

LNH e LLC

Novidades no Tratamento e Diagnóstico

Patrocinado por

Genentech

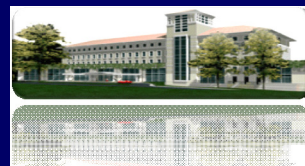
biogen idec

Realizado em colaboração com



Christopher R. Flowers, MD, MS

Professor Associado
Departamento de Hematologia e Oncologia médica
Winship Cancer Institute
Universidade de Emory escola de medicina
Atlanta, Georgia



Qualquer pessoa pode ter câncer no sangue

Um milhão de norte-americanos afetados por ano

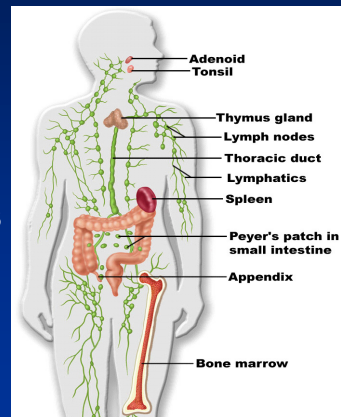
Estimativa de novos casos de câncer nos Estados Unidos em 2012

	Homens		Mulheres	
Próstata	241,740	29%	Mama	226,870 29%
Pulmão e brônquios	116,470	14%	Pulmão e brônquios	109,690 14%
Cólon e reto	73,420	9%	Cólon e reto	70,040 9%
bexiga urinária	55,600	7%	bexiga urinária	47,130 6%
Melanoma de pele	44,250	5%	Tiróide	43,210 5%
Rim e pélvis renal	40,250	5%	Melanoma de pele	32,000 4%
Linfoma Não Hodgkin	38,160	4%	Linfoma Não Hodgkin	31,970 4%
Cavidade oral e faringe	28,540	3%	Rim e pélvis renal	24,520 3%
Leucemia	26,830	3%	Ovário	22,280 3%
Pâncreas	22,090	3%	Pâncreas	21,830 3%
TODOS OS LOCAIS	848,170	100%	TODOS OS LOCAIS	790,740 100%

CA: A Cancer Journal for Clinicians, Vol. 62, enero/febrero de 2012.

Linfomas / leucemia linfocítica crônica

- Cânceres das células do sistema imunológico: Sistema linfático
- Classificada pela fonte da célula cancerosa
- As causas para a maioria dos linfomas e LLC são desconhecidas
- Geralmente começam nos nodos linfáticos, mas podem envolver tecidos do baço, pele, tracto gastrointestinal, fígado, medula óssea, ou outros locais
- Pode se espalhar para essas áreas



Sintomas comuns

Homem de 63 anos nos últimos 3 meses:

- Sentindo-se desgastado, incapaz de ir para o trabalho
- Suores durante a noite
- Perdeu 17 £
- Notou um caroço na virilha que continua aumentando
 - Agora tem caroços debaixo do braço esquerdo e à esquerda do pescoço também
- Sente coceira por todo o corpo

Sintomas comuns

- inchaço indolor dos nódulos linfáticos
 - Nódulos são móveis e indolores
 - Febre inexplicável
 - Suores noturnos
 - Perda de peso inexplicada (> 10% do peso corporal)
 - Fadiga constante
 - ETOH causa dor imediata @ site envolvido.
 - coceira na pele
 - Manchas avermelhadas na pele
- } **B Symptoms**

Avaliação Diagnóstica

- Histórico Médico
- Exame físico
- Laboratório:
 - Hemograma completo (CBC), Painel Metabólico
 - Lactato desidrogenase (LDH), Microglobulina B2
- Biópsia do nódulo linfático
- Tomografia computadorizada (TC)
- Tomografia por Emissão de Pósitrons (PET)
- Biópsia de medula óssea

Classificação da OMS

B-cell

- Precursoras de células B neoplasias
 - B-leucemia linfoblástica aguda (B-ALL)
 - Linfoma linfoblástico (LBL)
- Células B periféricas neoplasias
 - Células B da leucemia linfocítica crônica / pequena
 - linfoma linfocítico
 - Leucemia de células B prolinfocítica
 - Linfoma linfoplasmocitário / imunocitoma
 - Linfoma de células do manto
 - linfoma folicular
 - linfoma de células B extranodal zona marginal de tipo MALT
 - Zona marginal nodal linfoma de células B
 - Linfoma de zona marginal esplênica
 - Tricoleucemia
 - Plasmocitoma / mieloma das células plasmáticas
 - Linfoma difuso de grandes células B
 - Linfoma de Burkitt

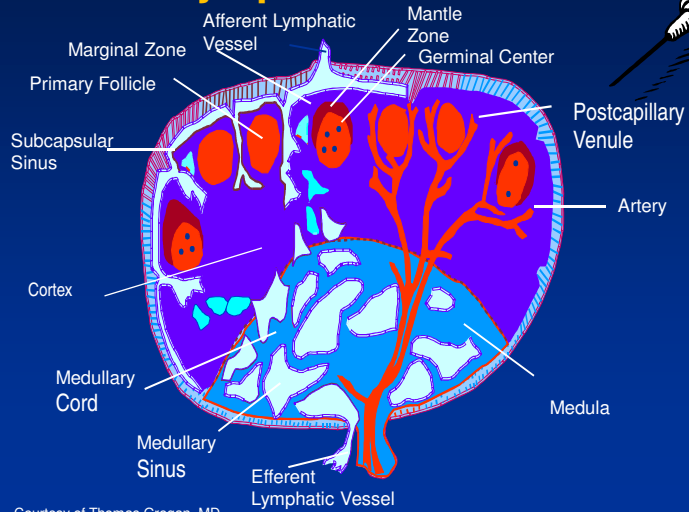
T-cell/NK-cell

- Neoplasia precursor de célula T
 - Precursor leucemia T-linfoblástica aguda (LLA-T)
 - Linfoma linfoblástico (LBL)
- Periférica T-cell/NK-cell neoplasias
 - Leucemia linfocítica crônica / leucemia prolinfocítica de células T
 - Leucemia de células T linfocítico granular
 - MF / síndrome Sézary
 - Linfoma de células T periféricas de outra forma não caracterizada
 - Hepatoesplênica gama / delta linfoma de células T
 - Linfoma de células T Angioimmunoblastic
 - Linfoma T-/NK-cell extranodal, tipo nasal
 - Enteropatia tipo-linfoma de células T intestinal
 - Linfoma de células T adulto / leucemia (HTLV1 +)
 - Linfoma anaplásico de grandes células, tipo sistêmica primária
 - Linfoma anaplásico de grandes células, tipo cutâneo primário
 - Leucemia de células NK agressivo

