

TELECONFERÊNCIA - Últimas Novidades sobre LMC

Uma Atualização da Associação Americana de Oncologia Clínica

(Reunião Anual da ASCO)

Dr. Neil Shah

28 de junho de 2007 - 12:00 PM

TÓPICOS:

- APRESENTAÇÕES
- SOBRE A LMC
- GLIVEC® - IMATINIBE
- NOVAS DROGAS - DASATINIBE
- NOVAS DROGAS - NILOTINIBE
- NOVAS DROGAS - BOSUTINIBE
- ESTUDOS CLÍNICOS
- QUALIDADE DE VIDA
- PERGUNTA 1 - CÂIMBRA
- PERGUNTA 2 - GLIVEC
- PERGUNTA 3 - DOENÇA EM FASE AVANÇADA
- PERGUNTA 4 - TRANSPLANTE DE MEDULA ÓSSEA
- PERGUNTA 5 - PACIENTES CRÔNICOS RECIDIVADOS
- PERGUNTA 6 - GLIVEC
- PERGUNTA 7 - TESTES PCR E BIÓPSIA DE MEDULA
- PERGUNTA 8 - DIETA

APRESENTAÇÕES

Operador: Olá a todos, bem-vindos às *Últimas Novidades sobre LMC: Uma Atualização da Reunião Anual da Associação Americana de Oncologia Clínica (ASCO)*, um programa educativo gratuito por telefone. É com prazer que apresento nossa moderadora, Carson Pattillo.

Carson Pattillo: Obrigada e olá a todos. Meu nome é Carson Pattillo. Sou a vice-presidente dos Programas Educacionais Nacionais para a associação "The Leukemia & Lymphoma Society". Em nome dessa associação, agradecemos a escolha de vocês de passar essa próxima hora e meia conosco hoje, e desejamos que todos sejam bem-vindos.

O programa de hoje é *Últimas Novidades sobre LMC: Uma Atualização da Reunião Anual da Associação Americana de Oncologia Clínica*, protagonizado pelo Dr. Neil Shah. Damos as boas-vindas e agradecemos ao Dr. Shah por compartilhar seu tempo e conhecimento conosco hoje.

Após a palestra do Dr. Shah, abriremos o programa para perguntas de todos vocês, que são nosso público ouvinte. Hoje temos mais de 1.200 pessoas participando ao vivo por telefone de todos os cantos do país, além de vários participantes internacionais de países como Canadá, Hungria, Iraque, Uruguai, Egito, Mongólia, Índia, Nova Zelândia e Cingapura. Também temos um grande público que discou do Brasil. Hoje estamos traduzindo nosso programa simultaneamente para o português para nosso público brasileiro.

E, ainda, gostaríamos de agradecer a Bristol-Myers Squibb pelo generoso apoio ao programa de hoje. Também nos orgulhamos de oferecer esse importante programa em colaboração com a ABRALE, organização que é nossa parceira no Brasil. Agora, é com muito prazer que apresento Merula Steagall, Presidente da ABRALE, que gostaria de dizer algumas palavras a vocês.

Merula Steagall: Em nome da ABRALE, a Associação Brasileira de Linfoma e Leucemia, tenho o prazer de inaugurar esse programa inovador para o nosso país, em sintonia com nossa missão de informar adequadamente e dar apoio a pacientes com linfoma e leucemia, cooperando e criando parcerias para disponibilizar o melhor tratamento a todos os pacientes no Brasil. Esperamos que este seja o primeiro de muitos outros programas de teleconferência e temos a certeza de que todos os participantes aproveitarão ao máximo esta oportunidade e terão muitas de suas dúvidas esclarecidas.

Gostaríamos de agradecer em especial à The Lymphoma & Leukemia Society por servir sempre de inspiração a muitos de nossos projetos e por dar à ABRALE a oportunidade de disponibilizar esta teleconferência a tantos pacientes e profissionais da saúde no Brasil. Também quero agradecer ao professor Neil Shah, que dedicou seu tempo e esforço para preparar essa apresentação tão importante e que compartilha conosco o seu conhecimento.

