

**Leucemia Linfoblástica Aguda (LLA) no Adulto:
Atualização sobre Diagnóstico e Tratamento**



Boas-vindas e Apresentações



Leucemia Linfoblástica Aguda (LLA) no Adulto: Atualização sobre Diagnóstico e Tratamento

Mark R. Litzow, MD

Professor de Medicina

Diretor, Grupo orientado para o estudo da doença mieloide

Presidente, Comitê de Leucemia, ECOG-ACRIN

Mayo Clinic

Rochester, Minnesota

Terça-feira, 17 de fevereiro de 2015

Abertura

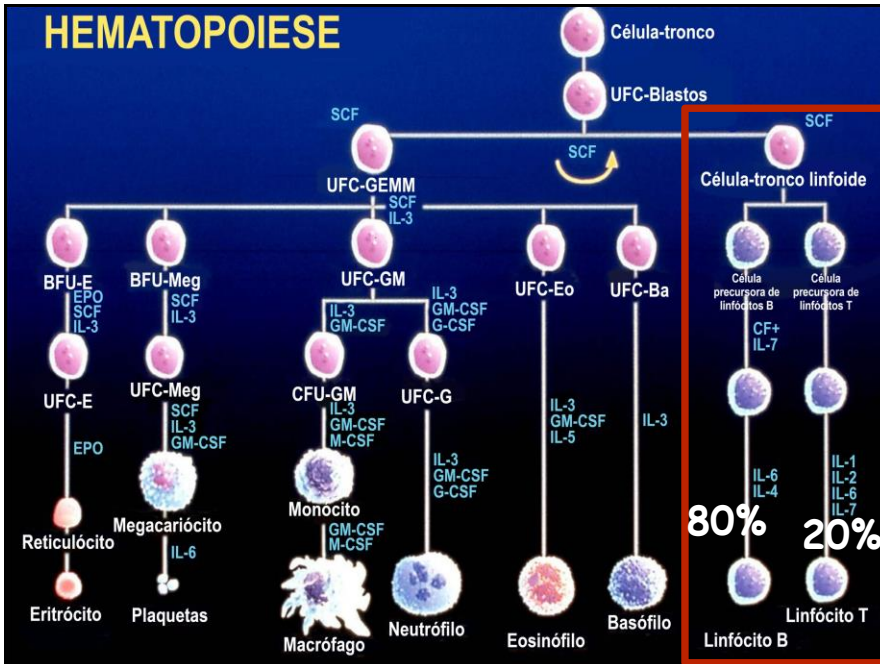
Mark R. Litzow, MD

Assessoria: Amgen Inc., Sigma-Tau Pharmaceuticals, Inc.

Terça-feira, 17 de fevereiro de 2015

Objetivos da Apresentação

- Descrever como é feito o diagnóstico da LLA
- Delinear o papel da citogenética no planejamento terapêutico
- Rever as opções terapêuticas atuais para pacientes com diagnóstico recente e aqueles com doença recidivante ou refratária aos tratamentos
- Discutir a função dos estudos clínicos no aperfeiçoamento do tratamento da LLA
- Rever os tipos de efeitos colaterais e seus tratamentos
- Avaliar a importância da comunicação aberta com sua equipe médica



Notas de Rodapé para o Slide 5:

UFC-Blastos = unidade formadora de colônias de blastos

SCF = Stem Cell Factor (fator de células-tronco)

UFC-GEMM = unidade formadora de colônias de granulócitos/eritrócitos/ monócitos/megacariócitos

UFCE-E = unidade formadora de colônias explosivas de eritrócitos

EPO = eritropoietina

UFC-E = unidade formadora de colônias de eritrócitos

UFCE-Meg = unidade formadora de colônias explosivas de megacariócitos

UFC-M = unidade formadora de colônias de megacariócitos

GM-CSF = fator estimulador de colônias de granulócitos e macrófagos

UFC-GM = unidade formadora de colônias de granulócitos e monócitos

UFC-M = unidade formadora de colônias de megacariócitos

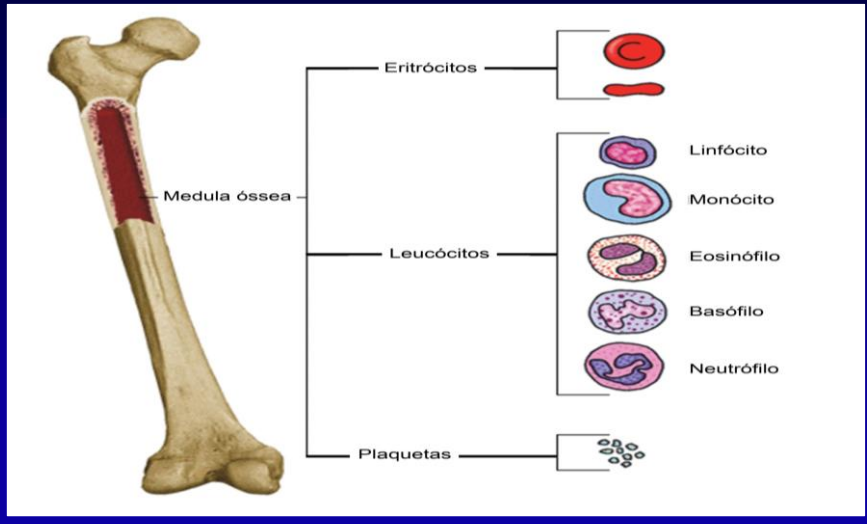
M-CSF = fator estimulador de colônias de macrófagos