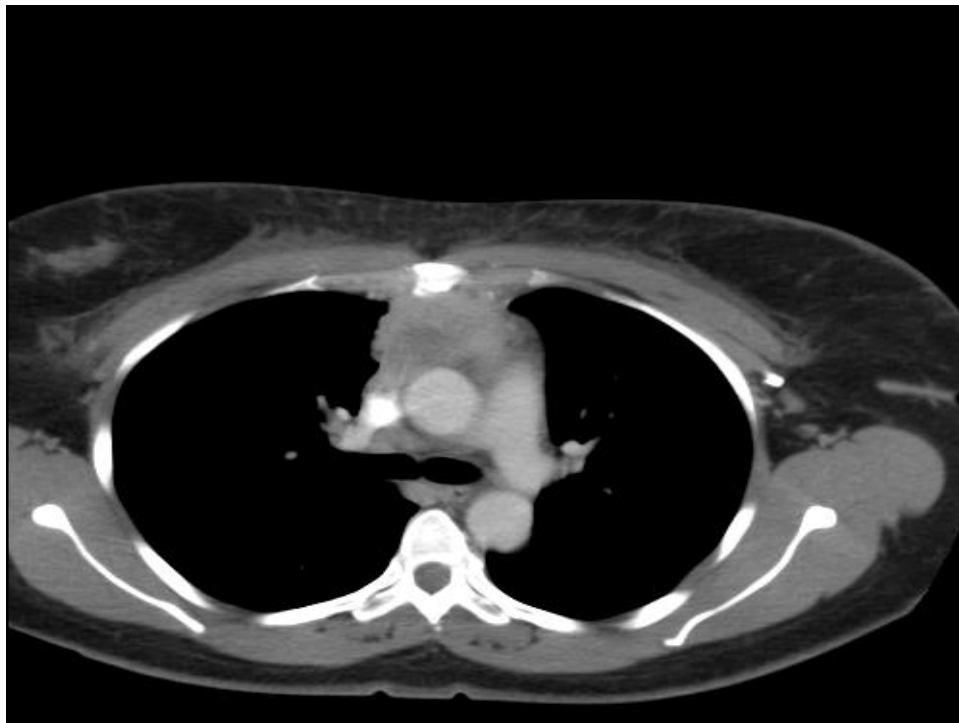
Fisher et al. In: DeVita et al. eds. *Cancer: Principles and Practice of Oncology*. 2005:1967.
Jaffe et al. eds. *World Health Organization Classification of Tumours*. 2001.

Biópsia excisional ajuda em um diagnóstico preciso

Lymph Node



Courtesy of Thomas Grogan, MD



Ann Arbor Staging System

- Envolvimento de um gânglio linfático (I) ou um órgão extralinfático ou site (IE)
- Envolvimento de ³ 2 no mesmo lado do diafragma ou localizada no órgão extralinfático ou site e ³ 1 gânglio linfático envolvido no mesmo lado do diafragma (IIE)
- Envolvimento dos gânglios linfáticos em ambos os lados do diafragma (III) ou mesmo lado com comprometimento localizado de extralinfático site (IIIE), baço (IIIS), ou ambos (IIIS + E)
- Difusa ou disseminada envolvimento de ³ 1 no órgão extralinfático ou nos tecidos com ou sem linfonomegalia

Classificação da OMS

B-cell

- Precursoras de células B neoplasias
 - B-leucemia linfoblástica aguda (B-ALL)
 - Linfoma linfoblástico (LBL)
- Células B periféricas neoplasias
 - **Células B da leucemia linfocítica crônica/ pequena**
 - Leucemia de células B prolinfocítica
 - Linfoma linfoplasmocitário / imunocitoma
 - Linfoma de células do manto
 - **Linfoma folicular**
 - Zona extranodal marginal de linfoma de células B de tipo MALT
 - Zona nodal marginal de linfoma de células B
 - Linfoma de zona marginal esplênica
 - Tricoleucemia
 - Plasmocitoma / mieloma das células plasmáticas
 - **Linfoma difuso de grandes células B**
 - Linfoma de Burkitt

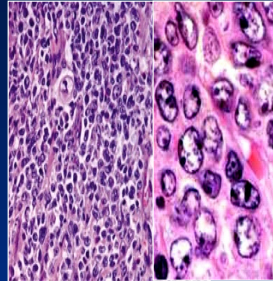
T-cell/NK-cell

- Neoplasia precursor de célula T
 - Precursor leucemia T-linfoblástica aguda (LLA-T)
 - Linfoma linfoblástico (LBL)
- Periférica T-cell/NK-cell neoplasias
 - Leucemia linfocítica crônica / Leucemia prolinfocítica de células T
 - Leucemia linfocítica granular de células T
 - MF / síndrome Sézary
 - Linfoma de células T periféricas de outra forma não caracterizada
 - Hepatoesplênica gama / delta linfoma de células T
 - Linfoma de células T Angioimmunoblastic
 - Linfoma T-/NK-cell extranodal, tipo nasal
 - Enteropatia-tipo linfoma de células T intestinal
 - Linfoma / leucemia T-cell adulta (HTLV1 +)
 - Linfoma anaplásico de grandes células, tipo sistêmica primária
 - Linfoma anaplásico de grandes células, tipo cutâneo primário
 - Leucemia de células NK agressivas

Fisher et al. In: DeVita et al, eds. *Cancer: Principles and Practice of Oncology*. 2005:1967.
Jaffe et al, eds. *World Health Organization Classification of Tumours*. 2001.