E, ainda, obrigada a todos vocês que discaram hoje e estão interessados em trabalhar ativamente para melhorar o conhecimento sobre leucemia mielóide crônica. A participação de vocês é o que nos faz acreditar que devemos trabalhar sempre mais e é o que mantém nosso sonho de possibilitar a cura de cada paciente. Espero que tenhamos uma conferência excelente e que continuemos juntos até o fim, fazendo o melhor uso desta ótima energia e oportunidade que cercará nossa teleconferência hoje. Um grande e caloroso abraço, e obrigada a todos vocês.

Carson Pattillo: Agora, tenho o prazer de apresentar nosso teleconferencista convidado, Dr. Neil Shah. O Dr. Shah é Professor Assistente da Divisão de Hematologia e Oncologia da

Faculdade de Medicina de São Francisco, na Universidade da Califórnia. Dr. Shah, estamos muito felizes por tê-lo hoje conosco e, neste momento, eu gostaria de passar o programa para o senhor.

Dr. Shah: Muito obrigado pela calorosa apresentação. Gostaria de dar as boas-vindas a todos neste programa e, antes de mais nada, agradecer à The Leukemia & Lymphoma Society pelo apoio a importantes pesquisas e desenvolvimentos médicos relacionados à leucemia mielóide crônica ao longo dos últimos anos. Sem esse suporte, seria bastante improvável que tivéssemos tantas novas terapias promissoras para a melhoria substancial da sobrevivência de pacientes com leucemia mielóide crônica ou LMC.

SOBRE A LMC

Antes de começar, quero situar brevemente a biologia molecular da LMC e como essa informação levou ao desenvolvimento dos inibidores da atividade de tirosina quinase, que são a classe de medicação que estaremos discutindo quase exclusivamente hoje.

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. Sabemos, em nível molecular, que 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 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 nessa atividade da tirosina quinase, o que leva à remissões (controle da doença) profundas e duráveis.

GLIVEC® - IMATINIBE

O primeiro desses agentes é o imatinibe, também conhecido como Glivec®. Esse medicamento foi aprovado para uso nos Estados Unidos há cerca de seis anos. Existe um bom número de acompanhamentos de longo prazo com esse medicamento, o que nos permite saber que geralmente ele é muito seguro, bem tolerado e os pacientes não têm respostas profundas e duráveis em muitos casos. Sabemos ainda que os pacientes tratados com imatinibe como terapia principal após serem diagnosticados com LMC em fase crônica, que é a fase mais inicial e a fase em que a maioria dos pacientes nos Estados Unidos é diagnosticada primeiramente, têm uma sobrevivência significativamente superior em comparação com a que seria esperada antes da terapia com imatinibe.

Anteriormente, esperava-se que um paciente portador de LMC em fase crônica tivesse uma expectativa de vida de cerca de cinco a sete anos, o que representava cerca de 50% dos pacientes diagnosticados com LMC. Agora, temos dados de sobrevivência de acompanhamento de

longo prazo com imatinibe 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 imatinibe após o diagnóstico de LMC em fase crônica. Isso, novamente, é muito superior aos resultados antes do uso da medicação.

Sabemos que aproximadamente 7% de todos esses pacientes perderam a resposta ao imatinibe e progrediram para a fase acelerada ou blástica da doença. Estamos otimistas quanto a uma segunda geração de medicamentos, como o dasatinibe, com o qual poderemos reduzir a probabilidade de os pacientes progredirem para a fase blástica a um percentual esperado de 1% ou menos após cinco anos.

Há também uma proporção substancial de pacientes que apresenta recidiva (retorno de PCR positivo para BCR-ABL) na fase crônica da doença, o que significa que o imatinibe não está mais funcionando adequadamente para eles. E há os pacientes que não respondem ao imatinibe. Podemos estimar que aproximadamente 15% dos pacientes tratados com imatinibe nunca terão o que se chama de uma resposta citogenética maior dentro dos 12 primeiros meses de terapia. Além disso, há pacientes intolerantes ao imatinibe, talvez 4 a 5%, que poderiam se beneficiar de algum outro inibidor da tirosina quinase.

