



Universidade de Brasília - UnB
Faculdade de Ciências da Saúde
Departamento de Farmácia

NATÁLIA MARIA RAMOS LIMA

USO DE INIBIDORES PI3K NO TRATAMENTO DO LINFOMA NÃO-HODGKIN:

Uma revisão concisa

Brasília

2019

NATÁLIA MARIA RAMOS LIMA

USO DE INIBIDORES PI3K NO TRATAMENTO DO LINFOMA NÃO-HODGKIN:

Uma revisão concisa

Trabalho de conclusão de curso, apresentado a UnB como requisito parcial para a obtenção do grau de Farmacêutico, na Faculdade de Ciências da Saúde, Universidade de Brasília.

Orientador: Dr. Felipe Saldanha de Araújo

Co-orientadora: Ma. Luma Dayane de Carvalho Filiú Braga

Brasília

2019

RESUMO

O linfoma não-Hodgkin (LNH) é um câncer do sistema linfático responsável por 90% dos linfomas. O LNH tem mais de 20 subtipos que são classificados de acordo com o seu comportamento clínico/biológico como agressivos ou indolentes. Os perfis de expressão gênica em quase todos os casos de LNH são reflexos da célula de origem saudável na qual o linfoma é derivado, podendo também refletir as mudanças que resultam de alterações genéticas, epigenéticas e outras mutações recorrentes. O LNH surge de linfócitos que estão em vários estágios de desenvolvimento, e as características do subtipo específico de linfoma refletem as da célula da qual se originaram. Dependendo do tipo e estágio do linfoma, as opções de tratamento para os pacientes podem incluir quimioterapia, imunoterapia, terapia alvo, radioterapia, transplante de células tronco e cirurgia. Novas terapias alvo que agem de formas diferentes dos medicamentos quimioterápicos convencionais também estão sendo estudadas. Os inibidores da via PI3K participam ativamente na via da sinalização do receptor do linfócito B e estão ativos em muitos mecanismos celulares responsáveis pela progressão tumoral. Recentemente, foram aprovados para uso clínico o Idelalisib e Copanlisib, relacionados diretamente com essa via, enquanto outros fármacos estão em fase de desenvolvimento. Essa revisão, portanto, teve como objetivo central discutir os avanços terapêuticos do LNH, com foco na via PI3K.

Palavras chaves: linfoma, linfoma não-Hodgkin, LNH, terapia alvo, PI3K, Idelalisib, Copanlisib, avanços terapêuticos.

ABSTRACT

Non-Hodgkin's lymphoma (NHL) is a cancer of the lymphatic system responsible for 90% of lymphomas. The NHL has more than 20 subtypes that are classified as aggressive or indolent according to their clinical/biological behavior. The gene expression profiles of nearly all NHL are a reflection of the healthy cell of equivalent origin from which the lymphoma is derived, besides it also reflects changes resulting from genetic, epigenetic, and other recurrent mutations. NHL arises from lymphocytes that are at various stages of development, and the characteristics of the specific subtype of lymphoma reflect those of the cell from which they originated. Depending on the type and stage of lymphoma, treatment options for patients may include chemotherapy, immunotherapy, target radiation therapy, stem cell transplantation, and surgery. New target therapies that act differently from conventional chemotherapy drugs are also being studied. Inhibitors of the PI3K pathway, which actively participate in the B-lymphocyte receptor signaling pathway, are active in many cellular mechanisms responsible for tumor progression. Recently, Idelalisib and Copanlisib, directly related to this route, have been approved for clinical use, while others are under development. This review, therefore, had as its central objective to discuss the therapeutic advances of NHL, focusing on the PI3K pathway.

Keywords: lymphoma, non Hodgkin's lymphoma, NHL, target therapies, PI3K, Idelalisib, Copanlisib, therapeutic advances.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 – Representação da translocação 14;18.....	18
Figura 2 – Translocação (8;14)	19
Figura 3 – LNH em estágios de desenvolvimento de células B.....	20
Figura 4 – Desenvolvimento de células T e NK.....	21
Figura 5 – Resumo da via BCR	22
Figura 6 – Classes e isoformas de PI3K.....	23

LISTA DE TABELAS

Tabela 1: Classificação da OMS para os subtipos de LNH	17
Tabela 2: Classificação Ann Arbor para o estadiamento do LNH.....	25
Tabela 3.1: Fatores de risco associados ao Índice Internacional de Prognóstico (IPI).....	26
Tabela 3.2: Grupos de risco associados ao Índice Internacional de Prognóstico (IPI).. ...	26

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

AKT – proteína quinase B

AST/ALT – aspartato aminotransferase/alanina aminotransferase

BCR – receptor de células B

BKM120 – Buparlisib

BTK – tirosina quinase Bruton

CD20 – cluster de diferenciação 20

CD79a – cluster de diferenciação 79 a

CD79b – cluster de diferenciação 79 b

CHOP-R – Ciclofosfamida, Doxorrubicina, Vincristina e Prednisona associado ao Rituximab

DMT – dose máxima tolerada

FDA – Food and Drug Administration

HDAC – histona desacetilase

HIV – vírus da imunodeficiência humana

HTLV1 - vírus t-linfotrópico humano do tipo 1

IC50 – concentração Inibitória média

iLNH – linfoma não Hodgkin indolente

INCA – Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva

IPI – Índice Prognóstico Internacional

ITAM - motivo de ativação baseado em tirosina imunoreceptor

LCM – linfoma de células do manto

LDGCB – linfoma difuso de grandes células B

LDH – lactato desidrogenase

LF – Linfoma Folicular

LH – linfoma de Hodgkin

LLC – leucemia linfocítica crônica

LLPC – linfoma linfocítico de pequenas células

LNH – linfoma não-Hodgkin

LYN – proteína tirosina quinase

MALT – tecido linfoide associado à mucosa

MM – Mieloma Múltiplo

NK – natural killer

OMS – Organização Mundial da Saúde

ORR – taxa de resposta objetiva

OS – sobrevida global mediana

PET – tomografia por emissão de pósitrons

PET/TC – tomografia computadorizada por emissão de pósitrons

PFS – sobrevida livre de progressão

PI3K – fosfatidilinositol 3-quinase

PTDINS – fosfatidilinositol

PTDINS (4,5) P₂ – fosfatidilinositol 4,5 bifosfato

PTEN – homólogo de fosfatase e tensina

REAL – Revised European-American Classification of Lymphoid Neoplasms

RNM – ressonância nuclear magnética

RTK – receptor de tirosina quinase

SYK – tirosina quinase do baço

TCR – receptor de células T

TEC – tirosina quinase não receptores

TGR-1202 – Umbralisib

SUMÁRIO

1	introdução	10
2	OBJETIVOS	14
2.1	Objetivos Gerais	14
2.2	Objetivos Específicos	14
3	METODOLOGIA	15
3.1.	Tipo de Estudo:	15
3.2.	Levantamento de dados:	15
4	REVISÃO DA LITERATURA	16
<i>4.1.</i>	<i>Linfoma não-Hodgkin</i>	<i>16</i>
<i>4.1.1</i>	<i>Fisiopatologia</i>	<i>18</i>
<i>4.1.2</i>	<i>Manifestações Clínicas e Estadiamento</i>	<i>24</i>
<i>4.1.3</i>	<i>Diagnóstico</i>	<i>26</i>
<i>4.2.</i>	<i>Tratamento</i>	<i>27</i>
<i>4.2.1.</i>	<i>Tratamento Convencional</i>	<i>28</i>
<i>4.2.1.</i>	<i>Tratamento com inibidores de PI3K</i>	<i>29</i>
5	DISCUSSÃO	32
6	CONCLUSÃO	36
	REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	37

1 INTRODUÇÃO

Os linfomas são neoplasias malignas, oriundas dos gânglios linfáticos (ou linfonodos). Tradicionalmente, os linfomas são divididos em linfoma de Hodgkin (LH), que representa cerca de 10% de todos os linfomas e linfoma não-Hodgkin (LNH) (ARMITAGE et al., 2017). O LNH é mais frequente que o LH, sendo quase sempre agressivo, é considerado o sexto tipo de câncer mais comum nos EUA. No Brasil, segundo o Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva (INCA) em 2018, estimou-se 10.180 novos casos de LNH, sendo 5.370 em homens e 4.810 em mulheres. Existem mais de 20 subtipos diferentes de LNH e estão associados a algumas anormalidades genéticas adquiridas (INCA, 2018). Esses subtipos são considerados o tipo de câncer hematológico com maior prevalência, representando 4% de todos os cânceres diagnosticados anualmente (FOCHESATTO et al., 2013).

O linfoma se desenvolve devido à aquisição progressiva de alterações no DNA que incluem mutação, amplificação ou deleção do gene e translocação cromossômica, que geralmente se desenvolvem nos linfonodos, mas podem ocorrer em quase todos os tecidos. O LNH representa um grupo heterogêneo de cânceres e a maior parte surge de linfócitos B maduros, com uma minoria derivada de linfócitos T ou linfócitos NK. Em todos os casos, tanto as células maduras como as precursoras podem estar envolvidas (AL-NAEED et al., 2018).

Vários sistemas de classificação diferentes foram propostos para agrupar essas neoplasias de acordo com sua característica histológica, que surgem de linfócitos que estão em vários estágios de desenvolvimento e as características do subtipo específico de linfoma depende da célula da qual ele se origina (ARMITAGE et al., 2017). Um dos sistemas utilizados para classificação da doença é a REAL (*Revised European-American Classification of Lymphoid Neoplasms*), que aborda todas as doenças linfoproliferativas. Nessa classificação, as definições dos grupos clínicos patológicos são baseadas na

morfologia, características imunofenotípicas, alterações genéticas e aspectos clínicos (MILITO et al., 2002) e, tem como objetivo ajudar a identificar grupos homogêneos de entidades bem definidas e facilitar o reconhecimento de doenças incomuns que requerem maior esclarecimento (SWERDLOW et al., 2016). Outra classificação vastamente utilizada para o LNH é a classificação da OMS, seus princípios foram baseados na classificação REAL, encerrando uma longa história de controvérsias em torno da classificação dos linfomas (CAMPO et al., 2011).