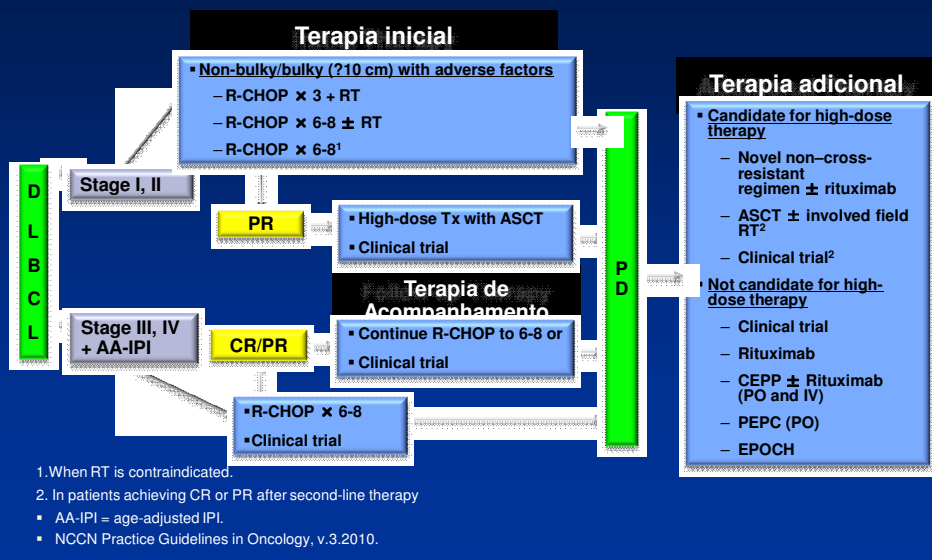
Linfoma difuso de grandes células B

- NHL mais comum: 31%
- Sobrevivência média: semanas a meses, se não tratados
- Curável em 50% ou mais dos casos
- Resultados clínicos altamente variáveis
- 30% a 40% apresentam crescimento rápido, massa com sintomas B
- Podem apresentar do lado de fora dos gânglios linfáticos (estômago, pele, cérebro, outros)
- Células grandes com padrão de crescimento difuso (perda de estrutura folícula)

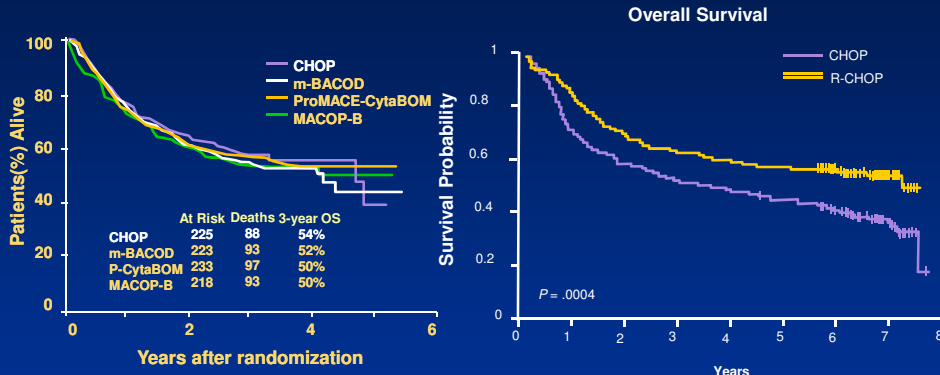


Michallet AS, et al. Blood Rev. 2009;23:11-23.

LDGCB Estratégia de Gestão



Avanços no Tratamento melhoram a sobrevida de pacientes com linfoma



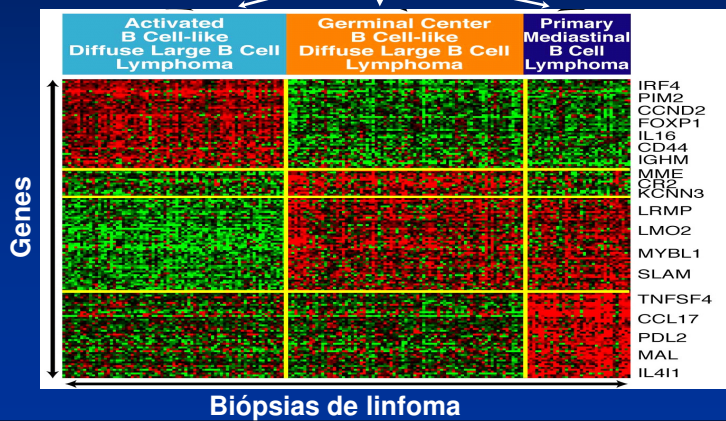
Fisher RI, et al. *N Engl J Med.* 1993

Coiffier B, et al. *N Engl J Med.* 2002.

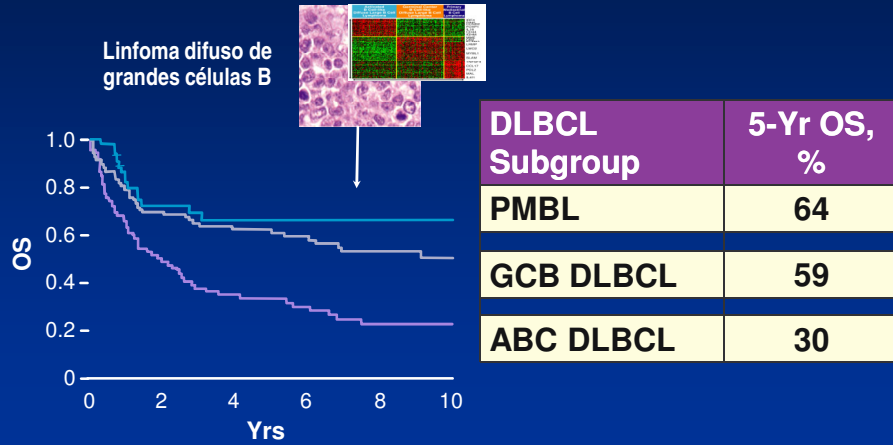
Coiffier B, et al. *ASCO* 2007. Abstract 8009.

