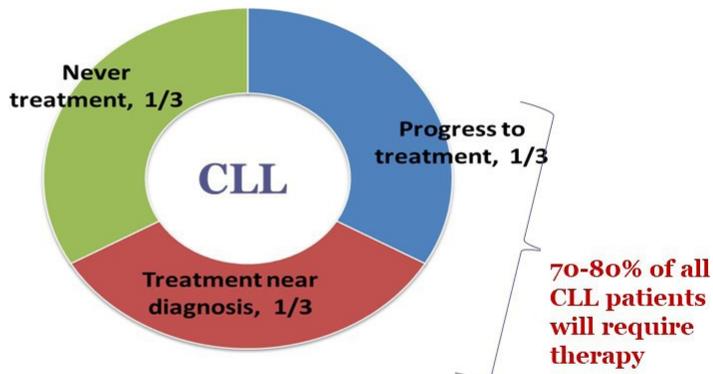


- Rationale against treatment on diagnosis for asymptomatic patients

Slide 16. CLL: monitoramento dinâmico vs. tratamento

Como já disse, e vocês ouvirão esse tema recorrente: um dos maiores prazeres em cuidar de pacientes com leucemia linfocítica crônica é tentar ajudá-los a entender essas diferenças na doença e o que envolve conseguir a melhor assistência para cada caso específico. A leucemia linfocítica crônica é muito diferente de pessoa para pessoa e, ainda que a maioria dos pacientes que trato tenham leucemia linfocítica crônica ou linfoma linfocítico de pequenas células, posso dizer que praticamente a jornada de cada um é diferente. Um dos principais jeitos em que ela difere é que, se eu atender um paciente pela primeira vez depois do diagnóstico, parte do meu trabalho (e parte do que acredito ser uma boa assistência) é não dizer a ele apenas quais são as minhas recomendações para aquele momento específico, mas também o que espero ao avançarmos. Quando digo que os pacientes são muito diferentes em termos de prognóstico, um aspecto importante é se eles precisarão ou não de tratamento. Cerca de 25 ou 30% dos pacientes com leucemia linfocítica crônica nunca precisam de tratamento para a doença e, em vez disso, são acompanhados para observação. Muito disso não faz sentido intuitivamente: mesmo se você estiver se sentindo bem, se tiver um diagnóstico de leucemia ou linfoma, acho que seria um gesto humano de todos nós querer fazer algo a respeito. Mas, uma vez que nem todos os pacientes precisam de tratamento (como discutiremos mais tarde, porque há outra justificativa), saibam que a decisão sobre quando iniciar o tratamento é muito importante.

CLL: Dynamic Monitoring vs Treatment



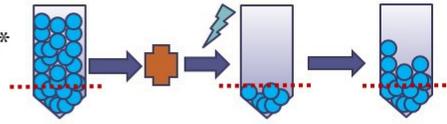
- Rationale against treatment on diagnosis for asymptomatic patients

Slide 17. CLL: monitoramento dinâmico vs. tratamento

Por isso, cerca de 25 ou 30% dos pacientes não precisarão de tratamento, o que significa que cerca de 70 a 80% dos pacientes eventualmente precisarão. Para muitos desses pacientes, isso ocorrerá anos depois, com uma progressão lenta da doença. Pode ser uma simplificação, mas gosto de explicar aos meus pacientes que, quando falamos sobre não precisar de tratamento, isso não significa que não existem tratamentos de que possam precisar. Eles ainda precisam ser monitorados, e a cada consulta tentamos avaliar os riscos das terapias disponíveis, junto com os benefícios em potencial. Embora a leucemia linfocítica crônica seja tratável, ela não tem cura. Também existem outros motivos, espero que os pacientes se sintam no poder, embora eu entenda a preocupação em não receberem tratamento. Não é que você não precisa ser tratado; em vez disso, há uma justificativa por trás da decisão de não iniciar um tratamento naquele momento.

Rationale on asymptomatic early therapy

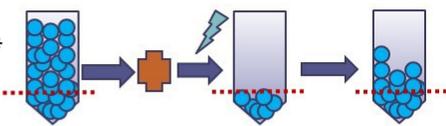
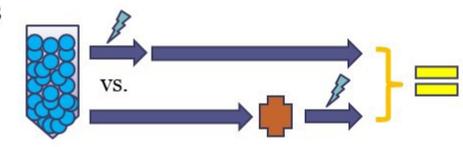
1. CLL is treatable, but not curable*



Slide 18. Justificativa acerca da terapia precoce de pacientes assintomáticos

Um dos fatores em termos de não tratar os pacientes—e daqui a alguns slides, discutiremos os fatores que avaliamos para fazer recomendações, e falaremos detalhadamente sobre tratamento. Mas um dos motivos da importância de avaliar a decisão cuidadosamente é que, embora a leucemia linfocítica crônica seja tratável, ela não tem cura. O que vemos na figura neste slide é que (em termos de células da doença na medula óssea ou nos linfonodos), se o paciente estiver sendo monitorado e em algum momento tiver indicação para tratamento, o número de células da doença pode ser reduzido com o tratamento; pode até mesmo atingir um nível abaixo da linha vermelha, o nível em que podem ser detectadas. No fim desta apresentação, discutiremos como medimos e detectamos células de leucemia linfocítica crônica depois do tratamento. Em muitos pacientes, a expectativa comum é que, com muitos tratamentos—exceto um transplante de células-tronco—, estaremos sempre monitorando após o tratamento para verificar se o nível de células da doença sobe lentamente de novo. A doença é tratável, mas provavelmente não conseguimos eliminar todas as células da doença na maioria dos pacientes, e o nível eventualmente pode subir novamente.

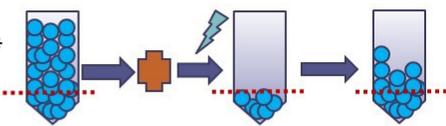
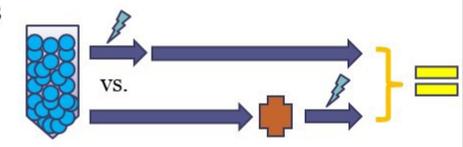
Rationale on asymptomatic early therapy

1. CLL is treatable, but not curable*

2. Studies of treatment at diagnosis vs. treatment on indications: no difference in survival


Slide 19. Justificativa acerca da terapia precoce de pacientes assintomáticos

O segundo motivo para avaliarmos o tratamento de pacientes assintomáticos, a menos que eles atendam as indicações para tratamento é que, nos anos 1990 e até o início dos anos 2000, foram realizados diversos estudos clínicos, além de uma meta-análise, o que significa combinar dados de diversos estudos clínicos para avaliar ainda mais pacientes. O objetivo desses estudos era avaliar os resultados de pacientes recebendo tratamento perto do momento do diagnóstico, em comparação com a espera até que desenvolvessem certas indicações, para determinar qual abordagem tem os melhores resultados em longo prazo. A imagem neste slide é um pouco simplista, mas acho que os estudos mostraram—tanto com clorambucila quanto com FCR (fludarabina, ciclofosfamida e rituximabe)—que, mesmo com químio intensiva e com quimioimunoterapia, os pacientes cujo tratamento não tenha sido iniciado até haver sintomas, ou da indicação para tratamento (representada pelo sinal de mais laranja no slide), também tiveram bons resultados, com menos exposição à toxicidade do que pacientes tratados no momento do diagnóstico e, então, foram monitorados (representados pelo raio pequeno).

Rationale on asymptomatic early therapy

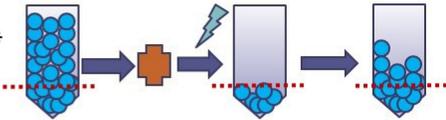
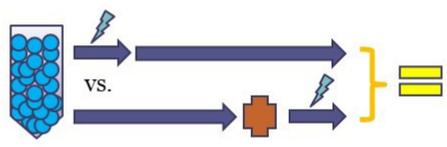
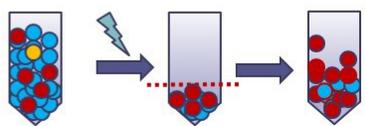
1. CLL is treatable, but not curable*

2. Studies of treatment at diagnosis vs. treatment on indications: no difference in survival

3. Not all patients will require treatment and all treatments have some side effects

Slide 20. Justificativa acerca da terapia precoce de pacientes assintomáticos

Tenho outro argumento antes de continuar: mais uma vez, tudo é uma questão de avaliar os riscos e benefícios. Conforme novas terapias surgem—e conforme compreendemos mais sobre a biologia da doença, ou por que algumas células da doença agem de forma mais agressiva—, a avaliação pode mudar, dependendo do perfil de risco molecular do paciente, além de algumas dessas novas drogas se tornarem mais seguras para os pacientes. Como exemplo, atualmente centenas de pacientes estão sendo incluídos em estudos realizados para avaliar ibrutinibe como tratamento para a leucemia linfocítica crônica de alto risco, no que chamamos de um estudo de intervenção precoce. E outros grupos em todo o mundo também estão trabalhando na questão do momento de tratar, agora que temos novas terapias disponíveis.

Como indiquei no slide anterior, cerca de 20% dos pacientes nunca receberão tratamento. Por isso, não tratar imediatamente também dá uma ideia, pelos motivos que discutimos, de quais pacientes nunca precisarão ser expostos ao tratamento. Isso também é importante, já que mesmo o tratamento mais seguro tem algum risco.

Rationale on asymptomatic early therapy

1. CLL is treatable, but not curable*

2. Studies of treatment at diagnosis vs. treatment on indications: no difference in survival

3. Not all patients will require treatment and all treatments have some side effects
4. After treatment, the CLL can come back with more aggressive cells ("clonal evolution")


Slide 21. Justificativa acerca da terapia precoce de pacientes assintomáticos

O argumento final é que: quando falamos sobre a doença até agora, fiz parecer que cada célula de leucemia linfocítica crônica é exatamente igual, mas sabemos que isso não é verdade. Em um mesmo paciente, podemos às vezes encontrar diferenças sutis ou grandes nas células da doença, com base no perfil. E quando a doença é tratada, o que tende a ocorrer é que as células mais fracas (ou menos agressivas) são eliminadas seletivamente, e então as células que crescem novamente são mais agressivas. Destaco isso por ser outro motivo para levarmos a indicação de tratamento muito seriamente.

Treatment indications: Risks vs. Benefits

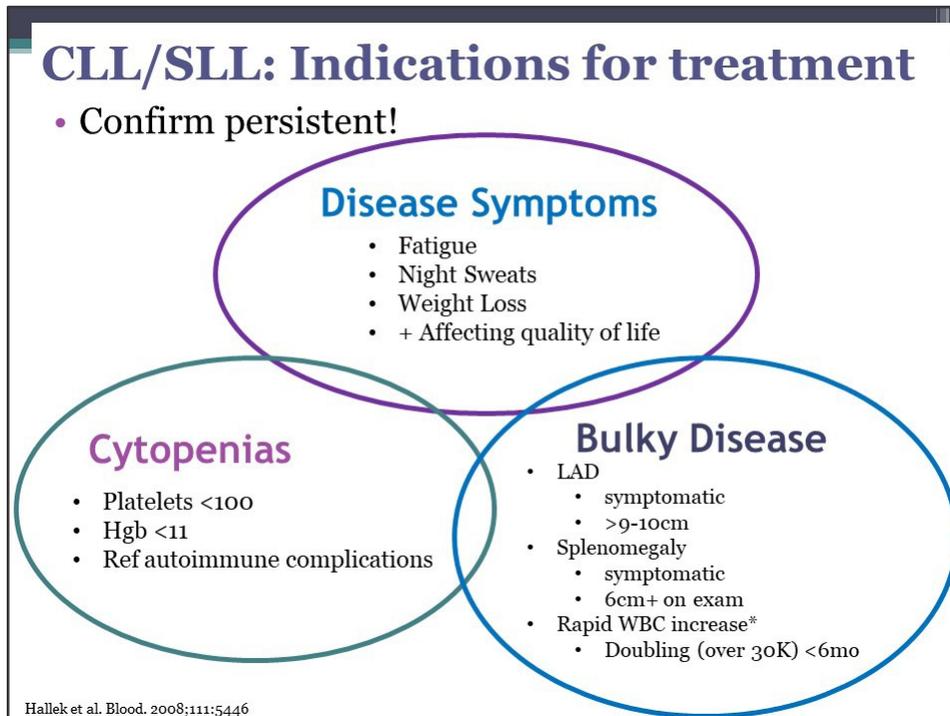


Amazon.com.uk

Slide 22. Indicações de tratamento: riscos vs. benefícios

Isso não deveria ser interpretado como algo a temer, se você atender as indicações no momento. Como mencionei antes, tudo é uma questão de avaliar os riscos e benefícios. Muitos estudos mostraram que, quando o paciente se aproxima da indicação para tratamento, todos esses riscos de que falei—também em termos de tratar cedo demais—mostraram-se favoráveis para começar a terapia naquele momento.

Agora que discutimos essas informações históricas sobre a doença, e por que não tratar no momento do diagnóstico, a pergunta mais natural é: qual é a finalidade do monitoramento, e o que se busca nele? Quando os pacientes vão às consultas, o que os médicos avaliam para decidir se precisam de tratamento, ou se o momento de iniciar o tratamento chegou?



Slide 23. CLL/SLL: indicações para tratamento

Embora haja uma lista de diferentes indicações, essas informações são bem resumidas por um grupo internacional de especialistas, chamado de International Workshop on CLL, ou iwCLL. Não vou abordar todas, mas em geral podem ser divididas em três categorias ou motivos principais. Os pacientes não precisam apresentar todas – basta uma delas. E ainda mais importante, precisa ser um problema persistente e não relacionado a infecção, cirurgia ou outro cenário de uma reação, no qual a doença sofre exacerbação e depois volta ao normal.

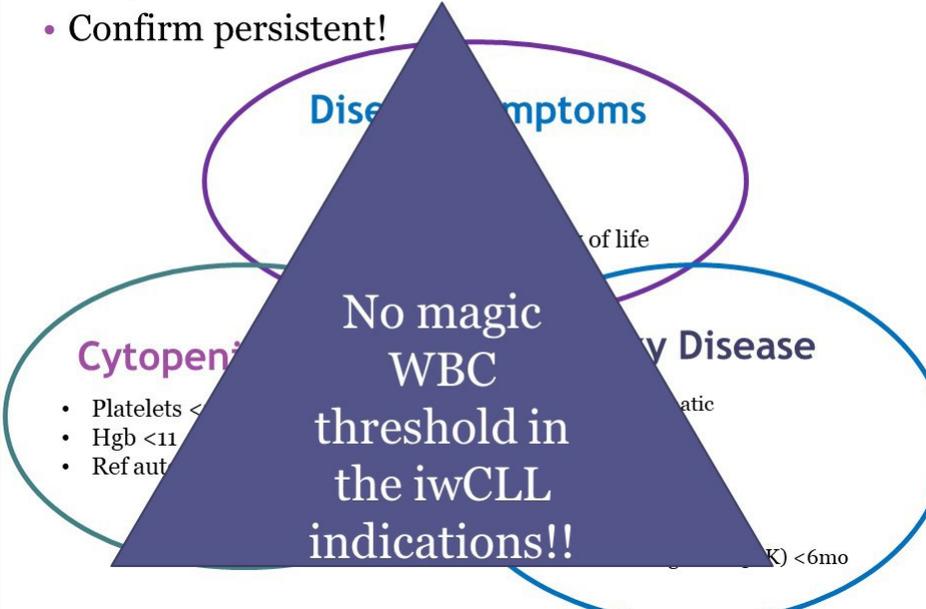
A primeira das três categorias é de sintomas relacionados à doença, ou o que muitas vezes chamamos de sintomas B: fadiga, sudorese noturna ou perda de peso. Não é apenas o paciente apresentar esses sintomas, mas que eles tenham mudado sua qualidade de vida. Mais uma vez, ponderar os riscos e benefícios de iniciar a terapia.

A segunda categoria é a doença palpável, o que significa um linfonodo sintomático que está causando um problema, ou que aumenta muito, e há preocupação que, sem tratamento, poderia se tornar um problema. Semelhante ao baço, tanto o tamanho quanto o componente do sintoma são fatores. A contagem de leucócitos dobrando rapidamente é algo especialmente importante, para garantir que não ocorra durante um período de infecção ou outra reativação. Embora os leucócitos não sejam prejudiciais na leucemia linfocítica crônica, exceto se o valor dos leucócitos for superior a 400, algumas vezes só o fato de o valor dobrar pode ser uma indicação de que algo está mudando na doença.

A terceira categoria são as citopenias. Assim como digo no consultório às vezes, provavelmente o motivo para não fazermos uma biópsia da medula óssea, a menos que haja uma questão específica sobre uma baixa contagem de leucócitos, é por esperar—com base na natureza da leucemia linfocítica crônica—que cada paciente terá a doença presente na medula óssea. Assim, não precisamos buscar para ver se está lá, sabemos que está. Mas, para alguns pacientes, é um baixo nível de doença, quase como ervas daninhas no jardim, para dar uma ideia. Você preferiria não ter as ervas daninhas por lá, mas podemos aceitar que elas estão lá se não estiverem afetando o resto do jardim. Da mesma forma, é aceitável que as células da doença estejam presentes se não estiverem afetando o resto das células do corpo, nesse caso, as hemácias e as plaquetas. Mas se esses valores ficarem baixos demais, ou se houver citopenias autoimunes refratárias, então combinados (ou qualquer um deles que seja persistente) eles podem ser motivo para recomendar o início do tratamento.

CLL/SLL: Indications for treatment

- Confirm persistent!



Disease symptoms

Cytopenia

Advanced Disease

No magic WBC threshold in the iwCLL indications!!

of life

atic

<6mo

- Platelets <
- Hgb <11
- Ref aut

Slide 24. CLL/SLL: indicações para tratamento

Então, embora você possa ter um amigo, parente, colega ou conhecido com um tipo diferente de leucemia e que tenha iniciado o tratamento por causa da contagem de leucócitos, é algo totalmente diferente porque, em outras leucemias, as células são grandes e visam fixar-se nos vasos e ir direto ao tecido. Esse não é o caso da leucemia linfocítica crônica e, por isso, não há uma contagem específica de leucócitos que indique que os pacientes precisam de tratamento.

Traditional Prognostics: Staging Systems

Rai	Findings	Survival (mo)
0	Lymphocytosis only	Low risk (Rai 0): > 10 years
I	Lymphocytosis + lymphadenopathy	95
II	Lymphocytosis + > spleen and/or liver	72
III	Lymphocytosis + anemia (Hgb < 11 g/dL)	60
IV	Lymphocytosis + platelets < 100	30

Binet	Findings	Survival (mo)
A	Hgb ≥ 10, Plts ≥ 100, < 3 involved areas*	> 120
B	Hgb ≥ 10, Plts ≥ 100, ≥ 3 involved areas*	84
C	Hgb < 10, or Plts < 100	24

*Involved areas include cervical, axillary, or inguinal nodes, spleen, or liver.

Rai et al. *Blood*. 1975;46:219.
Binet et al. *Cancer*. 1981;48:198.

Slide 25. Métodos tradicionais de prognóstico: sistemas de estadiamento

Até o momento, falamos sobre por que não tratar, a menos que haja sintomas, e o que verificamos para determinar quando iniciar o tratamento. Naturalmente, a questão é: se nem todos os pacientes precisam de tratamento, o que eles podem esperar? Felizmente, menos de um terço dos pacientes precisam de tratamento no momento em que recebem o diagnóstico. Então, para os outros dois terços dos pacientes, é útil saber (com base no que chamamos de prognóstico, preditores ou biomarcadores – talvez você já tenha escutado vários termos) o que esperar quanto à probabilidade de precisarem de tratamento nos anos seguintes.

O outro ponto principal que vou destacar é que, —embora os marcadores da doença tenham sido anteriormente usados para aconselhar os pacientes quanto ao que esperar—agora com novas terapias sendo usadas como primeiro tratamento, muitos desses marcadores também nos ajudam a decidir sobre o tratamento. Por isso, já não é apenas uma informação compartilhada com o paciente, ela também nos ajuda nas escolhas de tratamento.