Na maioria dos pacientes com LNH, não há um fator etiológico claro. Entretanto, em 15-20% dos casos de LNH existe infecções virais e bacterianas. Infecções virais incluindo o HIV, no qual o LNH é o segundo câncer mais comum associado ao HIV (ELPEDEGUI et al., 2018), hepatite C (HCV), hepatite B (HBV), Epstein-Barr que está presente nos casos de linfoma de Burkitt e em 15-35% associados ao HIV (SWERDLOW et al., 2008), HTLV1 (vírus t-linfotrópico humano do tipo 1) e, infecções bacterianas com pela *Helicobacter pylori* (DALIA et al., 2015). Outros fatores de risco para o desenvolvimento de LNH são: à exposição a altas doses de radiação (FOCHESSATO et al., 2013) e à exposição a certos agentes químicos, como a utilização de organofosforados na agricultura, que podem elevar o risco da doença (HU et al., 2017), como por exemplo, malation e diazinon (Grupo 2A) que foram classificados pela Agência Internacional para Pesquisa sobre o Câncer como prováveis carcinógenos para humanos (LERRO et al., 2015). O LNH habitualmente não é considerado como doença hereditária, no entanto o risco relativo de desenvolvimento do linfoma aumenta aproximadamente 100 vezes em gêmeos homozigotos e 7 vezes em irmãos de pacientes diagnosticados com LNH acima de 45 anos (MANI e JAFFE, 2009).

Os sintomas característicos para a apresentação do linfoma ocorrem de diversas maneiras. Os pacientes podem apresentar sintomas sistêmicos como febre, sudorese e perda de mais de 10% da massa corporal sem motivo aparente ao longo de 6 meses e histórico de malignidade, sendo, claramente, sintomas inespecíficos para o diagnóstico da

doença. Alguns pacientes podem ser assintomáticos, com linfonodos aumentados detectados acidentalmente em exames clínicos ou radiológicos (AL-NAEED et al., 2018).

O sistema de estadiamento sugere informações prognósticas e o mais utilizado no LNH é de Ann Arbor, na qual o paciente é subdividido em quatro estágios e subclassificado em A e B, de acordo com a presença de febre maior que 38,3°C, perda de peso e sudorese noturna (CHESON et al., 2014). Atualmente, a tomografia por emissão de pósitrons (PET) e a tomografia computadorizada (TC) são as principais ferramentas para avaliar não só o estado de remissão, como orientar decisões sobre a alteração do tratamento e identificar recidivas (THOMPSON et al., 2014; HUNTINGTON et al., 2015; ADAMS et al., 2016). Outros exames podem auxiliar no diagnóstico do LNH, como exame físico; biópsias de gânglios linfáticos ou outras áreas do corpo; exames de sangue; aspiração da medula óssea e biópsia; e punção lombar (INCA, 2018).

A maioria dos pacientes geralmente recebem quimioimunoterapia como tratamento inicial e a radioterapia pode ser associada caso os pacientes estejam em estágio inicial. Entretanto, recidivas são frequentes e terapias adicionais, incluindo o transplante de células-tronco, podem ser necessárias. Como muitos subtipos de linfoma permanecem incuráveis com as atuais estratégias de manejo, ensaios clínicos estão em andamento para identificar novas terapias com atividade promissora nessa doença (ANSELL et al, 2015). Terapias direcionadas que utilizam drogas e outras substâncias para identificar e atacar somente as células cancerígenas como os anticorpos e os inibidores de proteossoma, estão sendo aplicadas. Atualmente, em relação à terapia alvo, quatro agentes aprovados visam a via BCR. Estes incluem Ibrutinib, Acalabrutinib, Idelalisib e Copanlisib. (RODGERS E REAGAN, 2018).

A via da fosfatidilinositol 3-quinase (PI3K) é um sistema de transdução de sinal e faz parte da sinalização BCR, complexo proteico presente na superfície das células B maduras que fornece sinais de sobrevivência celular. Estudos genômicos mostram que muitos componentes da via PI3K são frequentemente alvos de mutações germinativas ou

somáticas, fazendo com que essa via seja altamente adequada para intervenções farmacológicas e terapêuticas no câncer (LIU et al, 2009). A desregulação da via PI3K foi implicada no linfoma de células B. Recentemente foram aprovados para uso os inibidores de pequenas moléculas, Idelalisib e Copanlisib, voltados para essa via, enquanto outros estão em fase de desenvolvimento (RODGERS E REAGAN, 2018).

Os avanços na compreensão da biologia e da genética do LNH e a disponibilidade de novos métodos e terapias de diagnóstico melhoraram a capacidade de lidar com pacientes com esse transtorno (ARMITAGE et al., 2017). O diagnóstico oportuno dessa patologia é importante porque terapias eficazes e frequentemente curativas estão disponíveis para muitos de seus subtipos (SHANKLAND et al., 2012). Sendo assim, nesse trabalho discutimos as descobertas mais recentes com relação ao desenvolvimento desse câncer e o uso de alternativas terapêuticas promissoras, especialmente, dos inibidores PI3K.

2 OBJETIVOS

2.1 Objetivos Gerais

Analisar e discutir os avanços terapêuticos mais recentes para tratamento do LNH, com ênfase nos inibidores de quinase, particularmente, os inibidores da via PI3K.

2.2 Objetivos Específicos

- Discorrer sobre a fisiopatologia do LNH;
- Discutir os avanços no tratamento desse câncer pelo uso dos inibidores PI3K.

3 METODOLOGIA

3.1. Tipo de Estudo:

Neste estudo foi adotado como metodologia a revisão da literatura, que consiste em análise ampla e crítica das publicações correntes sobre LNH.

3.2. Levantamento de dados:

A base de dados NCBI (*National Center for Biotechnology Information*) foi utilizada como instrumento para a coleta de informações a partir dos seguintes descritores: *Non Hodgkin's lymphoma; non Hodgkin lymphoma; staging non Hodgkin lymphoma; classification non Hodgkin lymphoma; WHO classification non Hodgkin lymphoma; diagnosis of non Hodgkin lymphoma; non Hodgkin lymphoma PI3K idelalisib; copanlisib PI3K; future therapies non Hodgkin lymphoma*. Foram considerados artigos publicados entre os anos 2002 e 2019.

4 REVISÃO DA LITERATURA

4.1. Linfoma não-Hodgkin

Existem vários subtipos de LNH e eles variam significativamente em diferentes regiões geográficas do mundo, quanto aos fatores ambientais e estilo de vida, bem como a composição genética do linfoma (PERRY et al., 2016; INTRAGUMTORNCHAI et al., 2017). Estas neoplasias apresentam um conjunto heterogêneo de características morfológicas e clínicas cuja resposta ao tratamento varia significativamente entre os indivíduos (INTLEKOFER E YOUNES, 2014) e o impacto específico do local em que ele se encontra é estipulado na classificação da OMS (HASSLER et al, 2013), com os seus subtipos (Tabela 1) categorizados de acordo com o comportamento clínico/biológico (CID-O, 3ª Ed., 2005).

Tabela 1: Classificação da OMS para os subtipos de LNH

LINFOMA NÃO HODGKIN (Classificação da OMS)		
CÉLULA DE ORIGEM	NEOPLASIA	TIPO
Neoplasias de células B precursoras	Linfoma-leucemia linfoblástica B precursora	Altamente agressivo
Neoplasias de células B maduras	leucemia linfocítica crônica de células B/linfoma linfocítico pequeno	Indolente
	Leucemia prolinfocítica de células B	Indolente
	Linfoma de células B da zona marginal esplênica (+- linfócitos vilosos)	Indolente
	Leucemia da célula pilosa	Indolente
	Mieloma de plasmócitos/plasmocitoma	Indolente
	Linfoma de células B da zona marginal extralinfonodal do tipo MALT	Indolente
	Linfoma de células B da zona marginal linfonodal (+- células B monocitoides)	Indolente
	Linfoma folicular	Indolente
	Linfoma das células do manto	Indolente, de progressão rápida
	Linfomas das células B difusas grandes (inclui linfoma de células B grandes mediastinais, primariamente linfoma de derrame)	Agressivo
	Linfoma de Burkitt	Altamente agressivo
Neoplasias de células T precursoras	Linfoma/leucemia linfoblástica T precursora	Altamente agressivo
Neoplasias de células T maduras e NK	Leucemia prolinfocítica da célula T	Indolente
	Leucemia linfocítica granular de células T	Agressivo
	Leucemia de células NK agressiva	Agressivo
	Linfoma/leucemia de células T do adulto (HTLV-1 positivo)	Agressivo
	Linfoma de células T/NK extralinfonodal, tipo nasal	Agressivo
	Linfoma de células T gama-delta hepatosplênico	Agressivo
	Linfoma de células T tipo paniculite subcutânea	Agressivo
	Micose fungóide/síndrome de Sézary	Indolente
	Linfoma de células grandes anaplásicas, células T/nulas, tipo cutâneo primário	Agressivo
	Linfoma de células grandes anaplásicas, células T/nulas, tipo sistêmico primário	Agressivo
	Linfoma de células T periféricas, não caracterizado de outras formas	Agressivo
	Linfoma de células T angioimunoblásticas	Agressivo
* Transtornos linfoproliferativos associados à imunodeficiência	Doenças linfoproliferativas associadas a distúrbios imunológicos primários	
	Linfomas associados à infecção pelo vírus da imunodeficiência humana	
	Transtornos linfoproliferativos pós-transplantes	

Fonte: ANSELL et al., 2015; FOCHESTATTO et al., 2013.

4.1.1 Fisiopatologia

Os mecanismos pelos quais os linfomas podem se desenvolver ocorrem durante a maturação normal das células B. O linfoma se desenvolve devido à aquisição progressiva de alterações no DNA que incluem mutação, amplificação ou deleção do gene e translocação cromossômica. As células B são particularmente propensas à transformação maligna, porque o mecanismo usado para a diversificação de anticorpos pode causar translocações cromossômicas e mutações oncogênicas, resultando em ativação de proto-oncogene, como o BCL2, gene anti-apoptótico (Figura 1) (SHAFFER et al, 2012; MOLINEUX et al, 2012; AL-NAEED et al, 2018).