NOVAS DROGAS – DASATINIBE

O dasatinibe foi desenvolvido e aprovado nos Estados Unidos e ao redor de grande parte do mundo para o tratamento de pacientes resistentes e/ou intolerante ao imatinibe. Acho que uma das mensagens mais importantes que posso transmitir aos pacientes com LMC é a de que se certifiquem de que a doença deles esteja sendo monitorada adequadamente. Em muitos casos, segundo minha experiência, os pacientes com LMC tornam-se muito bem educados quanto à doença, o que é maravilhoso pois, infelizmente, muitos médicos vêm relativamente poucos pacientes com LMC e é muito difícil para eles encontrarem tempo para se atualizarem com as recomendações mais recentes de monitoramento e terapia. Assim, se os pacientes assumirem essa questão para si e encorajarem seus médicos a se certificarem de que estão sendo adequadamente monitorados, acho que 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 dasatinibe.

Uma coisa que entendemos muito bem sobre os pacientes que perdem a resposta ao imatinibe é que a maioria deles sofre novas mutações em uma parte da proteína BCR-ABL, chamada domínio quinase. É o domínio quinase que normalmente liga-se ao imatinibe e, quando ocorre uma mutação, destrói a capacidade do imatinibe de se ligar. As células que sofrem 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 ou intolerância ao imatinibe.

RESULTADOS

Tenho algumas informações que posso apresentar a vocês sobre o dasatinibe em pacientes na fase crônica, que são resistentes ou intolerantes ao imatinibe. Sabemos que em 15 meses de acompanhamento, aproximadamente 59% dos pacientes atingem uma resposta citogenética importante e 49% atingem uma resposta citogenética completa. Deixe-me definir

o que quero dizer com respostas citogenéticas importantes e completas.

Uma resposta citogenética importante 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 imatinibe 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.

Além disso, devo mencionar que a dose usada no estudo do dasatinibe é de 70 miligramas, duas vezes ao dia. Esta informação será importante quando eu lhes passar uma atualização sobre alguns estudos clínicos, dentro de instantes.

EFEITOS COLATERAIS

É claro que existem efeitos colaterais com o dasatinibe, como com qualquer droga. Dentre eles, em alguns casos, certos efeitos colaterais significativos requerem monitoramento adequado e controle apropriado. Um deles é o que chamamos de 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, para garantir um controle adequado de suas contagens sanguíneas.

Sabemos por experiência que a maioria dos pacientes que continua a usar o dasatinibe e que recebe suporte pelo período durante o qual suas contagens sanguíneas estão baixas pode continuar a usar o medicamento em boas doses, pois atingem um nível de remissão.

Há outros efeitos colaterais com dasatinibe que os pacientes e seus médicos devem conhecer. Talvez o mais importante é a efusão pleural, que se refere ao acúmulo de fluido ao redor de um pulmão. Realmente não entendemos porque isso ocorre, mas em pacientes tratados com 70 miligramas duas vezes ao dia, aproximadamente 6% terão uma efusão pleural substancialmente grave. Este efeito pode responder muito bem ao controle médico se reconhecido precocemente e tratado apropriadamente.

Logicamente há outros efeitos colaterais com o dasatinibe, mas os mais significativos são os que mencionei.

DOSE ADEQUADA

O dasatinibe está sendo analisado em outra pesquisa, apresentada na reunião da ASCO, que chamamos de um estudo de otimização de dose, para determinar a dose ótima de dasatinibe a partir dos valores padrão de segurança, tolerabilidade e eficácia. Nesse estudo, os pacientes resistentes ou intolerantes ao imatinibe 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, sobre a qual discutirei durante a maior parte do meu tempo, que é a de 100 miligramas uma vez ao dia. Eles também receberam um par de outras doses, sobre o qual não precisamos entrar em detalhes, mas a descoberta importante desse

estudo foi que as taxas de resposta através das quatro dosagens 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.

Além disso, o número de pacientes que progrediram nas 70 miligramas duas vezes ao dia foi quase duas vezes tão alto quanto o número de pacientes que progrediram na dose de 100 miligramas uma vez ao dia. Os efeitos colaterais nas 70 miligramas duas vezes ao dia, incluindo efusão pleural e contagem de plaquetas baixa, foram substancialmente mais altos que nos pacientes tratados com a dose de 100 miligramas uma vez ao dia.

