

## Leucemia Mielóide Crônica – Novas drogas

A LMC é um distúrbio mieloproliferativo caracterizado por um cromossomo anormal no interior das células leucêmicas de pacientes com a doença. Ele é chamado de cromossomo Filadélfia. A nível molecular, o cromossomo Filadélfia é uma translocação, o que significa quebras em separado e junção de dois cromossomos diferentes. Como resultado, uma proteína é formada, chamada BCR-ABL, que é um híbrido ou uma fusão entre duas proteínas celulares normais, uma chamada BCR e outra chamada ABL. A importância dessa fusão é a de que a atividade da tirosina quinase, que é uma enzima, é drasticamente aumentada em comparação com a da proteína ABL normal. Como essa atividade da tirosina quinase aumentada só é encontrada nas células leucêmicas de pacientes com LMC, têm sido possível desenhar moléculas pequenas que podem interferir especificamente inibindo essa atividade da tirosina quinase, o que leva à remissões (controle da doença) profundas e duráveis.

O primeiro desses agentes é o imatinib, também conhecido como Glivec<sup>®</sup>. Existe um bom número de pacientes em acompanhamento de longo prazo com esse medicamento, o que nos permite concluir que ele é seguro, bem tolerado e os pacientes apresentam respostas profundas e duradouras. Sabemos, ainda, que os pacientes tratados com imatinib como terapia principal após serem diagnosticados com LMC em fase crônica, fase mais inicial têm uma sobrevida significativamente superior em comparação com a que seria esperada antes da terapia com imatinib.

Anteriormente, esperava-se que um paciente portador de LMC em fase crônica tivesse uma expectativa de vida de cerca de cinco a sete anos. Assim, aproximadamente 50% dos pacientes diagnosticados com LMC em fase crônica, infelizmente, poderiam morrer devido à doença dentro dos primeiros cinco a sete anos após diagnóstico. Agora, temos dados de sobrevida de acompanhamento a longo prazo com imatinib, que sugerem que cerca de 90% dos pacientes ainda vivem após cinco anos. Além disso, dos 10% que infelizmente faleceram, cerca da metade deles faleceu por causas não relacionadas à doença e, assim, apenas aproximadamente 5% dos pacientes faleceram devido à LMC quando tratados com imatinib após o diagnóstico de LMC em fase crônica. Isso, novamente, é muito superior aos resultados antes do uso da medicação.

Aproximadamente 7% de todos esses pacientes perderam a resposta ao imatinib e efetivamente progrediram para a fase acelerada ou blástica da doença. Estamos otimistas quanto a uma segunda geração de medicamentos, como o dasatinib, que poderá reduzir a probabilidade dos pacientes progredirem para a fase acelerada ou blástica a um percentual esperado de 1% ou menos após cinco anos.

Adicionalmente, há um número de pacientes que apresenta recidiva (retorno de PCR positivo para BCR-ABL) na fase crônica da doença, o que significa que o imatinib não está mais funcionando para esse grupo. Há, também, pacientes que nunca apresentam uma resposta adequada ao imatinib. Podemos estimar que aproximadamente 15% dos pacientes tratados com imatinib não alcançam resposta citogenética maior dentro dos 12 primeiros meses de terapia com imatinib. Além disso, há pacientes intolerantes ao imatinib, talvez 4 a 5%, que têm intolerância severa ao imatinib, que poderiam se beneficiar de algum outro inibidor da tirosino-quinase.

Então é importante que os pacientes com LMC se certifiquem de que a doença deles esteja sendo monitorada adequadamente. Assim, se os pacientes assumirem essa questão para si e encorajarem seus médicos a se certificarem de que estão sendo adequadamente monitorados, todos nós poderemos esperar que a probabilidade de que os pacientes tenham respostas profundas e duráveis será maximizada. Em outras palavras, um paciente que não está respondendo adequadamente deve ser considerado para uma forma alternativa de terapia, como a com o dasatinib ou nilotinibe.

O Dasatinibe (Sprycel) foi desenvolvido e aprovado no Brasil há 6 meses para o tratamento de doença resistente e/ou intolerante ao imatinib.