G-CSF = fator estimulador de colônias de granulócitos

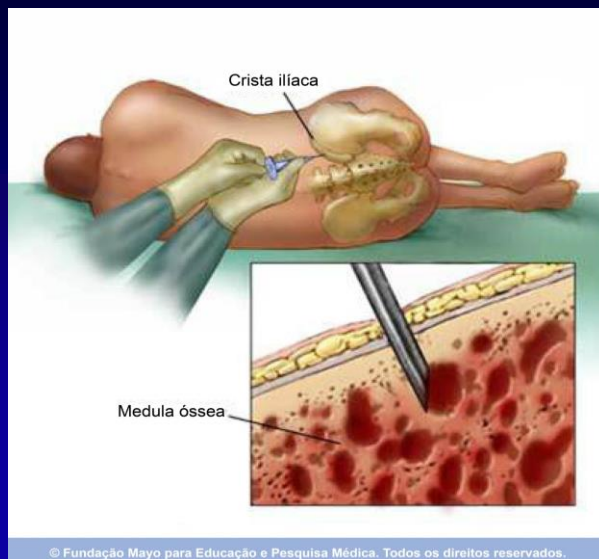
UFC-Eo = unidade formadora de colônias de eosinófilos

UFC-Ba = unidade formadora de colônias de basófilos

CÉLULAS DA MEDULA ÓSSEA E DO SANGUE



BIÓPSIA DE MEDULA ÓSSEA



© Fundação Mayo para Educação e Pesquisa Médica. Todos os direitos reservados.



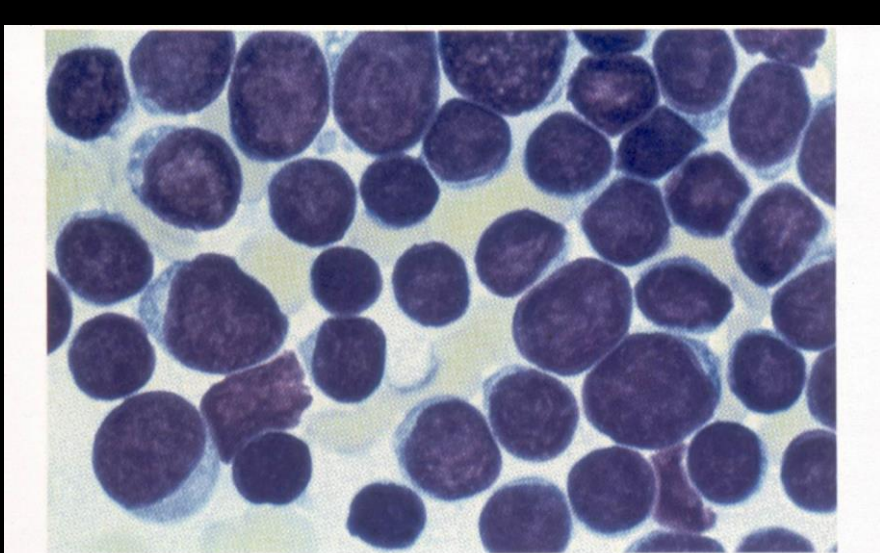


Figura 2-2 Medula óssea mostrando principalmente linfócitos pequenos com relação núcleo-citoplasma alta e nucléolos pequenos e indistintos. L1 (X1000).

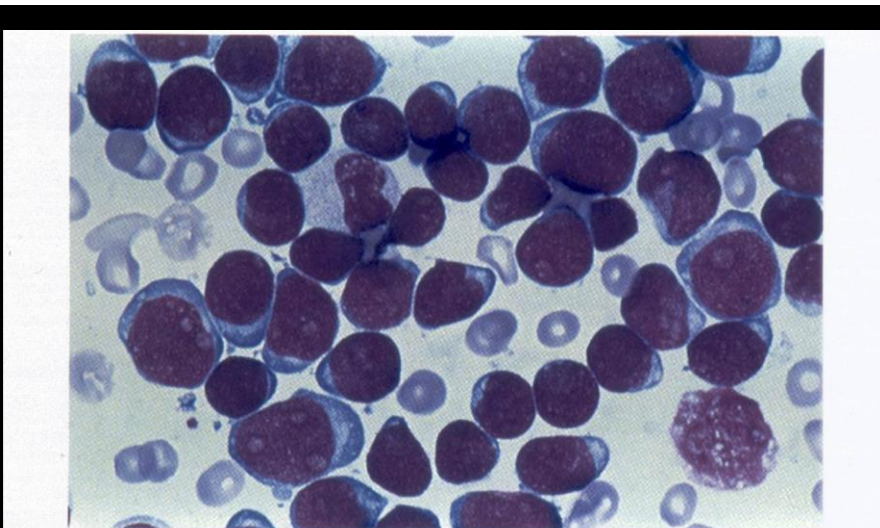
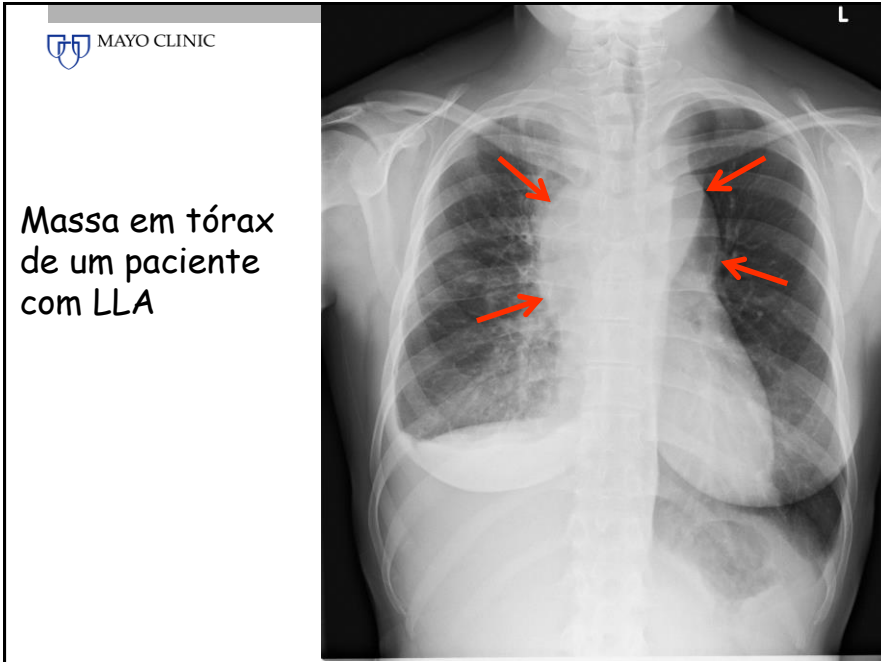