Teste genético identifica biológica e clinicamente tipos diferentes de LDGCB

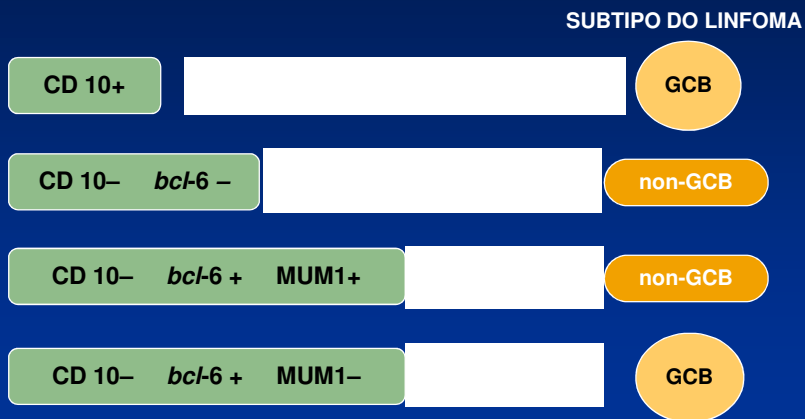
Linfoma difuso de grandes células B



Expressão Gênica Define molecularmente e clinicamente subgrupos distintos em LDGCB



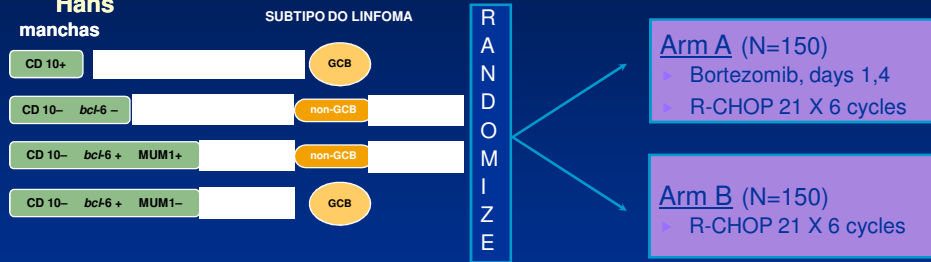
GCB vs não-GCB subtipos de LDGCB: usando manchas patológicas



Hans et al. *Blood*. 2004;103:275.

Usando LDGCB tipo biológico para escolher o tratamento

Algoritmo de Hans manchas



- Pacientes: 300, não-GCB LDGCB (por IHC)
- Endpoint primário: PFS em 1 ano, 80% de poder para detectar um aumento de 67% para 78%

Estes artigos estão disponíveis apenas em inglês.

Treatment Strategies - Non-Hodgkin Lymphomas

New Challenges in the Management of Diffuse Large B-Cell Lymphoma

a report by **Christopher R. Flowers, Loretta J. Nastoupil, Leon Bernal-Mizrachi, Adam C. Rose and Rajni Sinha**
Department of Hematology and Oncology, Winship Cancer Institute, Emory University, Atlanta

Rajni Sinha¹
Loretta J Nastoupil²
Christopher R Flowers¹

Blood and Lymphatic Cancer: Targets and Therapy | Dovepress
open access to scientific and medical research

REVIEW

LORETTA J. NASTOUPIL, MD¹
ADAM C. ROSE
CHRISTOPHER R. FLOWERS, MD¹

¹Department of Hematology/Medical Oncology, Winship Cancer Institute.
²Department of Hematology and Oncology, Emory University, Atlanta, GA, USA

Treatment strategies for patients with diffuse large B-cell lymphoma: past, present, and future

Diffuse Large B-Cell Lymphoma: Current Treatment Approaches

Review

488 ONCOLOGY • May 2012

Expert Opinion

Novel agents for diffuse large B-cell lymphoma

REVIEW

Management Strategies for Elderly Patients with Diffuse Large B-Cell Lymphoma

Improving Outcomes for Patients with Diffuse Large B-Cell Lymphoma

Christopher R. Flowers, MD, MS¹; Rajni Sinha, MD, MRCP²; Julie M. Vose, MD³

Loretta J Nastoupil,¹ Rajni Sinha¹ and Christopher R Flowers¹

Epidemiology, Biomarkers & Prevention

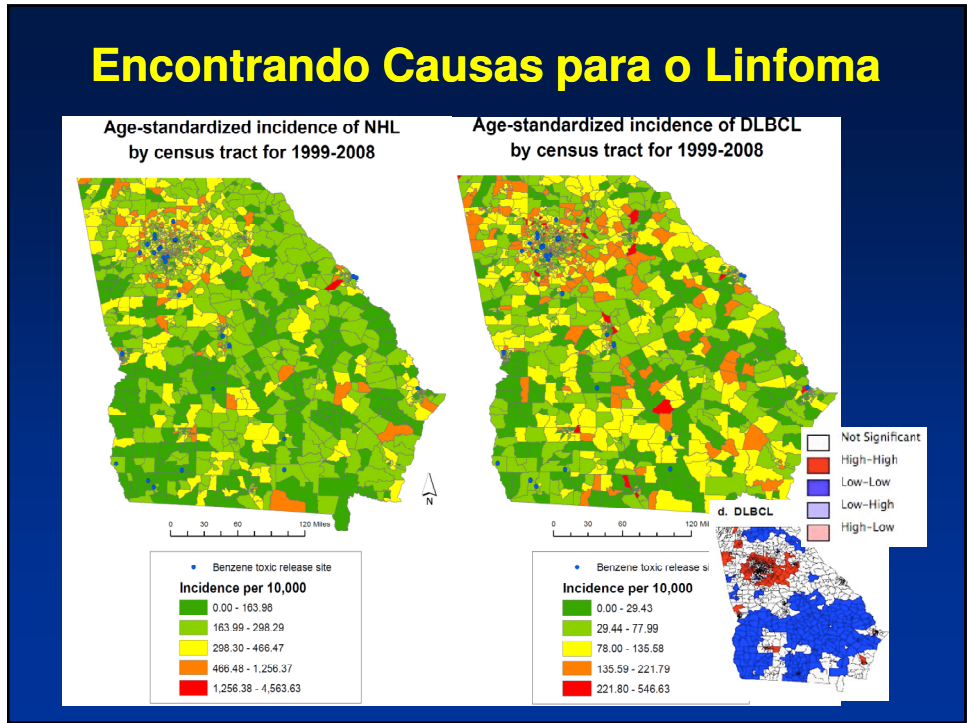
Disparities in the Early Adoption of Chemoimmunotherapy for Diffuse Large B-cell Lymphoma in the United States