Traditional Prognostics: Staging Systems

Rai	Findings	Survival (mo)
0	Lymphocytosis only	Low risk (Rai 0): > 10 years
I	Lymphocytosis + 1	95
II	Lymphocytosis + 2	72
III	Lymphocytosis + 3	60
IV	Lymphocytosis + 4	30

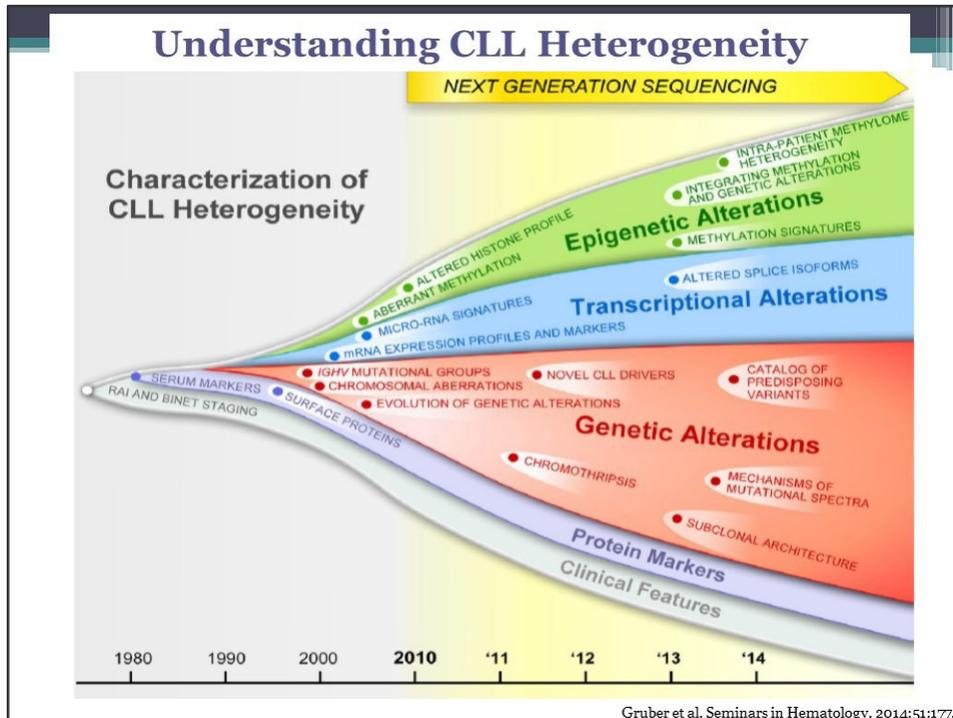
Binet	Findings	Survival (mo)
A	Hemoglobin > 10g/dL	> 120
B	Hemoglobin 8-10g/dL	84
C	Hemoglobin < 8g/dL	24

Treatments and supportive care available very different today

Rai et al. *Blood*. 1975;46:219.
Binet et al. *Cancer*. 1981;48:198.

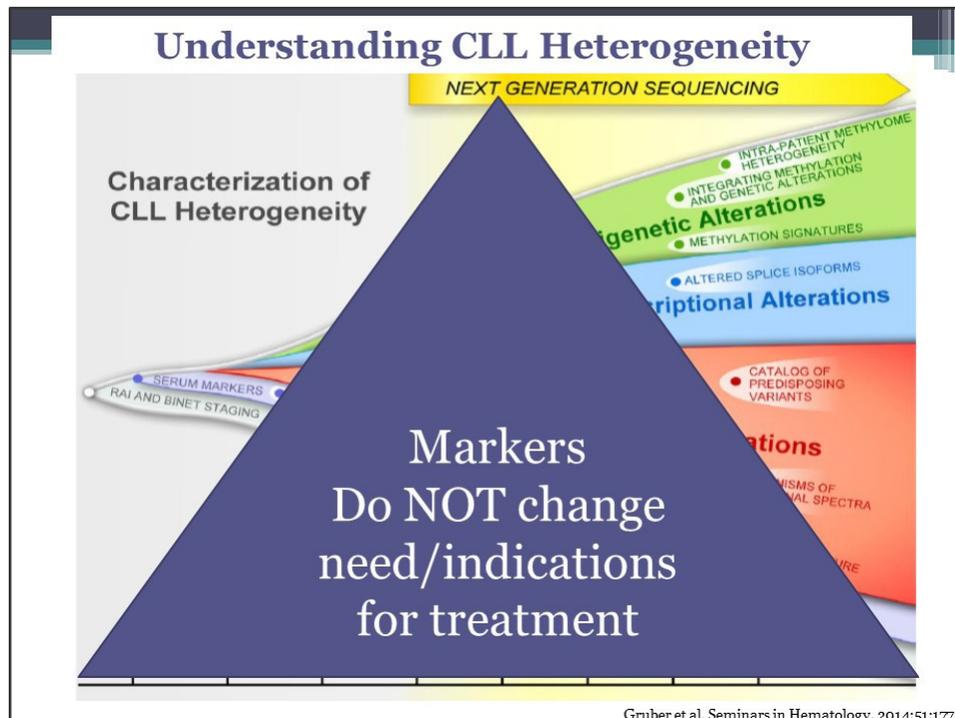
Slide 26. Métodos tradicionais de prognóstico: sistemas de estadiamento

No passado, há muitas décadas, o exame clínico e os exames laboratoriais básicos eram tudo que tínhamos para sistemas de prognóstico. Já que alguns pacientes naturalmente querem saber em qual estágio da doença se encontram, os sistemas de estadiamento Rai e Binet (dependendo do lugar no mundo) foram deixados prontamente disponíveis para uso com exames laboratoriais básicos e o exame clínico. E, realmente, naquele momento eles ajudaram os pacientes a saber o que esperar, se eram pacientes somente com linfocitose, se tinham um baço aumentado ou se estavam na categoria de alto risco com baixas contagens no hemograma. Mas como vocês podem ver em fonte vermelha, no canto inferior do slide, esses sistemas de estadiamento foram desenvolvidos nos anos 1970 e 1980, e os tratamentos mudaram muito desde então. Por isso, embora seja útil acompanhar essas informações em estudos clínicos, alerto os pacientes para não interpretarem as taxas de sobrevida com base nesses estudos, porque isso acontecia em uma época muito diferente, e vocês verão mais sobre esse tema no decorrer desta apresentação.



Slide 27. Compreendendo a heterogeneidade da CLL

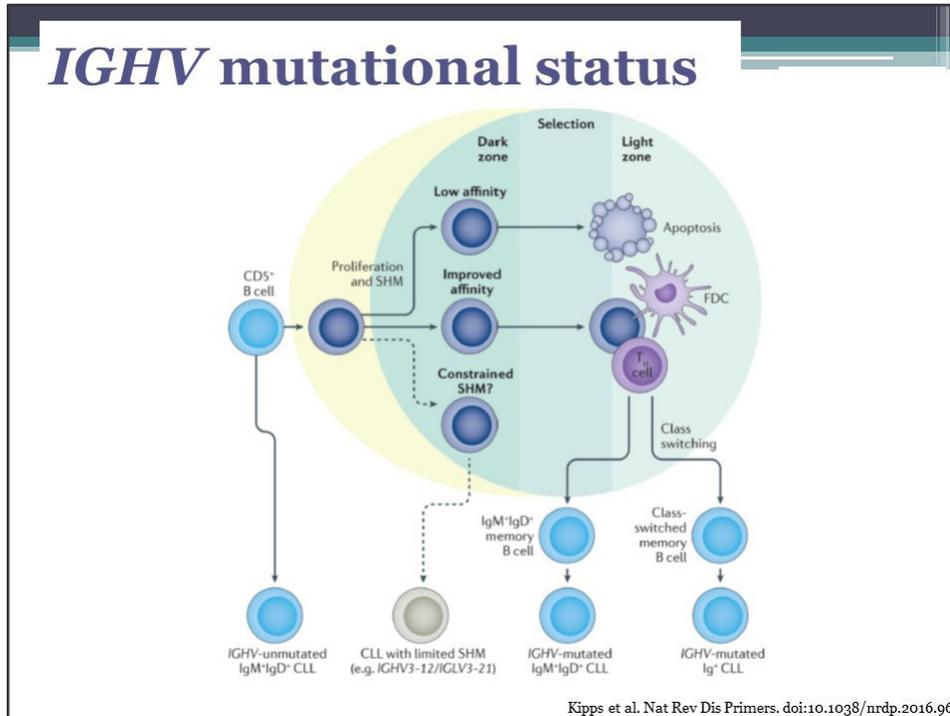
Então, se os sistemas de estadiamento eram mais básicos, como conseguimos criar outros? Este é um slide cheio de informações—a intenção não é ler tudo que está nele—mas a linha do tempo, na parte inferior (da esquerda para a direita, dos anos 1980 até o presente), o que veremos, primeiro, são os sistemas de estadiamento clínico. E então, sem ler nada individualmente, esperamos que o que se pode apreciar é que, com a ajuda de pessoas dedicadas à pesquisa e os pacientes gentis o bastante para participarem de pesquisas e estudos clínicos, identificamos todos esses outros marcadores que podem ajudar a compreender melhor por que os pacientes têm uma evolução diferente da doença, além de qual opção de tratamento pode ser a melhor.



Slide 28. Compreendendo a heterogeneidade da CLL

Como vocês podem ver, há uma lista imensa desses marcadores e, às vezes, é muito difícil. Não devemos nem podemos enviar amostras para teste de todos os marcadores. E, em segundo lugar, é útil saber quais são os principais marcadores, porque eles não são aditivos. Isso significa que, se um paciente tiver feito testes demais, não podemos simplesmente somar um ponto para cada marcador, e isso a tornaria uma doença de maior risco com base no sistema de estadiamento.

Mas em relação a tudo que já conversamos (sobre indicações e motivos para tratamento), até que os estudos clínicos em andamento avaliem a leucemia linfocítica crônica de alto risco, no momento, a detecção desses marcadores não pode motivar uma mudança do monitoramento dinâmico para a necessidade de iniciar um tratamento, embora eles ajudem nas escolhas de tratamento.



Slide 29. Status mutacional da IGHV

Prometo evitar usar slides muito detalhados e apenas apresentar os aspectos de biologia e imunologia realmente importantes, mas dos marcadores prognósticos (os marcadores moleculares e genéticos para leucemia linfocítica crônica), o status de mutação é um que acredito ser útil para termos uma ideia geral do desenvolvimento normal das células B, para entender o que o marcador significa ao ser detectado na corrente sanguínea ou na medula óssea.

A IGHV (o acrônimo em inglês para imunoglobulina de cadeia pesada na região variável) é basicamente uma parte dos anticorpos que todos os nossos sistemas imunes produzem para ajudar a combater uma infecção. Nossas células sanguíneas normais não conseguiriam produzir os diversos anticorpos se tivéssemos somente as informações genéticas com que nascemos. Nossas células não conseguiriam carregar fisicamente informações suficientes para produzirem essa diversidade de anticorpos. Assim, como um processo natural e esperado, as células sanguíneas são capazes de obter as informações genéticas e, em especial, os anticorpos, movê-las e mudá-las. E isso ajuda a criar a diversidade. Contudo, isso também pode ser um marcador de desenvolvimento. Então, para os pacientes com mutação da IGHV (que pode ocorrer nas células normais conforme uma célula mais madura sofre mutação), em geral, esses pacientes com IGHV mutada podem apresentar uma progressão mais lenta da doença ou mesmo nunca precisarem de tratamento. Esse também é um marcador importante para conhecer as expectativas para o tratamento. Contudo, parece um pouco atrasado até entender o desenvolvimento da célula B, porque normalmente pensamos na mutação como algo ruim. Mas, nesse caso, mutação significa que, em geral, espera-se que o paciente tenha um curso mais favorável da doença.

FISH

- Late 1980-1990s: FISH (interphase)

	Chromosome banding		Interphase cytogenetics	
	<i>n</i>	%	<i>n</i>	%
Trisomy 12	112/604	19	36/245	15
Structural 13q aberrations	62/604	10	129/245	53
Structural 11q aberrations	49/604	8	48/250	19
Structural 6q aberrations	36/604	6	18/208	9
Structural 17p aberrations	22/604	4	20/243	8

N Engl J Med. 2000;343:1910.
J Mol Med. 1999;77:266.

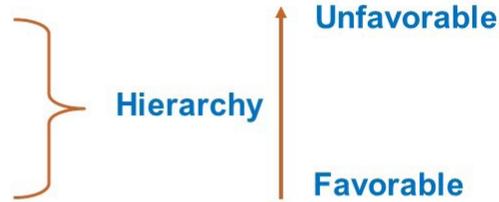
Slide 30. FISH

O segundo teste genético e molecular que vou destacar—que uso para os pacientes—é o teste de hibridização in situ por fluorescência (FISH, em inglês), que é uma sonda. Quando falamos sobre essas mudanças (ou mutações) genéticas e moleculares, é muito importante saber que elas ocorrem na célula depois que ela se torna uma célula de leucemia. Essas mudanças não nascem com a pessoa e não costumam estar presentes nas células – estão presentes somente em células de leucemia. Portanto, não são parte das informações genéticas que as crianças recebem dos pais. Então, se um paciente apresenta uma anormalidade de 13q detectada por teste FISH, ela não é uma mudança herdada.

(Brief) Summary of Genomic/Molecular Prognostic Factors

- **FISH defects**

- 17p deletion
- 11q deletion
- 12q trisomy
- Normal
- 13q deletions



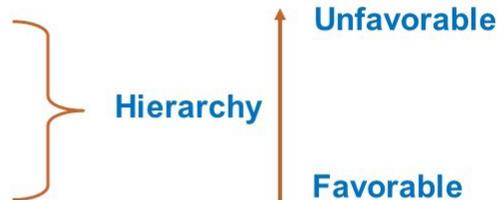
Slide 31. (Breve) resumo dos fatores prognósticos genômicos/moleculares

O teste FISH mudou nossa apreciação sobre a diversidade na leucemia linfocítica crônica, como destacamos neste slide. Em geral, em termos de mutações detectadas pelo teste FISH—que já mencionei algumas vezes para exemplificar—, a 17p é considerada desfavorável e tradicionalmente não responde bem à quimioterapia, enquanto a 13q sozinha é considerada favorável, com as demais sendo classificadas entre essas duas.

(Brief) Summary of Genomic/Molecular Prognostic Factors

- **FISH defects**

- 17p deletion
- 11q deletion
- 12q trisomy
- Normal
- 13q deletions



- **Immunoglobulin heavy chain variable region (*IGHV*)**

- **≤ 2% mutation = unmutated**
- Unmutated: higher risk

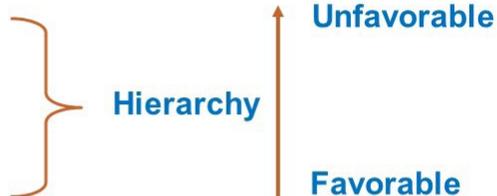
Slide 32. (Breve) resumo dos fatores prognósticos genômicos/moleculares

Quando se inclui o status mutacional da *IGHV*, isso também pode ajudar a fornecer mais informações, além de ajudar nas decisões sobre escolhas de tratamento.

(Brief) Summary of Genomic/Molecular Prognostic Factors

- **FISH defects**

- 17p deletion
- 11q deletion
- 12q trisomy
- Normal
- 13q deletions



- **Immunoglobulin heavy chain variable region (IGHV)**

- **≤ 2% mutation = unmutated**
- Unmutated: higher risk

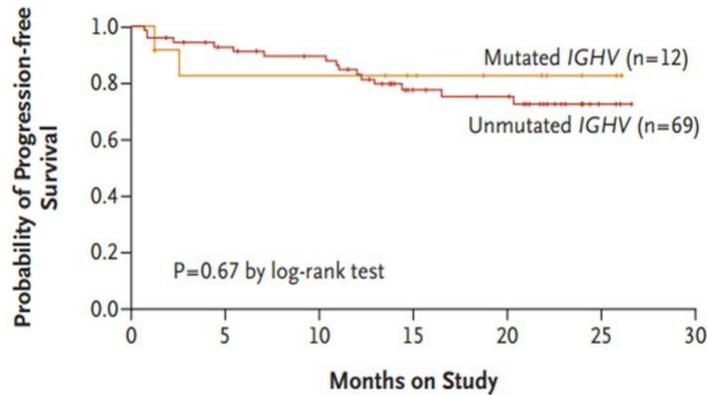
- **CD38 status (≥ 30% = higher risk)**
- **ZAP-70 status (≥ 20% = higher risk)**



Slide 33. (Breve) resumo dos fatores prognósticos genômicos/moleculares

Além disso, com a citometria de fluxo, também são testados nos pacientes o CD38 ou ZAP-70, e eles tendem a estar associados com o status de mutação, mas não estão 100% associados. Por isso, em geral, embora continuemos a avaliá-los em um estudo clínico, considero o status mutacional da IGHV mais importante do que o CD38 ou ZAP-70, em parte por causa do teste e da forma como ele muda com o tempo.

Responses *IGHV UM* and novel agents - ibrutinib

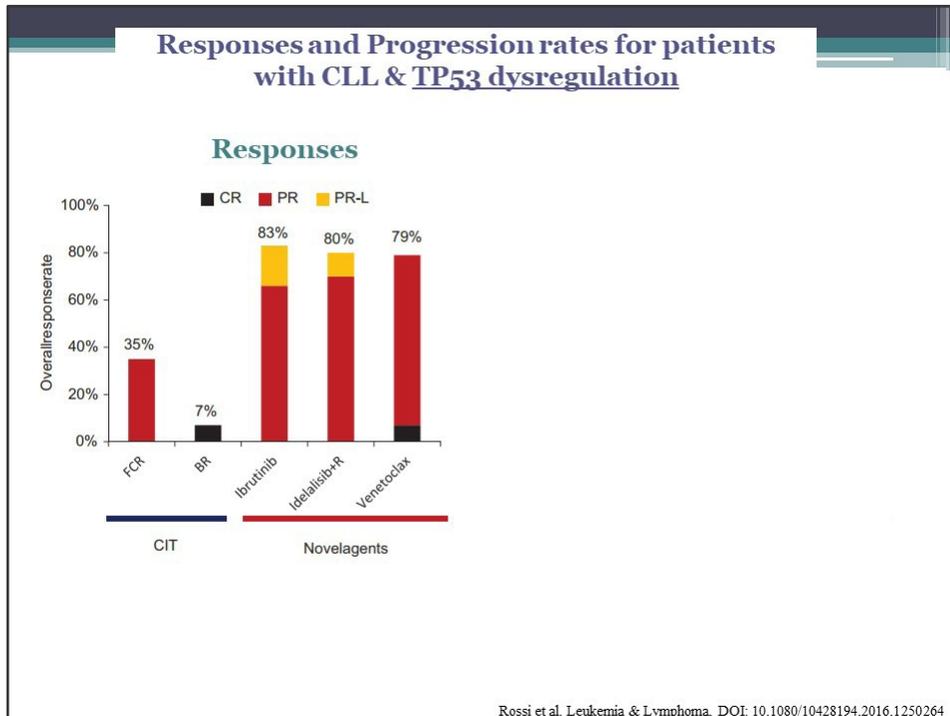


* Included all previously treated patients (median 4 prior)

N Engl J Med 2013;369:32

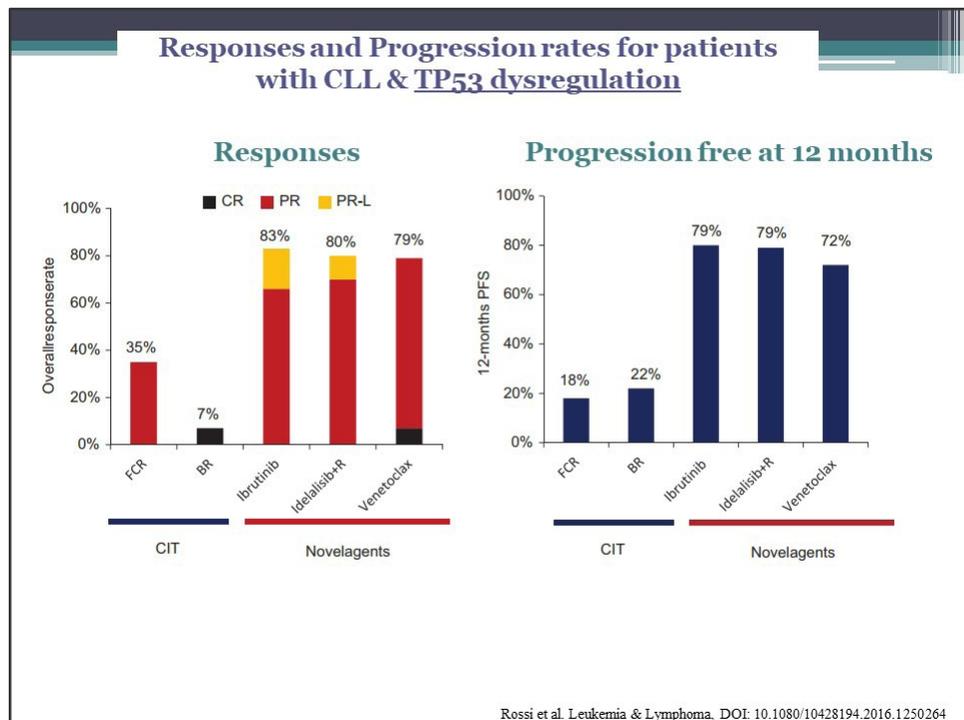
Slide 34. Respostas em pacientes sem mutação da IGHV e novos agentes: ibrutinibe

Como já disse, hesito em classificar qualquer coisa como desfavorável, porque a maior parte dos estudos foram feitos para avaliar como os pacientes respondiam ao tratamento feito no passado, com tratamentos tradicionais. Assim, para destacar que as coisas estão avançando, felizmente, o que vemos com o status mutacional da IGHV é que, com o tempo (são as linhas vermelha e amarela, como pacientes sem mutação *versus* com mutação estão com o tratamento), as respostas ao tratamento e a duração das respostas parecem tranquilizadamente melhores com os novos agentes, especificamente com ibrutinibe. Em outras palavras, esses são os marcadores importantes que verificamos no momento, mas isso pode mudar com o tempo.