Figura 2-3 Medula óssea mostrando muitos linfoblastos grandes com relação núcleo-citoplasma baixa, núcleos ligeiramente irregulares e alguns com nucléolos proeminentes. L2 (X400). Cortesia de John M. Bennett.



Leucemia Linfoblástica Aguda: Epidemiologia

- 6.000 casos por ano diagnosticados nos EUA
- Dois terços ocorrem em crianças
- Representa 75% de todos os casos de leucemia aguda em crianças e 10% a 20% de todos os casos de leucemia aguda em adultos
- Em crianças, a incidência máxima ocorre aos 4 anos de idade e em adultos acima dos 65 anos

Organização Mundial da Saúde CLASSIFICAÇÃO DE NEOPLASIAS LINFOIDES

• NEOPLASIAS DE CÉLULAS LINFOIDES PRECURSORAS

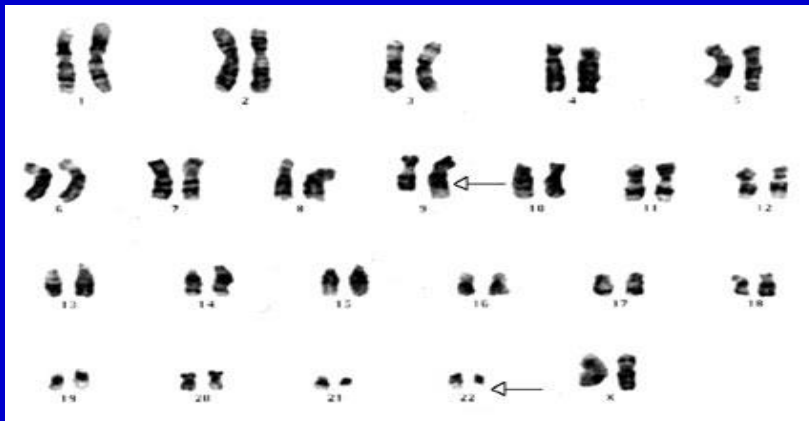
• Leucemia linfobástica B com:

- SOE
- t(9;22)(q34;q11.2); *BCR/ABL1*
- t(v;11q23); *MLL* rearranjado
- t(12;21)(p13;q22); *TEL-AML1 (ETV6-RUNX1)*
- hiperdiploidia
- hipodiploidia
- t(5;14)(q31;q32); *IL-3-IGH*
- t(1;19)(q23;p13.3); *E2A/PBX1 (TCF3-PBX1)*



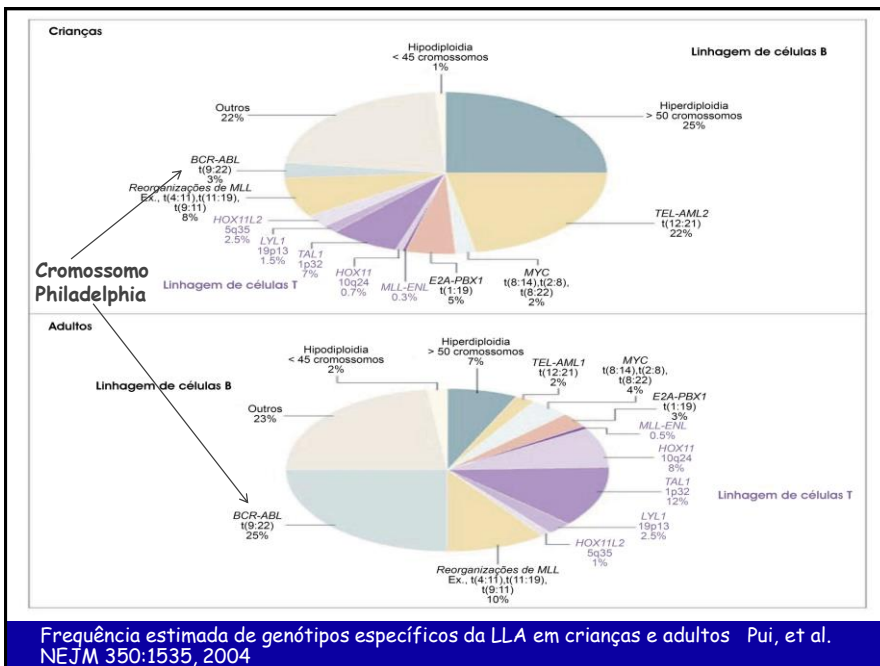
SOE = Sem outra especificação

CROMOSSOMO PHILADELPHIA t(9;22)(q34;q11)