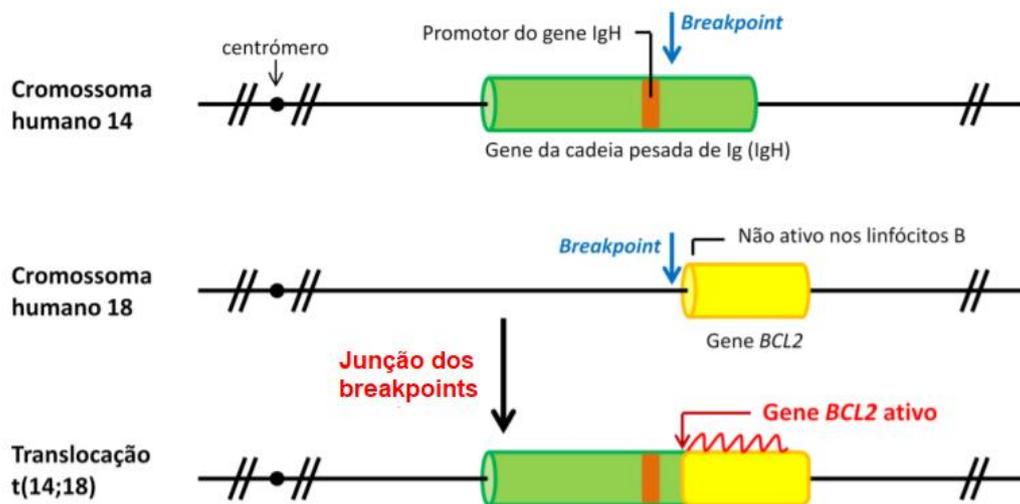


Figura 1 – **Representação da translocação 14;18.** Junção dos *breakpoints*, o gene BCL2 fica justaposto ao promotor do gene IgH, o que resulta na sua ativação (MARTINS, 2012).

Nessa linha, o Linfoma de Burkitt, por exemplo, foi um dos primeiros tumores a ter translocação cromossômica que ativa um oncogene, c-MYC, devido sua justaposição no cromossomo 8 com o locus IgH (Figura 2), que desempenha papel importante em várias funções celulares, incluindo proliferação, diferenciação, metabolismo e apoptose celular (SHANKLAND et al, 2012; MOLYNEUX et al, 2012; DE FALCO et al, 2015).

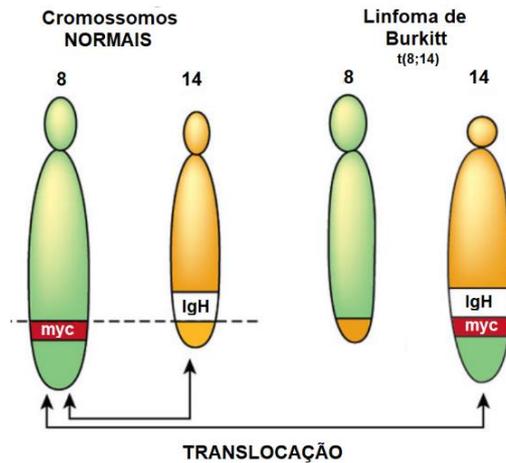


Figura 2 – **Translocação (8;14)**. Do lado esquerdo, cromossomos normais e, ao lado direito, a translocação que move o proto-oncogene c-MYC de sua posição normal no cromossomo 8 para um local próximo aos genes da cadeia pesada do anticorpo no cromossomo 14, se localizando agora em uma região de transcrição ativa (NOSSAL, 2013, adaptado).

Cerca de 85% a 90% dos casos de LNH se originam de células B, sendo a forma mais comum da doença e podendo surgir a partir de qualquer estágio do processo de maturação das células B (Figura 3) (MARTINEZ-CLIMENT et al, 2010). No seu processo normal de diferenciação, as células B precursoras (linfoblastos-B) sofrem um mecanismo de recombinação genética dos genes que codificam as regiões variáveis da cadeia pesada e leve das imunoglobulinas, para formar o receptor da célula B (BCR). Uma vez expresso o receptor, as células saem então da medula óssea e tornam-se maduras. No centro germinativo do nódulo linfático ocorre por estimulação de antígenos e sinais emitidos pelos linfócitos T, a ativação das células B maduras e esses centros germinativos parecem ser a fonte de muitos linfomas (SHANKLAND et al, 2012; LENZ et al, 2010). O linfoma pode se desenvolver por conta de modificações no DNA dos linfócitos B que podem ocorrer fora da normalidade, como hipermutação somática, deleção do gene ou recombinação da mudança de classe de imunoglobulinas. Essas mutações genéticas, podem ser a causa de diversas neoplasias linfáticas (NOGAI et al, 2011; AL-NAEED et al, 2018).

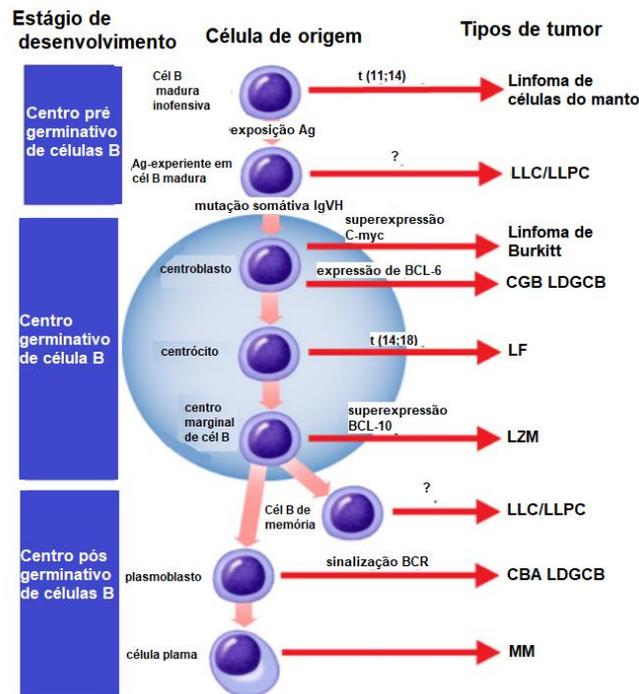


Figura 3 – LNH em estágios de desenvolvimento de células B. Os receptores saem da medula óssea e em alguns dos locais do centro germinativo em estágios de maturação da célula, podem ocorrer mutações genéticas que desenvolvem um determinado linfoma (GUERARD E BISHOP, 2012, adaptado).

Já os linfócitos T derivam de um precursor da medula óssea que sofre maturação e os linfócitos passam por um processo de seleção positiva de acordo com a estrutura do TCR (receptor de célula T) que são distinguidos em duas classes de acordo com seu receptor e após exposição do antígeno, tornam-se células de memória (SWERDLOW et al, 2008). A biologia do desenvolvimento de linfoma periférico de células T não é tão compreendida e a maioria dos subtipos não estão associados a alterações genéticas ou biológicas (SHANKLAND et al, 2012). As células NK diferem dos linfócitos T pelo fato de não exprimirem o complexo do receptor T (Figura 4). Os mecanismos moleculares de patogênese destas células ainda são desconhecidos e são raras as translocações que ativam oncogenes específicos (ALMEIDA, 2015).

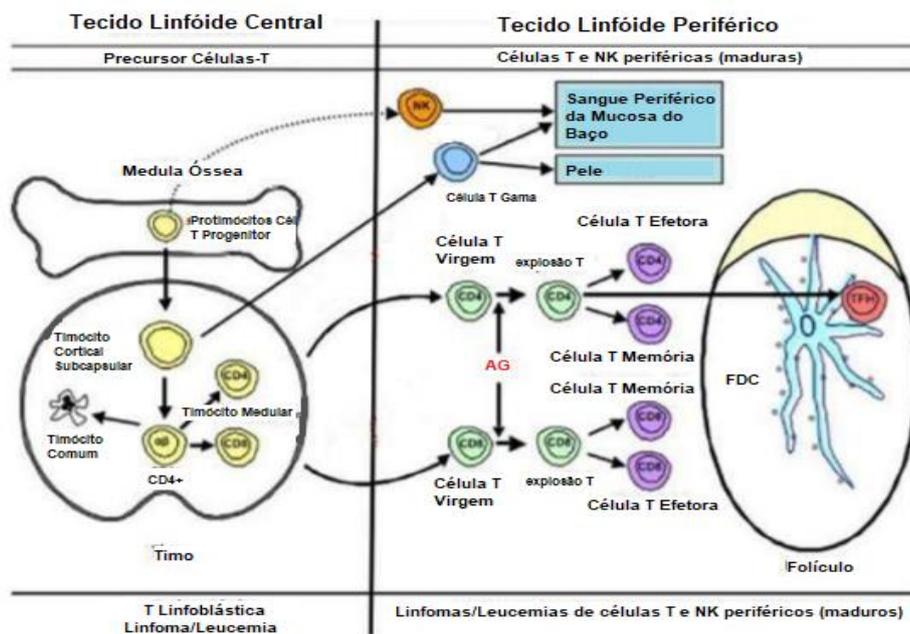


Figura 4 – **Desenvolvimento de células T e NK.** As células T, assim como as células NK saem da medula óssea. As células T sofrem maturação no timo e se diferem em duas classes de acordo com o TCR. (SWERDLOW et al, 2008, adaptado).

Outro mecanismo que está envolvido tanto no desenvolvimento como na manutenção das neoplasias hematológicas é a participação de diferentes vias de sinalização (NOVAES, 2014). O eixo de sinalização do BCR (Figura 5) é fundamental para o desenvolvimento de linfoma de células B e, conseqüentemente, oferece vários alvos terapêuticos, entre eles, está PI3K, a tirosina quinase do baço (SYK) e tirosina quinase de Bruton (BTK), que é alvo de ação do Ibrutinib, agente aprovado pelo FDA (*Food and Drug Administration*) para uso em pacientes com LLC, linfoma de células do manto (LCM) e macroglobulinemia de Waldenström (GOPAL E GRAF, 2016). O BCR é um complexo proteico na superfície de todas as células B maduras e fornece sinais de sobrevivência celular. Um número de quinases proximais ao complexo citoplasmático do BCR são críticas para a sinalização de BCR, e muitas delas têm expressão e atividade aumentadas como refletidas pelo perfil de expressão gênica. Entre os mediadores mais importantes da função BCR estão a SYK, LYN, BTK, CD79a, CD79b e PI3K (SMITH, 2015).