Slide 35. Taxas de resposta e progressão para pacientes com CLL e desregulação da TP53

Parte do que destaquei neste slide é como avaliamos esses marcadores para ajudar nas escolhas de tratamento. Acredito que o que enfatiza isso melhor seja a deleção do 17p, no qual a proteína TP53 é eliminada. Chamamos isso (uma mutação ou uma deleção) de desregulação da TP53, que historicamente era associada ao risco mais alto de não responder tão favoravelmente ao tratamento, ou, também, de não manter a resposta ao tratamento. E, por isso, acredito que a importância de testar isso—e de saber se o paciente tem essa desregulação, mesmo como uma consideração no momento do primeiro tratamento—é algo que destaco aqui, que mostra pacientes com recidiva da doença que foram tratados com um novo agente ou com quimioimunoterapia. Isso não significa que a quimioterapia não ajude alguns dos pacientes (e discutiremos isso em um minuto), mas, pelo menos no caso da desregulação da TP53, a importância do teste FISH e do status mutacional é poderem ajudar a orientar o tratamento, porque historicamente os pacientes com esses marcadores não responderam bem à quimioterapia.



Slide 36. Taxas de resposta e progressão para pacientes com CLL e desregulação da TP53

Aquele slide era sobre respostas ao tratamento. Este é sobre a duração das respostas. Para cautela, informo que esses dados foram reunidos de diversos estudos clínicos, e também da minha prática... Por causa do que sabemos que a TP53 causa, se for anormal, em geral, a quimioimunoterapia não é a melhor escolha de tratamento.

Low frequency of FISH/IGHV testing

- Connect CLL US Database (2010 – 2014)
 - First line (n=889)
 - Second line (n=260)

Test	% tested (first line)	% tested (2 nd line)
Metaphase cytogenetics	39%	31.2%
FISH	58%	40.4%
<i>IGHV</i>	7.9%	5%

Mato et al. *BJH*. 2016;175z:892

Slide 37. Baixa frequência de testes de FISH e IGHV

Destaco isso porque acredito que testar, certamente antes do primeiro tratamento, seja importante porque (como já mostrado nos slides anteriores) os novos agentes funcionam por mecanismos diferentes. Então, mesmo nos casos de riscos mais altos com a desregulação da TP53, eles podem ser efetivos. E não conseguimos saber quando os novos agentes devem ser usados sem testar. Em um desses estudos (avaliando dados cruzados de estudos feitos nos EUA, pela base de dados “Connect CLL”), ao menos historicamente o teste de FISH não tem sido realizado na maioria dos pacientes, seja no momento do primeiro tratamento ou na recidiva. O teste de status mutacional da IGHV foi realizado ainda menos vezes.

Uma parte disso se deve ao fato de que, especialmente no caso do status mutacional da IGHV, esse era um teste muito complicado de se fazer anteriormente. Com certeza a maioria dos laboratórios não conseguiam realizar o teste. Contudo, agora ele costuma estar amplamente disponível como um teste que pode ser feito em laboratórios de referência, mesmo se não estiver disponível no centro de tratamento do paciente.

Summary: diagnosis & initial work up

- Flow cytometry
- Laboratory testing
 - CBC, CMP
 - LDH
 - B2M
 - FISH
 - IGHV mutation analysis
 - Others by case (if need treatment: TP53 mutation and full chromosome analysis)

x

Slide 38. Resumo: diagnóstico e exames iniciais

Para resumir, em termos de diagnóstico e exames iniciais, falamos sobre a citometria de fluxo ou a imunofenotipagem, que são outras formas de identificar e confirmar o diagnóstico. E, em termos de exames laboratoriais, além de conhecer os hemogramas de base e testar a função renal e hepática e alguns marcadores de base, considero o teste de FISH e do status mutacional da IGHV especialmente importantes. Em geral, nem sempre envio amostras para teste cromossômico ou da TP53. Isso é algo que você deveria discutir com seu médico, a menos que já esteja iniciando o tratamento, mais uma vez, porque a mutação da TP53 poderia ajudar a mudar as escolhas de tratamento.

Summary: diagnosis & initial work up

- Flow cytometry
- Laboratory testing
 - CBC, CMP
 - LDH
 - B₂M
 - FISH
 - IGHV mutation analysis
 - Others by case (if need treatment: TP53 mutation and full chromosome analysis)
- Imaging
 - Not needed for most patients
 - High risk
 - symptoms
- Bone marrow
 - Not needed unless for low counts or would change treatment recommendations

x

Slide 39. Resumo: diagnóstico e exames iniciais

Já discutimos que uma biópsia de medula óssea não é necessária para todos os pacientes, a menos que estejamos tentando descobrir, por exemplo, se uma anemia ocorreu por conta da doença ou por outra causa. Mas certamente não é necessária para um diagnóstico para cada paciente. Pode ser necessária em um teste de acompanhamento, para avaliar a resposta ao tratamento.

Em relação a testes por imagem ou TC, o ponto principal que enfatizei (em especial para pacientes sob monitoramento dinâmico, e fora de um estudo clínico) é que a maioria dos pacientes com leucemia linfocítica crônica que apresentam linfonodos aumentados podem ser monitorados por um exame clínico, e isso se aplica de forma semelhante ao baço. Na verdade, já que esperamos que isso seja realmente viver com a leucemia linfocítica crônica, não entramos em um ciclo— a menos que o paciente esteja recebendo tratamento ativo ou participando de um estudo clínico—em que eles realizam constantemente testes por imagem apenas para fins de monitoramento.

É muito incomum, por exemplo, que um linfonodo (se o paciente tiver envolvimento dos linfonodos no pescoço e no abdômen ou barriga) na barriga cresça desproporcionalmente em comparação com os linfonodos no pescoço.

Highlights of CLL Treatment Options

Slide 40. Destaques das opções de tratamento para CLL

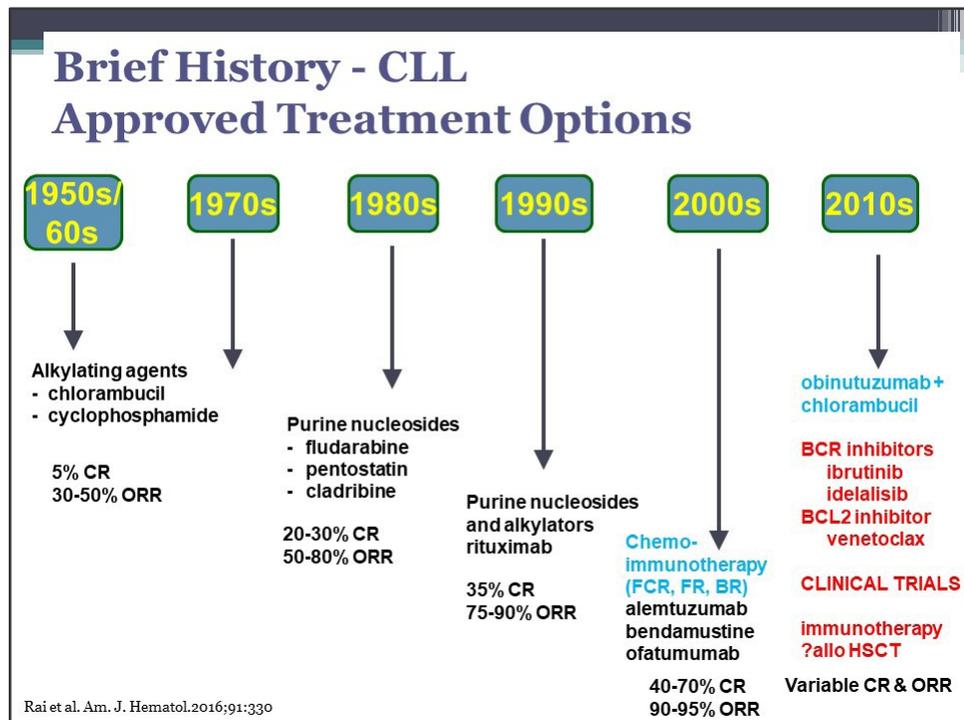
Agora entramos na segunda metade da apresentação, que cobre opções de tratamento.



Clinical Trials!

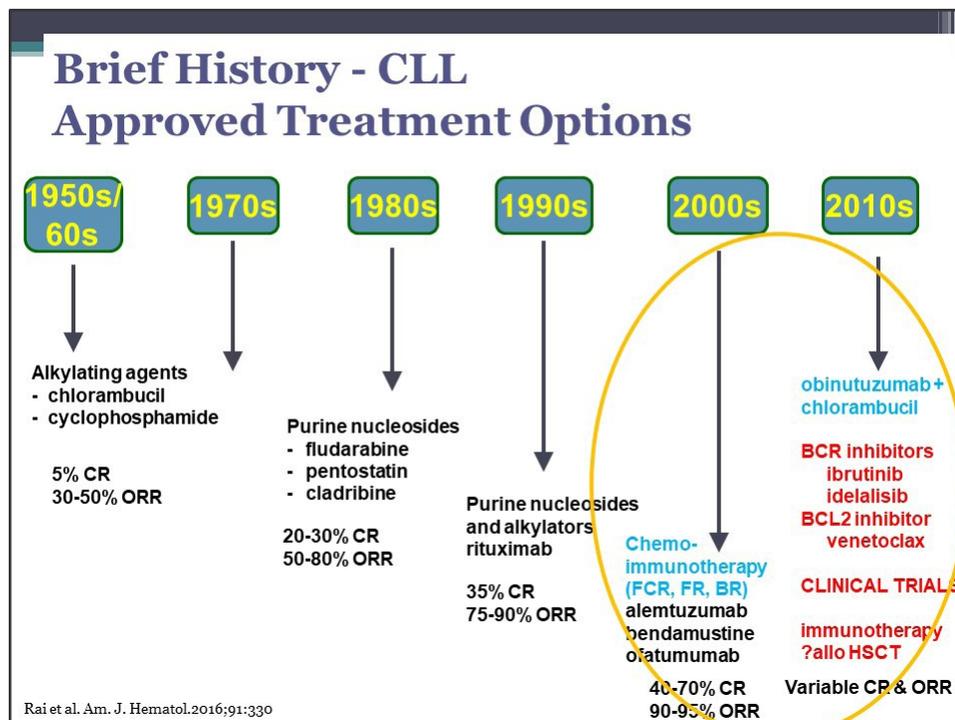
Slide 41. Estudos clínicos!

Quero mencionar novamente nosso agradecimento a todos os pacientes participando de estudos clínicos. Com certeza, esperamos que os estudos clínicos beneficiem os pacientes diretamente, mas sabemos que sua participação envolve tempo e recursos. Espero que beneficie os pacientes nos estudos clínicos e todos os pacientes que tratarmos posteriormente.



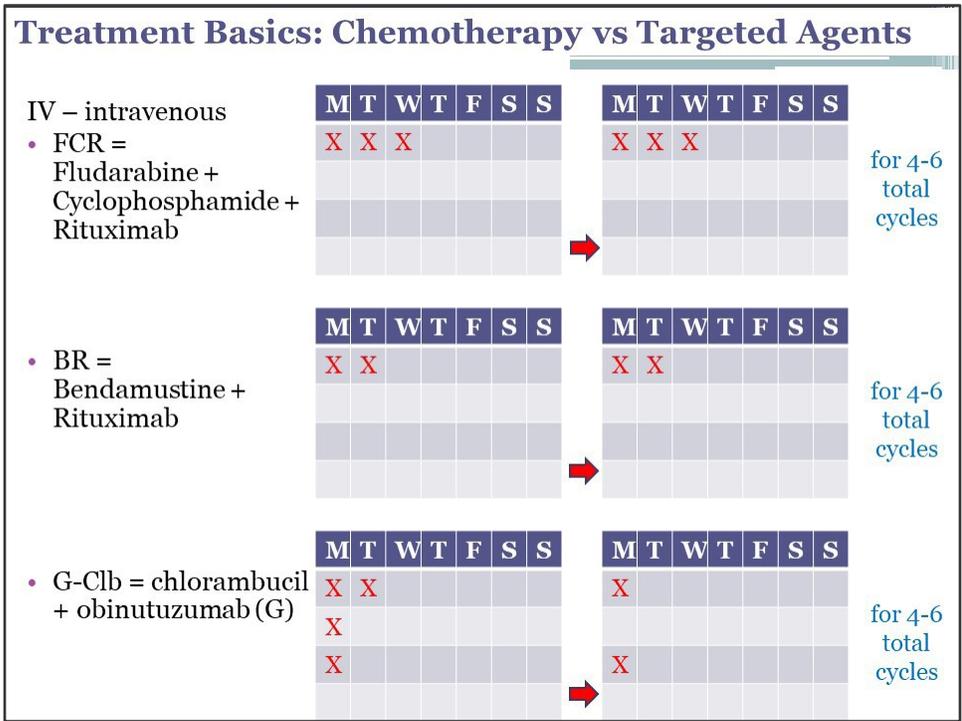
Slide 42. Breve história – opções de tratamento aprovadas para CLL

Como já enfatizei, alguns dos estudos concluídos não eram apenas sobre a resposta ao tratamento, mas sobre o que ocorria nas células da doença quando analisadas em laboratório. Por isso, para os pesquisadores trabalhando para aprofundar esse conhecimento, isso se deve a vocês, pacientes, que participaram dos estudos clínicos.



Slide 43. Breve história – opções de tratamento aprovadas para CLL

Neste slide, não vamos entrar em detalhes. Um dos assuntos que quero destacar é que, realmente, nos últimos anos, houve grande progresso ao mudar de opções de quimioterapia para incluir opções de tratamento com anticorpos, que é a essência do rituximabe, um tratamento de próxima geração. Também quero enfatizar os novos tratamentos direcionados às vias da doença.



Slide 44. Informações básicas do tratamento: quimioterapia vs. agentes direcionados

Como visão geral (para os pacientes pensando em opções de tratamento, ou sem saber o que esperar do tratamento), as diferenças entre a quimioterapia e o que chamamos de agentes direcionados não incluem apenas o alvo, mas a administração do tratamento e o que esperar. Este slide é um pouco simplificado, porque certamente os tratamentos não precisam começar na primeira segunda-feira do mês. Mas o FCR é uma combinação de medicamentos de quimioterapia e rituximabe, um anticorpo, e, em geral, é administrado por 3 dias a cada 4 semanas. Nesse caso, quando falamos em um ciclo, referimo-nos a um padrão de tratamento que se repete por 4 a 6 ciclos. Contudo, mais uma vez, a situação de cada pessoa é diferente. Enfatizo isso porque, algumas vezes, dependendo dos riscos de tratamento,—especialmente no primeiro mês—fazemos algumas mudanças na forma como administramos o rituximabe, na tentativa de minimizar as reações ao medicamento. Em comparação, a combinação bendamustina-rituximabe é administrada a cada 2 dias, mas também, de forma semelhante, por 4 a 6 ciclos de repetição. A combinação clorambucila e obinutuzumabe é um pouco diferente, já que no primeiro mês o anticorpo (obinutuzumabe) é administrado mais frequentemente, e então o anticorpo muda para uma vez por mês e a clorambucila, para duas vezes por mês.

Treatment Basics: Chemotherapy vs Targeted Agents

PO – by mouth

- **ibrutinib**
 - targets BTK
- **idelalisib + rituximab**
 - targets PI3Kdelta
 - specific rituximab schedule (limited)
- **venetoclax**
 - targets BCL2
 - dose ramp up (5 weeks)
 - sometimes given with anti-CD20 antibody

M	T	W	T	F	S	S
X	X	X	X	X	X	X
X	X	X	X	X	X	X
X	X	X	X	X	X	X
X	X	X	X	X	X	X

M	T	W	T	F	S	S
X	X	X	X	X	X	X
X	X	X	X	X	X	X
X	X	X	X	X	X	X
X	X	X	X	X	X	X

M	T	W	T	F	S	S
X	X	X	X	X	X	X
X	X	X	X	X	X	X
X	X	X	X	X	X	X
X	X	X	X	X	X	X

Targeted drug given continuously unless not tolerated or resistance develops

Slide 45. Informações básicas do tratamento: quimioterapia vs. agentes direcionados

Isso difere, pelo menos em termos de administração, de alguns dos medicamentos novos ou direcionados. Ao mencionar medicamentos direcionados, o que isso significa é que eles buscam algo específico dentro da célula. Contudo, eles podem afetar outras coisas, e vamos falar disso mais tarde.

Até o momento, a maioria desses agentes é administrada continuamente, exceto no contexto de um estudo clínico. Ibrutinibe, idelalisibe e venetoclax são administrados por via oral todos os dias, a menos que haja um problema de tolerância ao medicamento ou progressão da leucemia linfocítica crônica durante o tratamento.

Treatment Basics: Other Terminology

iwCLL Responses

- Complete Response (CR)
- Partial Response (PR)
- Partial Response + lymphocytosis (PR-L)*
- Stable Disease (SD)
- Progressive Disease (PD)

Duration of Response & Survival

- Progression Free Survival (PFS)
- Overall Survival (OS)

x

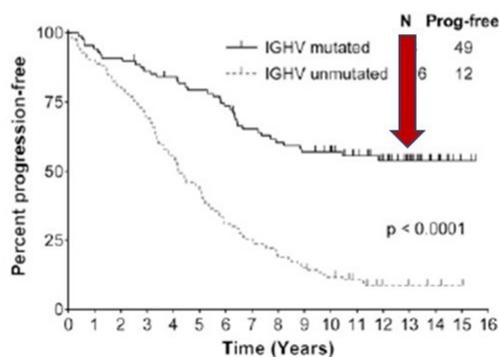
Slide 46. Informações básicas do tratamento: outra terminologia

Há outra terminologia a ter em mente, parte disso em um contexto histórico. Falamos sobre resposta completa, o que significa que a leucemia linfocítica crônica desapareceu completamente. A resposta parcial—resposta parcial da linfocitose—refere-se à doença desaparecendo parcialmente, da corrente sanguínea ou dos linfonodos. Também usamos os termos doença estável ou progressiva. Mas a doença pode ficar estável por um tempo, especialmente no caso desses medicamentos mais novos, e isso não significa necessariamente algo ruim. Alguns dos termos de que vamos falar referem-se ao tempo sem precisar de tratamento adicional para a leucemia linfocítica crônica, além da sobrevida.

Rationale for frontline chemoimmunotherapy (CIT): durable remissions for some patients

FCR

- **MDACC:** 300pts received treatment with FCR
 - Plateau in PFS: no relapses beyond 10.4 years in 42 patients with favorable risk (mutated IGHV, no del17p or del11q)



Blood. 2008;112: 975-980.
 Blood. 2015;126(16):1921.
 Blood. 2016;127(3):303.
 Blood. 2016;127(2):208.
 Blood. 2015;126(16):1921.