CLASSIFICAÇÃO DA OMS DE NEOPLASIAS LINFOIDES

- **NEOPLASIAS DE CÉLULAS LINFOIDES PRECURSORAS**
 - **Linfoma/leucemia linfoblástica de linfócitos T**
 - Pro T sCD3-, cyCD3+, CD7+
 - Pre T CD7+, CD2+, CD5+
 - Linfócitos T corticais CD1a+
 - Linfócitos T maduros CD1a-
 - **Leucemia de Burkitt** (agora classificada como linfoma de Burkitt, por ser uma neoplasia de linfócitos B maduros)



FATORES PROGNÓSTICOS ADVERSOS DA LLA NO ADULTO

- Idade > 35 anos
- Leucócitos > 30.000/ μ L (linfócitos B); 100.000/ μ L (linfócitos T)
- Citogenética t(9;22), t(4:11), + 8, -7, complexa, hipodiploidia/quase triploide
- Tempo para RC > 4 semanas
- Doença residual mínima: > 10(-3) a 10(-4) após indução, > 10(-4) ou aumento após consolidação



Hoelzer, D. ASCO Education Book, 2002, p. 49.

QUIMIOTERAPIA DA LLA EM CRIANÇAS: PERSPECTIVA HISTÓRICA

MONOFÁRMACOS	FREQUÊNCIA DE RC (%)
Prednisona	57
Vincristina	55
Metotrexato	21
COMBINAÇÃO DE FÁRMACOS	
Pred+VCR	85
Pred+6-MP	81
Pred+VCR+6-MP+MTX	94

RC = remissão completa, Pred = prednisona, VCR = vincristina, MTX = metotrexato, 6-MP = 6-mercaptopurina

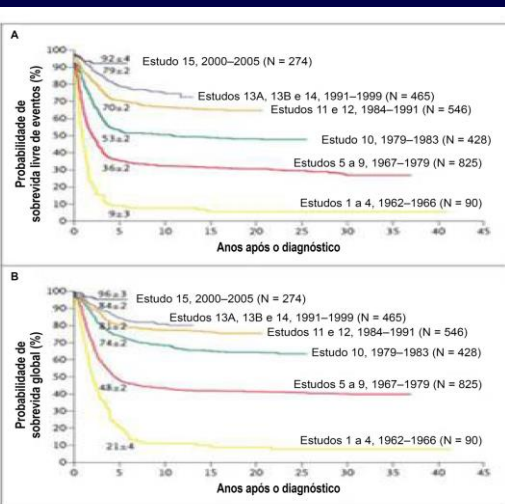


QUIMIOTERAPIA DA LLA EM CRIANÇAS: PERSPECTIVA HISTÓRICA

- Terapia total: quatro fases (Pinkel, JAMA, 1971)
 - Indução de remissão completa com Pred + VCR
 - Altas doses diárias de antimetabólitos IV durante uma semana
 - Irradiação cerebrospecial
 - Terapia de manutenção prolongada com combinação de fármacos durante 2 a 3 anos



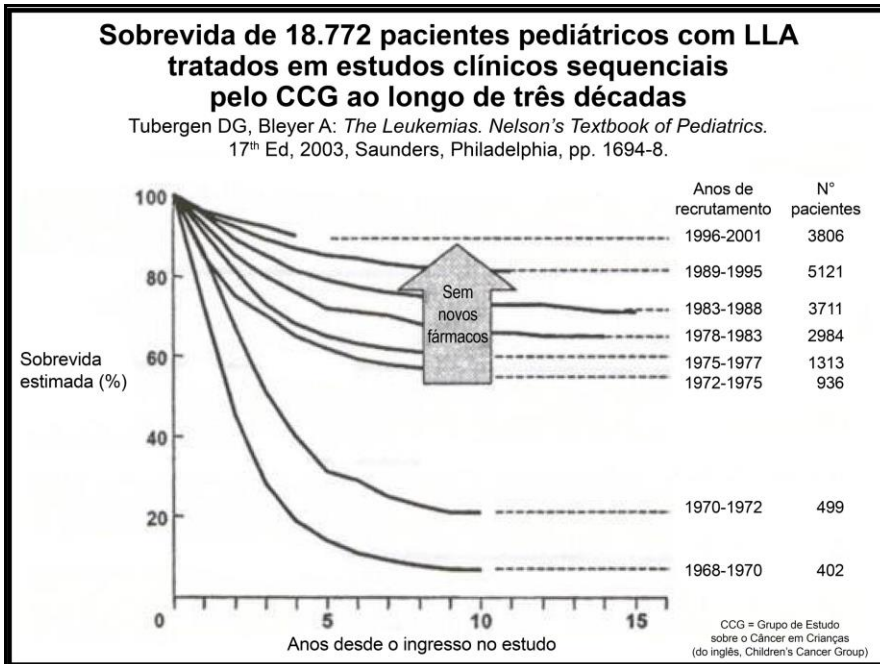
Melhoras nos resultados da LLA em 2.255 pacientes pediátricos no St. Jude 1962-2005



Análise de Kaplan-Meier de sobrevida livre de eventos (quadro A) e sobrevida global (quadro B) em 2.628 crianças com diagnóstico recente de LLA.

