



**COMBINAÇÃO DE COPANLISIBE
E RITUXIMABE AUMENTA SOBREVIDA
LIVRE DE PROGRESSÃO
EM PACIENTES COM LINFOMA
NÃO-HODGKIN INDOLENTE**

COMISSÃO CIENTÍFICA



Carla Boquimpani
Hematologista
Oncoclínicas - RJ



Evandro Fagundes
Hematologista
Oncoclínicas - MG



Jacques Tabacof
Hematologista
CPO | Oncoclínicas - SP



Rosa Arcuri Vasconcelos
Hematologista
Multihemo | Oncoclínicas - PE

COLABORARAM NESTA EDIÇÃO



Virgilio Farnese
Hematologista
Oncoclínicas - MG



Mariana Pivaro
Hematologista
Oncoclínicas - SP

COMBINAÇÃO DE COPANLISIBE E RITUXIMABE AUMENTA SOBREVIDA LIVRE DE PROGRESSÃO EM PACIENTES COM LINFOMA NÃO-HODGKIN INDOLENTE

Estudo CHRONOS-3 pode modificar a prática clínica em países onde o copanlisibe já é aprovado

Os resultados animadores do estudo CHRONOS-3 abriram a possibilidade para um novo regime de tratamento para pacientes com linfoma não-Hodgkin indolente recidivado. O ensaio clínico de fase III mostrou que a combinação do copanlisibe com o anticorpo monoclonal rituximabe teve desempenho superior à combinação de placebo com rituximabe.

O linfoma não-Hodgkin indolente é uma doença de crescimento lento, observa a hematologista Mariana Pivaro, do Centro Paulista de Oncologia (CPO), clínica do Grupo Oncoclínicas em São Paulo. “Muitas vezes o paciente é assintomático e se

apresenta em estadiamento avançado da doença”, diz a médica. Ela acrescenta que o tratamento não é curativo, e pacientes assintomáticos normalmente seguem em acompanhamento clínico regular até que a doença manifeste sintomas.

Virgilio Farnese, médico hematologista do Centro Oncológico do Triângulo (COT), Uberlândia, clínica do Grupo Oncoclínicas em Minas Gerais, afirma que os linfomas não-Hodgkin indolentes são um grupo bastante heterogêneo. Por esse motivo o tratamento varia bastante, podendo se basear em esquemas quimioterápicos semelhantes aos dos linfomas agressivos,

com imunoquimioterapia contendo antraciclina e anticorpo monoclonal anti-CD20, ou apenas rituximabe em monoterapia, ou até mesmo radioterapia isolada. “O tratamento de recaída também é amplo, na maioria das vezes incluindo imunoquimioterapia para pacientes que toleram tal tratamento ou lenalidomida associada a rituximabe ou rituximabe isoladamente para pacientes mais frágeis”, afirma Farnese.

A droga testada pelo CHRONOS-3, o copanlisibe, é um inibidor de PI3K que, segundo Farnese, é uma droga-alvo que atua dificultando a proliferação de linfócitos B através desse receptor, em conjunto com o receptor de células B (BCR) e o receptor de bruton tirosina quinase (BTK). “Outros inibidores de PI3K já foram avaliados, incluindo drogas orais, porém os estudos foram interrompidos devido a toxicidade, sobretudo colite, pneumonia e mielotoxicidade”, afirma o hematologista.

No estudo, pacientes que receberam copanlisibe mais rituximabe tiveram uma

sobrevida livre de progressão de 21,5 meses, versus 13,8 meses no grupo que recebeu placebo mais rituximabe. Para Mariana, trata-se de um resultado relevante, considerando que esses pacientes são politratados e que a toxicidade observada foi aceitável. “Em países onde a droga já está liberada em monoterapia, esse estudo vem para modificar a prática clínica”, diz a médica. “Temos uma nova perspectiva de tratamento, livre de quimioterapia, com baixa toxicidade e aumento na sobrevida livre de progressão.”

Para Farnese, os resultados são importantes pois faltam opções de tratamento nesse cenário, sobretudo para pacientes frágeis que não toleram quimioterápicos convencionais ou aqueles refratários aos tratamentos anteriores. “Para esse grupo de pacientes, tratamentos-alvo isentos de quimioterapia poderiam promover ganho de sobrevida”, afirma o hematologista.