- Similar plateau in CLL8 and Rossi et al FCR studies

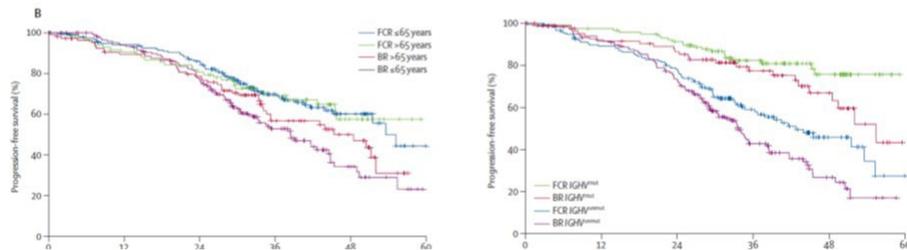
Slide 47. Justificativa para quimioimunoterapia (CIT, em inglês) de primeira linha: remissões duradouras para alguns pacientes

Como já mencionei, a quimioterapia ainda é uma opção de tratamento adequada e é usada por muitos pacientes, em especial como primeiro tratamento. Mais uma vez, parte da decisão se baseia em analisar riscos e benefícios. Do que sabemos sobre a leucemia linfocítica crônica, se os pacientes tiverem benefícios de longo prazo, talvez os benefícios de combinar medicamentos superem os riscos, especialmente para aqueles com IGHV mutada. Em três estudos diferentes, alguns desses pacientes não tiveram recidiva em 8 e 10 anos. Assim, novamente, isso destaca a importância de como usaremos alguns desses medicamentos no futuro.

Rationale for frontline chemoimmunotherapy (CIT): durable remissions for some patients

Bendamustine and Rituximab

- CLL10 (FCR vs BR frontline): 561 randomized
 - Severe infections all pts: 39.8% vs. 25.4% (NS)
 - Infections older pts: 48.4% vs. 26.8% (p=.001)
 - PFS: NS difference in age > 65yo
 - M-IGHV improved PFS, no interaction with treatment type
 - No difference in OS to date



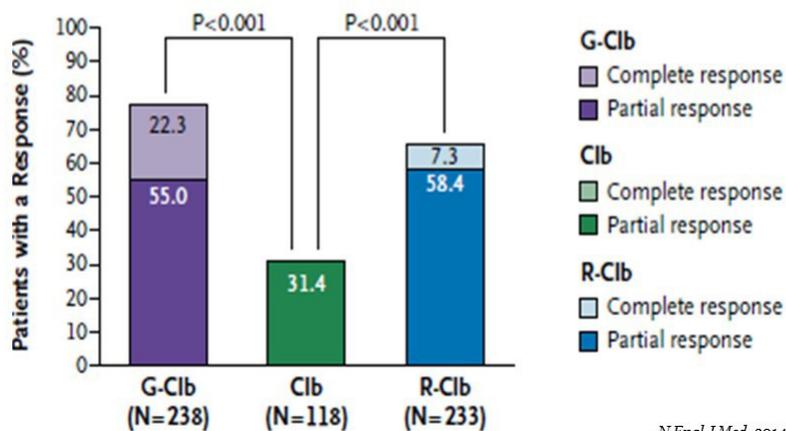
Lancet Oncol 2016; 17: 928.

Slide 48. Justificativa para quimioimunoterapia (CIT) de primeira linha: remissões duradouras para alguns pacientes

Também quero mencionar a combinação bendamustina-rituximabe, que é um regime comum comparado diretamente ao FCR. Essencialmente, para pacientes com mais de 65 anos de idade, —mesmo se o FCR eliminar mais leucemia em mais pacientes— a frequência de infecções e riscos aumenta, o que novamente destaca que a relação de risco-benefício parece mudar em pacientes mais velhos.

Anti-CD20 antibodies: obinutuzumab (G)

- 781 CLL, treatment naive
- Randomized 1:1:1
- Median PFS advantage (R-Clb vs G-Clb 15.2 vs 26.7 mo)



Slide 49. Anticorpos anti-CD20: obinutuzumabe (Gazyva®)

Por fim, vou mencionar um regime baseado em quimioterapia. Embora a clorambucila seja um comprimido, ainda a consideramos quimioterapia tradicional. Mas obinutuzumabe é como uma versão da próxima geração de rituximabe, por isso ele funciona como um anticorpo. Em um estudo que o comparou a clorambucila, isolada, e a rituximabe, ele pareceu produzir respostas mais profundas.

Chemoimmunotherapy (CIT): Considering the Toxicities

Addressing risks

- Support cytopenias: can recover without complications
 - In long term follow of CLL8, prolonged cytopenias did not translate to increased MDS/AML
- Assessing DAT positivity
 - AIHA in 8% DAT-neg patients; 28% DAT-positive patients
- Prophylaxis for infections

original article

The frequency, manifestations, and duration of prolonged cytopenias after first-line fludarabine combination chemotherapy
 S. Dill, D. Cozzani, G. Hentzel, M. Knafl, G. Hasenauer, M. M. Pfreundschuh, M. J. Sanchez, J. B. G. S. et al.

Opportunistic Pulmonary Infections With Fludarabine in Previously Treated Patients With Low-Grade Lymphoid Malignancies: A Role for Pneumocystis carinii Pneumonia Prophylaxis
 John C. Byrd, Jeffrey R. Hargis, Karl S. Kater, Duane R. Houghwalter, Sarah M. Knudson, Neil A. Lin, & David P. Steingard

Range of time intervals occur frequently following treatment with fludarabine: results of a prospective natural history study
 John C. Byrd, Jeffrey R. Hargis, Karl S. Kater, Duane R. Houghwalter, Sarah M. Knudson, Neil A. Lin, & David P. Steingard

Listeriosis in Patients with Chronic Lymphocytic Leukemia Who Were Treated with Fludarabine and Prednisone
 John C. Byrd, Jeffrey R. Hargis, Karl S. Kater, Duane R. Houghwalter, Sarah M. Knudson, Neil A. Lin, & David P. Steingard

Fludarabine, Rituximab, and Fludarabine: Therapy for Chronic Lymphocytic Leukemia
 John C. Byrd, Jeffrey R. Hargis, Karl S. Kater, Duane R. Houghwalter, Sarah M. Knudson, Neil A. Lin, & David P. Steingard

Annals of Internal Medicine. 1992;117:466-469.
British Journal of Hematology. 1999;105:445-447.
JCO. 1998;16:1885-1889.
Hematol Cell Therapy. 1996;38:359-360.
Clin Lab Haem. 2006;22:175-178.
Blood. 2008;111:1820-1826.

Annals of Oncology. 2010; 21: 331-334.
Clin Oncol. 1995; 13:2431-2448.
Blood. 2008; 112: 975-980.
American Journal of Hematology. 1995; 49: 135-142.
J Clin Oncol. 1995;13:2431-2448.

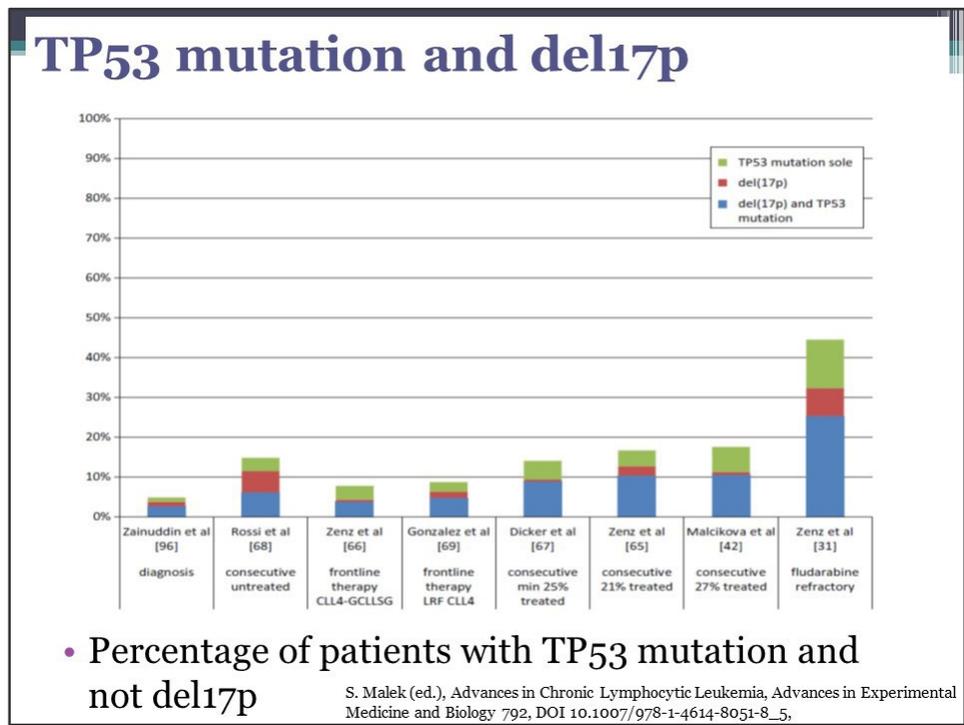
Slide 50. Quimioimunoterapia (CIT): considerando as toxicidades

Antes de passarmos para a última parte da apresentação, focalizando os novos inibidores, algo que vou mencionar é que mesmo se descobrirmos quais pacientes respondem melhor a opções específicas de tratamento, acredito que ainda continuamos a descobrir como reduzir as toxicidades de tratamentos ao nível mínimo que pudermos. Uma parte disso mudou, porque o cuidado de suporte passou a abranger uma porção maior das abordagens de tratamento com o passar dos anos.

Novel Targeted Inhibitors

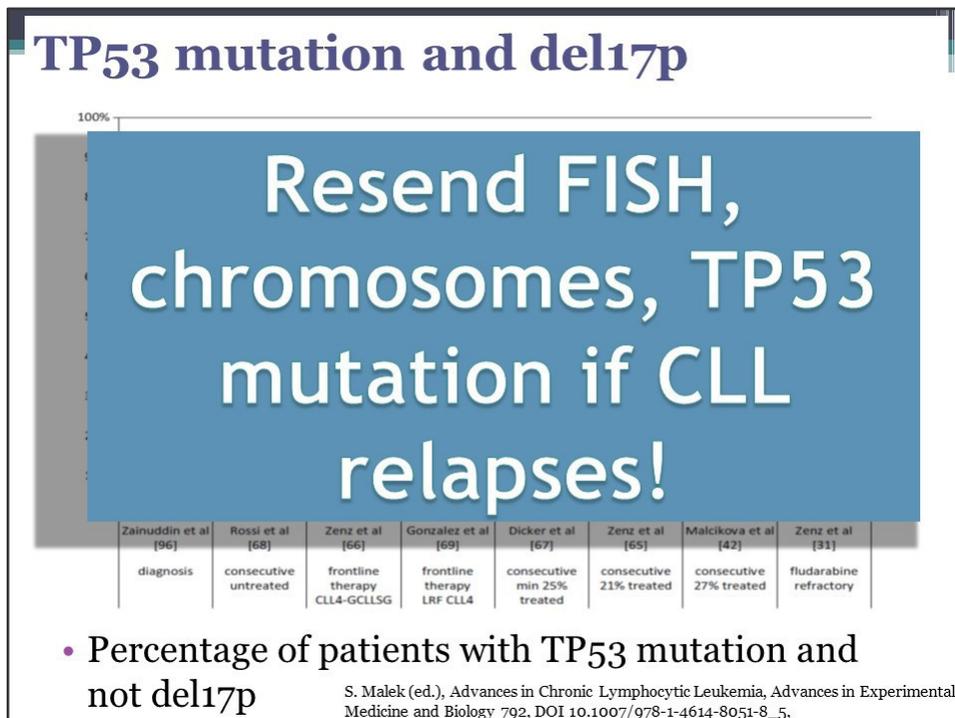
Slide 51. Novos inibidores direcionados

Agora, vamos falar de medicamentos direcionados.



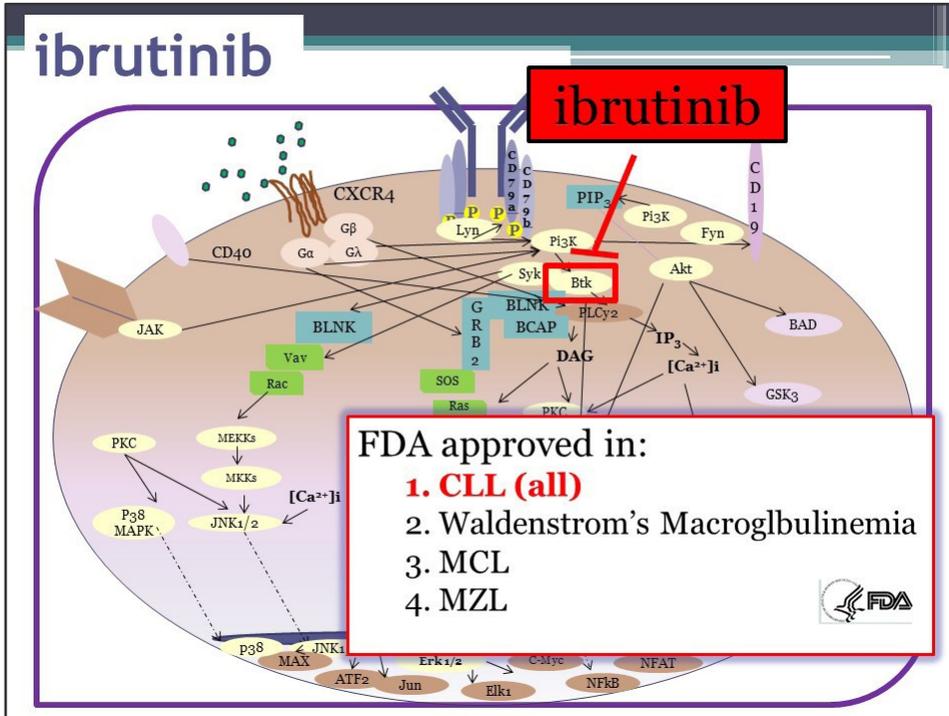
Slide 52. Mutação de TP53 e del17p

Então, o que   exibido essencialmente neste slide, a partir da esquerda,   a presença da muta o de TP53 em pacientes no momento do diagnóstico, em compara o com o canto direito, onde estão os pacientes com mudança de alto risco e resistência   quimioterapia.



Slide 53. Mutação de TP53 e del17p

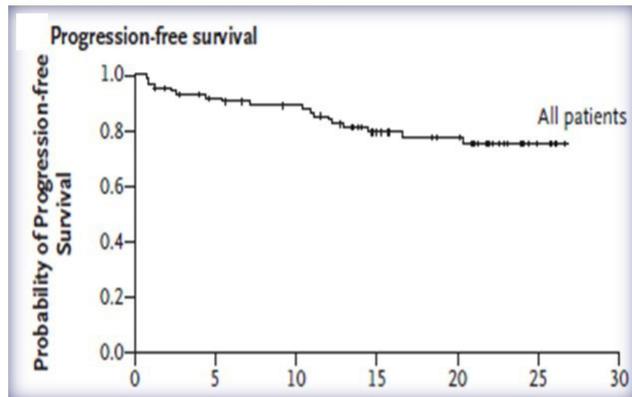
No fim, o que importa—mesmo sem observar todos os estudos individuais—é que, se o paciente já recebeu tratamento para a leucemia linfocítica crônica e sofreu recidivas, chegando o momento de conversar sobre as escolhas de tratamento, é bom enviar amostras para testes de FISH e TP53. É necessário determinar se algo mudou desde o tratamento inicial e, portanto, orientar a escolha da terapia ou, em alguns casos, decidir se deve ou não participar de um estudo clínico.



Slide 54. Ibrutinibe

O primeiro medicamento de que vou falar (por conta do uso no tratamento da leucemia linfocítica crônica) é o ibrutinibe, direcionado para algo chamado BTK. Há muitos anos, quando ibrutinibe entrou nos estudos clínicos, ele tinha um nome diferente. Os primeiros pacientes a receberem esse tratamento foram os que já haviam recebido, em média, 4 a 5 tratamentos anteriores, e a maioria deles apresentava as mudanças de alto risco que discutimos. Em geral, quando a leucemia linfocítica crônica é tratada com quimioterapia, ela se torna menos sensível ao tratamento conforme o tempo em que é tratada. Assim, o fato desses pacientes poderem continuar o tratamento por essa duração de tempo foi muito incentivador, e agora ibrutinibe foi aprovado para todos os pacientes com leucemia linfocítica crônica.

ibrutinib in CLL



- Phase Ib/II expansion in CLL/SLL (85 pts; high risk!)
 - Daily dosing of ibrutinib (420mg, 840mg in 34 patients)
 - ORR 71%, plus 15-21% achieved PR-L
 - At 26 months, OS was 83%
- Phase III ibrutinib vs ofatumumab led to approval

Byrd et al. *N Engl J Med.* 2013;369:32.

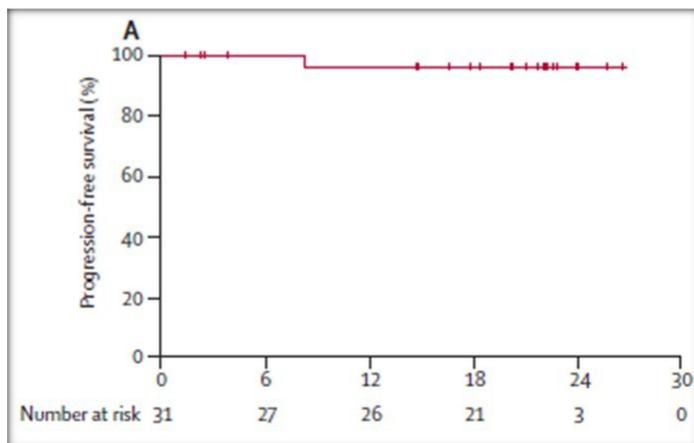
Slide 55. Ibrutinibe na CLL

Este é o primeiro estudo de tratamento de primeira linha, o que significa que é o primeiro tratamento que os pacientes receberam para leucemia linfocítica crônica. Novamente, a sobrevida livre de progressão se refere a pessoas que foram monitoradas sem precisar de outro tratamento.

ibrutinib in frontline CLL

Frontline Ibrutinib Monotherapy

- 31 patients
- Age > 65 years
- Responses: 71% ORR, and 13% PR with lymphocytosis



O'Brien et al. *Lancet Oncol.* 2014; 15: 48.

Slide 56. Ibrutinibe como primeira linha na CLL

Este slide destaca que este foi um tratamento seguro para pacientes com mais de 65 anos, o que novamente foi uma necessidade essencial para a leucemia linfocítica crônica, já que a maioria das quimioterapias se tornam mais tóxicas ou mais difíceis de tolerar conforme a idade mais avançada do paciente.

ibrutinib in CLL: extended follow up

- Responses continuous, although...
 - Time to best response, median: 7.4 mo (1.7-42.5 mo)
 - Time to CR, median: 21.2 mo (4.6-42.5)
- ORRs very high, but...
 - TN: 84% (23% CR)
 - R/R: 90% (7% CR)

Blood. 2015;125:2497

Slide 57. Ibrutinibe na CLL: acompanhamento estendido

Mais uma vez, não quero diminuir a esperança e a promessa desses medicamentos. Acredito que este slide destaca, no entanto, nossa motivação contínua em torná-los ainda melhores.

ibrutinib in CLL: extended follow up

- Responses continuous, although...
 - Time to best response (no)
 - Time to CR
 - ORRs very high, but...
 - TN: 80%
 - R/R: 90%
- Best responses take time**
- CR rates low**

Blood. 2015;125:2497

Slide 58. Ibrutinibe na CLL: acompanhamento estendido

Embora o ibrutinibe, que é administrado continuamente, possa gerar respostas ao tratamento em andamento, ele leva um pouco mais de tempo até que os pacientes atinjam as melhores respostas, e mais tempo para atingir respostas completas (CR, em inglês).

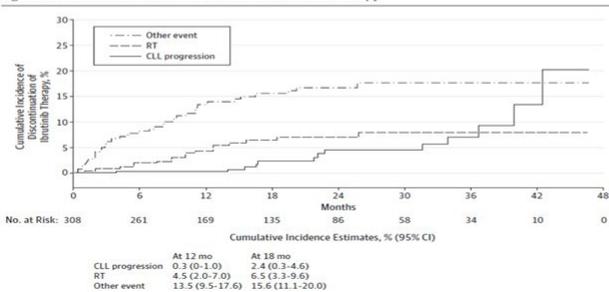
ibrutinib in CLL: extended follow up

- Responses continuous, although...
 - Time to best response (months)
 - Time to complete response (months)
- ORRs very high, but...
 - TN: 80%
 - R/R: 80%
- Many do well, but...
 - discontinuations

Best responses take time

CR rates low

Figure. Cumulative Incidence of Discontinuation of Ibrutinib Therapy



Blood. 2015;125:2497

Slide 59. Ibrutinibe na CLL: acompanhamento estendido

Embora as taxas de resposta sejam altas (o que significa que as pessoas apresentam diferenças quanto ao envolvimento dos linfonodos), as respostas completas são mais baixas. Assim, as melhores respostas levam tempo e a taxa de respostas completas é baixa. Para alguns pacientes, isso não importa, mas, como vamos discutir, para os pacientes com progressão da doença, isso pode importar.