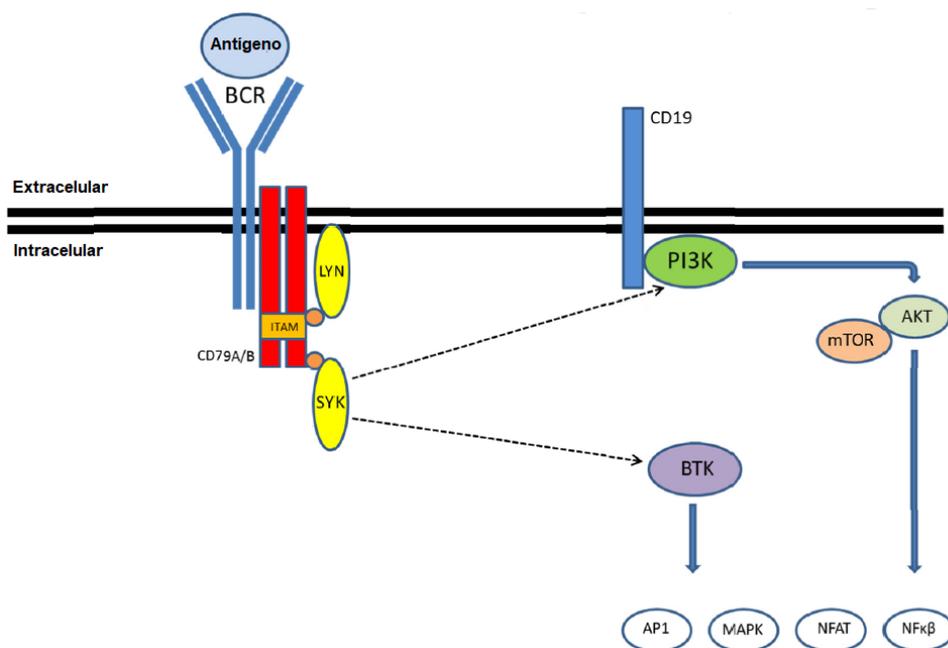


FIGURA 5 – **Resumo da via BCR.** Um antígeno ligado correspondente à imunoglobulina exposta conduz à fosforilação de um motivo de ativação baseado em tirosina imunoreceptor (ITAM) na porção de transdução de sinal. Este fato, eventualmente desencadeia uma cascata de quinases a jusante, incluindo, mas não se limitando, a SYN, BTK, PI3K e proteína quinase C- β (RODGER E REAGAN, 2018).

Alguns estudos demonstraram o papel central da sinalização da via PI3K em vários processos celulares críticos para a progressão do câncer (LIU et al., 2009; COURTNEY et al., 2010). Por ser uma lipase quinase, a PI3K ao ser ativada gera segundos mensageiros fosfolipídicos na membrana celular que recrutam e ativam múltiplas enzimas intracelulares que são reguladoras da proliferação celular, sobrevivência e motilidade (DURAND et al., 2009). As isoformas de PI3K (Figura 6), α e β , são amplamente expressas em muitos tecidos, enquanto as isoformas γ e δ são altamente restritas a células hematopoiéticas. Nos linfócitos B, a isoforma δ (PI3K δ) desempenha um papel central no desenvolvimento e função normais das células B, transduzindo os sinais do BCR, bem como dos receptores para várias citocinas, quimiocinas e integrinas. (FLINN et al., 2014; GOPAL et al., 2014). Um efetor chave de PI3K δ em células B é a BTK, que é um membro da família TEC de tirosina quinases não receptoras, que são ativados por sinais do BCR, quimiocinas e

citocinas para impulsionar a sobrevivência, proliferação e adesão às células-tronco de suporte (SMITH, 2015).

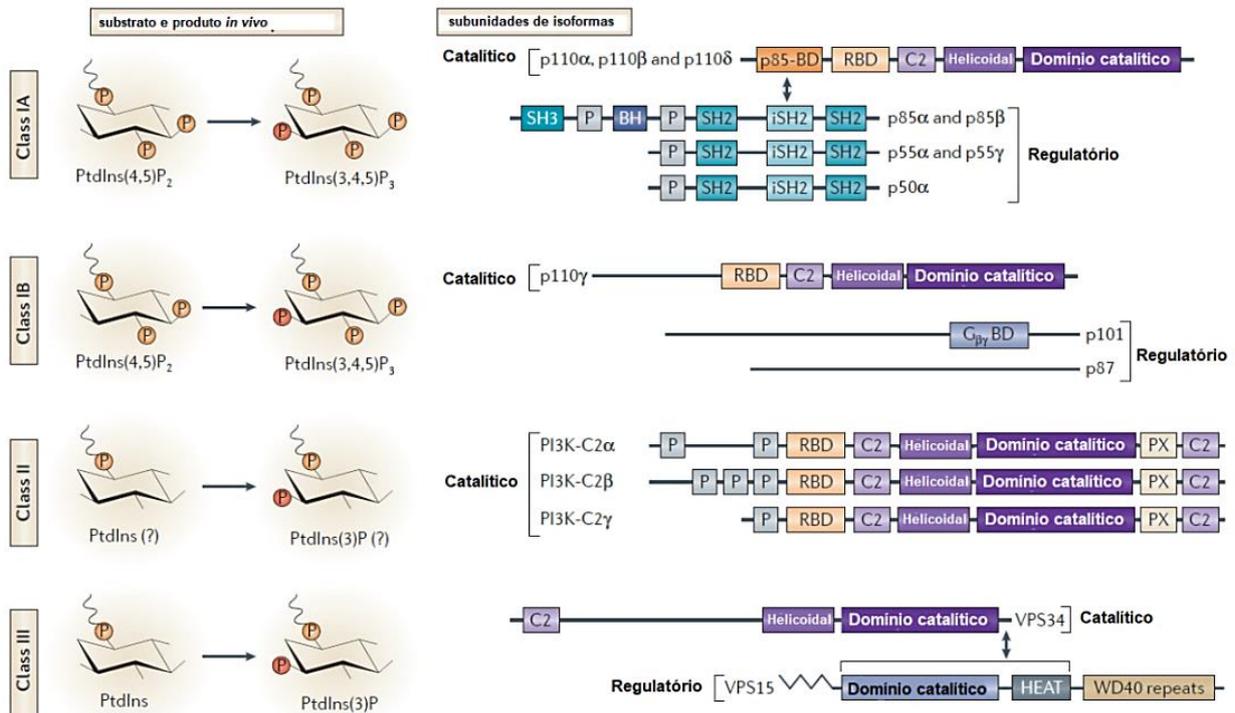


Figura 6 – **Classes e isoformas de PI3K**. As PI3Ks são classificadas com base em suas especificidades e estruturas de substratos. *In vivo*, as PI3Ks de classe IA e IB fosforilam fosfatidilinositol 4,5 bisfosfato (PtdIns (4,5) P₂) e as PI3Ks de classe III fosforilam fosfatidilinositol (PtdIns). As PI3Ks são heterodímeros de uma subunidade catalítica e de uma subunidade reguladora (THORPE et al, 2014).

Estudos sugerem que a via PI3K é a via mais frequentemente alterada em tumores humanos. O gene PIK3CA (codificador da isoforma catalítica PI3K p110α) é o segundo oncogene mais constantemente mutado e apresenta a mutação mais recorrente entre os genes supressores de tumor, o PTEN (homólogo de fosfatase e tensina), considerado o mais importante regulador negativo da via de sinalização PI3K (LIU et al, 2009). Análises funcionais de mutações em PIK3CA revelaram que elas aumentam sua atividade enzimática, estimulam a sinalização de AKT, permitem o crescimento independente do fator de crescimento, bem como aumentam a invasão celular e metástase (SAMUELS et al, 2006; SONG et al, 2012; FRUMAN E ROMMEL, 2014).

A PI3K também pode ser ativada por mutação genética e/ou amplificação de receptores de tirosina quinase (RTKs), e possivelmente por ativação de Ras mutado (COURTNEY et al., 2010). As mutações em enzimas PI3K são mais comumente encontradas em malignidades sólidas. As mutações em PIK3CA são encontradas em cerca de 1-8% de linfoma difuso de grandes células B (LDGCB) e mutações inativantes em PTEN, que regulam negativamente a via PI3K, são encontradas em 3-22% em LDGCB. Além disso, a amplificação do gene p110 α e a perda de expressão do PTEN são comumente observadas no LCM e no LDGCB (LAMPSON E BROWN, 2017).

Deste modo, a expressão PI3K δ é principalmente restrita a leucócitos, o que significa que PI3K δ é um alvo racional para o desenvolvimento de novas terapias para desordens linfoproliferativas de células B (KEATING et al., 2015). Estudos pré-clínicos e clínicos demonstram que a inibição da PI3K é uma estratégia terapêutica eficaz para o tratamento de linfomas. Pelo menos três mecanismos de ação podem explicar a eficácia dos inibidores de PI3K - inibição da sinalização do BCR, inibição da sinalização de citocinas do microambiente e aumento da imunidade antitumoral (LAMPSON E BROWN, 2017).

4.1.2 Manifestações Clínicas e Estadiamento

As características de apresentação do LNH são diversas, os pacientes geralmente apresentam linfadenopatia ou esplenomegalia. Em até um terço dos pacientes, o LNH pode ser extranodal e, quase qualquer órgão ou tecido pode estar envolvido. O LNH apresentando-se como um tumor extranodal sólido, pode inicialmente mimetizar outras formas de câncer até que os resultados histológicos sejam conhecidos. Um aumento do nódulo linfático ou massa tumoral pode originar sintomas de compressão local. Sintomas sistêmicos incluem febre, sudorese e perda de peso. Cerca de metade dos pacientes com linfomas de alto grau descrevem esses sintomas, mas não são específicos para o diagnóstico. Alguns pacientes podem ser totalmente assintomáticos, com linfonodos aumentados detectados como um achado acidental no exame clínico ou radiológico.

Embora não haja apresentação característica, o caráter crucial que leva a suspeita é quase sempre o achado de linfadenopatia persistente, esplenomegalia ou massa extranodal (AL-NAEEB et al., 2018). A extensão da disseminação do linfoma é especificada pelo sistema de estadiamento de Ann Arbor (Tabela 2).