Pui and Evans, NEJM 354:166, 2006





TRATAMENTO DA LLA NO ADULTO

- Desenvolvido a partir da experiência pediátrica
- Seguiu o esquema de 4 fases da "terapia total"
- Incorporou novos fármacos ao ficarem disponíveis, por exemplo, daunorrubicina (1967), citarabina (1968), asparaginase (1970)
- Intensificou a terapia de consolidação mediante a alternância de ciclos de fármacos sem resistência cruzada



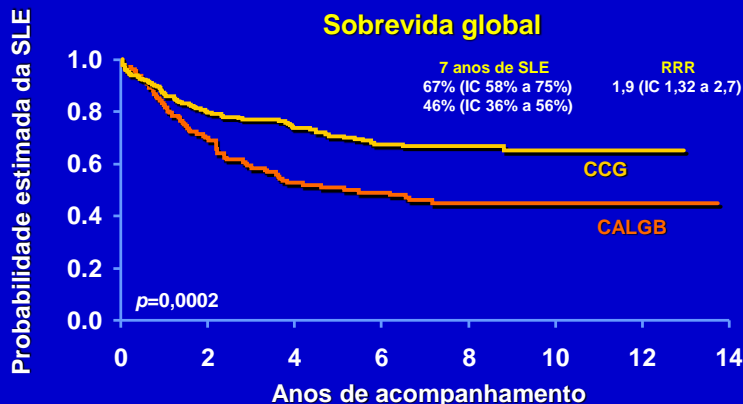
ESQUEMAS TERAPÊUTICOS ATUAIS PARA A LLA NO ADULTO

- Um a dois meses de indução com daunorrubicina, prednisona (Pred), vincristina (VCR), asparaginase, ciclofosfamida, citarabina, metotrexato (MTX)
- Tratar o cérebro e a medula espinhal com MTX, radiação
- Intensificação/consolidação com os mesmos fármacos indicados no item 1
- Manutenção prolongada com 6-mercaptopurina, MTX, VCR, Pred



Comparação entre CCG e CALGB dos EUA

Sobrevida global



Stock W et al: Blood 112:1646, 2008



CCG = Grupo de Estudo sobre o Câncer em Crianças (do inglês, Children's Cancer Group), CALGB = Câncer e Leucemia Grupo B (do inglês, Cancer and Leukemia Group B), SLE = sobrevivência livre de eventos, IC = Intervalo de Confiança, RRR = Razão de risco relativo

3023849-24

Doses especificadas acumuladas pós-remissão

	CCG (2 estudos)	CALGB
VCR (mg/m ²)	22/45	14
Citarabina (mg/m ²)	1.800/2.400	1.200
DXM (mg/m ²)	210/420	140
ASP (U/m ²)	90.000/318.000	48.000
Doxorrubicina (mg/m ²)	75/150	90
CPM (mg/m ²)	3.000/4.000	3.000
MTX (IV ou oral) (mg/m ²)	90/1.000	100
MTX intratecal/RT craniana	132 mg/1.800 cGy	105 mg/2.400 cGy

Stock W et al: Blood 112:1646, 2008

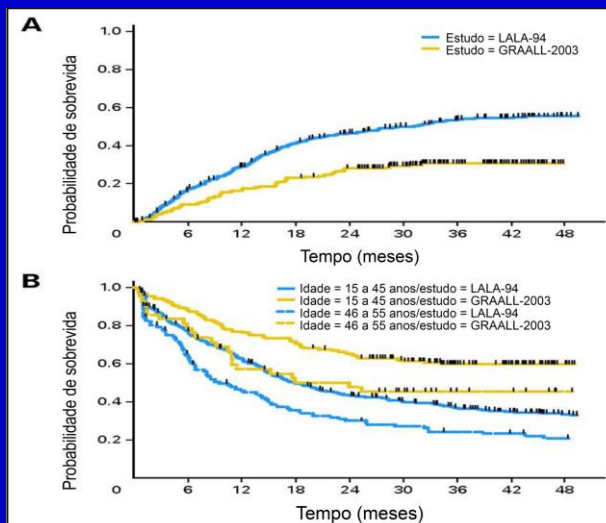


CCG = Grupo de Estudo sobre o Câncer em Crianças (do inglês, Children's Cancer Group),
CALGB = Cancer and Leukemia Group B (Câncer e Leucemia Grupo B), VCR = vincristina,
DXM = dextrometorfano, ASP = Asparaginase, COM = clorfenamina, MTX = Metotrexato, RT = Radioterapia

3023849-25

Abordagem Pediátrica para a LLA no Adulto

Resultados do GRAALL-2003 em 212 pacientes de 15 a 60 anos, em comparação a 712 pacientes no LALA-94



Huguet F et al. JCO 2009;27:911-918



Desfechos favoráveis em adolescentes mais velhos e jovens adultos (AYA, na sigla em inglês) com leucemia linfóide aguda: Resultados iniciais do estudo C10403 intergrupos dos EUA Resumo nº 796

W Stock, SM Luger, A Advani, S Geyer, RC Harvey, CG Mullighan, CL Willman, G Malnassy, E Parker, KM Laumann, B Sanford, G Marcucci, EM Paietta, M Liedtke, PM Voorhees, DF Claxton, MS Tallman, FR Appelbaum, H Erba, MR Litzow, RM Stone and RA Larson

Em nome da Aliança para Estudos Clínicos, do Grupo de Oncologia Cooperativa do Leste e do Grupo de Oncologia do Sudoeste



3023849-27

Estudo Intergrupos dos EUA para AYAs de 16 a 39 anos: C-10403

Recrutamento concluído em 15/09/12 (n = 300)

I	C	MI	IT	M
DNR	Ciclof.	MTX	DOX	Dex
VCR	VCR	VCR	Ciclof.	VCR
Pred	Dex	Peg-Asp	Dex	6MP
Peg-Asp	Peg-Asp	MTX-IT	Peg-Asp	MTX
MTX-IT	Ara-C		Ara-C	MTX-IT
AraC-IT	6MP		6-TG	
	MTX-IT		MTX-IT	