Racial Differences in the Presentation and Outcomes of Diffuse Large B-Cell Lymphoma in the United States

Christopher R. Flowers^{1,2}, Stacey A. Fedewa⁴, Amy Y. Chen^{3,4}, Loretta J. Nastoupil^{1,2}, Joseph Lipscomb^{2,3}, Otis W. Brawley^{2,3}, and Elizabeth M. Ward¹

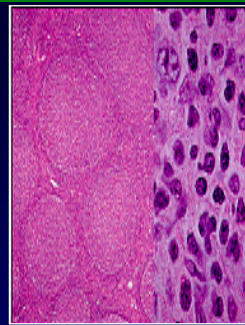
Pareen J. Shenoy, MBBS, MPH¹; Neha Malik¹; Ajay Nooka, MD¹; Rajni Sinha, MD¹; Kevin C. Ward, PhD²; Otis W. Brawley, MD^{2,3}; Joseph Lipscomb, PhD²; and Christopher R. Flowers, MD, MS¹

Encontrando Causas para o Linfoma

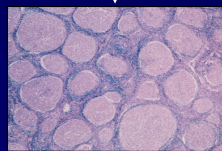


Linfoma Folicular (LF)

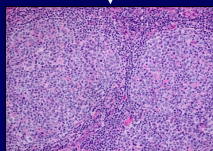
- NHL indolente mais comum, responsável por ~ 22% -25% do NHL na América do Norte
- Apresentação variável e prognóstico, mas tipicamente fase avançada na apresentação
- Muitas vezes assintomática
- Estágio avançado LF não curável com terapia padrão
- Sobrevida mediana foi de cerca de 10 anos, mas aumentou com novos tratamentos
- Terapias múltiplas: no padrão, a melhor forma de seqüência
- Muitas novas terapias em desenvolvimento



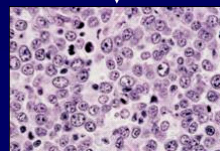
Linfoma Folicular



Accelerated
10% to 15%



Indolent
40% to 65%



Transformation
20% to 60%

Modified from Skarin AT, Dorfman DM. *CA Cancer J Clin.* 1997;47:351-72.

Sobrevida global Segundo FLIPI: Fatores de prognóstico clínico

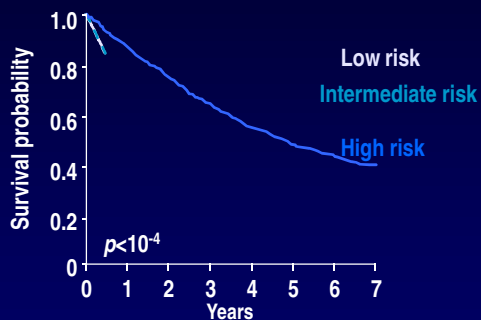
No Nodal regions >4

L LDH increased

A Age >60

S Stage III/IV

H Hemoglobin <120 g/L



Grupo de Risco	No. De Fatores	% of Pts	5-y OS (%)	10-y OS (%)
Baixo	0-1	36	90.6	70.7
Intermediário	2	37	77.8	50.9
Alto	3-5	27	52.5	35.5

Adapted from Solal-Celigny P, et al. *Blood*. 2004;104:1258-65.

Uma abordagem de gestão para LF



Criteria for Initiation of Treatment: Indolent NHL

GELF

- ? 3 locais nodais, cada um com o diâmetro? 3 centímetros
- Qualquer massa nodal / extranodal com diâmetro? 7 centímetros
- Sintomas B (febre, suores noturnos, perda de peso)
- aumento do baço
- Derrame pleural / ascite
- WBC <1,0 x 10⁹ / L ou plaquetas <100 x 10⁹ / L
- Leucemia (> 5,0 x 10⁹ / L de células malignas)

NCCN

- critérios Gelf
- Os sintomas (fadiga, dor, febre ...)
- Função do órgão final ameaçada / síndrome compressiva
- progressão constante
- LDH elevado ou A2-microglobulina
- A preferência do paciente

J Natl Compr Canc Netw. 2010 8(3):288-334.

Rituximab (R) comparado com um "observar e esperar" Estratégia em pacientes em estágio II-IV Assintomático, Nonbulky LF

Estratégia	Observar	R x 4 semanas	R x 4 semanas
Manutenção	---	---	R q 2 mos. x 2 anos
Número	187	84	192
CR/PR (%)	2/3	43/30	54/33
3-anos PFS	33%	60%	81%
Tempo para o próximo tratamento	33 meses	Não alcançado	Não alcançado

- Os pacientes tiveram: estágio II-IV, assintomática, LF não muito volumosos de baixo grau
- PFS melhor nos braços de rituximab (p? 0,001)
- Tempo para o início de um novo tratamento nos braços rituximab
- 33 meses vs não alcançado em quatro anos (p? 0,001)
- Nenhuma diferença em OS (p? 0,5)
- Qualidade de vida não é diferente

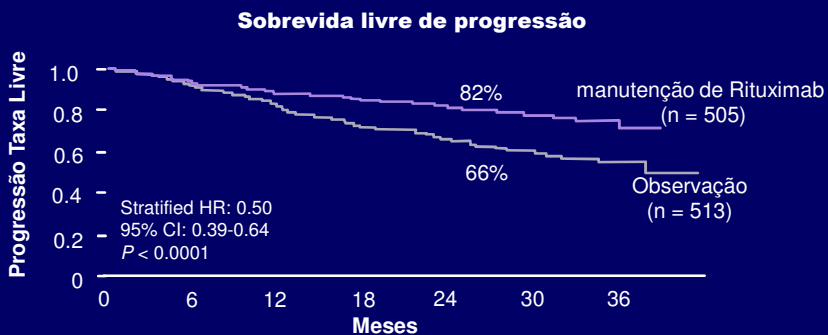
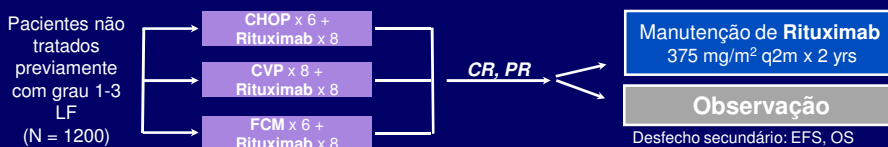
Ardeshna KM, et al. ASH 2010. abstr 6 (oral, Plenary Session).