Uma coisa que entendemos muito bem sobre os pacientes que perdem a resposta ao imatinib é que a maioria desses pacientes sofre novas mutações em uma parte da proteína BCR-ABL, chamada domínio quinase. É o domínio quinase que normalmente liga-se ao imatinib e quando ocorre uma mutação que destrói a capacidade do imatinib de se ligar, as células que têm essa mutação podem continuar a crescer e causar doença resistente. Sabemos que o dasatinibe é muito eficaz no tratamento da maior parte dessas mutações, ou de quase todas elas, em laboratório. Na experiência clínica descobrimos que o dasatinibe é altamente eficaz em casos de resistência ao imatinib e de intolerância ao imatinib.

Uma característica de todos esses inibidores de tirosina quinase de segunda geração que é que todos são promissores, em parte porque têm maior atividade contra BCR-ABL e, também, porque parecem ser muito efetivos em lidar com a maioria das mutações que causam resistência ao imatinib. Há uma mutação importante, denominada mutação T315I, que é altamente resistente a todas as drogas de segunda geração.

As informações disponíveis sobre o dasatinibe em pacientes na fase crônica, que são resistentes e/ou intolerantes ao imatinib, são que em 15 meses de acompanhamento, aproximadamente 59% dos pacientes atingem uma resposta citogenética parcial e 49% atingem uma resposta citogenética completa.

Uma resposta citogenética parcial é uma redução na medula óssea para 35% ou menos de células contendo cromossomo Filadélfia, ao passo que uma resposta citogenética completa é uma redução para 0% ou zero das 20 células analisadas para cromossomo Filadélfia. Assim, o fato de cerca da metade dos pacientes resistentes e/ou intolerantes ao imatinib apresentar uma remissão profunda com dasatinibe é muito animador. Isso é o que tem levado à sua aprovação ao redor de grande parte do mundo.

Os efeitos colaterais descritos com o uso do dasatinibe, são as citopenias, o que significa contagens sanguíneas muito baixas. Aproximadamente metade dos pacientes tem contagem de glóbulos brancos substancialmente baixa e/ou contagens de plaquetas baixas na terapia com dasatinibe. Portanto, é muito importante que os pacientes sejam monitorados adequadamente, em especial durante os primeiros meses da terapia com o dasatinibe, para garantir um controle adequado de suas contagens sanguíneas.

Também há alguns efeitos colaterais da terapia com dasatinibe que os pacientes e seus médicos devem conhecer que é a retenção hídrica, causando inchaço na pernas, edema pulmonar e derrame pleural, que se refere ao acúmulo de líquido na pleura (membrana que recobre o pulmão) que deve ser reconhecido e tratado apropriadamente.

O dasatinibe está sendo analisado em outra pesquisa, que chamamos de um estudo de otimização de dose. Nesse estudo, a meta foi determinar a dose ótima de dasatinibe a partir dos valores padrão de segurança, tolerabilidade e eficácia. Nesse estudo, os pacientes resistentes ou intolerantes ao imatinib na fase crônica receberam uma de quatro doses, incluindo 70 miligramas duas vezes

ao dia, que é a dose atualmente aprovada, e em seguida uma dose diferente, de 100 miligramas uma vez ao dia. Eles também receberam um par de outras doses, mas o achado importante desse estudo é que as taxas de resposta através dos quatro braços de dosagem diferentes foram essencialmente idênticas. Assim, as 70 miligramas duas vezes ao dia aprovadas não foram melhores em atingir respostas do que a dose de 100 miligramas uma vez ao dia.

Assim, embora 70 miligramas duas vezes ao dia seja muito bem tolerado e pareça ser certamente efetivo, parece que 100 miligramas uma vez ao dia é igualmente eficaz e melhor tolerado. Com base no resultado desse estudo clínico, provavelmente a recomendação formal é que a dose de dasatinibe iniciada primeiro nos pacientes seja 100 miligramas uma vez ao dia.

Atualmente, o dasatinibe não é o único inibidor de tirosina quinase que tem sido investigado em pacientes com LMC em fase crônica, resistentes ou intolerantes ao imatinib. Existem vários outros, dois deles foram apresentados na reunião da ASCO (American Society of Clinical Oncology). Neste momento, o dasatinibe é a única droga que foi aprovada no Brasil para pacientes com resistência ou intolerância ao imatinib. Mas provavelmente a próxima medicação que será aprovada é o nilotinib, que está relacionado com o imatinib. Essa droga é muito similar em estrutura ao imatinib, mas em laboratório ela é mais seletiva para inibir BCR-ABL do que o imatinib.