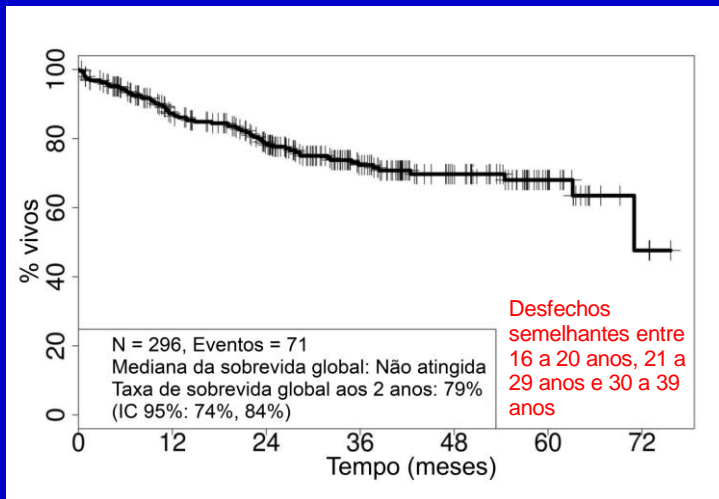
Pacientes com LLA-T recebem RT profilática após IT
Terapia de manutenção contínua por 2 anos (sexo feminino) a 3 anos (sexo masculino)



I = Indução, C = Consolidação, MI = Manutenção Intermediária, IT = intensificação tardia, M = Manutenção, DNR = daunorrubicina, VCR = vincristina, Pred = Prednisona, Peg-Asp = Peg-asparaginase, MTX-IT = Metotrexato intratecal, AraC-IT = Citarabina intratecal, Ciclof = ciclofosfamida, Dex = dexametasona, 6MP = 6-mercaptopurina, MTX = metotrexato, IT = intensificação tardia, DOX = Doxorubicina, 6-TG = 6-iloquanina

3023849-28

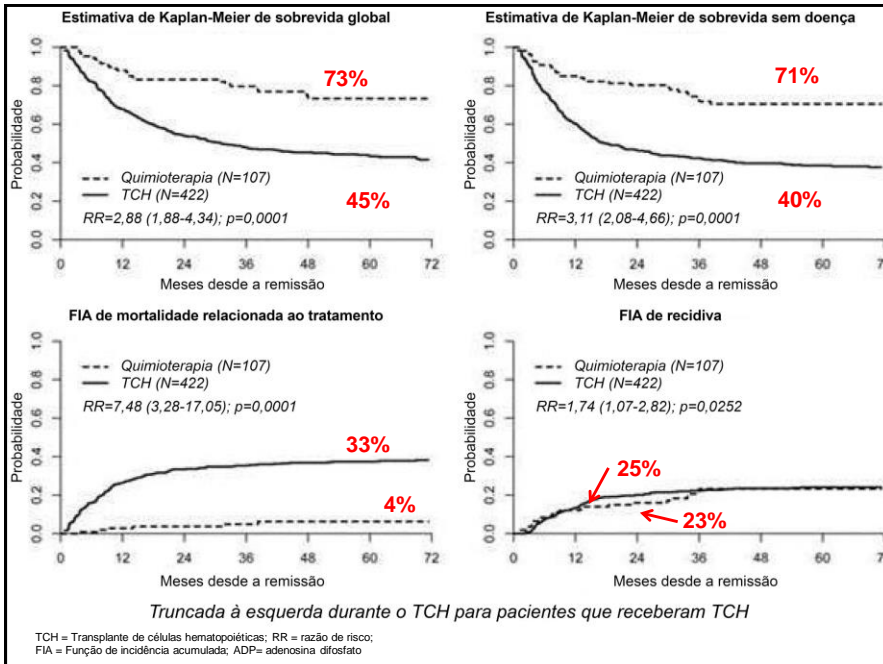
Sobrevida global



Resumo nº 319

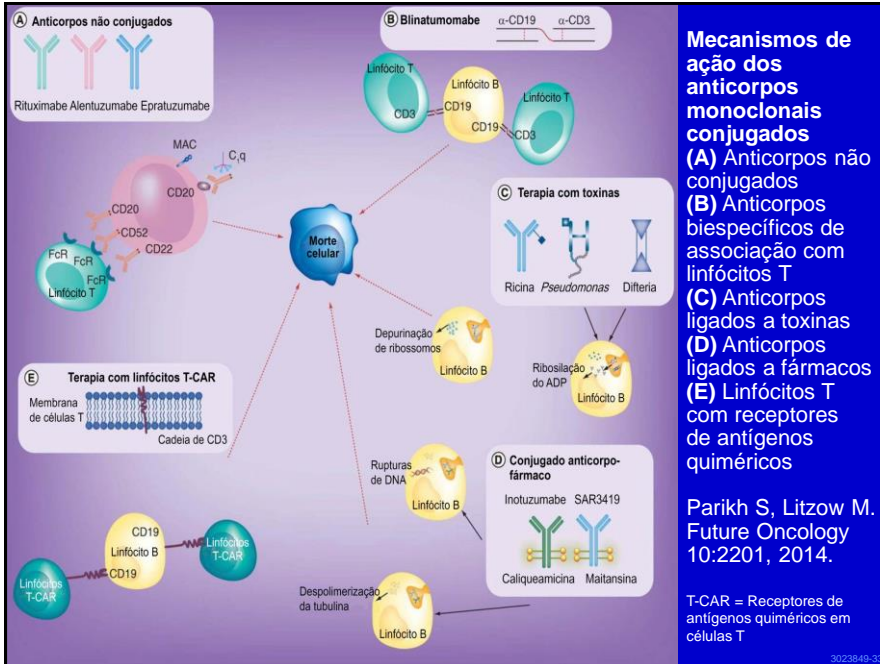
Superioridade da quimioterapia pediátrica (quimio) em relação ao transplante alogênico de células hematopoiéticas (TCH) na LLA do adulto sem o cromossomo Philadelphia em primeira remissão completa: uma análise combinada de todas as coortes do Consórcio Dana-Farber para LLA e do CIBMTR