Tabela 2: Classificação Ann Arbor para o estadiamento do LNH

Classificação Ann Arbor: estadiamento do LNH	
ESTÁGIOS	DESCRIÇÃO
INICIAL	I – única área nodal
	II – mais de uma área nodal, que não atravessa o diafragma
AVANÇADO	III – ambos os lados do diafragma envolvidos
	IV – envolvimento extranodal ou da medula óssea
* Sufixo relacionado aos sintomas do paciente em cada estágio	A – sem sintomas B
	B – sintomas B (febre, sudorese noturna e perda de peso)
	E – doença extranodal localizada (estágio IE)

Fonte: AL-NAEEB, 2018, adaptado.

As observações necessárias de estadiamento englobam análise de imagens, como radiografia de tórax, tomografia computadorizada, ressonância nuclear magnética (RNM) de tórax, abdome e pelve, biópsia de medula óssea e exames de sangue. O prognóstico clínico é previsto pelo Índice Internacional de Prognóstico (IPI), que define os quatro grupos de risco: baixo, intermediário baixo, intermediário alto e alto risco (Tabela 3.2); incorporando cinco fatores de risco independentemente significativos associados à sobrevida: idade, estágio tumoral, número de sítios extranodais da doença, status de desempenho e nível sérico de lactato desidrogenase (LDH) (Tabela 3.1) (HASSLER et al., 2013).

Tabela 3.1: Fatores de risco associados ao Índice Internacional de Prognóstico (IPI)

Fatores de Risco		
FATORES	BOM PROGNÓSTICO	MAU PROGNÓSTICO
IDADE	Até 60 anos	> 60 anos
ESTÁGIO	Estágio I ou II	Estágio III ou IV
METÁSTASE	Em apenas 1 linfonodo	Nos linfonodos e à distância
ATIVIDADE	Paciente capaz de realizar suas atividades diárias normalmente	Paciente precisa de muita ajuda para realizar suas atividades diárias
LDH	Normal	Alto
*	a cada fator de mau prognóstico é atribuído 1 ponto e, pacientes com bom prognóstico recebem a pontuação 0; a pontuação pode variar de 0 – 5	

Tabela 3.2: Grupos de risco associados ao Índice Internacional de Prognóstico (IPI)

Índice Internacional de Prognóstico – IPI	
PONTUAÇÃO	GRUPO DE RISCO
0 – 1	BAIXO RISCO
2	INTERMEDIÁRIO BAIXO
3	INTERMEDIÁRIO ALTO
4 – 5	ALTO

Fonte: Adaptado de ANSELL 2015; SEHN et al., 2007; AL-NAEED et al., 2018.

4.1.3 Diagnóstico

O manejo ideal dos pacientes com LNH depende de um diagnóstico preciso, do estadiamento cuidadoso da doença e identificação de fatores prognósticos adversos, formando a base da seleção do tratamento (ANSELL et al., 2015).

Nenhum exame de sangue é específico para o diagnóstico de LNH. Em muitos pacientes, os exames de sangue de rotina estão normais. Testes de função renal ou hepática podem estar anormais se os respectivos órgãos forem afetados pelo linfoma. O envolvimento da medula óssea pode causar anemia, trombocitopenia e neutropenia. A

desidrogenase láctica é frequentemente elevada em linfomas de alto grau, mas o teste não é específico. Uma biópsia de linfonodo por excisão é necessária para confirmar o diagnóstico do LNH. Entretanto é recomendado que o hemograma completo seja verificado antes da biópsia para excluir a LLC (AL-NAEEB et al., 2018).

O exame físico inclui a medição de grupos nodais acessíveis e o tamanho do baço e do fígado em centímetros, todavia, as organomegalias são formalmente definidas pela tomografia computadorizada. Exames laboratoriais e outras investigações são necessárias para a determinação dos índices prognósticos para os diferentes subtipos de linfoma e para o manejo geral do paciente, incluindo a avaliação das comorbidades, devem ser registradas (CHESON et al., 2014).

O exame imunohistoquímico e os novos métodos de imagem, como a PET/TC, demonstraram permitir o diagnóstico e o tratamento bem-sucedidos do LNH (ARAL, et al., 2015). A PET/TC com FDG (fluorodesoxiglicose) e PET/TC tornou-se a modalidade de imagem mais comum na avaliação e estadiamento do linfoma devido às suas vantagens sobre a tomografia computadorizada, particularmente no contexto de avaliação de resposta (PEREGRINO et al., 2005; OMUR et al., 2014; CHEN-LIANG et al., 2015; ARAL et al., 2015) com valores de captação padronizados mais elevados e histologia mais agressiva (CASULO et al., 2014). Além disso, o diagnóstico pode exigir interações de coloração imunohistoquímica e análise molecular de aberrações cromossômicas por hibridização *in situ* fluorescente (AL-NAEEB et al., 2018).

4.2. Tratamento

O LNH por ser um grupo heterogêneo de tumores, possui paradigmas de tratamento distintos, mas em todos os casos, o objetivo do tratamento é maximizar a qualidade e a duração da remissão, minimizando a toxicidade relacionada à terapia (CHASE et al., 2017).

4.2.1. Tratamento Convencional

O melhor tratamento do LNH varia, mas normalmente depende de quimioimunoterapia com possível tratamento de manutenção em certos subgrupos de pacientes. Embora o resultado em alguns pacientes com linfoma seja excelente, muitos subtipos de linfoma são tratáveis, mas não são curáveis (ANSELL et al., 2015). O transplante alogênico seria uma opção curativa, entretanto, não é usual, pois geralmente não é compatível com os LNH derivado de células B, além de outros cânceres como LLC e LCM (GOPAL E GRAF, 2016).

A primeira linha de tratamento para LNH varia de acordo com estadiamento do tumor e sua classificação. Basicamente com um anticorpo monoclonal quimérico CD20 (Rituximab, Ofatumumab e Obinutuzumab), associado à imunomodulares, como a Lenalidomida, Bendamustina ou esquemas de associação baseados em Antraciclina ou Fludarabina (GOPAL E GRAF, 2016). Em resumo, o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas do Ministério da Saúde – PCDT (2014) aponta que o esquema quimioterápico CHOP-R (Ciclofosfamida, Doxorubicina, Vincristina e Prednisona associado ao Rituximab), geralmente são recomendados como primeira linha de tratamento.

As taxas de resposta à terapia de primeira linha são tipicamente altas, entretanto sua recidiva é comum. Com cada recaída sucessiva, a duração da remissão após o tratamento diminui e os pacientes acabam se tornando refratários às terapias convencionais. Regimes baseados em quimioterapia estão associados a efeitos tóxicos a longo prazo, incluindo mielosupressão cumulativa, neuropatia, toxicidade cardíaca e cânceres secundários. Há, portanto, a necessidade de novas terapias com novos mecanismos de ação para o manejo de pacientes com LNH indolente (iLNH) recidivante/refratária (R/R) (ANSELL et al., 2015; DAVIES et al., 2015).

O uso da radioterapia muitas vezes está associado ao tratamento quimioterápico e tem como principal mecanismo de ação a morte celular por apoptose, morte programada da célula através de lesão em seu DNA. O regime radioterápico é aplicado em doses

fracionadas e separadas em intervalos de horas, lesionando com maior intensidade as células neoplásicas em relação às células normais, que por sua vez, se recuperam mais rápido que as células que sofreram transformação. Entretanto, por mais que o alvo da radioterapia seja o DNA, a membrana citoplasmática e outras estruturas celulares também sofrem lesões geradas pela formação de radicais livres e oxigênio molecular, causando maior letalidade à célula (BARROS, 2013).

4.2.1. Tratamento com inibidores de PI3K

O desenvolvimento de drogas no câncer, especialmente linfomas, sofreu grandes mudanças na última década. Apesar do sucesso e do uso continuado da quimioterapia combinada para muitos pacientes, há um direcionamento coordenado para substituir os agentes citotóxicos por drogas mais direcionadas que capitalizam as vias e processos biológicos que são especificamente relevantes nos linfomas. Embora os anticorpos monoclonais tenham sido a primeira onda de terapias direcionadas, há agora uma geração cada vez maior de agentes orais e/ou biológicos que capitalizam uma melhor compreensão da patogênese do linfoma (SMITH, 2015).

O uso dos inibidores de PI3K na clínica levou à compreensão molecular da sinalização e função dessa via (LIU et al., 2009). A inibição da sinalização PI3K pode diminuir a proliferação celular e, em algumas circunstâncias, promover a morte celular. Conseqüentemente, os componentes dessa via apresentam alvos atraentes para a terapêutica do câncer (COURTNEY et al., 2010).

A inibição das isoformas δ e γ pode ser ativa contra malignidades linfoides e existem pelo menos três mecanismos diferentes, o primeiro envolve o bloqueio de sinalização mitogênica e de sobrevivência dentro da célula tumoral. O segundo envolve o bloqueio da sinalização mitogênica e de sobrevivência induzida por fatores dentro do microambiente tumoral, incluindo interações de citocinas e quimiocinas. Finalmente, a inibição de PI3K δ , PI3K γ ou ambos juntos poderiam ativar respostas imunes anti-linfoma (HORWITZ et al.,

2018). No entanto, o principal impacto da inibição da PI3K δ parece ser o bloqueio da sinalização BCR (SMITH, 2015).

Sendo assim, vários inibidores da via PI3K foram desenvolvidos e estão sendo avaliados em estudos pré-clínicos e em ensaios clínicos iniciais. Esses agentes não apenas têm a capacidade de inibir a proliferação e os sinais de sobrevivência das células cancerígenas, mas também podem afetar a angiogênese, a metástase e o metabolismo do tumor. O aumento da sinalização de PI3K é frequentemente devido à ativação mutacional direta ou amplificação de genes que codificam os principais componentes da via PI3K. Esse mecanismo em um câncer individual pode sugerir o tipo mais eficaz de terapia para inibir a via (COURTNEY et al., 2010).

O Idelalisib é um potente inibidor de moléculas pequenas de PI3K δ que é altamente seletivo para a isoforma δ em comparação com as isoformas α , β e γ . Em linhas celulares linfoides e amostras de pacientes primários, o Idelalisib bloqueia a sinalização PI3K δ /AKT e promove a apoptose. O Idelalisib, foi aprovado em 2014 para o tratamento de LLC, LNH folicular de células B recidivado e linfoma linfocítico pequeno recidivado (LLPC) nos EUA e para o tratamento de LLC e linfoma folicular (LF) refratário na Europa (KEATING et al., 2015).