Adding Rituximab to Front-Line Chemo for High Tumor Burden FL Improves Response Rates & Survival

Regime	N	Resposta Completa %		Ponto final, Anos	sobrevivência geral %	
		R-Chemo	Chemo		R-chemo	Chemo
CHOP ¹	428	44	35	2	95*	90
CHVP-IFN ²	358	63*	34	5	84	79
CVP ³	321	41*	10	4	83*	77
MCP ⁴	201	50*	25	4	87*	74

1. Hiddemann et al. *Blood*. 2005;106(12):3725-3732. 2. Salles et al. *Blood*. 2008;112(13):4824-4831. 3. Marcus et al. *J Clin Oncol*. 2008;26(28):4579-4586. 4. Herold et al. *J Clin Oncol*. 2007;25(15):1986-1992.

Manutenção de Rituximab vs Observação do LF GELA PRIMA estudo de fase III



Salles et al. *Lancet*. 2011;377:42-51.

Linfoma folicular recorrente

- All patients eventually relapse
- Considerações para o retratamento
 - Tratamento atualmente é necessário? (Gelf, BNLI, NCCN)
 - Que anteriores terapias foram dadas?
 - O quão bem eles funcionam?
 - Qual é a situação clínica atual?
 - A idade do paciente / comorbidades
 - Doença - sintomas relacionados
 - carga tumoral
 - Fatores prognósticos (por exemplo, LDH, A2M)
 - Objetivos do paciente
- Opções
 - Chemo Rituximab ±
 - radioimunoterapia
 - Alta dose CT ± SCT
 - novo agente

29

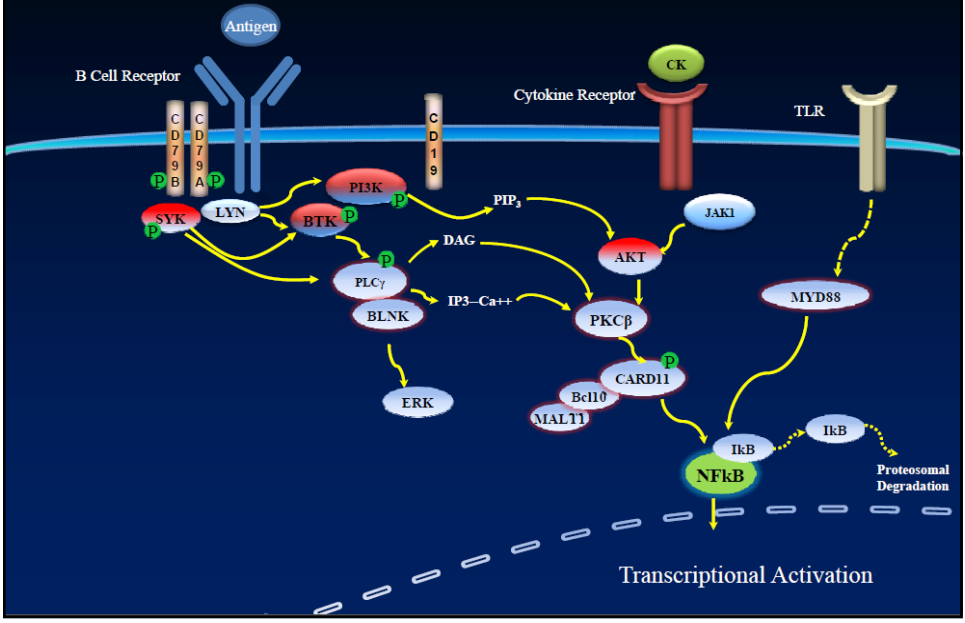
Recurrent Follicular Lymphoma: Recommended Treatment

- estratégias convencionais
 - Rituximab ± manutenção
 - Quimioimunoterapia ± Manutenção
 - radioimunoterapia
 - External-feixe de radioterapia
 - transplante autólogo
 - transplante alogênico
- novas estratégias
 - Novos anticorpos monoclonais
 - bortezomib
 - bendamustina
 - lenalidomida
 - outros
- ensaio clínico

NCCN. Available at: http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/PDF/nhl.pdf.

Não foi possível traduzir este slide para o português.

B-Cell Receptor Signaling



Não foi possível traduzir este slide para o português.

Syk Inhibition: Phase I Results

Response	Group 1, DLBC		Group 3		
	De novo (n = 17)	Transformed (n = 17)	L/SLL (n = 11)	MCL (n = 9)	Other (n = 4)
CR, n	1	0	0	0	0
PR, n	3	1	1	0	0
SD, n	2	2	4	1	1
PD, n	8	3	4	2	2
Not evaluable, n	3	0	0	1	1
ORR (CR + PR), n (%)	4 (23.5%)	1 (16.7%)	4.5% (11.1%)	1 (11.1%)	0
CR + PR + SD, n (%)	6 (35.3%)	3 (50.0%)	2.7% (55.6%)	5 (55.6%)	1 (25.0%)
PFS, mo (95% CI)	-*	-*	4	3.8	1.9
			.2-	(1.9-	(1.8-
			1)	4.6)	N/A)

- Most common adverse events were diarrhea, fatigue, cytopenias, hypertension, and nausea
 - 18% grade 3-4 neutropenia
 - 3% grade 3-4 thrombocytopenia

Não foi possível traduzir este slide para o português.