O médico destaca alguns dados referentes à toxicidade do copanlisibe. “Diferentemente de outros inibidores de PI3K, a incidência

de colite e pneumonite foram relativamente baixas (1% e 6%, respectivamente), talvez pela administração intravenosa, seletividade do inibidor e administração intermitente (semanalmente). "Ele observa que 56% dos pacientes apresentaram hiperglicemia grau 3 ou 4 e 36% necessitaram utilizar insulina em algum momento do tratamento. Ambos os eventos, no entanto, foram manejáveis na maioria das vezes."

REFERÊNCIA DESTA EDIÇÃO

VEJA A PUBLICAÇÃO COMPLETA EM:

Copanlisib plus rituximab versus placebo plus rituximab in patients with relapsed indolent non-Hodgkin lymphoma (CHRONOS-3): a double-blind, randomised, placebo-controlled, phase 3 trial. Matasar M, et al. Lancet Oncol. 2021 May;22(5):678-689.

[https://www.thelancet.com/journals/lanonc/article/PIIS1470-2045\(21\)00145-5/fulltext](https://www.thelancet.com/journals/lanonc/article/PIIS1470-2045(21)00145-5/fulltext)



EXPEDIENTE

Publisher

Simone Simon

Editora e jornalista responsável

Daniela Barros (Mtb-SP: 39.311)

Curadoria

Sensu Comunicação - Moura Leite Netto

Reportagens

Jiane Carvalho
Mariana Lenharo
Martha San Juan França

Marketing Médico Oncoclínicas

Anna Carolina G. Cardim Azevedo
Débora Castro Giraldi
Renata Canuta Tenório

Arte e diagramação

Paulo Henrique Azevedo Stabelino

Mídias digitais

Ana Floripes Mendonça

Revisão

Patrícia Cueva
Renata Lopes Del Nero

ESTUDOS EM DESTAQUE

Veja abaixo o resumo de pesquisas multidisciplinares relevantes no mês para o aprofundamento em cada tema:

Tratamento sistêmico de LMC Eficácia e segurança de bosutinibe comparado com imatinibe para leucemia mieloide crônica recém-diagnosticada na subpopulação asiática no estudo BFORE de fase III.

No ensaio BFORE de fase III, os pacientes com leucemia mieloide crônica recém-diagnosticada foram randomizados para bosutinibe de primeira linha ou imatinibe para análise de eficácia, segurança e resultados relatados pelo paciente.

A principal taxa de resposta molecular em 24 meses favoreceu bosutinibe em relação ao imatinibe entre os pacientes asiáticos (63,6% contra 38,2%) e não asiáticos (60,9% x 52,6%), assim como a taxa de resposta citogenética completa em 24 meses (86,7% x 76,7% e 81,5% x 76,3%).

A qualidade de vida relacionada à saúde foi mantida após 12 meses de bosutinibe em ambas as subpopulações. **Os autores concluem que esses resultados apoiam o bosutinibe como uma opção de tratamento de primeira linha em pacientes asiáticos com leucemia mieloide crônica recém-diagnosticada.**

Chuah C, Koh LP, Numbenjapon T, Zang DY, Ong KH, Do YR, et al. Efficacy and safety of bosutinib versus imatinib for newly diagnosed chronic myeloid leukemia in the Asian subpopulation of the phase 3 BFORE trial. *Int J Hematol.* 2021 Apr 13.

<https://link.springer.com/article/10.1007/s12185-021-03144-4>

Leucemia e transplante 8ª Conferência Europeia sobre Infecções em Leucemia: diretrizes de 2020 para diagnóstico, prevenção e tratamento de doenças fúngicas invasivas em pacientes pediátricos com câncer ou transplante de células pós-hematopoiéticas.

O diferencial desse estudo de revisão está em atualizar o conhecimento com foco em melhorar diagnóstico, prevenção e tratamento de doenças fúngicas invasivas em pacientes pediátricos com câncer ou submetidos a transplante de células pós-hematopoiéticas. As observações trazidas são da 8ª Conferência Europeia sobre Infecções em Leucemia (ECIL-8), que reuniu um Grupo Pediátrico para revisar a literatura e formular recomendações atualizadas de acordo com o sistema de classificação da Sociedade Europeia de Microbiologia Clínica e Doenças Infecciosas (ESCMID) e da Confederação Europeia de Micologia Médica (ECMM).