Após o desenvolvimento de Idelalisib, surgiram outros inibidores de pequenas moléculas dirigidos às diferentes isoformas de PI3K (MENSAH et al, 2018). O Copanlisib, um inibidor intravenoso da via de PI3K, é outro agente promissor com atividade inibitória predominantemente visando as isoformas α e δ de PI3K (CHESON, et al., 2018), desenvolvido como tratamento para várias malignidades hematológicas sólidas (LIU et al, 2013). O Copanlisib inibe a atividade catalítica de quatro enzimas de classe I, incluindo as isoformas de PI3K, PI3K α , PI3K β , PI3K γ e PI3K δ (MENSAH et al, 2018). Além disso, o Copanlisib bloqueia a ativação independente de BCR de NF- κ B em modelos celulares difusos de linfoma de células B *in vitro* (MARKHAM, 2017). Recentemente, recebeu

aprovação acelerada do FDA em setembro de 2017, com base em sua atividade no tratamento de terceira linha de LF (CHESON et al., 2019).

Existem distintos inibidores de PI3K em fase pré-clínica para LNH e outros tipos de câncer, como o Buparlisib (BKM120), um potente inibidor pan-PI3K oral, que apresentou atividade antitumoral em linhagens celulares de linfoma e tumores sólidos, induziu apoptose no LDGCB e reduziu a proliferação dependente de c-MYC no LCM (BEHESHTI et al, 2016). O Duvelisib, aprovado em 2018 pela FDA, é outro inibidor oral das isoformas PI3K p110- γ e δ (FLINN et al, 2014), tem eficácia observada como monoterapia e, ensaios combinados com quimioterapia ou outros agentes direcionados foram iniciados (LESLIE et al., 2017). O Umbralisib, ao contrário de outros inibidores, é um inibidor p110 δ de segunda geração que possui uma estrutura química diferente dos compostos descritos anteriormente (Idelalisib e Duvelisib) acredita-se que a mudança na estrutura química pode potencialmente alterar o perfil de toxicidade. Até agora, o Umbralisib parece ser mais tolerado do que os outros inibidores de PI3K (LAMPSON E BROWN, 2017; LESLIE et al, 2017).

Existem outros inibidores de PI3K em desenvolvimento para iLNH, incluindo INCB-40093, um inibidor de isoforma p110- δ com seletividade aumentada, e CUDC-907, um inibidor de PI-classe duplo de classe I e inibidor de histona desacetilase (HDAC), ambos sendo investigados em estudos de fase I (LESLIE et al., 2017).

5 DISCUSSÃO

O LNH abrange um espectro de distúrbios linfoproliferativos e desfechos clínicos variados, espelhando frequentemente sua célula de origem, variando de linfomas foliculares indolentes a doenças agressivas (NANDAGOPAL E METHA, 2017). Na última década, a terapia direcionada a pequenas moléculas levou a um avanço na terapia para tratar o linfoma. As drogas são projetadas especificamente para inibir vias de sinalização críticas para a sobrevivência e interação de células neoplásicas com seu ambiente estromal (LAMPSON E BROWN, 2017). O presente trabalho abordou as terapias alternativas e futuras para o tratamento do LNH, voltada para a inibição da via PI3K.

O Idelalisib como já citado acima, é um inibidor de PI3K com um dos fins para o tratamento de LNH. Sua aprovação acelerada pela FDA em julho de 2014, tem com base estudos que mostraram a relevância da sua monoterapia em pacientes refratários ao Rituximab (MILLER et al, 2015). A dose inicial do Idelalisib foi determinada pelos resultados de um estudo de fase I (FLINN et al, 2014) no qual houve um escalonamento de dose em 64 pacientes com LNH R/R, demonstrando taxas de resposta de 45% no LF, 55% no LLPC, 33% no linfoma da zona marginal e 55% no linfoma linfoplasmocitário. Entretanto, foram observados alguns efeitos adversos como, elevações de transaminase em 48% dos pacientes, junto com diarreia (36%), pneumonia (18,8%), neutropenia (44%) e erupção cutânea (25%) (FLINN et al, 2014).

As altas taxas de resposta do Idelalisib em estudos de fase I levaram a um ensaio de fase II de monoterapia com 123 pacientes acompanhados por um tempo médio de 9,7 meses. Foram observados uma sobrevida livre de progressão (PFS) de 11,0 meses e a sobrevida global mediana (OS) de 20,3 meses, e as toxicidades eram controláveis (GOPAL et al, 2014). Sobre associações, em um estudo de fase III, duplo-cego com Bendamustina e Rituximab, além de Idelalisib ou placebo em 416 pacientes com fase de exposição baixa, não houve nenhum risco aumentado por infecção. A adição de Idelalisib ao Rituximab

mostrou grande eficácia, com uma melhora significativa no PFS e no OS. No entanto, este resultado foi atenuado pelo achado de que a adição de Idelalisib ao Rituximab aumentou o risco de infecção e outras toxicidades, neutropenia, transaminite e diarreia (ZELENETZ et al, 2017).

A maioria dos estudos com Idelalisib em associação com outros medicamentos elevam os efeitos adversos. Outro estudo mostrou que a hepatite é proeminente quando o Idelalisib é administrado no contexto inicial ou combinado com agentes imunomoduladores (LAMPSON E BROWN, 2017). Outros estudos com Rituximab, Lenalidomida e Idelalisib no iLNH foi interrompido após seis dos sete pacientes desenvolverem transaminite, destes seis, dois pacientes foram a óbito (CHEAH et al, 2015). Mais dois outros estudos de Idelalisib, Lenalidomida e Rituximab no iLNH também tiveram que ser suspensos devido a casos de transaminite, erupções cutâneas, febres e hipotensão observados em 4 dos primeiros 8 pacientes inscritos (SMITH et al, 2015; LOUIE et al, 2015). Uma pneumonite com resposta a esteroides e erupção cutânea também foram relatadas em pacientes com Idelalisib (FLINN et al, 2014; LAMPSON et al, 2016; JONES et al, 2017).

Múltiplas linhas de evidências clínicas apoiam a hipótese de que um mecanismo autoimune sustenta essas toxicidades (LAMPSON E BROWN, 2017). Os estudos indicam que o uso do Idelalisib como monoterapia de tratamento para alguns tipos de LNH R/R é eficiente. Mesmo com alguns efeitos adversos esperados e, casos de efeitos adversos mais graves, ele ainda é uma boa indicativa de alternativa para esses pacientes, que podem ter a toxicidade do Idelalisib controlada de acordo com a dose. Percebe-se também que, ele é mais controlado ao ser usado como monoterapia, ao contrário de associação com outros agentes, como por exemplo o Rituximab, pois, mesmo demonstrando um aumento na eficácia, os efeitos adversos também tem um aumento significativo.

Outro inibidor apresentado como alternativa de tratamento para o LNH, foi o Copanlisib. Estudos de escalonamento de dose de fase I incluindo pacientes com tumores sólidos avançados ou LNH e uma coorte de pacientes com diabetes mellitus tipo 2,

receberam infusões intravenosas semanais de Copanlisib com doses variando de 0,1 a 1,2 mg/kg. Alguns pacientes tiveram efeitos adversos considerados graves, mas que após a descontinuação do Copanlisib, estes foram remediados. A dose máxima tolerada (DMT) foi definida com 0,8mg/kg de Copanlisib. Houve alguns efeitos adversos relacionados a essa dose, mas que não levaram à suspensão definitiva do Copanlisib (PATNAIK et al, 2016).

Os resultados do estudo de fase I levaram a um ensaio clínico de fase II em que foi observada uma maior eficácia no grupo dos pacientes com iLNH, com uma taxa de resposta objetiva (ORR) de 43% em comparação com 29,4% na coorte agressiva, sendo observados menos efeitos secundários gastrointestinais em comparação com os inibidores da PI3K oral, Duvelisib e Idelalisib, talvez devido à administração intravenosa intermitente (DREYLING et al, 2017). Esses dados sugerem que o Copanlisib pode ser uma possível alternativa caso o paciente seja refratário ao uso de outros agentes ou tenha grande desconforto em relação a efeitos adversos, já que, como foi citado no estudo, o Copanlisib apresentou menos efeitos secundários em relações a outros agentes inibidores da mesma via.

Em adição, outros estudos com inibidores de PI3K têm mostrado uma resposta positiva quanto ao seu uso. O Buparlisib por exemplo, em um estudo de fase I em pacientes com LNH em um estágio mais avançado e recebendo terapia antineoplásica prévia, notou-se a redução do tumor nos pacientes com refratária ou remissão de LNH. Alguns efeitos adversos como hiperglicemia foram relatados, mas este é um efeito conhecido para alvos de inibidores de PI3K. Um outro estudo com o Buparlisib (RODON et al, 2014) os relatos mais comuns foram. hiperglicemia, fadiga, náusea, depressão, diarreia, ansiedade e neutropenia. Mesmo assim, o Buparlisib tem atividade no LNH, com estabilização da doença e redução sustentada da carga tumoral em alguns pacientes e toxicidade aceitável (YOUNES et al, 2017).

O Duvelisib, inibidor de PI3K, em um estudo foi observado que pode ter um papel no tratamento de pacientes que desenvolvem resistência adquirida ao Ibrutinib. Teve

eficácia moderada quando testado contra várias linhas celulares do LDGCB, causando inibição do crescimento em aproximadamente metade das linhagens celulares testadas (LAMPSON E BROWN, 2017; THOMPSON et al, 2013).

Estudos mais recentes indicam que o inibidor Umbralisib, possui uma estrutura química diferente, com átomos de nitrogênio no esqueleto heterocíclico de quinazolinona substituído por átomos de carbono e oxigênio, que alteram o perfil de toxicidade com base na hipótese de que os *backbones* heterocíclicos baseados em nitrogênio podem causar hepatotoxicidade. Notou-se, também que o Umbralisib é eficaz na indução de apoptose como agente único em células primárias de LLC, *in vitro* e, esta eficácia é comparável à alcançada *in vitro* com o Idelalisib (LAMPSON E BROWN, 2017).