Como destacado neste slide, embora muitos pacientes possam atingir bons resultados ao administrar a medicação, ela pode ter seus próprios efeitos colaterais, e alguns pacientes acabam desenvolvendo resistência a ela. Esse gráfico mostra pacientes que, com o tempo, tiveram progressão da doença durante o tratamento ou precisaram descontinuar o medicamento por outros motivos.

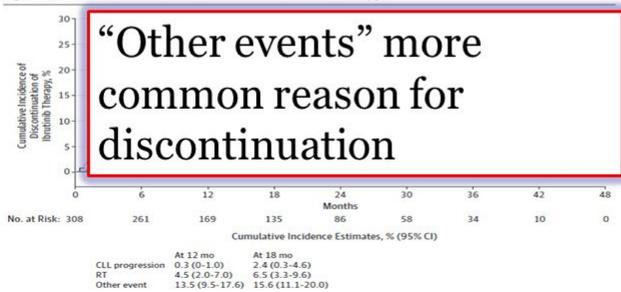
ibrutinib in CLL: extended follow up

- Responses continuous, although...
 - Time to best response (no)
 - Time to CR (no)
- ORRs very high, but...
 - TN: 80%
 - R/R: 90%
- Many do well, but...
 - discontinuations

Best responses take time

CR rates low

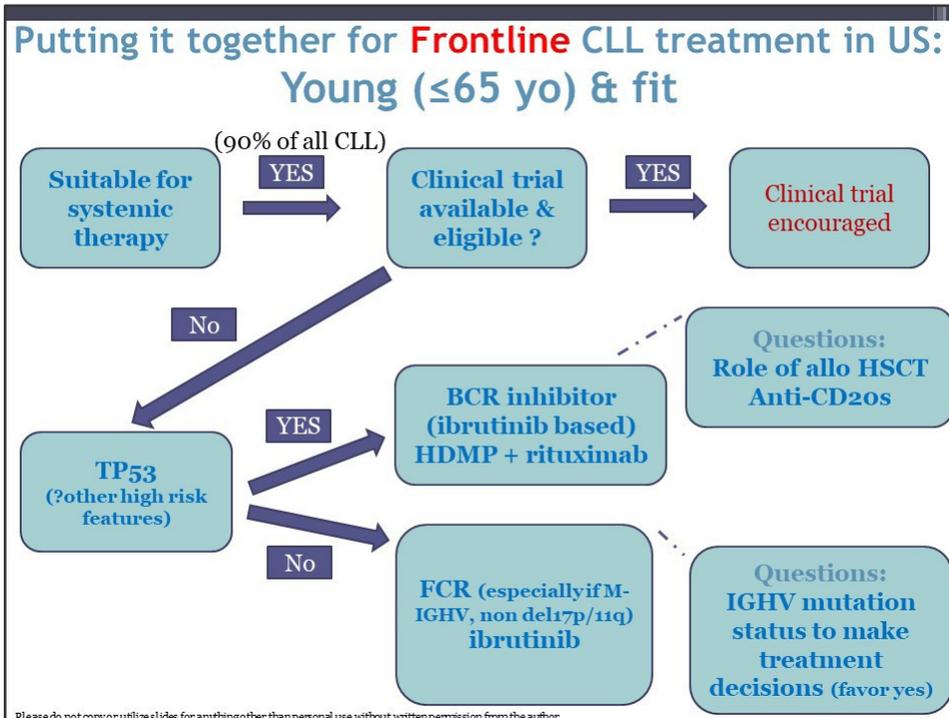
Figure. Cumulative Incidence of Discontinuation of Ibrutinib Therapy



Blood. 2015;125:2497

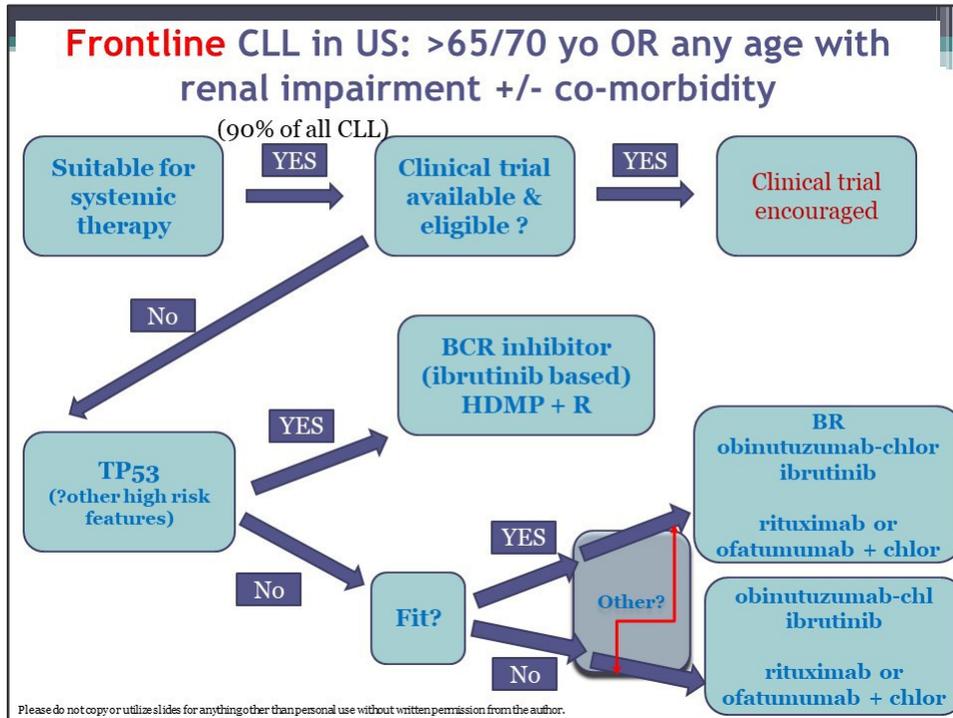
Slide 60. Ibrutinibe na CLL: acompanhamento estendido

Na verdade, outros eventos (ou causas para descontinuação que não se devem a progressão, mas a outros efeitos colaterais) parecem ser o motivo mais comum. Novamente, isso nos ajuda a tentar compreender melhor a questão.



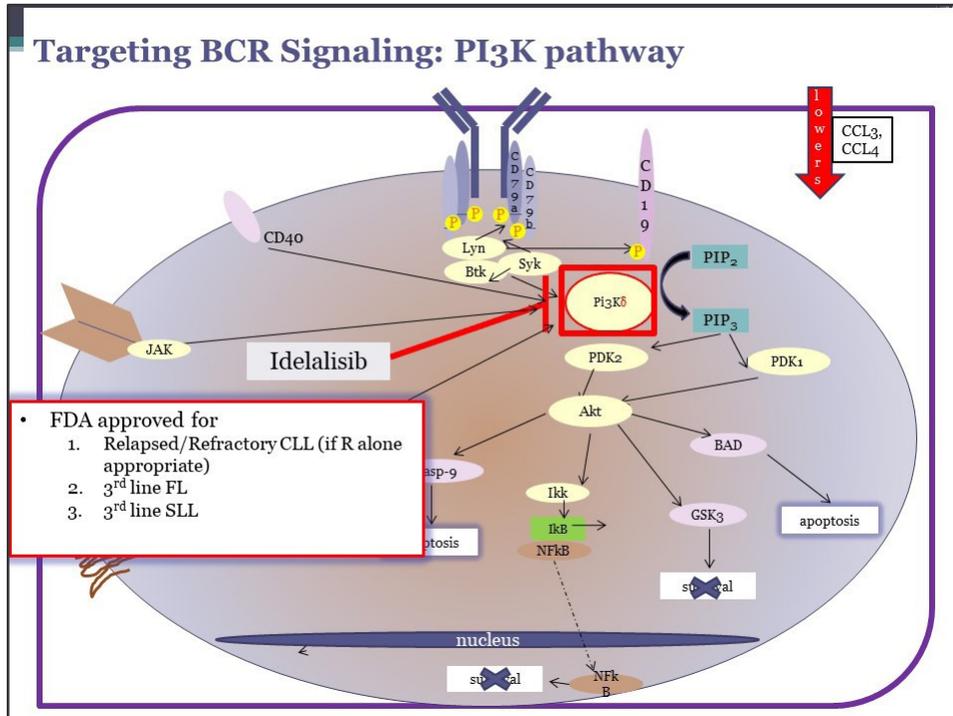
Slide 61. Juntando as peças para o tratamento de primeira linha da CLL nos EUA: jovens (≤ 65 anos de idade) e em forma

Assim, quando juntamos as opções de tratamento para os pacientes, a maioria deles que precisa de tratamento, e quem é jovem e está em forma, atenderá aos critérios para receber tratamento. E então os marcadores entram na decisão, já que mesmo no momento do primeiro tratamento, se houver uma deleção ou mutação de TP53, os pacientes não devem receber a quimioterapia padrão. Em vez disso, falamos sobre ibrutinibe, um estudo clínico ou outras opções como esteroides e rituximabe. Ainda teremos a questão da função dos transplantes para pacientes, e mesmo para aqueles que não apresentam essa anormalidade, acredito que o status mutacional da IGHV nos levará a considerar ainda mais novas terapias. Portanto, é certamente uma boa ideia, dependendo da situação, que os pacientes discutam isso com os médicos.



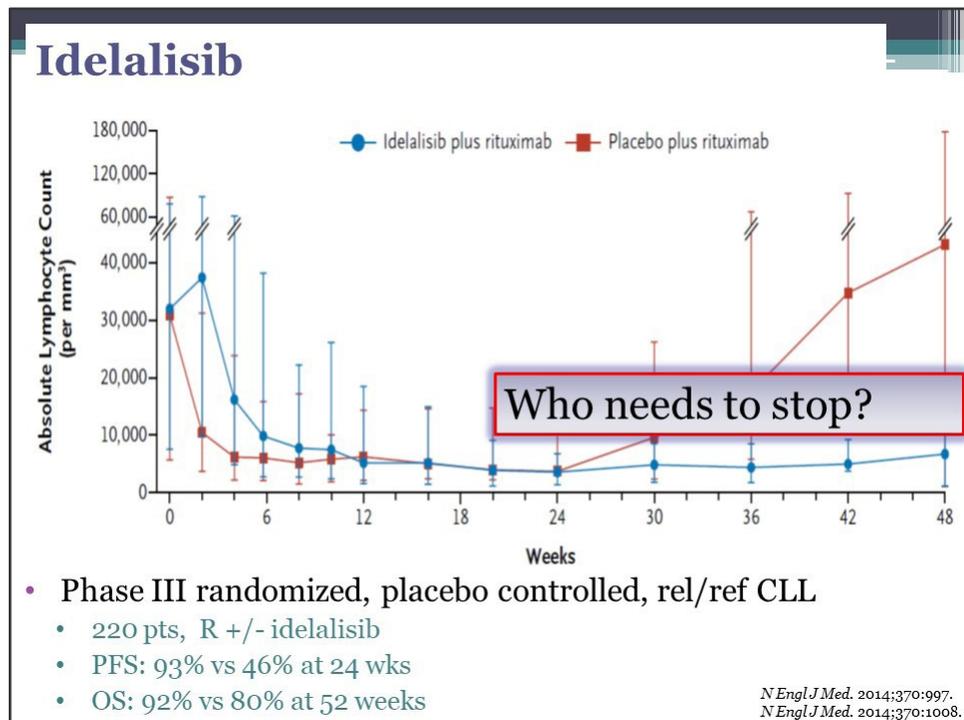
Slide 62. Primeira linha da CLL nos EUA: > 65/70 anos de idade OU qualquer idade com comprometimento renal +/- comorbidade

Quando avaliamos pacientes mais velhos ou com comorbidades, essencialmente, se não for encontrada mutação da TP53, consideramos alguns dos outros marcadores. E a principal diferença é que, embora eu tenha pacientes incríveis com 71 anos e que correm quilômetros por dia, algo muda no corpo que torna a quimioterapia como FCR especialmente tóxica para pacientes mais velhos. Assim, a principal mudança nesse fluxograma de considerações de tratamento é que, mesmo no caso daqueles que podem se beneficiar da quimioimunoterapia padrão, em geral não ofereço o FCR como opção de tratamento para pacientes com mais de 65 anos, mesmo se estiverem em forma.



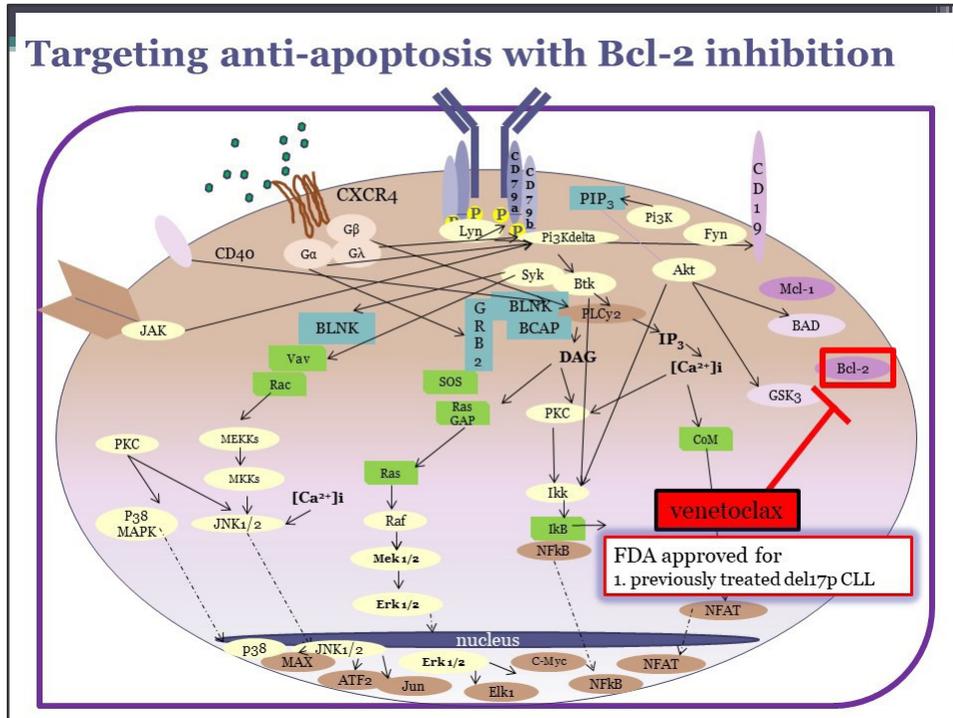
Slide 63. Sinalização de BCR como alvo: via de PI3K

Este slide destaca outros agentes direcionados, um dos quais é direcionado para uma via de sinalização diferente. Estes slides certamente não visam a sobrecarregá-los em relação à ciência; a única coisa que quero que vocês lembrem disso é que eles buscam coisas diferentes dentro da célula. Isso é fundamental porque significa que, se um paciente não tolerar uma medicação, ele pode tolerar outra. Por conta da resistência ao medicamento, também pode ser o caso de um agente diferente (desde que você esteja mudando para um medicamento diferente, que tenha outra coisa como alvo) ainda funcionar. Então, novamente, você não precisa conhecer as vias específicas, apenas que esses medicamentos buscam coisas diferentes, e que esses medicamentos de próxima geração são diferentes.



Slide 64. Idelalisibe

Idelalisibe foi aprovado para pacientes anteriormente tratados, sem o tratamento de primeira linha para a leucemia linfocítica crônica. Embora as taxas de resposta em um estudo amplo tenham sido muito promissoras em comparação com rituximabe isolado, temos que monitorar atentamente a ocorrência de efeitos colaterais como colite (quando o intestino apresenta inflamação e o paciente tem diarreia severa), pneumonite ou até mesmo outras alterações, como a função hepática. Por isso, novamente, como podemos saber quais opções de tratamento são as melhores? Parte disso pode ser considerar inibidores de próxima geração, já que, mesmo quando falamos sobre alvo, cada medicamento é único. E, ainda assim, parte do que os estudos clínicos avaliam é—até mesmo se é um alvo efetivo—como tornamos o medicamento mais seguro para os pacientes?

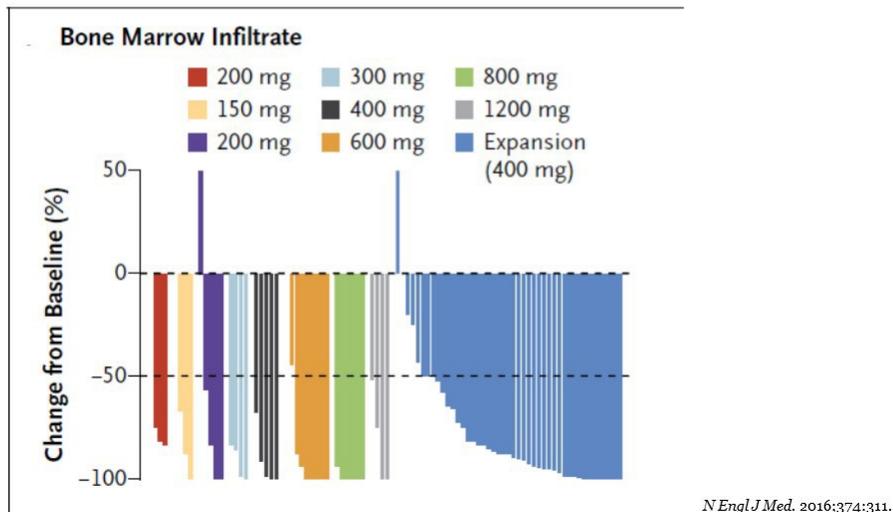


Slide 65. Direcionamento anti-apoptose com a inibição de Bcl-2

Idelalisibe e ibrutinibe são dois medicamentos direcionados a vias de sinalização. Se considerarmos cada célula tentando absorver o que as rodeia para que ela possa crescer e se manter viva, chamamos isso de sinalização. As células da leucemia linfocítica crônica, em especial, dependem do seu corpo para se manterem sinalizando. Os efeitos de ibrutinibe e idelalisibe bloqueiam essa sinalização, e as células são empurradas para fora dos linfonodos e da medula óssea, para a corrente sanguínea. É por isso que os pacientes que começam a receber essas medicações verão a contagem de leucócitos subir, e então as células morrem.

venetoclax

- High single agent responses in high risk patients
 - Includes bone marrow CRs



Slide 66. Venetoclax

Venetoclax é diferente dessas duas medicações. Embora seja um medicamento direcionado, ele não busca esse componente de sinalização, ele busca o que chamamos de apoptose. A maioria das células no corpo (nem todas, mas muitas) devem morrer depois de um certo período de tempo. Em vez dessas células simplesmente morrerem, nosso corpo tenta controlá-las por um processo denominado morte celular programada, e então uma nova célula ocupa seu lugar. Na leucemia linfocítica crônica, existe uma sinalização excessiva que diz às células para se manterem vivas, e isso é parte do motivo para as células da doença acumularem-se em alguns pacientes com o tempo. O que venetoclax faz é mudar o equilíbrio, para que as células da doença mudem para um período de morte, ou apoptose.

Quando venetoclax foi testado pela primeira vez em estudos clínicos, uma das outras diferenças em relação a outros agentes era a profundidade das remissões, em termos de eliminação das células B. O que vocês vêem neste slide são várias doses diferentes, porque, em estudos de Fase I, o objetivo é encontrar uma dose segura que seja eficaz e, então, nos estudos subsequentes o objetivo passa a ser avaliar em que nível ela é eficaz e a sua eficácia em comparação a outros medicamentos. Por isso, nesse primeiro estudo, era promissor que, quanto ao envolvimento da medula óssea, em alguns pacientes, a maioria das células era eliminada.