Pacientes pediátricos com câncer e aqueles submetidos a transplante alogênico de células hematopoiéticas têm suscetibilidade aumentada a doenças fúngicas invasivas. **Além das diferenças nas condições subjacentes e comorbidades em relação aos adultos, as doenças fúngicas invasivas em bebês, crianças e adolescentes são únicas em termos de epidemiologia e ressalta-se a ausência de ensaios clínicos de fase III para fornecer dados capazes de orientar intervenções baseadas em evidências.**

Groll AH, Pana D, Lanternier F, Mesini A, Ammann RA, Averbuch D, et al. 8th European Conference on Infections in Leukaemia. 8th European Conference on Infections in Leukaemia: 2020 guidelines for the diagnosis, prevention, and treatment of invasive fungal diseases in paediatric patients with cancer or post-haematopoietic cell transplantation. *Lancet Oncol.* 2021 Mar 31;S1470-2045(20)30723-3.

[https://www.thelancet.com/journals/lanonc/article/PIIS1470-2045\(20\)30723-3/fulltext](https://www.thelancet.com/journals/lanonc/article/PIIS1470-2045(20)30723-3/fulltext)

Leucemia mielomonocítica crônica Avaliação prognóstica para leucemia mielomonocítica crônica no contexto da proposta da Organização Mundial da Saúde 2016: um estudo multicêntrico de 280 pacientes.

Partindo do pressuposto de que é limitado o conhecimento sobre pacientes com leucemia mielomonocítica crônica (CMML) da Argentina e do Brasil, esse estudo avaliou o prognóstico de 280 pacientes com a doença.

A sobrevida global mediana, segundo o relatório da OMS, foi de 48,2 meses para pacientes em CMML-0; 24,7 meses para os pacientes com CMML-1; e 8,8 meses para pacientes em CMML-2.

González JS, Perusini MA, Basquiera AL, Alfonso G, Fantl D, Lima WM, Nucifora E, Lazzarino C, Novoa V, de Andrade Silva MC, Larripa IB, Rocha V, Arbelbide J, Velloso EDRP, Belli CB. Prognostic assessment for chronic myelomonocytic leukemia in the context of the World Health Organization 2016 proposal: a multicenter study of 280 patients. *Ann Hematol.* 2021 May 1.

<https://link.springer.com/article/10.1007/s00277-021-04539-3>



Tratamento sistêmico e transplante Neoplasias hematológicas com mutações gênicas desfavoráveis se beneficiam da infusão de linfócitos de doadores com/sem decitabina para profilaxia de recidiva após TCTH alogênico: um estudo piloto.

Com a proposta de avaliar a tolerância e a eficácia da profilaxia com infusão de linfócitos do doador (DLI) em pacientes com mutações gênicas desfavoráveis, como FLT3-ITD, TP53, ASXL1, DNMT3A ou TET2, os autores realizam um estudo prospectivo de braço único. O uso profilático de decitabina seguido por DLI foi planejado em pacientes com mutação em TP53 ou mutações do gene modificador epigenético.

As taxas de sobrevida livre de recidiva e sobrevida global (SG) em três anos foram de 48,9% e 48,2%, respectivamente. **De acordo com os autores, os dados mostraram a viabilidade de DLI profilático com/sem decitabina no estágio inicial após transplante alogênico de células-tronco hematopoéticas alo-TCTH em pacientes com mutações gênicas desfavoráveis.**

Zhang R, Wang L, Chen P, Gao X, Wang S, Li F, Dou L, Gao C, Li Y, Liu D. Haematologic malignancies with unfavourable gene mutations benefit from donor lymphocyte infusion with/without decitabine for prophylaxis of relapse after allogeneic HSCT: A pilot study. *Cancer Med.* 2021 May 1.

<https://onlinelibrary.wiley.com/doi/epdf/10.1002/cam4.3763>



Tratamento sistêmico Evidência do mundo real de tisagenlecleucel para o tratamento de linfoma recidivante ou refratário de grandes células B.

O tratamento com tisagenlecleucel foi capaz de induzir a resposta da doença com um bom perfil de toxicidade em uma população de pacientes com linfoma recidivante ou refratário de grandes células B na Espanha.