Em um estudo mais recente de fase I, o Umbralisib em combinação com o Ublituximab ou como monoterapia, indicam que este agente tem um perfil de segurança diferente do Idelalisib ou Duvelisib. Em todos os doentes, as taxas de toxicidade incluíram transaminite, pneumonite, neutropenia e diarreia (MATO et al, 2016). Nos EUA, os pacientes tratados em estudo com esse inibidor oral e doses fixas de Ublituximab intravenoso até progressão da doença ou intolerância do tratamento pelo paciente, 84% dos pacientes tiveram uma resposta completa ou parcial. Os eventos adversos mais comuns foram diarreia, fadiga, reação relacionada à infusão, tontura, náusea, tosse, neutropenia e celulite (NASTOUPIL et al, 2019).

Entende-se, por fim, que a busca de rotas alternativas para o tratamento de LNH, como a inibição da via PI3K segue sendo um desafio para a terapia antineoplásica, apesar da melhora na compreensão das moléculas ou vias das drogas. A introdução desses novos agentes no campo terapêutico do LNH ainda é lenta, pois existem poucas alternativas disponíveis para o tratamento de pacientes refratários a medicamentos tradicionais, salientando a necessidade de esforços adicionais para avanços significativos e êxito na clínica.

6 CONCLUSÃO

O LNH ainda é um desafio tanto quanto para tratamento quanto para diagnóstico, já que, como foi visto, ele se justapõe em relação às leucemias e seus sintomas são usualmente comuns a outras comorbidades. O LNH é uma neoplasia que pode se apresentar com padrão agressivo, portanto, é emergente a busca por um tratamento mais direcionado, específico, atuante em vias voltadas para essa doença, como é o caso da PI3K.

Como abordado ao longo do trabalho os inibidores da via PI3K representam uma nova classe de terapias alvo dirigidas para o tratamento de linfomas, precisamente LNH. Com isso, as chances de melhorar o tratamento para pacientes com essa doença, são promissoras. Conclui-se assim, que os inibidores de PI3K aprovados e em estudos contribuem não só para uma melhoria no tratamento do LNH como também para a qualidade de vida do paciente.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ADAMS, H. J. A.; NIEVELSTEIN, R. A. J.; KWEE, T. C. Prognostic value of interim and end-of-treatment FDG-PET in follicular lymphoma: a systematic review. **Annals of Hematology**, v. 95, n. 1, p. 11-18, 2016.

ALMEIDA, C. M. D. S. **Farmacogenética aplicada á terapêutica dos linfomas**. Tese (Doutorado em Ciências Farmacêuticas) - Instituto Superior de Ciências da Saúde Egas Moniz. Portugal, p. 96. 2015.

AL-NAEED, A. B. et al. Non-Hodgkin lymphoma. **British Medical Journal**, v. 362, p. k3204, 2018.

ANSELL, S. M. Non-Hodgkin Lymphoma: Diagnosis and Treatment. **Mayo Clinic Proceedings**, v. 90, n. 8, p. 1152-1163, 2015.

ARAL, C. A. et al. Diagnosis, PET/CT imaging, and treatment of extranodal non-Hodgkin lymphoma in keratinized gingiva: a case report. **Journal of Oral Science**, v. 57, n. 1, p. 59-62, 2015.

ARMITAGE, J. O. et al. Non-Hodgkin lymphoma. **The Lancet**, v. 390, n. 10091, p. 298-310, 2017.

BARROS, I. **Linfomas de Hodgkin e Linfomas Não Hodgkin: Classificação e Métodos Diagnósticos**. (Trabalho de Conclusão do Curso de Biomedicina) - Universidade Católica de Brasília. Brasília p. 59. 2013.

BATLEVI, C.; YOUNES, A. Revival of PI3K inhibitors in Non-Hodgkin lymphoma. **Annals of Oncology**, v. 28, n. 9, p. 2047-2049, 2017.

BEHESHTI, A. et al. Buparlisib/BKM120 PI3 Kinase Therapy in B Cell and T Cell Non-Hodgkin Lymphoma (NHL) and Hodgkin Lymphoma (HL): Buparlisib/BKM120 PI3 Kinase Therapy in B Cell and T Cell Non-Hodgkin Lymphoma (NHL) and Hodgkin Lymphoma (HL). **Blood**, v. 128, p. 2920, 2016.

CAMPO, E. et al. The 2008 WHO classification of lymphoid neoplasms and beyond: evolving concepts and practical applications. **Blood**, v. 117, n. 19, p. 5019-5032, 2011.

CASULO, C.; BURACK, W. R.; FRIEDBERG, J. W. Transformed follicular non-Hodgkin lymphoma. **Blood**, v. 125, n. 1, p. 40-47, 2014.

CHASE, M. L.; ARMAND, P. Minimal residual disease in non-Hodgkin lymphoma - current applications and future directions. **British Journal of Haematology**, v. 180, n. 2, p. 177-188, 2017.

CHEAH, C. Y.; NASTOUPIL, L. J.; NEELAPU, S. S. Lenalidomide, idelalisib, and rituximab are unacceptably toxic in patients with relapsed/refractory indolent lymphoma. **Blood**, v. 125, n. 21, p. 3357-3359, 2015.

CHEN-LIANG, T. H. et al. The role of bone marrow biopsy and FDG-PET/CT in identifying bone marrow infiltration in the initial diagnosis of high grade non-Hodgkin B-cell lymphoma and Hodgkin lymphoma. Accuracy in a multicenter series of 372 patients. **American Journal of Hematology**, v. 90, n. 8, p. 686--690, 2015.

CHESON, B. D. Role of Functional Imaging in the Management of Lymphoma. **Journal of Clinical Oncology**, v. 29, n. 14, p. 1844-1854, 2011.

CHESON, B. D. et al. Recommendations for Initial Evaluation, Staging, and Response Assessment of Hodgkin and Non-Hodgkin Lymphoma: The Lugano Classification. **Journal of Clinical Oncology**, v. 32, n. 27, p. 3059, 2014.

CHESON, B. D. et al. Optimal Management of Adverse Events From Copanlisib in the Treatment of Patients With Non-Hodgkin Lymphomas. **Clinical Lymphoma Myeloma and Leukemia**, v. 19, n. 3, p. 135-141, 2019.

COURTNEY, K. D.; CORCORAN, R. B.; ENGELMAN, J. A. The PI3K Pathway As Drug Target in Human Cancer. **Journal of Clinical Oncology**, v. 28, n. 6, p. 1075, 2010.

DALIA, S. et al. Association of lymphomagenesis and the reactivation of hepatitis b virus in non-hodgkin lymphoma. **Cancer Control**, v. 22, n. 3, p. 360-365, 2015.

DAVIES, A. Idelalisib for relapsed/refractory indolent B-cell non-Hodgkin's lymphoma: an overview of pharmacokinetics and clinical trial outcomes. **Expert Review of Hematology**, v. 8, n. 5, p. 581-593, 2015.

DREYLING, M.; SANTORO, A.; MOLLICA, L. Copanlisib in Patients with Relapsed or Refractory Indolent B-Cell Lymphoma (CHRONOS-1). **Hematological Oncology**, v. 35, p. 119-120, 2017.

DURAND, C. A. et al. Phosphoinositide 3-kinase p110 delta regulates natural antibody production, marginal zone and B-1 B cell function, and autoantibody responses. **The Journal of Immunology**, v. 183, n. 9, p. 5673-5684, 2009.

ELPEDEGUI, M. et al. A prospective study of serum microbial translocation biomarkers and risk of AIDS-related non-Hodgkin lymphoma. **AIDS**, v. 32, n. 7, p. 945-954, 2018.

FALCO, G. D. et al. Burkitt Lymphoma beyond MYC translocation: N-MYC and DNA methyltransferases dysregulation. **BMC Cancer**, v. 15, n. 1, p. 668, 2015.

FLINN, I. W. et al. Idelalisib, a selective inhibitor of phosphatidylinositol 3-kinase-d, as therapy for previously treated indolent non-Hodgkin lymphoma. **Blood**, v. 123, n. 22, p. 3406-3413, 2014.

FOCHESATTO FILHO L, B. E. **Medicina Interna na Prática Clínica**. Porto Alegre: Artmed, 2013.

FRUMAN, D. A.; ROMMEL, C. PI3K and cancer: lessons, challenges and opportunities. **Nature Reviews Drugs Discovery**, v. 13, n. 2, p. 140, 2014.

FURMAN, R. R. et al. Idelalisib and Rituximab in Relapsed Chronic Lymphocytic Leukemia. **New England Journal of Medicine**, v. 370, n. 11, p. 997-1007, 2014.

GOPAL, A. K. et al. PI3K δ Inhibition by Idelalisib in Patients with Relapsed Indolent Lymphoma., 2014.

GRAF, S. A.; GOPAL, A. K. Idelalisib for the treatment of non-Hodgkin lymphoma. **Expert Opinion on Pharmacotherapy**, v. 17, n. 2, p. 265-274, 2016.

GUERARD, E. J.; BISHOP, M. R. Overview of Non-Hodgkin's Lymphoma. **Disease-a-month: DM**, v. 58, n. 4, p. 208, 2012.

HASSLER, M. R.; SCHIEFER, A.-I.; EGGER, G. Combating the epigenome: epigenetic drugs against non-Hodgkin's lymphoma. **Epigenomics**., v. 5, n. 4, p. 397-415, 2013.

HORWITZ, S. M. et al. Activity of the PI3K- δ,γ inhibitor Duvelisib in a phase I trial and preclinical models of T-cell lymphoma. **Blood**, v. 131, n. 8, p. 888-898, 2018.

HU, L. et al. The association between non-Hodgkin lymphoma and organophosphate pesticides exposure: A meta-analysis. **Environmental Pollution**, v. 231, p. 319-328, 2017.

HUNTINGTON, S. F.; SVOBODA, J.; DOSHI, J. A. Cost-effectiveness analysis of routine surveillance imaging of patients with diffuse large B-cell lymphoma in first remission. **Journal of Clinical Oncology**, v. 33, n. 13, p. 1467-1474, 2015.

INCA. **Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva**, 2018. Disponível em: <http://www2.inca.gov.br/wps/wcm/connect/tiposdecancer/site/home/linfoma_ao_hodgkin>. Acesso em: 24 Novembro 2018.

INTLEKOFER, A. M.; YOUNES, A. Precision therapy for lymphoma — current state and future directions. **Nature Reviews Clinical Oncology**, v. 11, n. 10, p. 585, 2014.

