

**ESTA PALESTRA NÃO PODERÁ
SER REPRODUZIDA SEM A
REFERÊNCIA DO AUTOR.**

Linfoma do Manto

II PÓS ASH/TANDEM/EBMT

XIV Jornada Cearense de
Hematologia e Hemoterapia

Introdução

- Neoplasia linfoproliferativa de linhagem B
- 5-6% dos casos de linfoma não Hodgkin nos EUA
- Incidência: 5000 casos/ano
- Heterogeneidade de comportamento clínico
- Apesar de grandes avanços terapêuticos, permanece como doença incurável para a maioria dos pacientes

Epidemiologia

- Pico de incidência acima dos 60 anos
- Predominância no sexo masculino
- Estadio avançado ao diagnóstico
- Elevada incidência de envolvimento extranodal

Patologia

- Variantes agressivas
 - Blastóide
 - Pleomórfica
- Outras variantes
 - Pequenas células
 - Zona marginal-like

Biologia molecular e citogenética

- $t(11;14)(q13;q32)$ em virtualmente todos os casos
- Ciclina D1

Fatores prognósticos

- Mau prognóstico
 - Morfologia blastóide ou difusa
 - Ausência de mutação na cadeia pesada de Ig
 - Expressão de Sox11
 - Elevado Ki-67
 - Mutação p53 ou Notch1
 - Idade
 - Performance status
 - Desidrogenase lactica
 - Leucometria

Fatores prognósticos

- MIPI
 - Idade
 - Performance status
 - LDH
 - Leucometria
- Aproximadamente 20% dos casos são indolentes e permitem “watch and wait”
- A maior parte dos casos requer tratamento imediato

Princípios do tratamento em pacientes elegíveis

- Rituximab + quimioterapia
- Altas taxas de ORR
- Duração de resposta 18-24 meses
- OS 4 a 7 anos

Estratégias para melhorar resposta

- Consolidação com citarabina em altas doses
- ASCT em primeira remissão completa
- Novos agentes em combinação com R-
quimioterapia
- Manutenção com rituximabe

Citarabina em altas doses + ASCT

- MdACC – 2010
 - R-HyperCVAD/R-metotrexato sem ASCT
 - 97 pacientes tratados
 - 97% ORR; 87% CR
 - Follow-up de 10 anos: OS não alcançada
 - Resultados não alcançados em outros estudos

Citarabina em altas doses + ASCT

- SWOG 1106
 - RHyperCVAD/MTX-AraC X R-bendamustina seguido de ASCT
 - Interrompido precocemente por dificuldade de coleta de stem-cells no grupo HCVAD
- GELA
 - 60 pacientes virgens de tratamento
 - <66 a
 - R-CHOP 3 CICLOS + R-DHAP 3 CICLOS
 - Após 3 ciclos de RCHOP: 93% ORR; 12% CR
 - Após 3 ciclos de R-DHAP: Aumento de 57% CR

Citarabina em altas doses + ASCT

- European MCL Network
 - 497 pacientes < 66 anos
 - RCHOP 6 ciclos X RCHOP alternando com RDHAP
 - Regimes de condicionamento diferentes entre os dois grupos
 - ORR 90 a 95% nos dois grupos
 - CR superior no grupo que usou citarabina (36% X 25%)
 - Follow up de 51 meses:
 - Duração de remissão superior no grupo que usou citarabina: 84 X 49 meses
 - Benefício de OS: Não alcançada X 82 meses

Transplante alogênico

- Única terapia potencialmente curável
- Idade e comorbidades
- PFS 14-46%
- OS 37-53%
- Mortalidade não relacionada a recidiva: 18-22%

Transplante alogênico

- CIBMTR
 - 202 pacientes quimiorrefratários
 - Não houve diferença entre regimes de condicionamento em 3 anos
 - Mortalidade não relacionada a recidiva: 43-47%
 - Recidiva: 32-33%
 - PFS: 20-25%
 - OS: 25-30%
 - Mortalidade aumentada entre os pacientes que usaram medula óssea como fonte de stem-cell

Tratamento de pacientes não elegíveis

- Maioria dos pacientes
- Bortezomib e Lenalidomida são aprovados para doença refratária nos EUA
- German multicenter noninferiority trial – phase III
 - RCHOP x RBENDAMUSTINA
 - PFS: 22 meses X 35 meses
 - Menor toxicidade no grupo RBENDA
 - Considerar RBENDA como primeira linha

Tratamento de pacientes não elegíveis

- Multicenter Phase III MCL trial
 - RCHOP-8 ciclos X RFC-6 ciclos
 - ORR: 86% X 78%
 - OS em 4 anos: 62% X 47%
 - Benefício de PFS e OS no grupo que usou manutenção com Rituximabe pós-RCHOP

Doença residual mínima

- Ausência de padronização
- MCL Younger Trial
 - Coleta de sangue e medula óssea: baseline; pre-transplante; pos-transplante
 - PCR para t(11;14)
 - MRD foi o melhor preditor de prognóstico independente
 - Possível estratégia para o futuro: Terapia pre-emptiva com Rituximab no momento da positividade de MRD

Terapia de manutenção

- Rituximabe
 - MCL Elderly study
 - RCHOP
 - Rituximabe X IFN-alfa
 - Benefício em OS em 36 meses no grupo Rituximabe
 - Duvidas quanto ao melhor regime de manutenção
- Lenalidomida
 - ECOG 1411 trial
 - R-Benda + Rituximabe X R-Benda + Rituximabe-Lenalidomida
 - Estudo ainda em andamento
- Estudos em andamento com manutenção pós R-Benda

Novos agentes

- Lenalidomida
 - EMERGE study – phase II
 - 134 pacientes politratados
 - ORR 28%
 - OS 19 meses
- Estudos em andamento com R-R
- Inibidores mTOR
 - Tensirolimus
 - Estudo fase II
 - ORR 40% em pacientes politratados
 - Everolimus

Novos agentes

- Inibidores da via do BCR
 - Ibrutinib
 - 115 pacientes; estudo fase II
 - Inibidor de BTK por via oral
 - ORR 66% em monoterapia
 - Baixa toxicidade
 - Idelalisib
 - Inibidor de PI3K por via oral
 - Estudos fase I
 - ORR 69% em monoterapia; 2 pacientes atingiram CR
 - Promissor em associação a outras drogas

Novos agentes

- Inibidores da histona deacetilase
 - Vorinostat e Abexinostat
 - Estudos em monoterapia e em combinação com bortezomib
- Inibidores de bcl-2
 - Altas taxas de resposta em estudos fase I

Pontos-chave

- Doença incurável para a maioria dos pacientes
- Elevadas taxas de recidiva
- Pacientes elegíveis
 - Rituximab + esquema com citarabina em altas doses seguido de ASCT
- Pacientes inelegíveis
 - Regimes quimioterápicos pouco tóxicos + Manutenção com rituximabe

Pontos-chave

- Grande quantidade de agentes promissores em estudo
- Previsão de menor uso de quimioterapia em altas doses e ASCT nos próximos anos

Quanto podemos pagar???