CLL frontline or relapsed/refractory treatments: considering toxicities

chemoimmunotherapy

Toxicity varies by regimen

- Cytopenias
- Infections
- Autoimmune complications
- Clonal evolution
- Second Malignancies including MDS/AML

<div style="text-align: center; border: 1px solid red; padding: 2px; margin-bottom: 5px;"> ibrutinib </div> <p>bleeding risks</p> <ul style="list-style-type: none"> ▫ phase I/II Studies: ICH: 2% ▫ followup (3yr): 7% gr 3 <p>cardiovascular risks</p> <ul style="list-style-type: none"> ▫ a fib: range up to 16% ▫ HTN <p>other</p> <ul style="list-style-type: none"> ▫ GI/diarrhea ▫ rash ▫ arthralgia/arthritis ▫ infections 	<div style="text-align: center; border: 1px solid red; padding: 2px; margin-bottom: 5px;"> idelalisib </div> <ul style="list-style-type: none"> • cytopenias • LFT abnormalities • colitis (diarrhea) • pneumonitis • drug-drug (CYP3A) • infections 	<div style="text-align: center; border: 1px solid red; padding: 2px; margin-bottom: 5px;"> venetoclax </div> <p>tumor lysis</p> <ul style="list-style-type: none"> ▫ Can be rapid ▫ dose ramp up & hospitalization needs <p>cytopenias (gr 3/4)</p> <ul style="list-style-type: none"> ▫ neutropenia (41%) ▫ anemia (12%) ▫ thrombocytopenia (12%) <p>other (all grades)</p> <ul style="list-style-type: none"> ▫ diarrhea (52%) ▫ nausea (47%) ▫ fatigue (40%)
---	---	---

NEJM. 2014;371:213
 Blood. 2014;124:3829.
 Blood. 2015;128:2497
 Leukemia&Lymphoma. 2015;56:277. NEJM. 2016;374:311. Please do not copy or utilize slides for anything other than personal use without written permission from the author.

Slide 67. Tratamentos de primeira linha da CLL ou para recidiva/CLL refratária: consideração sobre toxicidades

Para resumir, acredito que o fundamental para pacientes iniciando o tratamento seja tentar compreender e organizar quais são os efeitos colaterais esperados, a probabilidade de ocorrerem e quando podem ocorrer. Quais são os efeitos colaterais esperados no início do período de tratamento, por exemplo, com ibrutinibe em comparação àqueles que podem surgir posteriormente? Embora não seja parte do escopo desta apresentação verificar todos os efeitos colaterais, eles estão resumidos neste slide. Quero mencionar que isso é parte do que tento conversar com cada paciente, porque existem efeitos colaterais que esperamos que ocorram no início do período de tratamento e depois melhorem, e existem outros (por exemplo, com ibrutinibe, como sangramento ou fibrilação atrial) que sempre temos que monitorar. E com idelalisibe, como já mencionei, temos que estar atentos ao surgimento de colite ou inflamação nos pulmões. Com venetoclax, temos que ser muito cuidadosos, especialmente no período inicial do tratamento, se os linfonodos estiverem aumentados. E precisamos verificar se podemos administrar essa medicação com segurança, por conta da síndrome de lise tumoral, que ocorre quando as células tumorais são mortas muito rapidamente. Essa, com certeza, não é uma lista exaustiva. Como lembrete, os pacientes devem conversar com sua equipe médica ou seu farmacêutico para tentarem entender o que algumas vezes pode ser uma lista assustadora (se vocês lerem as informações da medicação e virem a lista de efeitos colaterais), porque é difícil colocar a lista no contexto da probabilidade ou do momento desses efeitos se desenvolverem.

CLL frontline or relapsed/refractory treatments: considering toxicities

chemoimmunotherapy

Toxicity varies by regimen

- Cytopenias
- Infections
- Autoimmune complications
- Clonal evolution
- Second Malignancies including MDS/AML

<div style="border: 1px solid red; padding: 5px; text-align: center; margin-bottom: 5px;"> ibrutinib </div> <p>bleeding risks</p> <ul style="list-style-type: none"> ▫ phase I/II Studies: ICH: 2% ▫ followup (3yr): 7% gr 3 <p>cardiovascular risks</p> <ul style="list-style-type: none"> ▫ a fib: range up to 16% ▫ HTN <p>other</p> <ul style="list-style-type: none"> ▫ GI/diarrhea ▫ rash ▫ arthralgia/arthritis ▫ infections 	<div style="border: 1px solid blue; border-radius: 15px; padding: 10px; background-color: #e0f0ff; margin-bottom: 5px;"> What is comprehensive physical, emotional, and financial toxicity of each of these regimens? </div> <div style="border: 1px solid red; padding: 5px; text-align: center; margin-bottom: 5px;"> idelalisib </div> <ul style="list-style-type: none"> • cytopenias • LFT abnormalities • colitis (diarrhea) • pneumonitis • drug-drug (CYP3A) • infections 	<div style="border: 1px solid red; padding: 5px; text-align: center; margin-bottom: 5px;"> venetoclax </div> <p>tumor lysis</p> <ul style="list-style-type: none"> ▫ Can be rapid ▫ dose ramp up & hospitalization needs <p>cytopenias (gr 3/4)</p> <ul style="list-style-type: none"> ▫ neutropenia (41%) ▫ anemia (12%) ▫ thrombocytopenia (12%) <p>other (all grades)</p> <ul style="list-style-type: none"> ▫ diarrhea (52%) ▫ nausea (47%) ▫ fatigue (40%)
---	--	---

NEJM. 2014;371:213
 Blood. 2014;124:3829.
 Blood. 2015;125:3497
 Leukemia&Lymphoma. 2015;56:277. NEJM. 2016;374:311. Please do not copy or utilize slides for anything other than personal use without written permission from the author.

Slide 68. Tratamentos de primeira linha da CLL ou para recidiva/CLL refratária: consideração sobre toxicidades

Por fim, acho que é importante que aprendamos com esses efeitos colaterais, inicialmente pelo que é registrado nos estudos clínicos. No entanto, quanto mais conversamos com os pacientes e reconhecemos a variação, mais efeitos colaterais podemos descobrir. Alguns deles não incomodam os pacientes, mas alguns são muito importantes. E então, especialmente com o tratamento contínuo, acho que é importante entender como podemos ajudar os pacientes quanto a alguns dos efeitos colaterais que não são físicos ou visíveis, mas que são muito reais e nos motivam a ajudar os pacientes: as toxicidades emocionais e financeiras do tratamento.

ibrutinib and idelalisib: understanding toxicity

Table 3. Most common reasons for kinase inhibitor (KI) discontinuation in patients who have discontinued ibrutinib or idelalisib.

	Ibrutinib	Idelalisib
Toxicity	51% (n=73)	52% (n=18)
CLL Progression	28% (n=40)	31% (n=11)
Richter's transformation	8% (n=11)	6% (n=2)
Cellular therapies (CAR T cells or allogeneic SCT)	2% (n=3)	0% (n=0)
Unrelated death / Other	11% (n=16)	11% (n=4)

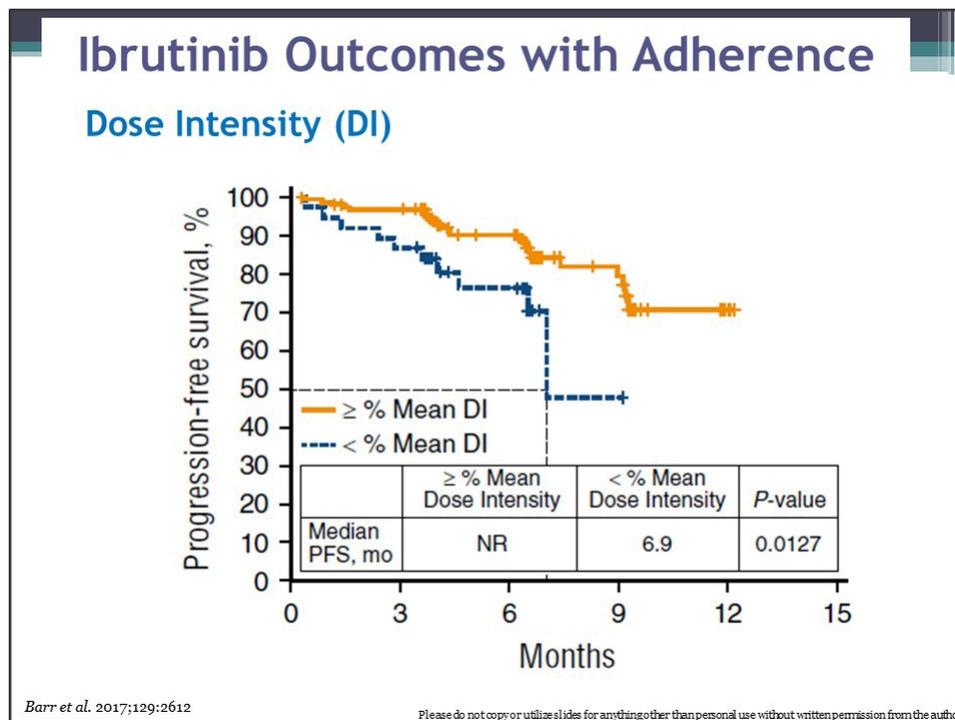
*note this are reasons for discontinuation, not discontinuation rates

*KI=kinase inhibitor (ibrutinib and idelalisib)

Mato et al. *Blood*. 2016;128:2199

Slide 69. Ibrutinibe e idelalisibe: compreendendo a toxicidade

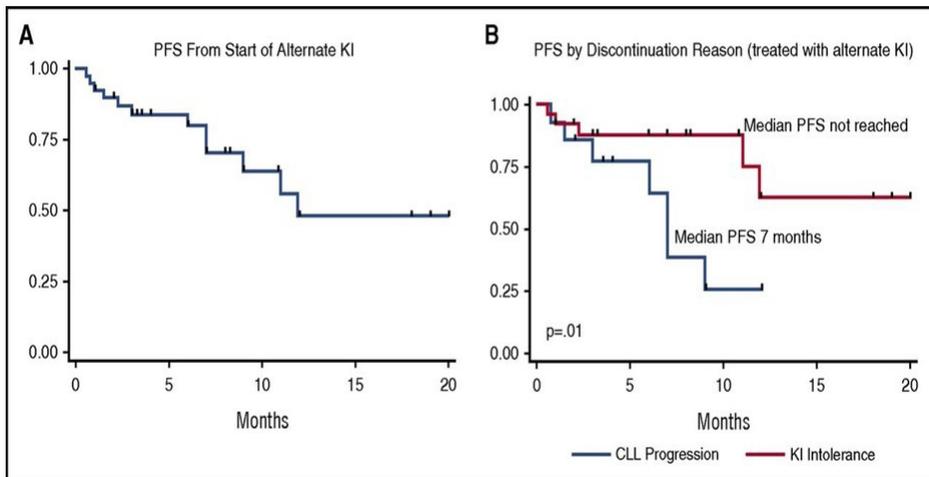
Estes são dados de pelo menos um estudo que destaca o impacto dos efeitos colaterais. Essa não é a proporção de pacientes que descontinuaram o medicamento, mas a porcentagem de pacientes que descontinuaram o medicamento por causa dos efeitos colaterais, e esses dados mostram que os efeitos colaterais são motivo em cerca de metade dos casos. Portanto, mais uma vez, temos que focar nisso e tentar melhorar as condições para os pacientes.



Slide 70. Resultados com adesão de ibrutinibe

Contudo, para os pacientes tomando essas medicações—pelo menos para ibrutinibe e idelalisibe—, a chamada intensidade da dose (ou em outras palavras, pacientes com administração todos os dias) é muito importante. Este estudo avaliou os pacientes que interromperam bastante a administração, por conta dos efeitos colaterais ou por outros motivos. O que foi mostrado é que há uma probabilidade maior de progressão da doença se você parar de tomar a medicação por um tempo durante o tratamento.

Treatment with alternate KIs



Mato et al. *Blood*. 2016;128:2199

Slide 71. Tratamento com inibidores da quinase (KIs, em inglês) alternativos

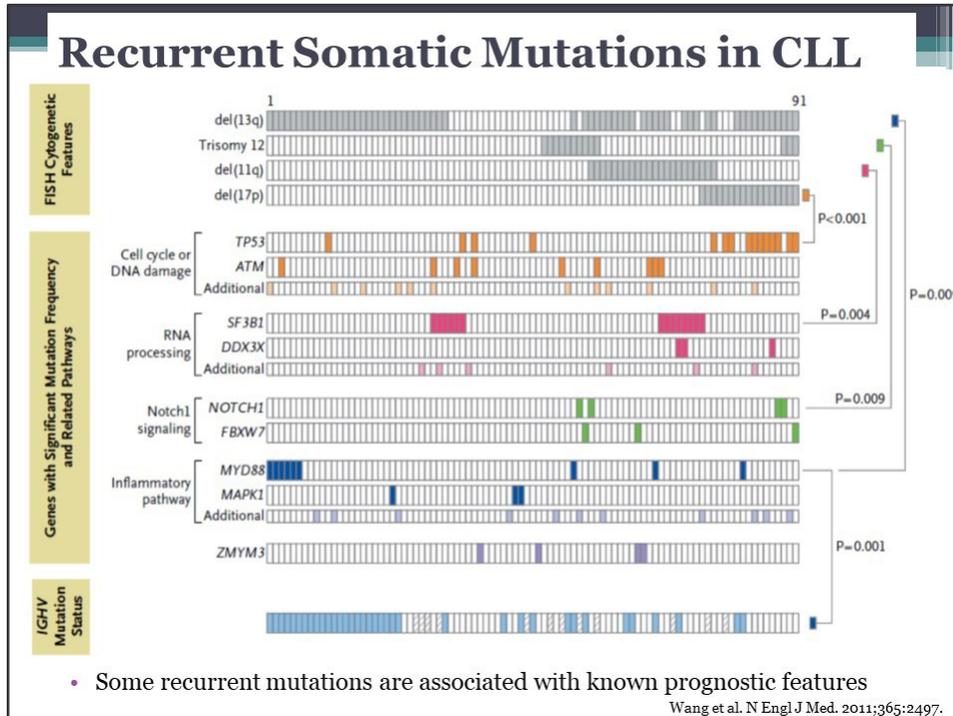
Contudo, a esperança é de que, para pacientes que apresentem esses efeitos colaterais, se mudarem para uma medicação diferente (por serem direcionados a coisas diferentes, pelo menos no caso dos agentes aprovados), eles ainda possam conseguir uma boa resposta com o tratamento. Se olharem na linha vermelha deste slide, verão que os pacientes que mudaram para outro medicamento—devido aos efeitos colaterais do medicamento que estavam tomando—tinham a mesma probabilidade de responder ao medicamento alternativo.

Moving Forward: Novel genomic/molecular risks and Minimal Residual Disease (MRD) in CLL

Please do not copy or utilize slides for anything other than personal use without written permission from the author.

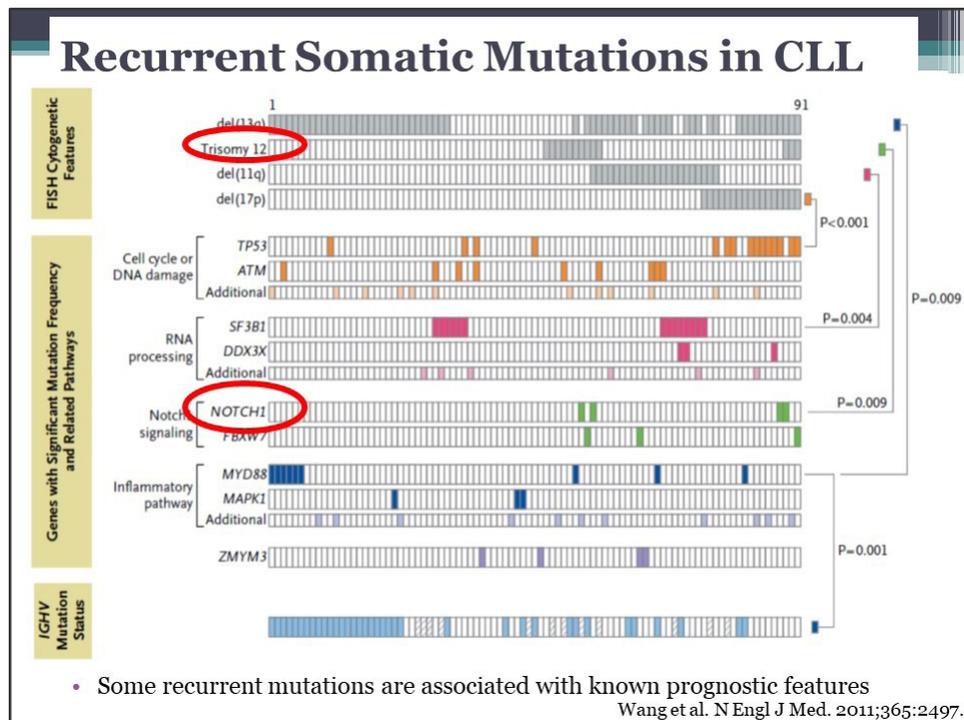
Slide 72. Olhando para frente: riscos moleculares/genômicos novos e neoplasia residual (MRD, em inglês) na CLL

Para concluir, quero mencionar algumas coisas sobre esses tratamentos, já que estão avançando e introduzem nova terminologia. Quero destacar que eles ainda são parte de estudos clínicos, não são parte do processo e de testes de rotina. Mas é animador que possam oferecer mais aos pacientes, fornecer a eles mais informações e melhorar os tratamentos.



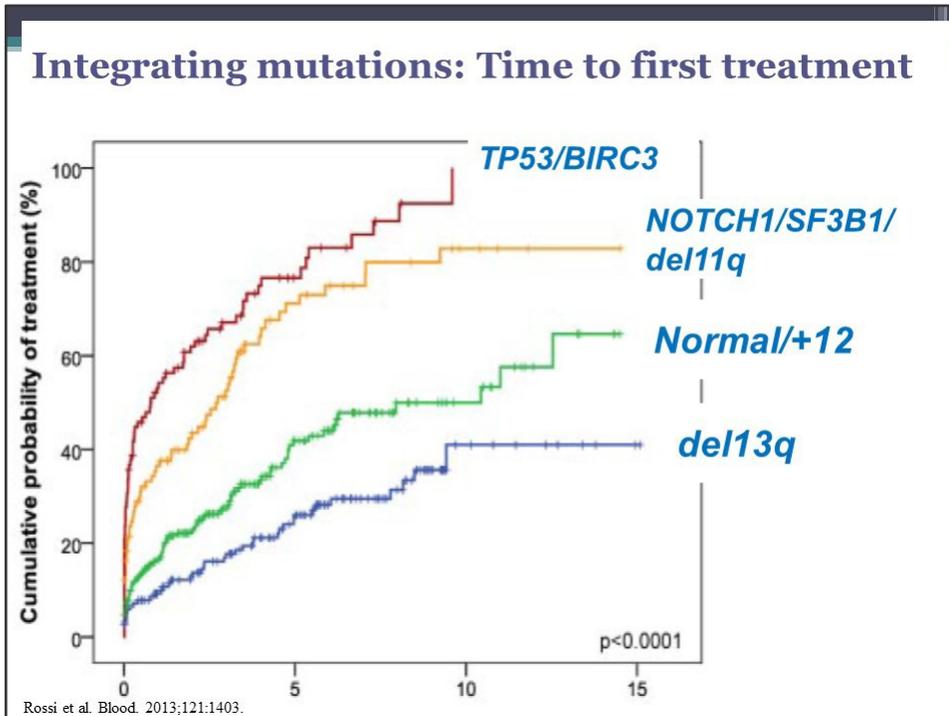
Slide 73. Mutações somáticas recorrentes na CLL

Este slide está cheio de informações, mas quero destacar que—para os pacientes que participaram de um estudo, uma vez que a tecnologia mudou e a pesquisa mudou—, em vez das ferramentas mais básicas disponíveis para avaliar deleções ou inserções cromossômicas, os pesquisadores conseguiram observar mutações na leucemia linfocítica crônica e o modo como elas diferiam das outras. Com base nisso, outras mutações fundamentais foram descobertas, como NOTCH e SF3B1, além da TP53.