INTRAGUMTORNCHAI, T. et al. Non-Hodgkin lymphoma in South East Asia: An analysis of the histopathology, clinical features, and survival from Thailand. **Hematological Oncology**, v. 36, n. 1, p. 28-36, 2017.

JONES, J. A.; ROBAK, T.; BROWN, J. R. Efficacy and safety of idelalisib in combination with ofatumumab for previously treated chronic lymphocytic leukaemia: an open-label, randomised phase 3 trial. **The Lancet Hematology**, v. 4, n. 3, p. e114-e126, 2017.

KEATING, G. M. Idelalisib: a review of its use in chronic lymphocytic leukaemia and indolent non-Hodgkin's lymphoma. **Targeted Oncology**, v. 10, n. 1, p. 141, 2015.

LAMPSON, B. L.; BROWN, J. R. PI3K δ -selective and PI3K α/δ -combinatorial inhibitors in clinical development for B-cell non-Hodgkin lymphoma. **Expert opinion on investigational drugs**, v. 26, n. 11, p. 1267-1279, 2017.

LAMPSON, B. L.; KASAR, S. N.; MATOS, T. R. Idelalisib given front-line for treatment of chronic lymphocytic leukemia causes frequent immune-mediated hepatotoxicity. **Blood**, v. 128, n. 2, p. 195-203, 2016.

LENZ, G.; STAUDT, L. Aggressive lymphomas. **New England Journal of Medicine**, v. 362, n. 15, p. 1417-1429, 2010.

LERRO, C. C. et al. Organophosphate insecticide use and cancer incidence among spouses of pesticide applicators in the Agricultural Health Study. **Occup Environ Med**, v. 72, n. 10, p. 736-744, 2015.

LESLIE, L. A. et al. Targeting Indolent Non-Hodgkin Lymphoma. **Expert Review of Hematology**, v. 10, n. 4, p. 299-313, 2017.

LIU, N. et al. BAY 80-6946 is a highly selective intravenous p13K inhibitor with potent p110alpha and p110delta activities in tumor cell lines and xenograft models. **Molecular Cancer Therapeutics**, v. 12, n. 11, p. 2319-2330, 2013.

LIU, P. et al. Targeting the phosphoinositide 3-kinase (PI3K) pathway in cancer. **Nature Reviews Drug Discovery**, v. 8, n. 8, p. 627, 2009.

LOUIE, C. Y.; DIMAIO, M. A.; MATSUKUMA, K. E. Idelalisib-associated Enterocolitis: Clinicopathologic Features and Distinction From Other Enterocolitides. **The American journal of Surgical Pathology**, v. 39, n. 12, p. 1653-1660, 2015.

MANI, H.; JAFFE, E. S. Hodgkin Lymphoma: An Update on its Biology with New Insights into Classification. **Clinical Lymphoma and Myeloma**, v. 9, n. 3, p. 206-216, 2009.

MARKHAM., A. Copanlisib: First Global Approval. **Drugs**, v. 77, n. 18, p. 2057-2062, 2017.

MARTINEZ-CLIMENT, J. A.; FONTAN, L.; GASCOYNE, R. D. Lymphoma stem cells: enough evidence to support their existence? **Haematologica**, v. 95, n. 2, p. 293-302, 2010.

MARTINS, C. **Linfoma Folicular - O estado da arte -**. Artigo de Revisão (Mestrado em Medicina). Faculdade de Medicina da Universidade de Coimbra. Portugal, p. 66. 2012.

MATO, A.; BURRIS, H. A.; FLINN, I. Long-term Follow-up of the Next Generation PI3K-delta Inhibitor TGR-1202 Demonstrates Safety and High Response Rates in TGR-1202 Demonstrates Safety and High Response Rates in CLL: Integrated Analysis of TGR-1202 Monotherapy and Combined with Ublituximab. **Haematologica**, p. 50-51, 2016.

MENSAH, F.; BLAIZE, J. P.; BRYAN, L. Spotting on copanlisib and its potential in the treatment of relapsed/refractory follicular lymphoma evidence to dare. **Onco Targets and Therapy**, v. 11, p. 4817, 2018.

MILITO, C. B. et al. Classificação dos linfomas não-Hodgkin: estudo morfológico e imunoistoquímico de 145 casos. **Journal of Brazilian Patology and Medicine**, v. 38, n. 4, p. 315-324, 2002.

MILLER, B. W. et al. FDA Approval: Idelalisib Monotherapy for the Treatment of Patients with Follicular Lymphoma and Small Lymphocytic Lymphoma. **Clinical Cancer Research**, v. 21, n. 7, p. 1525-1529, 2015.

MOLYNEUX, E. M. et al. Burkitt's lymphoma. **The Lancet**, v. 379, n. 9822, p. 1234-1244, 2012.

NANDAGOPAL, L.; MEHTA, A. Treatment approaches of hard-to-treat non-Hodgkin lymphomas. **Expert Review of Hematology**, v. 10, n. 3, p. 259-273, 2017.

NASTOUPIL, L. J. et al. Tolerability and activity of ublituximab, umbralisib, and ibrutinib in patients with chronic lymphocytic leukaemia and non-Hodgkin lymphoma: a phase 1 dose escalation and expansion trial. **The Lancet Haematology**, v. 6, n. 2, p. e100-e109, 2019.

NOGAI, H.; DORKEN, B.; LENZ, G. Pathogenesis of non-Hodgkin's lymphoma. **Journal of Clinical Oncology**, v. 29, n. 14, p. 1803-1811, 2011.

NOVAES, J. C. Repositório da produção científica e intelectual da Unicamp. **UNICAMP**, 2014. Disponível em: <<http://repositorio.unicamp.br/handle/REPOSIP/312975>>. Acesso em: 24 Novembro 2018.

OMUR, O. et al. Fluorine-18 fluorodeoxyglucose PET-CT for extranodal staging of non-Hodgkin and Hodgkin lymphoma. **Diagnostic and Interventional Radiology**, v. 20, n. 2, p. 185, 2014.

ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DA SAÚDE. **CID - 0 – Classificação Internacional de Doenças para Oncologia**. 3ª edição. ed. São Paulo: Universidade de São Paulo, 2005.

PATNAIK, A. et al. First-in-human phase I study of copanlisib (BAY 80-6946), an intravenous pan-class I phosphatidylinositol 3-kinase inhibitor, in patients with advanced solid tumors and non-Hodgkin's lymphomas. **Annals of Oncology**, v. 27, n. 10, p. 1928-1940, 2016.

PEREGRINO, A. A. D. F. et al. Acurácia Diagnóstica da Tomografia de Emissão de Pósitrons (PET): Resultados da Revisão Sistemática na Doença de Hodgkin., 2005.

PERRY, A. M. et al. Non-Hodgkin lymphoma in the developing world: review of 4539 cases from the International Non-Hodgkin Lymphoma Classification Project. **Haematologica**, v. 101, n. 10, p. 1244-1250, 2016.

R. R. FURMAN, J. P. S.; COUTRE, S. E. Idelalisib and rituximab in relapsed chronic lymphocytic leukemia. **New England Journal of Medicine**, v. 370, n. 11, p. 997-1007, 2014.

RODGERS, T. D.; REAGAN, P. M. Targeting the B-cell receptor pathway: a review of current and future therapies for non-Hodgkin's lymphoma. **Expert Opinion on Emerging Drugs**, v. 23, n. 2, p. 111-122, 2018.

RONDON, J. et al. Phase I dose-escalation and-expansion study of buparlisib (BKM120), an oral pan-Class I PI3K inhibitor, in patients with advanced solid tumors. **Investigational New Drugs**, v. 32, p. 670-681, 2014.

SEHN, L. H. et al. SEHN, Laurie H. et al. The revised International Prognostic Index (R-IPI) is a better predictor of outcome than the standard IPI for patients with diffuse large B-cell lymphoma treated with R-CHOP. **Blood**, v. 109, n. 5, p. 1857-1861, 2007.

SHAFFER, A. L.; YOUNG, R. M.; STAUDT, L. M. Pathogenesis of Human B Cell Lymphomas. **Annual Review of Immunology**, v. 30, p. 565-610, 2012.

SHANKLAND, K.; ARMITAGE, J.; HANCOCK, B. Non-Hodgkin lymphoma. **The Lancet**, v. 380, n. 9844, p. 848-857, 2012.

SMITH, S. M. New drugs for the treatment of non-Hodgkin lymphomas. **Chinese Clinical Oncology**, v. 4, n. 1, 2015.

SONG, M. S.; SALMENA, L.; PANDOLFI, P. P. The functions and regulation of the PTEN tumour suppressor. **Nature reviews Molecular cell biology**, v. 13, n. 5, p. 283, 2012.

SWERDLOW, S. H. et al. **WHO Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues**. 4. ed. Lyon: International Agency for Research on Cancer, 2008.

SWERDLOW, S. H. et al. The 2016 revision of the World Health Organization classification of lymphoid neoplasms. **Blood Journal**, 2016. Disponível em: <<http://www.bloodjournal.org/content/127/20/2375?sso-checked=true>>. Acesso em: 24 Novembro 2018.

THOMPSON, C. A. et al. Utility of routine post-therapy surveillance imaging in diffuse large B-cell lymphoma. **Journal of Clinical Oncology**, v. 32, n. 31, p. 3506, 2014.

THOMPSON, R.; VILLEGAS, V.; PROCTOR, J. The Potent PI3K- δ,γ Inhibitor IPI-145 Exhibits Differential Activity In Diffuse Large B-Cell Lymphoma (DLBCL) Cell Lymphoma (DLBCL) Cell Lines. **Blood**, v. 122, p. 1832, 2013.

THORPE, L. M.; YUZUGULLU, H.; ZHAO, J. J. PI3K in cancer: divergent roles of isoforms, modes of activation and therapeutic targeting. **Nature Reviews Cancer**, v. 15, n. 1, p. 7, 2014.

YOUNES, A. et al. Pan-phosphatidylinositol 3-kinase inhibition with buparlisib in patients with relapsed and refractory non-Hodgkin lymphoma. **Haematologica**, v. 102, n. 12, p. 2104-2112, 2017.

ZELENETZ, A. D. et al. Idelalisib or placebo in combination with bendamustine and rituximab in patients with relapsed or refractory chronic lymphocytic leukaemia: interim results from a phase 3, randomised, double-blind, placebo-controlled trial. **The Lancet Oncology**, v. 18, p. 297-311, 2017.