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

NOVAS DROGAS – NILOTINIBE

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 imatinibe. Existem vários outros, e estudos clínicos investigando dois deles foram apresentados na reunião da ASCO. Devo ressaltar que, neste momento, o dasatinibe é a única droga que foi aprovada nos Estados Unidos para pacientes com resistência ou intolerância ao imatinibe. Mas provavelmente a próxima medicação que será aprovada é o nilotinibe, que é muito similar em estrutura ao imatinibe, mas em laboratório ela é mais seletiva para inibir BCR-ABL.

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

Existem algumas estratégias de tratamento promissoras para essa mutação, mas como não há nenhuma atualização apresentada na reunião da ASCO, não falarei detalhadamente sobre esses agentes. Contarei a vocês que eles são o que chamamos de inibidores Aurora quinase, os quais têm atividade contra a mutação BCR-ABL T315I. Talvez os dois mais remotos ao longo do desenvolvimento clínico, que eu conheça, sejam um composto da Merck, chamado MK0457, e um composto de uma empresa italiana, chamado Nerviano. Esses dois compostos mostraram sinais de atividade e respostas profundas em alguns pacientes com a mutação T315I.

Como eu estava dizendo, o nilotinibe é provavelmente a próxima droga a ser aprovada para pacientes com resistência ou intolerância ao imatinibe. Essa droga é aproximadamente 25 vezes mais poderosa que o imatinibe. O nilotinibe parece ser muito eficaz na análise inicial de estudo clínico com dados para acompanhamento de 320 pacientes por cerca de um ano apresentado na reunião da ASCO mais recente.

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

Em termos de efeitos colaterais, ele parece produzir efeitos um pouco diferentes do

imatinibe que em alguns casos podem ser graves, como elevação de uma enzima pancreática chamada lipase e, em alguns casos, pancreatite. Em alguns 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. Efusão pleural não parece ser um problema considerável com essa droga, ao contrário do dasatinibe. É difícil comparar as toxicidades dessas duas drogas com base nas pesquisas clínicas, porque elas envolveram pacientes que não foram randomizados para receber uma terapia ou outra.

Acho justo dizer que a taxa de descontinuação do tratamento devido à toxicidade tanto para o dasatinibe como para o nilotinibe foi equivalente. Para o dasatinibe, aproximadamente 13% dos pacientes descontinuaram a droga após 15 meses devido aos efeitos colaterais. Para o nilotinibe, o número foi de 15% com aproximadamente 12 meses de acompanhamento. Nesse ponto, parece que essas duas drogas têm atividade e toxicidade relativamente equivalentes.

NOVAS DROGAS – BOSUTINIBE

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

Nos dados apresentados na reunião mais recente da ASCO, 110 pacientes foram incluídos em uma pesquisa clínica com bosutinibe. A maioria deles estava em fase crônica e as taxas de resposta observadas baseiam-se em uma proporção relativamente pequena de pacientes avaliados: aproximadamente 31 com doença em fase crônica e 5 com doença em fase avançada. Parece que essa droga tem atividade significativa com acompanhamento relativamente curto.

Quarenta e dois por cento dos pacientes na fase crônica apresentaram uma resposta citogenética maior com essa droga, e 60% na fase avançada. Mas o número de pacientes na fase avançada tratados ainda é muito baixo. Dos pacientes na fase crônica, 32% apresentaram uma resposta citogenética completa. Essa droga possui seu conjunto próprio de toxicidades, mas ao todo parece, como as demais, ser realmente bem tolerada. As reações mais graves não relacionadas a contagens sanguíneas baixas parecem ser diarreia e erupção cutânea.

Considerando-se tudo, essa droga parece ser muito bem tolerada. Parece haver uma incidência mais baixa de citopenias graves do que no dasatinibe ou no nilotinibe, mas de é muito difícil tirar conclusões e fazer comparações entre essas diferentes drogas, pois esses estudos não foram realizados em um modo que chamamos de randomizado.

ESTUDOS CLÍNICOS

O último estudo que gostaria de discutir foi realizado para investigar a segurança e eficácia do dasatinibe em pacientes nunca tratados com imatinibe. E isso é o que chamamos de estudo piloto. Nessa pesquisa, ressaltarei que a dose inicial foi de 100 miligramas uma vez ao dia, em contraste com a dose aprovada de 70 miligramas duas vezes ao dia. A decisão de escolher

essa dose baseou-se em algumas evidências preliminares da pesquisa que descrevi a vocês anteriormente, mostrando que a dose de 100 miligramas uma vez ao dia pareceu ser igualmente segura e talvez melhor tolerada.