Uma proporção substancial de pacientes apresentou respostas citogenéticas importantes com o nilotinib, aproximadamente 56% dos pacientes, sendo que 40% deles apresentaram uma resposta citogenética completa.

Em termos de efeitos colaterais, ele parece produzir toxicidade um pouco diferente do imatinib, que em alguns casos podem ser graves, como elevação de uma enzima pancreática chamada lipase e, em alguns casos, a pancreatite. Em outros casos, ele também pode aumentar substancialmente enzimas do fígado. Levando tudo em conta, como acontece com o dasatinibe, essa droga parece ser muito bem tolerada e de baixo perfil de toxicidade.

Uma outra droga que está passando por avaliação em pesquisa clínica para LMC resistente e intolerante ao imatinib é chamada bosutinib, também conhecida como SKI606. Essa droga, como as outras duas, é mais eficaz em inibir BCR-ABL que o imatinib. E, como as outras duas drogas, ela também não tem nem promete ter atividade significativa para visar o BCR-ABL contendo mutação T315I.

Nos dados apresentados 110 pacientes foram incluídos em uma pesquisa clínica com bosutinib. A maioria desses pacientes estava em fase crônica e as taxas de resposta que foram observadas com essa droga baseiam-se em uma proporção relativamente pequena de pacientes que foram avaliados: aproximadamente 31 pacientes com doença em fase crônica e 5 pacientes com doença em fase avançada. Parece que essa droga tem atividade significativa, mas o acompanhamento é curto, e o número de pacientes tratados na fase avançada é muito baixo. Os efeitos colaterais mais graves não relacionadas as contagens sangüíneas baixas parecem ser diarreia e reação alérgica.

Outro estudo que foi realizado para investigar a segurança e eficácia do dasatinibe em pacientes nunca tratados com imatinib. E isso é o que chamamos de estudo piloto. Ele é feito para determinar se é seguro e eficaz dar esse tratamento a pacientes que não receberam primeiro o imatinib. Nessa pesquisa, a dose inicial foi de 100 miligramas uma vez ao dia, em contraste com a dose aprovada de 70 miligramas duas vezes ao dia.

Trinta e quatro pacientes com LMC na fase crônica não tratados foram analisados quanto a resposta e 85% atingiram remissão citogenética completa com acompanhamento de aproximadamente um ano. Sabemos pela experiência com o imatinib que cerca de menos de 70% dos pacientes tratados com 400 miligramas de imatinib diariamente na doença em fase crônica atingirão uma resposta citogenética completa por 12 meses. Assim, 85% é claramente algo que esperamos que venha a ser um número real quando essa droga é comparada em estudo clínico equivalente com o imatinib em pacientes na fase crônica recém diagnosticados.

Logicamente não teríamos chegado a nenhum lugar mais próximo de onde estamos hoje sem a participação dos pacientes com LMC nos estudos clínicos. Essa é uma parte importantíssima da história que às vezes perdemos de vista.

Todos esses quatro inibidores de tirosina quinase, imatinib, dasatinibe, nilotinibe bosutinib, são medicações orais muito ativas e bem toleradas. No entanto, há pacientes que apresentam toxicidade significativa para todas essas drogas e, assim, a esperança para esses pacientes é que quanto mais opções existirem, maior a probabilidade de eles encontrarem uma droga que funcione para eles.

Outro ponto que devemos mencionar é a gravidade da toxicidade. Novamente, as toxicidades graves parecem ser

relativamente incomuns. Nesse momento, estamos recomendando terapia contínua com esses agentes, em pacientes que estão respondendo e tolerando a droga, porque temos o conhecimento de que os pacientes que param de usar a droga tipicamente sofrerão uma recidiva da doença.

Como resultado, achamos que intolerâncias mais leves devem ser controladas para permitir que os pacientes continuem sua terapia. Mas, é claro, um paciente com uma toxicidade para a droga considerada apenas leve ou moderada terá dificuldade com essa toxicidade se tiver que lidar com ela por meses, anos ou até décadas. É importante que você comunique a seu médico como é sua qualidade de vida. É óbvio que nenhuma terapia para LMC será eficaz se o paciente não a seguir.

Assim, vocês devem se educar ainda mais sobre a LMC, e também, se comunicar com seus médicos para garantir que estejam sendo gerenciados e monitorados adequadamente quanto aos efeitos colaterais e resposta à doença.