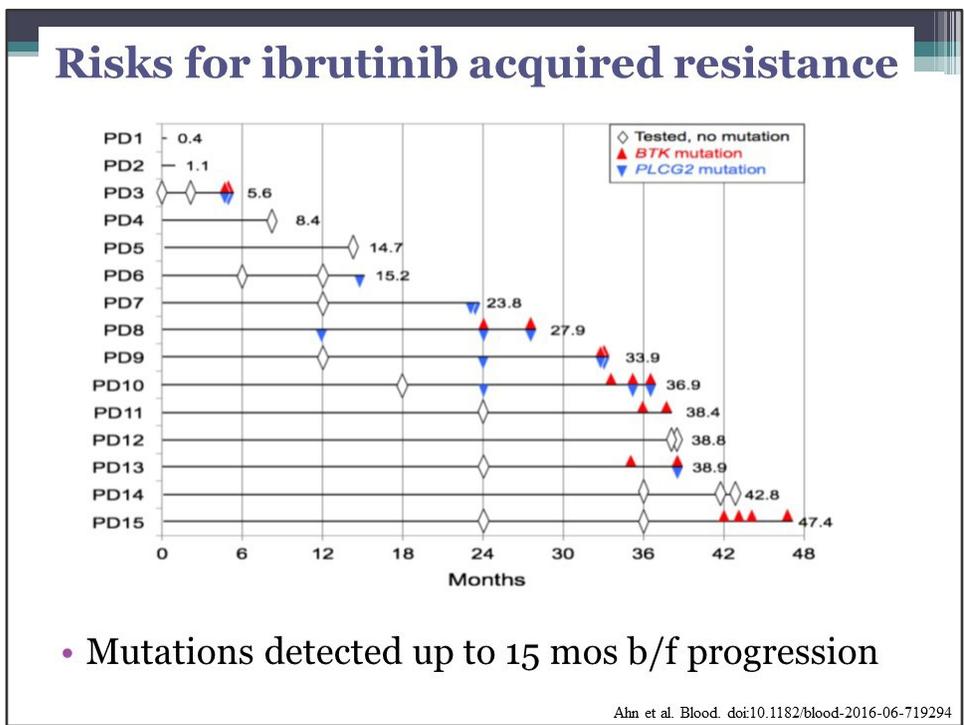
Slide 74. Mutações somáticas recorrentes na CLL

Algumas delas estão associadas a anormalidades que já conhecíamos. Por exemplo, NOTCH tende a ocorrer em pacientes com trissomia do cromossomo 12, que são mostrados nas linhas com barras no lado direito.



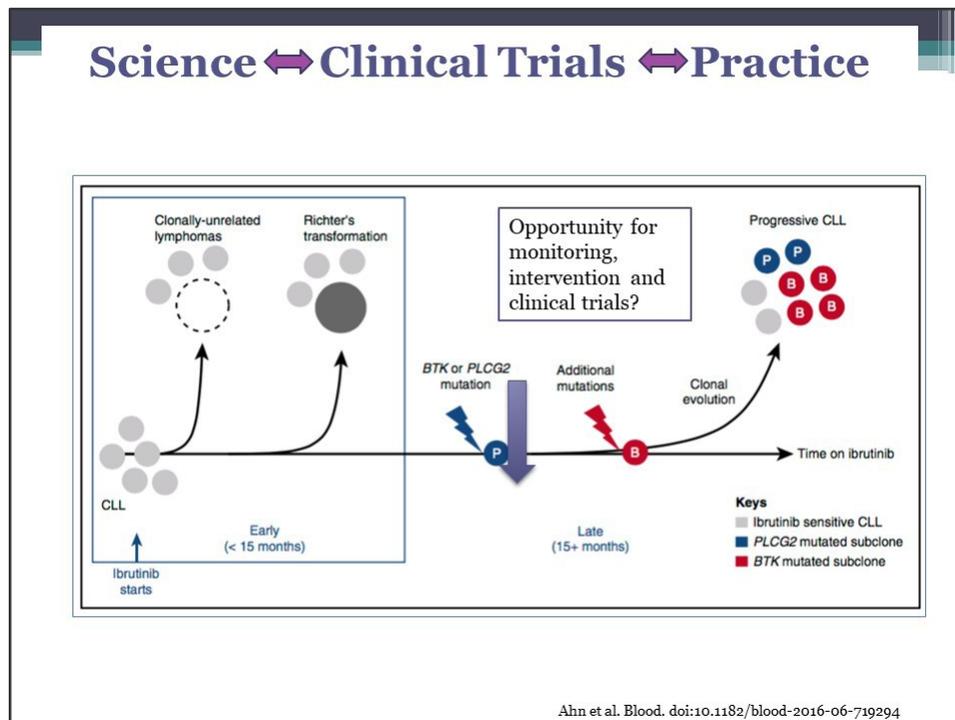
Slide 75. Integrando mutações: tempo até o primeiro tratamento

Além dessas associações, elas também mudam as coisas em relação ao tratamento. Por exemplo, este slide mostra pacientes e a probabilidade e duração da necessidade de tratamento. Se adicionarmos algumas dessas mutações ao que sabemos pelo teste de FISH, mais uma vez, isso pode nos ajudar a saber o que esperar quanto a desfechos de tratamento e, potencialmente, também nos ajudar a fazer recomendações para tratamento. Mas a maioria desses testes não está disponível como rotina, e não temos dados de acompanhamento de longo prazo. Vou acrescentar que, em pacientes que atendo que fizeram um teste de NOTCH, acredito que, muitas vezes, o teste sendo feito mostra informações históricas. Mas, novamente, precisamos reconhecer que qualquer informação sobre o tempo de vida dos pacientes e o modo como eles respondem ao tratamento seriam dados históricos. Assim, a maioria dos pacientes não seria tratada com os novos agentes disponíveis hoje, e esperamos que os novos agentes mudem esses desfechos.



Slide 76. Riscos para resistência adquirida com ibrutinibe

Acredito que outra maneira da pesquisa ser algo poderoso é que, já que os pacientes participaram de estudos clínicos, estamos aprendendo como reconhecer a resistência ao tratamento e, possivelmente, fazer algo a respeito. Assim, embora alguns pacientes tenham precisado interromper os tratamentos em estudos por conta de toxicidades, para outros isso se devia à resistência medicamentosa – o que significa que a leucemia linfocítica crônica se tornou resistente ao ibrutinibe neste caso. O que é destacado neste slide é por quanto tempo pacientes diferentes foram tratados, e quando essas mutações resistentes foram encontradas.

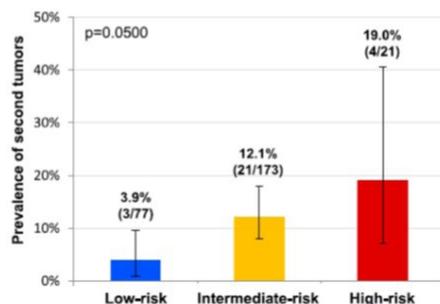


Slide 77. Ciência ↔ Estudos clínicos ↔ Prática

O que os autores deste estudo destacaram é que essa pode ser a oportunidade para monitoramento – o que significa que é possível encontrar a doença em apenas algumas células e interferir em outro tratamento para tentar eliminar esse clone.

Recognizing power of disease biology (biomarkers) vs therapy in adverse events

- In very favorable risk FCR-treated CLL, life expectancy matched normal general population
- Richter's syndrome still diagnosed in ibrutinib treated patients (including frontline)



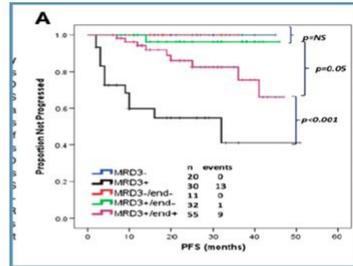
Blood. 2015;126(16):1921

Slide 78. Reconhecer o poder da biologia da doença (biomarcadores) vs. terapia em efeitos colaterais

Mais uma vez, é a mesma história, mas o que quero enfatizar é que, mesmo em casos da doença com risco favorável tratada com FCR, o risco de desenvolver um segundo câncer foi semelhante ao da população geral, enquanto a síndrome de Richter (momento em que a leucemia linfocítica crônica se torna uma forma mais agressiva do linfoma) ainda era encontrada em pessoas tratadas com ibrutinibe. Por isso, acredito que a chave aqui é que não é apenas o tratamento que causa essas complicações; acho que também precisamos compreender as diferenças na doença.

MRD neg & durable responses

- **MDACC FCR: MRD marrow**
 - Treated for 3-6 cycles, MRD bone marrow assessed at each
 - PFS similar by ending MRD status
 - 3 vs 6 cycles (didn't matter how much to get there)



JCO. 2012;30:980-988.
Blood. 2014;123:3727-3732.
Blood. 2015;126(16):1921-1924
Blood. 2016;127(3):303

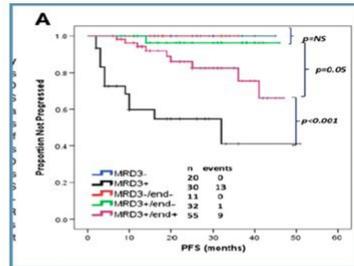
Slide 79. MRD negativa e respostas duradouras

A última coisa sobre a qual gostaria de falar é a chamada neoplasia residual (MRD). Depende do método de teste usado, mas é basicamente uma forma de avaliar a quantidade de doença presente no corpo do paciente. Na maioria das vezes é feita (ou historicamente tem sido feita) por citometria de fluxo, com amostras de células grandes, mas há outros métodos de teste. No momento, ainda é preciso pesquisar, mas esperamos que possa ser um marcador sobre se os pacientes responderão bem ao tratamento e conseguirão manter a resposta. Eventualmente, esperamos ter um jeito de saber quando os pacientes podem interromper o tratamento, uma vez que atinjam um objetivo nos resultados do teste de MRD.

MRD neg & durable responses

- **MDACC FCR:** MRD marrow

- Treated for 3-6 cycles, MRD bone marrow assessed at each
- PFS similar by ending MRD status
 - 3 vs 6 cycles (didn't matter how much to get there)



- **CLL8:** MRD on blood & marrow

- Post treatment “low” MRD associated with longer PFS and OS
 - FCR vs. FC (didn't matter what to get there)
 - *But* more “low” MRD pts in FCR

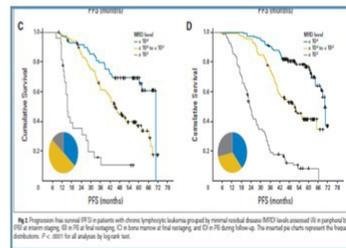


Fig 1. Progression-free survival (PFS) in patients with chronic lymphocytic leukemia grouped by minimal residual disease (MRD) levels assessed in a peripheral blood PFS at main staging, OS at 70 at final staging, OS in bone marrow at final staging, and OS in 70 during follow-up. The unpaired p-values represent the baseline distributions. P < .001 for all analyses by log-rank test.

JCO. 2012;30:980-988.
 Blood. 2014;123:3727-3732.
 Blood. 2015;126(16):1921-1924
 Blood. 2016;127(3):303

Slide 80. MRD negativa e respostas duradouras

Sem ler todos os detalhes, vou destacar o motivo para a neoplasia residual se tornar um marcador importante. Em alguns estudos clássicos—por exemplo, pacientes que foram tratados com o regime de FCR—, se eles atingissem um ponto em que não tinham doença detectável por teste de MRD, não interessava se tivessem recebido 3 ou 6 ciclos de tratamento, interessa somente que atingiram aquele ponto. Por isso, não interessa a quantidade de tratamento que você recebeu para atingir o objetivo. E em outro estudo no qual os pacientes receberam FCR ou FC (fludarabina e ciclofosfamida, mas sem rituximabe), se tivessem atingido um nível baixo de neoplasia residual, eles respondiam bem, sem interessar qual regime tinham recebido. Assim, não interessava qual tratamento eles tinham recebido para chegar àquele ponto, o que novamente destaca a importância do status de MRD como um desfecho de estudo.

BCR/BCL2 Inhibitors: CRRs and MRD

- **Ibrutinib:**

- Rel/Ref CRs: 0, 2%, 7%, 12%
- Frontline CRs: 14%
(23%-longer follow up)
- MRD: ? As monotherapy

- **Idelalisib + rituximab:**

- Rel/Ref CR: 0%
- Frontline CRs: 19%
- MRD: ? As monotherapy

Brander et al, iwCLL 2017
Lancet Oncol 2017; 18: 230

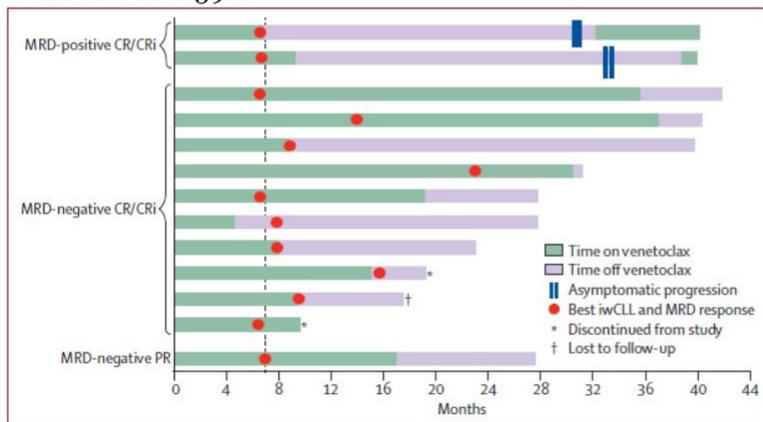
Slide 81. Inibidores de BCR/BCL2: taxas de resposta completa (CRR, em inglês) e MRD

Embora esses agentes sejam promissores—até o momento apenas em monoterapias (tratamentos com um único medicamento)—, este slide mostra que as taxas de resposta completa e os resultados de MRD são baixos com eles, e isso nos leva a avaliar outros agentes para uso em terapias combinadas. Um dos estudos clínicos está avaliando a combinação de venetoclax e rituximabe. Mais uma vez, isso ocorre no contexto de um estudo clínico, no qual os pacientes poderiam parar o tratamento se atingissem status negativo de neoplasia residual.

BCR/BCL2 Inhibitors: CRRs and MRD

• Venetoclax + rituximab (n=49):

- Ability to stop therapy in CR or MRD-negative status and maintain
- MRD- rate: 59%



Brander et al, iwCLL 2017
Lancet Oncol 2017; 18: 230

Slide 82. Inibidores do BCR/BCL2: CRR e MRD

As linhas azuis neste slide indicam os pacientes sendo monitorados depois que não estarem mais participando do estudo e estarem indo bem. E, como eu já disse, isso é parte de um estudo clínico, mas acho que enfatiza o fato de que, embora tenhamos conseguido chegar àquele ponto com medicamentos para quimioterapia e as toxicidades associadas (talvez não sozinhos, mas em terapias combinadas, ou com inibidores de próxima geração que são melhor tolerados), podemos chegar lá.

Thank you for your
attention, and thank
you to our patients
and care team
members



www.pbs.com; national library of medicine

Danielle M. Brander, MD

Assistant Professor

Duke University

Division of Hematologic Malignancies & Cellular Therapy



Slide 83. Agradecimento

Quero agradecer à LLS novamente, e também a todos pela atenção. Quero agradecer especialmente aos pacientes que confiam em mim para fazer parte de sua equipe de cuidados de saúde e certamente aos pacientes que participaram de estudos clínicos. Encerro a apresentação aqui, para ter a oportunidade de responder às perguntas agora.

Living with Chronic
Lymphocytic Leukemia (CLL)



LEUKEMIA &
LYMPHOMA
SOCIETY®
fighting blood cancers

someday
is today™

Q&A Session

Ask a question by phone:

- Press star (*) then the number 1 on your keypad.

Ask a question by web:

- Click “Ask a question”
- Type your question
- Click “Submit”

Due to time constraints, we can take only one (1) question per person. Once you've asked your question, the operator will transfer you back into the audience line.

Wednesday, July 12, 2017

Slide 84. Sessão de perguntas e respostas

Lizette Figueroa-Rivera:

Muito obrigada, Dra. Brander, por sua apresentação tão informativa. Está na hora da sessão de perguntas e respostas do programa.

Vamos ler a primeira pergunta de um dos participantes da web. Dra. Brander, Mark pergunta sobre o status e as informações sobre a terapia com células T CAR, e sua disponibilidade aos pacientes que estão no período de observar e aguardar (monitoramento ativo).

Dra. Danielle Brander:

Estou feliz por haver uma pergunta sobre a terapia com células T CAR, porque, ao elaborar esta apresentação, tentei focar nos estudos clínicos e nos tratamentos disponíveis, mas certamente a imunoterapia e a avaliação de abordagens de tratamento totalmente novas também é algo incrivelmente animador. Mas provavelmente isso daria uma apresentação adicional.

Há diferentes tipos de terapia com células T CAR, mesmo no tratamento da leucemia linfocítica crônica, mas a ideia básica é o uso das próprias células do paciente para o tratamento, porque as células do sistema imune não buscam somente infecções, mas também fazem um bom trabalho buscando células que não parecem normais ao sistema. Por isso, no desenvolvimento da terapia com células T CAR, o processo é retirar as células T do corpo do paciente e alterá-las para que busquem as células da leucemia. Claro, elas podem buscar células normais também. Essa terapia tem se mostrado promissora, em especial para pacientes em que outros tratamentos não estão funcionando.

Como eu disse, o que deve ser enfatizado é que as terapias com células T CAR da geração atual são ainda mais diferentes do que as terapias originais. Existem alguns tipos diferentes sendo desenvolvidos. Mas, como é o caso com qualquer terapia nova e emergente, até que os riscos desse tratamento sejam bem compreendidos (usando-a, por exemplo, em pacientes que ainda não precisaram de tratamento ou podem não precisar de tratamento), os riscos do tratamento podem superar os benefícios naquele momento. O que esperamos para essa e outras terapias é que, se se tornarem mais seguras, em vez de usá-las para tratar os pacientes sob risco mais alto (pacientes cujos outros tratamentos falharam), elas serão seguras o bastante—em termos de avaliação da relação de risco-benefício—como uma linha de tratamento mais precoce. Contudo, eu diria que ainda estamos distantes da ideia de usá-las para tentar curar os pacientes, especialmente se não sabemos se eles precisarão de tratamento. Mas, com certeza, é uma opção de tratamento muito promissora que está surgindo.

Lizette Figueroa-Rivera:

Obrigada. A próxima pergunta será dos participantes por telefone.

Operador:

Obrigado. Nossa próxima pergunta foi feita pelo Alfredo, da Flórida. Pode fazer sua pergunta.

Alfredo:

Boa tarde. Serei breve. Comecei a tomar ibrutinibe há 5 meses e estou bem. Minha pergunta é se eu deveria esperar até não fazer mais efeito, porque pode ser em um ano ou dois, ninguém sabe. Ou devo buscar opções de tratamento com T CAR? Como tomar uma decisão desse tipo, claro, junto com o médico?

Dra. Danielle Brander:

Quanto à resposta de ibrutinibe, como mencionei mais cedo, você pode ver uma ótima resposta inicial nos linfonodos e, muitas vezes, a contagem de leucócitos pode subir naquele momento. Mas as melhores respostas levam tempo. Em outras palavras, se falamos sobre o nível de resposta completa, para alguns pacientes, ela pode ocorrer em média aos 22 meses após iniciar o tratamento, ou até mesmo pode levar mais tempo. Eu diria que, assim como na primeira pergunta sobre terapia com T CAR, o que precisaria para responder sua pergunta é saber dos outros fatores de risco que você pode ter. Para pacientes recebendo ibrutinibe como primeiro tratamento que têm o que chamamos de um perfil de risco mais favorável, a maioria desses pacientes, anos mais tarde, continua respondendo e indo bem com o tratamento. No entanto, talvez alguém que tenha recebido 4, 5 ou 6 tratamentos diferentes, que tenha uma mutação de TP53 conhecida e outras alterações cromossômicas, essa pessoa—usando a mesma medicação—teria um risco mais alto de recidiva. Há alguns estudos clínicos disponíveis para pacientes recebendo ibrutinibe e, após um certo período de tempo, atingem um certo nível plateau quanto à resposta ao tratamento, mas têm um alto risco de progressão da doença. Mas, novamente, pacientes recebendo linhas de tratamento mais iniciais, alguns deles têm recebido ibrutinibe por anos. Eu diria que, se você estiver nessa categoria, provavelmente não é o momento certo. A maioria dos estudos clínicos são elaborados com essa intenção – o que significa que, se alguém está na categoria de risco favorável e em uma linha inicial de tratamento, o estudo clínico provavelmente não estará disponível para eles. Assim, conhecer seu perfil de risco e as expectativas de tratamento relacionadas seria útil para a discussão com seu médico, para saber se você está sob risco mais alto de progressão e se a sua resposta ao tratamento está chegando a um nível plateau.