Phase I Results BTK Inhibitor: PCI-32765

Histology	N	CR	PR	SD	PD	NE	ORR% ITT (n=56)	ORR% Eval (n=50)
CLL/SLL	16	1	10	3*		2	69%	79%
MCL	9	3	4	1	1		78%	78%
WM	4		3**	1			75%	75%
FL	16	3	3	3	4	3	38%	46%
MZL/MALT	4		1	1	1	1	25%	33%
DLBCL	7		2	1	4		29%	29%
TOTAL	56	7	24	9	10	6	55%	62%

* 1 CLL pt had nodal response with lymphocytosis;

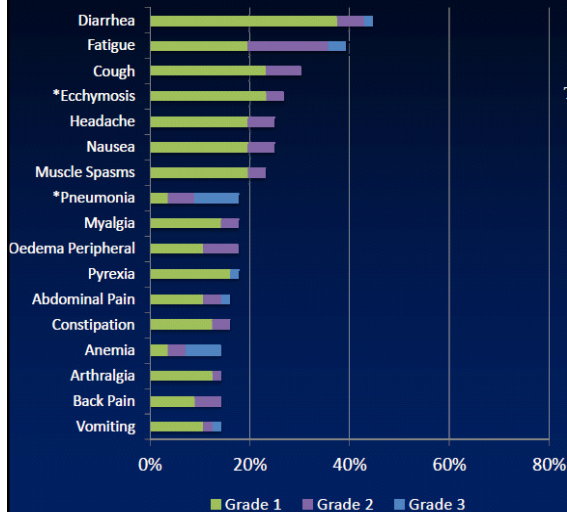
** Based on IgM

NE = not evaluable; *includes 1 Nodal Responder; ** via IgM

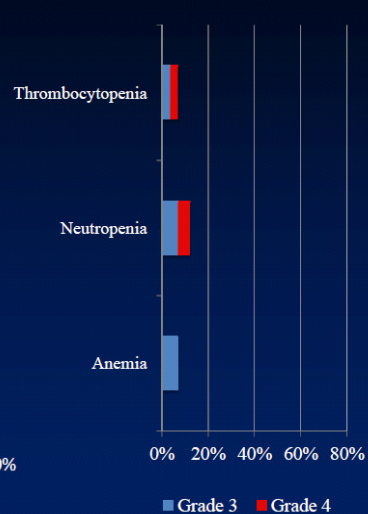
Não foi possível traduzir este slide para o português.

Adverse Events: PCI-32765

Most Common Adverse Events¹

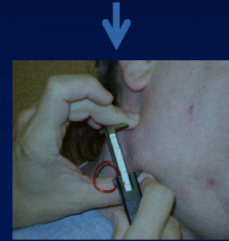
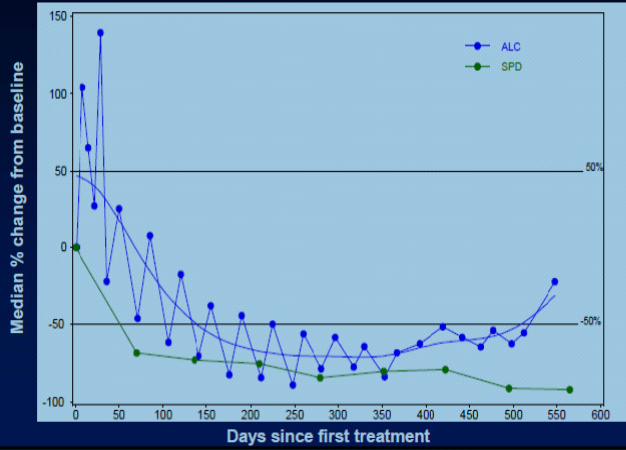


Grade 3/4 Hematology²



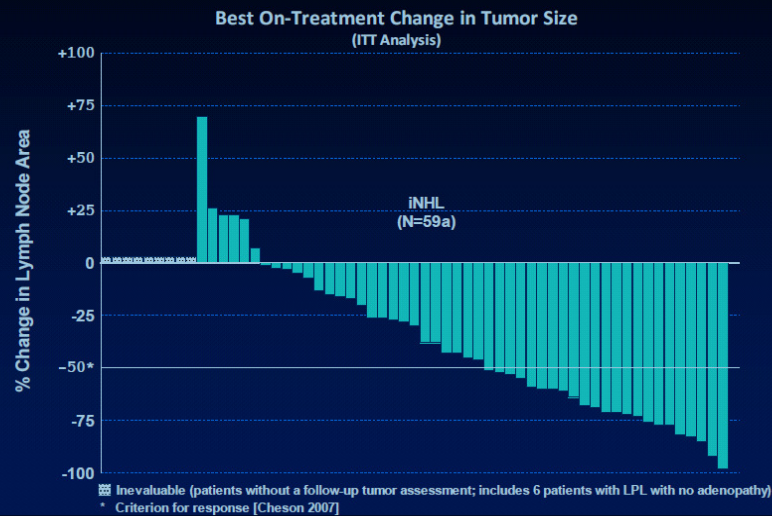
Não foi possível traduzir este slide para o português.

Treatment-related Lymphocytosis: BTKi



Não foi possível traduzir este slide para o português.

GS-1101 Tumor Shrinkage in Indolent NHL



CLL sistemas de estadiamento

<u>Rai</u>	<u>Descobertas</u>	<u>Sobrevivência (mo)</u>
0	só linfocitose	> 120
I	Linfocitose + linfadenopatia	95
II	Linfocitose +> baço e / ou do fígado	72
III	Linfocitose + anemia (Hb <11,0 g / dL)	30
IV	Linfocitose + plaquetas <100	30

<u>Binet</u>	<u>Descobertas</u>	<u>Sobrevivência (mo)</u>
A	Hgb ? 10, Plts ? 100, < 3 áreas envolvidas*	> 120
B	Hgb ? 10, Plts ? 100, ? 3 áreas envolvidas*	84
C	Hgb < 10, or Plts < 100	24

*Áreas envolvidas incluem axilar, cervical, ou nodos inguinais, baço ou fígado.

Rai KR, et al. *Blood*. 1975;46:219-234; Binet JL, et al. *Cancer*. 1981;48:198-206.