**Matthew D. Seftel, MD MPH
 FRCPC para o CIBMTR**



Tratamento de LLA recidivante ou refratária

- Outros cronogramas e fármacos quimioterápicos
- Transplante de medula ou de sangue
- Terapia com anticorpos monoclonais



U.S. Department of Health and Human Services

FDA U.S. Food and Drug Administration
Protecting and Promoting Your Health

Home Food Drugs Medical Devices Radiation-Emitting Products Vaccines, Blood & Biologics Animal Health

News & Events

Home > News & Events > Newsroom > Press Announcements

Comunicado de imprensa do FDA

FDA aprova Blincyto para tratar forma rara de leucemia linfoblástica aguda

Primeiro medicamento anti-CD19 recebe aprovação da Agência

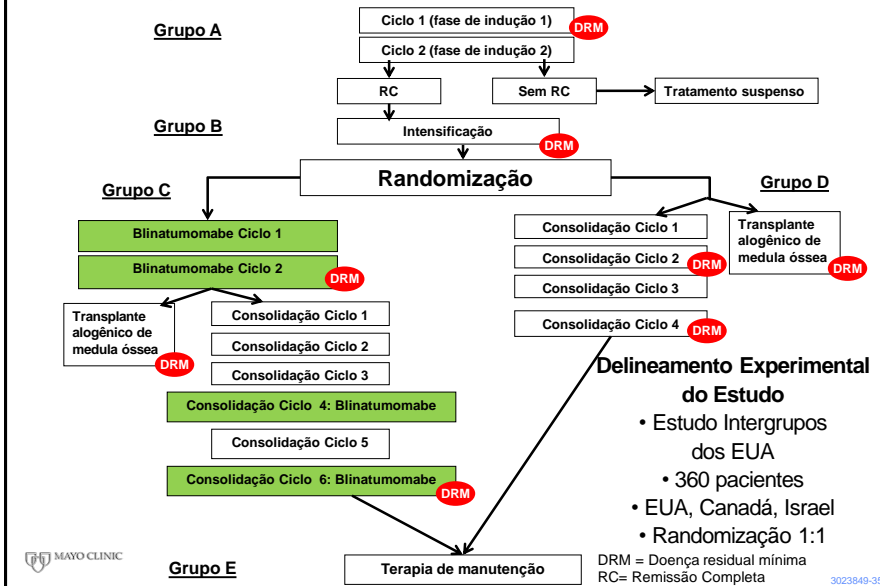
For Immediate Release December 3, 2014

Indicação terapêutica revolucionária do blinatumomabe (5 meses antes do previsto), programa REMS

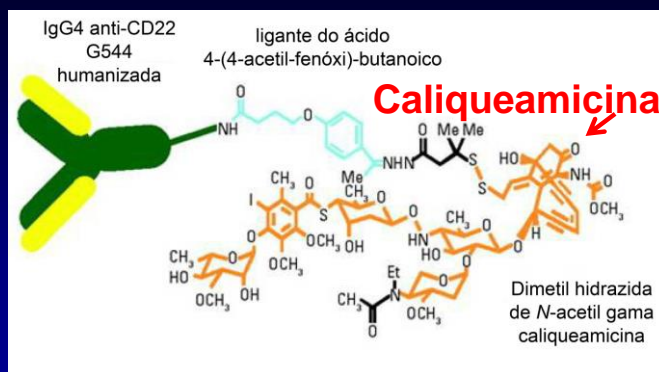
- Requer confirmação por estudo clínico randomizado
- **\$89.000** por um mês de medicamentos com prescrição

REMS = Avaliação de Riscos e Estratégias de Mitigação (do inglês, Risk Evaluation and Mitigation Strategies)

E1910: Ensaio randomizado de Fase 3 - tratamento de primeira linha para adultos com LLA



Inotuzumabe ozogamicina



R/R na LLA, atividade de monofármaco – ORR 58%, mediana de sobrevida de 6,3 meses

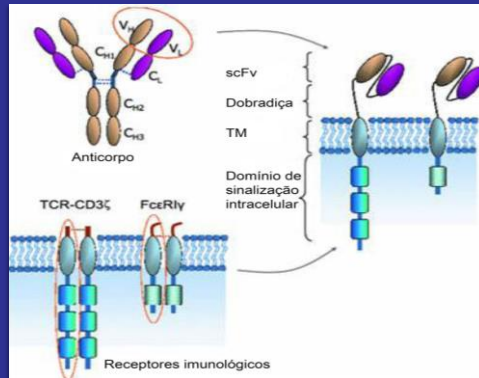
ORR = taxa de resposta objetiva (do inglês, *Objective response rate*)

Advani et al. JCO 2010

Linfócitos T modificados com receptores de antígenos quiméricos

CARs consistem em:

- scFv
- região da dobradiça
- transmembrana (TM) e domínio de sinalização intracelular – normalmente, CD3 ζ ou Fc ϵ R1 γ , também CD28 e CD137 (41BB)