O baixo desempenho no momento da infusão de CART Cells foi associado a sobrevida livre de progressão e sobrevida global mais baixos. Essa é a conclusão a que chegaram os autores do ensaio clínico de fase II JULIET, que relatou os resultados acumulados por dez instituições espanholas.

Iacoboni G, Villacampa G, Martinez-Cibrian N, Bailén R, Lopez Corral L, Sanchez JM, Guerreiro M, Caballero AC, Mussetti A, Sancho JM, Hernani R, Abrisqueta P, Solano C, Sureda A, Briones J, Martin Garcia-Sancho A, Kwon M, Reguera-Ortega JL, Barba P; GETH, GELTAMO Spanish Groups. Real-world evidence of tisagenlecleucel for the treatment of relapsed or refractory large B-cell lymphoma. *Cancer Med.* 2021 May 1

<https://onlinelibrary.wiley.com/doi/epdf/10.1002/cam4.3881>



Terapia-alvo para LLC Inibidor oral de PI3K- δ ,y para o tratamento de pessoas com leucemia linfocítica crônica e linfoma linfocítico pequeno: uma revisão narrativa do duvelisibe.

O desenvolvimento de terapias direcionadas altamente eficazes levou a um novo paradigma de tratamento em pacientes com leucemia linfocítica crônica ou linfoma linfocítico pequeno (CLL/SLL). Apesar desses avanços, muitos pacientes acabam requerendo estratégias de tratamento alternativas devido ao surgimento de problemas de tolerabilidade ou resistência a esses novos agentes.

Nesse sentido, desponta o duvelisibe, que demonstrou atividade em CLL/SLL nos primeiros ensaios, levando a uma avaliação mais aprofundada no ensaio DUO de fase III, que comparou o duvelisibe com o ofatumumabe em pacientes com CLL/SLL recidivante e/ou refratário. **O trabalho evidencia que, havendo rigoroso monitoramento, o duvelisibe pode ser um medicamento promissor para esse perfil de paciente.**

Shah A, Barrientos JC. Oral PI3K- δ Inhibitor for the Management of People with Chronic Lymphocytic Leukemia and Small Lymphocytic Lymphoma: A Narrative Review on Duvelisib. *Onco Targets Ther.* 2021 Mar 25;14:2109-2119.

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8006759/pdf/ott-14-2109.pdf>



Tratamento sistêmico de mieloma múltiplo Tratamento do mieloma múltiplo e o papel do melfalano na era das terapias modernas – pesquisas atuais e abordagens clínicas.

O mieloma múltiplo (MM) representa 10% de todas as neoplasias hematológicas e é a segunda neoplasia hematológica mais comum para a qual a quimioterapia é um importante tratamento farmacológico.

Nessa revisão, os autores descrevem a farmacocinética e farmacodinâmica da terapia com melfalano e compostos relacionados. **A conclusão é que o melfalano em altas doses e o transplante autólogo de células-tronco são seguros em pacientes com MM e o uso de diversos medicamentos é eficaz no combate a essa doença.**

Os autores reforçam também que os novos análogos são caracterizados por maior citotoxicidade e genotoxicidade e capacidade de induzir apoptose em doenças hematológicas malignas e, portanto, representam um passo importante para encontrar uma eficaz terapia anticâncer.

Poczta A, Rogalska A, Marczak A. *Treatment of Multiple Myeloma and the Role of Melphalan in the Era of Modern Therapies-Current Research and Clinical Approaches. J Clin Med. 2021 Apr 23;10(9):1841.*

<https://www.mdpi.com/2077-0383/10/9/1841>



Telômero e mieloma múltiplo A arquitetura do telômero se correlaciona com a agressividade no mieloma múltiplo.

O prognóstico do mieloma múltiplo (MM) melhorou significativamente com a introdução de novas modalidades terapêuticas. O prognóstico é determinado essencialmente pela citogenética, tanto no momento do diagnóstico quanto na progressão da doença. No entanto, para muitos pacientes, a análise citogenética nem sempre está disponível. Isso porque a instabilidade genômica é uma característica proeminente nessa doença.