Lizette Figueroa-Rivera:

Obrigada pela pergunta. Temos outras perguntas sobre ibrutinibe. Carl pergunta: Parei de tomar Imbruvica® há quatro meses por conta de efeitos colaterais, mas meus hemogramas continuam melhorando. Não entendo por que eles continuam melhorando. E Alissa pergunta: por quanto tempo alguém realmente precisa tomar Imbruvica?

Dra. Danielle Brander:

Vou começar com a duração do tratamento. Os primeiros estudos clínicos do que hoje se chama ibrutinibe ocorreram em 2009, 2010 e posteriormente. Assim, há pacientes que estão tomando esse medicamento por alguns anos, mas cada pessoa é diferente. Sabemos que alguns efeitos colaterais parecem ocorrer no primeiro ano. Para a maior proporção de pacientes que desenvolvem intolerância, isso na verdade acontece na etapa inicial, embora sempre tenhamos que observar se há efeitos colaterais como sangramento e aumento da pressão arterial. Muitas vezes, depois do primeiro ou segundo ano, podemos ajudar os pacientes tolerando o medicamento até aquele momento a continuar tolerando-o. E até o momento, não houve um motivo para que esses pacientes não deveriam continuar tomando esse medicamento enquanto houver tolerância e resposta a ele.

Um tipo de pergunta crítica, acredito, seria: se um paciente já respondeu muito, muito bem ao medicamento, mesmo se levou alguns anos para chegar a esse ponto, existem pacientes que (mais uma vez, esse é um estudo clínico, por isso podemos obter mais dados), eventualmente, conseguirão usar o ibrutinibe em combinação ou isolado e atingir o ponto em que poderão parar a terapia? Ainda não estamos lá, para saber quando é seguro poder interromper o tratamento desse jeito.

Quando uso a frase “os pacientes não toleram”, não quero deixar implícito que os pacientes poderiam escolher aguentar. Embora ibrutinibe tenha permitido que os pacientes que não podem receber quimioterapia tolerem o tratamento muito melhor, os efeitos colaterais de ibrutinibe são muito reais. Parte do que estamos tentando entender é, assim como tudo na leucemia linfocítica crônica, isso pode variar de pessoa para pessoa. Por que uma pessoa praticamente não tem efeitos colaterais e sente que está melhorando, enquanto outro paciente em forma, saudável, jovem tem muitos efeitos

colaterais que são intoleráveis? É o medicamento falhando, e não uma escolha deles em não aguentar os efeitos colaterais para conseguir tolerar o medicamento.

Em termos de hemogramas melhorando, isso depende até certo ponto de que contagens estamos falando e há quanto tempo a pessoa recebe ibrutinibe, porque nos primeiros 3 meses, o ibrutinibe faz com que a contagem de leucócitos suba. Desse modo, se a pergunta é sobre a contagem de leucócitos, às vezes, quando você parar de tomar ibrutinibe (se estiver na fase inicial em que está tentando expulsar as células e a contagem de leucócitos sobe), então, quando você parar de tomar ibrutinibe, frequentemente vejo (em pacientes nesse período inicial) que a contagem desce novamente, basicamente porque as células da doença estão voltando da corrente sanguínea para os linfonodos. Portanto, quando falo que ibrutinibe aumenta a contagem de leucócitos, não é que ele produz mais células de leucemia, mas que está expulsando as células de um lugar para outro.

Também já tivemos pacientes que tomam o medicamento por mais tempo e, por exemplo (se tinham muitas células da doença no sangue, na medula óssea ou em outros lugares e, talvez, não tivessem recebido muito tratamento anterior), essas células são mortas e, talvez, a leucemia linfocítica crônica não esteja aumentando na mesma velocidade. Por isso, pode haver um motivo (embora eu certamente não pressione o paciente, a menos que ele esteja sintomático) para iniciar imediatamente o tratamento. Alguns pacientes podem ter um intervalo entre os tratamentos.

Lizette Figueroa-Rivera:

Obrigada. A próxima pergunta será da plateia por telefone.

Operador:

Nossa próxima pergunta foi feita pela Rebecca, da Flórida. Pode fazer sua pergunta.

Rebecca:

Olá, obrigada pela oportunidade para perguntar. Minha dúvida é em nome da minha mãe, que tem deleção de 11q, então ela tem linfadenopatia. Mas ela se sente bem, graças a Deus, e está indo bem e sendo monitorada. O médico disse que o baço dela está aumentado. Então, a pergunta é, na ausência de suores noturnos ou algo do tipo, mas com linfonodos e baço aumentados, ela poderia continuar apenas sendo monitorada, ou deveria pensar em iniciar um tratamento?

Dra. Danielle Brander:

Obrigada pela pergunta. Duas coisas, uma será a resposta direta à sua pergunta, e outra algo que sua pergunta suscitou, e sendo otimista sobre o futuro.

A primeira coisa é que eu gostaria de esclarecer o que ele quer dizer com baço aumentado, porque o tamanho normal de um baço com base em imagens de TC (medidas da parte superior à inferior) pode variar entre os centros médicos, quanto ao que se considera normal. No centro em que trabalho, por exemplo, 13 centímetros (tudo medido em centímetros) da parte superior à inferior é considerada como a extensão máxima antes de ser classificado como aumentado. Mas como se pode imaginar, cada pessoa é diferente, por isso o tamanho do baço varia entre homens e mulheres, e pode variar também por raça, etc. Por isso, se um exame for feito, sentir um baço aumentado é diferente de classificá-lo como aumentado com base em uma imagem de TC. Eu diria que a grande maioria dos meus pacientes (ou muitos, pelo menos) que fazem um exame de TC por um motivo ou outro acabam tendo um baço proeminente ou aumentado.

Da mesma forma, os linfonodos podem ser palpados durante um exame físico, ou podem ser examinados em uma imagem de TC. Mais uma vez, um linfonodo proeminente pode ser qualquer coisa entre 0,8 cm, e o aumentado é mais de 1,5 cm. Mas se não for sintomático, somente o tamanho não costuma determinar a necessidade de tratamento, a menos que você esteja falando de tamanhos muito, muito grandes.

Então, gostaria de esclarecer se o caso da sua mãe se baseia em testes por imagem ou em um exame físico. Minha regra (e o que foi estipulado nas diretrizes da iwCLL para o baço) é mais do que 6 cm abaixo das costelas.

A segunda parte que vou destacar é sobre a deleção de 11q—que historicamente foi, próxima à deleção de 17p, considerada de maior risco por não responder tão bem à quimioterapia, e com o tratamento, as respostas tendiam a ser mais curtas. Mas, há poucos meses e algumas semanas, alguns dos oncologistas envolvidos na realização de estudos clínicos avaliando pacientes tratados com ibrutinibe relataram que a deleção de 11q já não era um marcador para falha de resposta ou duração de resposta. E isso enfatiza mais uma vez que não mudaria a decisão sobre tratar ou não

imediatamente, mas isso pode nos dar esperança de que, para alguns desses marcadores que eram anteriormente adversos, isso aconteceu quando os medicamentos direcionavam as coisas de modo diferente, e agora veremos diferentes respostas ao tratamento com os novos medicamentos.

Lizette Figueroa-Rivera:

Obrigada. Vamos ler a próxima pergunta de um dos participantes da web. Michael pergunta: Você disse que a idade pode afetar o modo como respondemos ao tratamento. Ela também pode afetar como a própria doença progride no corpo?

Dra. Danielle Brander:

Essa é uma excelente pergunta. Já foram feitos estudos que avaliaram o oposto disso, que era se havia uma percepção de que a leucemia linfocítica crônica diagnosticada em pessoas jovens progredia mais rapidamente. Mas, até o momento, não temos evidências concretas para mostrar que as taxas de progressão são diferentes. No passado, talvez parte do motivo para pacientes mais velhos não terem resultados tão bons era que tínhamos que reduzir a dose do tratamento ou omitir parte dele, porque, conforme envelhecemos, nossos rins não funcionam tão bem, e por isso o tratamento precisava ser manejado de forma diferente.

Conforme as coisas avançam, acredito que o que será diferente é que—se aprendemos como melhorar a forma como esses medicamentos são administrados, ou talvez tenhamos medicamentos de próxima geração disponíveis para uso (nem consegui falar sobre, por exemplo, acalabrutinibe versus ibrutinibe)—esperamos que a idade se torne menos um problema quanto à capacidade de tolerar e receber o melhor tratamento.

Lizette Figueroa-Rivera:

Obrigada. A próxima pergunta será dos participantes por telefone.

Operador:

Obrigada. Nossa próxima pergunta foi feita pelo Barry, da Califórnia. Pode fazer sua pergunta.

Barry:

Sim, obrigado. Tenho tomado ibrutinibe por cerca de 9 meses e está funcionando bem, mas minha contagem de plaquetas é muito baixa. Estive pensando se há um tratamento eficaz para elevar a contagem de plaquetas. Já tentaram algumas coisas, mas eu gostaria de manter isso no geral.

Dra. Danielle Brander:

Obrigada pela pergunta. Para manter no geral, vou dividir em algumas categorias de baixa contagem de plaquetas.

Uma contagem normal de plaquetas é de cerca de 150 mil. O que consideramos baixo, em termos de tratamento, é menos de 100 mil. Mas, em pacientes que já fizeram tratamento prévio da leucemia linfocítica crônica, a contagem de plaquetas pode nunca voltar a esses níveis normais, porque algumas quimioterapias podem manter as contagens de plaquetas baixas indefinidamente.

Quando falamos de números de plaquetas que são fatores de risco (em geral, risco de sangramento, que algumas vezes precisamos tratar com transfusões), estamos falando de níveis muito baixos, como menos de 10 mil. Com ibrutinibe, espero que a contagem de plaquetas se manterá um pouco mais alta, já que ibrutinibe é, de certa forma, um tipo de aspirina e pode interferir na forma como as plaquetas se juntam.

Mas, embora ibrutinibe não seja como os medicamentos para quimioterapia, ele pode baixar as contagens de plaquetas. Para qualquer paciente que passou por tratamento com quimioterapia, você sabe que, a cada ciclo, algumas vezes a contagem de plaquetas pode diminuir muito. Ibrutinibe geralmente não a reduz muito, mas é um efeito do medicamento reduzir um pouco, por exemplo, ficando no intervalo de 70, 80 ou 90 mil.

Diferente das baixas contagens de hemácias ou da baixa concentração de hemoglobina, onde é possível buscar deficiências—o que significa deficiências nutricionais ou outras coisas ocorrendo—, não existe um suplemento oral para aumentar a contagem de plaquetas. Existem medicamentos que podem estimular a produção de plaquetas, mas, em geral, eles são reservados para casos extremos nos quais as plaquetas estão nos níveis realmente baixos de que falei.

Por isso, para responder à pergunta direta, eu diria que não há nada, por si, para que o indivíduo tente aumentar o nível de plaquetas. Mas eu tentaria colocar em perspectiva, dependendo de como a sua contagem de plaquetas era quando disseram que estava baixa, porque um nível um pouco baixo pode ser tolerado.

A última coisa que direi é que, nos casos mais extremos, às vezes o sistema imune nos pacientes com leucemia linfocítica crônica pode reduzir as contagens de plaquetas e elas chegam a níveis muito baixos. E essa seria uma conversa totalmente separada, porque tentamos atingir o sistema imune com coisas como esteroides ou rituximabe naquele caso, e isso estaria fora da norma.

Lizette Figueroa-Rivera:

Obrigada. A próxima pergunta é de uma participante da web. Nancy pergunta: O que você acha dos dois estudos clínicos que foram mais promissores? O primeiro sendo o uso de extrato de chá verde, na Mayo Clinic, e o segundo, um regime de curcumina, cúrcuma e Bioperina (piperina), seguida por um regime de colesticalferol.

Dra. Danielle Brander:

Em geral, acho que estamos todos abertos aos potenciais benefícios de suplementos – chá verde, cúrcuma e outros. Até o momento, eles foram pesquisados e avaliados no contexto do retardo da progressão da doença.

O estudo de chá verde, que foi liderado pelo Dr. Shanafelt na Mayo Clinic, avaliou uma formulação específica de chá verde tomada duas vezes ao dia. Isso se limitava a pacientes que estavam nos primeiros estágios Rai, cuja doença não estava claramente progredindo e que ainda não exigiam tratamento. Em geral, a maioria dos pacientes tolerou bem. Contudo, qualquer suplemento pode interagir com outras medicações. Em casos raros, eles podem causar anormalidades no teste de função hepática ou até mesmo insuficiência hepática. Também já vi erupções cutâneas. E, como já disse, já vi eles interagirem com outras medicações.

Para pacientes nas primeiras fases da doença e que querem conhecer os riscos, eu diria que, com base no estudo, devem garantir que o rótulo diga que é descafeinado. O estudo clínico avaliou a ingestão de dois comprimidos do suplemento, duas vezes por dia. Se houver mesmo que um pouquinho de cafeína nele, os efeitos colaterais podem ser iguais aos de altos níveis de cafeína. Além disso, como já mencionei, converse com seu médico ou farmacêutico sobre isso, porque ele pode interagir com outras medicações. No fundo, o que esperamos é que esses suplementos sejam estudados em mais pesquisas, de modo que tenhamos mais informações. Mas, se for tomar (e quando converso com meus pacientes sobre isso), apenas queremos que os pacientes façam isso da forma mais segura possível, monitorando os resultados laboratoriais, garantindo que não estão tomando medicamentos que possam interagir negativamente. Para pacientes iniciando um tratamento, em geral, meu conselho é não tomar esses suplementos porque existem interações conhecidas, caso em que poderiam ser prejudiciais.

Lizette Figueroa-Rivera:

Obrigada. A próxima pergunta será dos participantes por telefone.

Operador:

Obrigada. Nossa próxima pergunta foi feita pelo David, de Washington. Pode fazer sua pergunta.

David:

Obrigado. Depois de três ciclos de bendamustina e Rituxan® que falharam, o melhor tratamento seguinte seria ibrutinibe? E tenho uma dúvida sobre taxas de bioabsorção: Por que a literatura médica sobre ibrutinibe diz que devo parar de tomar suco de toranja por ele aumentar a taxa de bioabsorção? Isso não sugeriria que devemos apenas reduzir a dose de ibrutinibe e usar o suco de toranja para aumentar a eficácia?

Dra. Danielle Brander:

Ótimas perguntas, e vou responder as duas. Primeiramente, em termos de escolhas de tratamento para quimioterapia não serem eficazes, eu diria que, em geral, se os marcadores não tiverem sido avaliados antes desse ciclo de tratamento – não tenho certeza de que esse foi seu primeiro tratamento ou se você já foi tratado antes. Mas certamente os testes de FISH e TP53 deveriam ser feitos para garantir que não haja alterações nos marcadores que você já conhecia. Porque isso indicará—dependendo dos seus marcadores—quais são os seus riscos e a probabilidade de ibrutinibe ser eficaz em um prazo mais longo. Então, isso ajudaria a determinar se você deveria considerar estudos clínicos. Isso pode gerar uma discussão, em seu caso particular, sobre ibrutinibe comparado à opção de venetoclax. Mas essa é uma discussão muito individual no momento. Venetoclax foi aprovado recentemente nos EUA para tratamento de pacientes com leucemia

linfocítica crônica anteriormente tratada e com deleção de 17p. Mas, para os pacientes que atendo que até têm deleção de 17p, é uma discussão que realmente se baseia no perfil de risco, já que depende de ter linfonodos aumentados em comparação com o envolvimento da medula óssea, ou vice-versa, porque isso altera o risco dos dois tratamentos, além das respostas potenciais ao tratamento. Mas, em geral, eu diria que, se a combinação bendamustina-rituximabe não estiver sendo eficaz, repita os testes para marcadores e considere um tratamento não quimioterápico, qualquer que seja a opção certa em seu caso.

Quanto à absorção, o motivo da toranja, da carambola e da laranja de Sevilha (que a propósito é a laranja mais comum em muitas geleias de laranja) serem desencorajadas é que, devido aos efeitos sobre a bioabsorção, não há forma de manter os níveis do medicamento consistentes. E, se aumentarmos os níveis de medicamento no sangue, isso não significa simplesmente que é eficaz contra a doença, significa que também pode aumentar a toxicidade do medicamento. Uma vez que ibrutinibe bloqueia totalmente o alvo, que é a BTK, não há nenhum benefício em potencial para exceder o nível. Assim, essas recomendações sobre os alimentos que podem aumentar a bioabsorção servem para que você não tenha níveis variáveis e, principalmente, que não tenha níveis altos.

Vou acrescentar que o mesmo se aplica a outros medicamentos específicos, que são fundamentais para pacientes recebendo ibrutinibe. Se receitam a você determinados antibióticos, ou, em especial, antifúngicos, é importante que você converse sobre isso com seu médico. Níveis mais altos do medicamento podem não ter benefícios para você. O medicamento pode já estar bloqueando tudo o que deveria nas células de leucemia, e você pode estar aumentando seu risco de toxicidade fora do alvo.

Lizette Figueroa-Rivera:

Obrigada. Nossa última pergunta foi feita por Buck e Karen. Ambos perguntam sobre a neuropatia. Buck pergunta: a leucemia linfocítica crônica ou a quimioterapia causam neuropatia? E Karen pergunta: o que pode ser feito a respeito da neuropatia?

Dra. Danielle Brander:

Existem determinadas quimioterapias que podem causar neuropatia nos pacientes com leucemia linfocítica crônica. Neuropatia pode significar diversas coisas diferentes. Procuramos coisas comuns, por exemplo, um diabetes ou distúrbio da tireoide emergentes ou não diagnosticados, ou fazemos todos os testes que podem ser feitos. Por isso, certamente eu não diria a um dos meus pacientes que é por causa da doença ou da quimioterapia, a menos que eles não apresentassem o quadro clínico e o tivessem desenvolvido depois de receberem um medicamento específico de quimioterapia ou tratamento para linfoma que se sabe causar neuropatia. Em vez disso, eu tentaria trabalhar o máximo possível com um neurologista (ou alguém que pudesse ajudar depois de enviar a amostra para exames laboratoriais básicos) para diagnosticar o tipo de neuropatia, e então tentar direcionar o tratamento a partir desse momento. Às vezes, o tratamento para neuropatia é apenas tentar obter as medicações certas que ajudam com a dor neuropática. Mas, no fim, se houver um motivo subjacente que possa ser encontrado nos exames, é melhor resolver o motivo subjacente.

Lizette Figueroa-Rivera:

Obrigada, Buck e Karen, pelas perguntas, que foram as últimas do dia de hoje. E, claro, muito obrigada, Dra. Brander, por sua constante dedicação aos pacientes.

Living with Chronic Lymphocytic Leukemia (CLL)



SUPPORT RESOURCES

- **Online chats:** Online moderated chat forums: www.LLS.org/chat
- **What to ask:** Questions to ask your treatment team: www.LLS.org/whattoask
- **Free education materials:** www.LLS.org/booklets
- **Past CLL education programs:** www.LLS.org/programs
- **For information on leukemia:** www.LLS.org/leukemia
- **Information Resource Center:** Speak one-on-one with an Information Specialist who can assist you through cancer treatment, financial, and social challenges.
 - **E-MAIL:** infocenter@LLS.org
 - **TOLL-FREE PHONE:** (800) 955-4572

Wednesday, July 12, 2017

Slide 85. Recursos de suporte

Esperamos que as informações nesta apresentação ajudem você e seus familiares nas próximas etapas.

Este programa teve o suporte da AbbVie, Genentech, Biogen, Gilead, Pharmacyclics e Janssen, e uma bolsa de estudos da Teva Pharmaceuticals.

Em caso de dúvidas, entre em contato com um especialista em informações da LLS pelo telefone 1-800-955-4572, das 9h às 21h, fuso horário do Leste dos EUA, ou pelo e-mail infocenter@LLS.org. Especialistas em Informações estão à disposição para responder as suas perguntas sobre opções de tratamento, incluindo estudos clínicos, e outras dúvidas sobre serviços de apoio, como ajuda financeira para o tratamento. Serviços de interpretação estão disponíveis mediante solicitação. Você pode visitar nosso website www.LLS.org (em inglês; versão em espanhol: www.LLS.org/espanol).

Dra. Brander, novamente, obrigada por ter nos oferecido esta apresentação. E, em nome da LLS, obrigada a todos por participarem conosco. Despedimo-nos com votos de felicidades para todos.