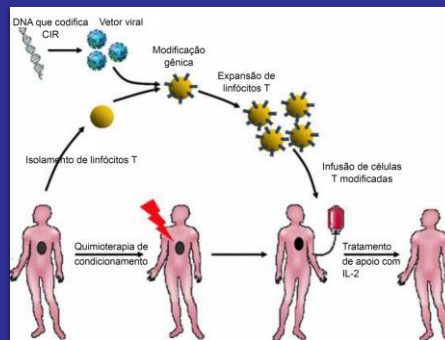
Lipowska-Bhalla, et al. *Cancer Immuno Immunother* 61:953-62, 2012

CARs = receptores de antígenos quiméricos
(do inglês, *Chimeric Antigen Receptor*)
scFv = fragmento variável de cadeia única
(do inglês: *Single chain variable fragment*)
TM = Transmembrana



Linfócitos T modificados com receptores de antígenos quiméricos

- Os linfócitos T são colhidos de um paciente
- Transduzidos por retrovírus com genes codificadores de CAR
- Expandidos *ex vivo*
- Infundidos de volta no paciente



Lipowska-Bhalla, et al. *Cancer Immuno Immunother* 61:953-62, 2012

CAR = receptores de antígenos quiméricos
(do inglês, *chimeric antigenic receptor*)



Resumo dos Desfechos Clínicos

	Número de pacientes, N = 27
Taxa global de RC	24/27 (89%)
Taxa de RC sem DRM	21/24 (88%)
Mediana do tempo para RC (faixa)	22,5 dias (9 – 33)

- **Mediana de acompanhamento: 6 meses**
- **12 pacientes permanecem sem doença**
7 pacientes sem TCTH subsequente
- **10 pacientes foram submetidos a transplante alogênico de TCTH**
- **9 pacientes apresentaram recidiva durante o acompanhamento**
- **Linfócitos T persistiram 1 a 3 meses pós-infusão de células T**



RC = Remissão Completa, DRM = Doença residual mínima,
TCTH = Transplante de células-tronco hematopoiéticas



Memorial Sloan Kettering
Cancer Center.

3023849-30

Tratamento dos Efeitos Colaterais

- **Náuseas e vômitos: antieméticos**
- **Cansaço: exercício**
- **Anemia: transfusão de eritrócitos**
- **Baixa contagem de plaquetas (trombocitopenia): transfusão de plaquetas**
- **Infecções: antibióticos**
- **Neuropatia: anticonvulsivante, analgésico**
- **Abordagens complementares/alternativas**



3023849-40

Problemas nas Primeiras Etapas da Sobrevida

- “Não ter câncer não significa estar livre dele”

Efeitos colaterais persistentes:

Neuropatia

Cansaço

Disfunção cognitiva

Problemas articulares

Linfedema

Disfunção sexual

Problemas Médicos de Longo Prazo

- **Neoplasias secundárias**
- **Doença cardiovascular**
- **Problemas endócrinos**
- **Disfunção cognitiva**
- **Cansaço**
- **Linfedema**
- **Fertilidade**

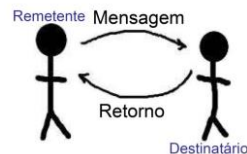
Comunicação aberta com a equipe de atendimento médico

- Faça uma lista com antecedência do que você quer discutir durante a consulta.
- Se tiver qualquer dúvida sobre o que o médico diz, pergunte até entender.
- Anote ou peça a um amigo ou familiar para tomar nota sobre o que for discutido.
- Ao falar francamente sobre seus sintomas, os médicos poderão solicitar os exames certos e dar os diagnósticos corretos.



Comunicação aberta com a equipe médica

- Peça ao médico para escrever as instruções para você.
- Peça ao médico material impresso sobre sua doença ou sugestões sobre onde obter mais informações.
- Não se esqueça de que os demais integrantes da equipe médica, como enfermeiros e farmacêuticos, podem ser boas fontes de informação. Fale com eles também.



**Leucemia Linfoblástica Aguda (LLA) no Adulto:
Atualização sobre Diagnóstico e Tratamento**



Sessão de Perguntas e Respostas

Os slides do Dr. Litzow estão disponíveis para download em www.LLS.org/programs

**Leucemia Linfoblástica Aguda (LLA) no Adulto:
Atualização sobre Diagnóstico e Tratamento**



A Sociedade de Leucemia e Linfoma (LLS, na sigla em inglês) oferece:

- **Bate-papos (*chats*) on-line ao vivo**, que servem de fórum amigável para compartilhar experiências com os outros.
 - Chat sobre como viver com leucemia aguda**, quintas-feiras, das 20:00 às 22:00 h (hora do Leste dos EUA);
 - Chat do cuidador**, terças-feiras, das 20:00 às 22:00 h (hora do Leste dos EUA);
 - Chat de adultos jovens**, terça-feiras, das 20:30 às 22:30 h (hora do Leste dos EUA).
- **SITE DA WEB:** www.LLS.org/chat
- **O que perguntar:** Para obter uma lista de sugestões de perguntas sobre certos assuntos, faça o download e imprima qualquer um dos seguintes guias.
 - **SITE DA WEB:** www.LLS.org/whattoask (só em inglês)
- **Materiais educativos gratuitos:** www.LLS.org/publications (em inglês e francês)
- **Programas educativos sobre a LLA anteriores:** www.LLS.org/leukemiaeducation (só em inglês)
- **Centro de Recursos de Informação:** Fale pessoalmente com um especialista em informação para receber ajuda durante o tratamento do câncer e com problemas econômicos e sociais nesse período.
 - **E-MAIL:** infocenter@LLS.org **TELEFONE GRATUITO: (800) 955-4572**