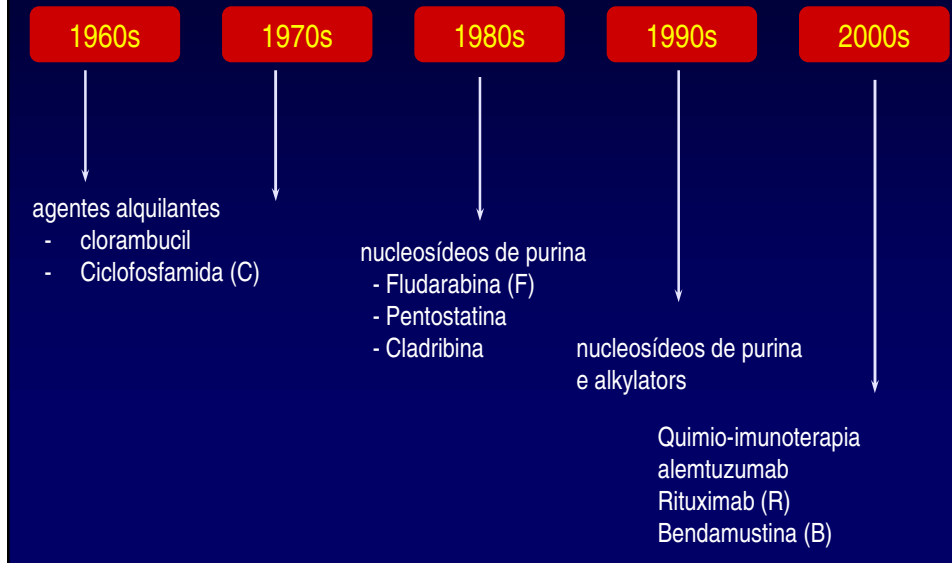
A leucemia linfocítica crônica Sobrevida global em meses por Estágio e ano de diagnóstico

Estágio Rai	Característica	Relatório Original 1975 (N = 125)	Clínica Mayo 1995-2009 (N = 2397)
0	só linfocitose	150	130
I	linfadenopatia	101	106
II	organomegalia	71	88
III	Hemoglobina < 11 g/dL	19	58
IV	Plaquetas < 100 x 10 ⁹ /L	19	69

Rai KR, et al. *Blood*. 1975;46:219-234;
Shanafelt TD. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*. 2009;421-429.

LLC não tratada previamente

Opções de tratamento



Tradicionais Fatores Prognósticos

- Estágio avançado no momento do diagnóstico
- Curto tempo de duplicação de linfócitos
- Infiltração da medula óssea difusa
- Idade mais avançada, homens
- anomalias citogenéticas

Rozman C, Montserrat E. *N Engl J Med.* 1995;333:1052-1057;
Cheson BD, et al. *Blood.* 1996;87:4990-4997.

Fatores prognósticos mais recentes

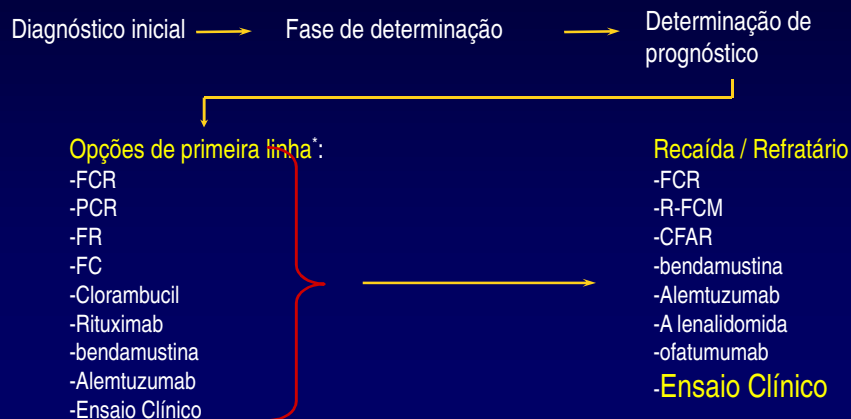
- defeitos FISH
 - deleção 17p
 - deleção 11q
 - 12q trissomia
 - normal
 - deleções 13q
- Imunoglobulina região variável da cadeia pesada (IgVH) - κ mutação 2% = não mutada
 - Sobrevivência 7,5 anos para não mutada vs 27 anos para mutada
- CD38 status (30% = resultado pobre)
- ZAP-70 estado (20% = resultado pobre)
- Sérico elevado b2-microglobulina e CD23 solúvel



41



Newly Diagnosed and Relapsed / Pacientes com LLC refratários

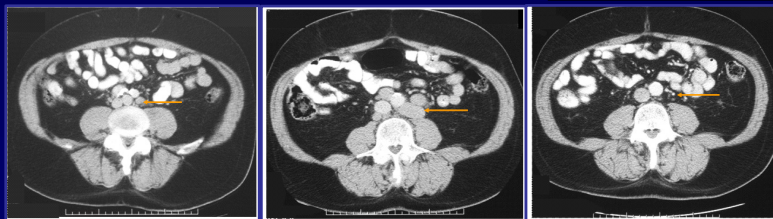


* Ensaios de fase III que faltam para a maioria dessas abordagens.

Novos efeitos colaterais com novas terapias: Reação de Alargamento do Tumor

Ocasional

- Febre
- dor óssea
- ↑ WBC / ALC



linha de base

Reação do alargamento

Pós-tratamento

Comunicação Médico-Paciente

- Usar abordagens de comunicação sob medida para a necessidade de cada paciente de acordo com o conhecimento sobre saúde e numeracia, as circunstâncias de vida, as barreiras linguísticas e capacidade de tomada de decisões.
- Receber / Fornecer instruções escritas claras sobre quando e como entrar em contato com profissionais de saúde.
- Reconhecer que a coordenação de cuidados entre os provedores é essencial para o atendimento de alta qualidade
- Receber / Dar por escrito e / ou cópias eletrônicas de planos de gestão

LNH e LLC

Novidades no Tratamento e Diagnóstico



**LEUKEMIA &
LYMPHOMA
SOCIETY®**

fighting blood cancers

Sessão de Perguntas e Respostas

LNH e LLC

Novidades no Tratamento e Diagnóstico



**LEUKEMIA &
LYMPHOMA
SOCIETY®**

fighting blood cancers

OBRIGADA!