Nesse trabalho, os autores relatam perfis teloméricos tridimensionais (3D) distintos que se correlacionam com a agressividade da doença e a resposta do paciente ao tratamento em pacientes com MM assim como a progressão da doença em pacientes com mieloma múltiplo latente.

Os dados mostram que a intensidade média mais baixa (comprimento do telômero abaixo de 13.500 unidades arbitrárias) e o número aumentado de agregados de telômero são fatores associados a uma sobrevida mais curta e podem ser usados como um fator prognóstico para identificar pacientes com mieloma múltiplo latente (SMM) e mieloma múltiplo (MM) de alto risco.

Rangel-Pozzo A, Yu PLI, LaL S, Asbaghi Y, Sisdelli L, Tammur P, Tamm A, Punab M, Klewes L, Louis S, Knecht H, Olujuhunge A, Mai S. *Telomere Architecture Correlates with Aggressiveness in Multiple Myeloma. Cancers (Basel). 2021 Apr 19;13(8):1969.*

<https://www.mdpi.com/2072-6694/13/8/1969>



Genômica e LLA Classificação molecular e prognóstico em adultos jovens com leucemia mieloide aguda e citogenética de risco intermediário tratada ou não por gemtuzumabe ozogamicina: resultados finais do ensaio de leucemia mieloide aguda – risco intermediário, de 2006 – GOELAMS / FILO.

Nesse estudo randomizado de fase III, o grupo FILO testou se a adição de gemtuzumabe ozogamicina (GO) à quimioterapia padrão poderia melhorar o resultado de pacientes mais jovens com leucemia mieloide aguda (LMA) de novo e citogenética, de risco intermediário.

No entanto, o braço GO foi prematuramente fechado, por causa de toxicidade, após 254 inclusões. Uma taxa de remissão completa semelhante foi observada em ambos os braços. Nem a sobrevida livre de eventos nem a sobrevida global foram melhoradas pelo GO em pacientes mais jovens com LMA ineligíveis para o transplante alogênico de células-tronco.

A adição de GO, portanto, não teve impacto nesses agrupamentos moleculares. Embora não seja conclusivo para o impacto do GO em pacientes com LMA, esse estudo fornece uma classificação molecular que distingue seis grupos de LMA que influenciam o prognóstico em pacientes com LMA mais jovens com citogenética de risco intermediário.

Bouvier A, Hamel JF, Delaunay J, Delabesse E, Dumas PY, Ledoux MP, et al. *Molecular classification and prognosis in younger adults with acute myeloid leukemia and intermediate-risk cytogenetics treated or not by gemtuzumab ozogamycin: Final results of the GOELAMS/FILO acute myeloid leukemia 2006-intermediate-risk trial. Eur J Haematol. 2021 Mar 25.*

<https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/ejh.13626>



O combate à Covid-19 já virou um **hábito**.



Tenha uma
alimentação
saudável

Pratique
atividade
física

Visite
regularmente
seu médico e
faça exames
preventivos



Que tal fazer o mesmo com o combate ao câncer?

O mundo mudou com a pandemia. Aproveite o clima de mudança para adotar hábitos que ajudem também na prevenção do câncer. **O Desafio dos 21 Dias Oncoclínicas é um convite e um estímulo.** Nele, você adota um novo hábito em sua rotina – beber mais água, por exemplo – e, ao final, terá a grata surpresa de vê-lo fazer parte do seu dia a dia. Informe-se e participe!



Leia o QR Code para mais informações sobre o **DESAFIO DOS 21 DIAS** ou visite grupooncoclinicas.com/movimentopelavida

oncoCLINICAS
Sua vida. Nossa vida.

Responsável técnico: Dr. Bruno Lemos Ferrari | CRM-MG 26609

 JOURNAL

INSTITUTO
 ONCOCLÍNICAS

TENHA ACESSO A TODAS AS EDIÇÕES DO OC JOURNAL,
ENTREVISTAS, BANCO DE AULAS DO SIMPÓSIO E A
MUITOS OUTROS CONTEÚDOS CIENTÍFICOS:



www.grupooncoclinicas.com/ocjournal



www.simposiooc.com.br

**Acesse também por meio do QR Code.*



SÃO PAULO

Av. Presidente Juscelino Kubitschek, 510
2º andar | Itaim Bibi | São Paulo/SP
CEP: 04543-906 | Tel.: 11 2678-7474