Trinta e quatro pacientes com LMC na fase crônica não tratados foram analisados. A boa nova é que 85% havia atingido uma remissão citogenética completa com acompanhamento de aproximadamente um ano. Esse número é, a meu ver, muito animador. Sabemos que menos de 70% dos pacientes tratados com 400 miligramas de imatinibe 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 for comparada em estudo clínico equivalente com o imatinibe em pacientes na fase crônica recém diagnosticados.

Outros estudos clínicos são planejados para comparar os outros inibidores de quinase de segunda geração (nilotinibe e bosutinibe) com o imatinibe em pacientes na fase crônica recém diagnosticados.

Agora é uma boa hora para falar sobre a importância dos estudos clínicos na evolução das terapias em LMC. Logicamente, não teríamos chegado onde estamos hoje sem a participação dos pacientes nesses estudos. Essa é uma parte importantíssima da história que às vezes perdemos de vista. Existem muitos estudos clínicos em andamento para pacientes com LMC, e muitos deles, a meu ver, são tão animadores que eu os encorajo a checarem se possuem o potencial de elegibilidade para algum deles.

Novamente, a esperança não reside apenas em avançarmos a largas passadas através desses estudos clínicos, mas no fato de você mesmo poder se beneficiar em decorrência de sua participação em algum deles. O site na internet da The Leukemia & Lymphoma Society (www.leukemia-lymphoma.org/hm_lls) poderá direcioná-lo(a) a locais em que é possível aprender sobre estudos clínicos (ver site ABRALÉ www.abrale.org.br/doencas/novas_drogas).

QUALIDADE DE VIDA

O último tópico que quero abordar são os problemas de qualidade de vida para os pacientes com LMC. Esses quatro inibidores de tirosina quinase (imatinibe, dasatinibe, nilotinibe e bosutinibe) são medicações orais muito ativas e bem toleradas. No entanto, como mencionei, há pacientes que apresentam toxicidade significativa para todas essas drogas. A boa nova para esses pacientes é que quanto mais opções existirem, maior a probabilidade de encontrarem uma droga que funcione para eles.

Anteriormente, considerávamos tentar controlar as toxicidades relativas ao imatinibe tanto quanto possível, para permitir que os pacientes continuassem a utilizá-lo. Isso ocorria antes da disponibilidade de novos agentes eficazes para pacientes com dificuldade em tolerar o imatinibe. Agora que os pacientes têm outras opções, existe a possibilidade de buscar outro agente ou esperar por um novo.

Em minha experiência clínica, em sua maior parte com imatinibe e dasatinibe, o número de pacientes que me reportaram que o imatinibe foi mais bem tolerado é igual ao de pacientes que me reportaram exatamente o contrário, que realmente se sentiam melhor com dasatinibe. Infelizmente, não sabemos qual paciente apresentará toxicidade para qual droga, mas por certo poderemos esperar que seja possível identificar uma droga eficaz para pacientes com LMC.

Outro ponto que devemos mencionar é a gravidade da toxicidade. As mais graves parecem ser relativamente incomuns. Atualmente, recomendamos terapia contínua com esses agentes

em pacientes que estão respondendo e tolerando bem a droga, pois sabemos 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 ao máximo, para permitir que os pacientes continuem sob terapia. Mas, é claro, um paciente com uma toxicidade para a droga, considerada leve ou moderada, terá dificuldades em lidar com ela por meses, anos ou até décadas.

Por isso, é fundamental comunicar 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, eu encorajaria vocês a se educarem ainda mais sobre a LMC, e acho que hoje já deram um grande passo nessa direção. Também, encorajo a todos que se comuniquem com seus médicos para garantir que estejam sendo gerenciados e monitorados adequadamente quanto aos efeitos colaterais e resposta à doença.

Eu gostaria de dizer ainda uma última coisa. É que no transplante de medula óssea do passado está algo que gostaríamos de apontar em qualquer paciente na fase crônica para o qual ele tenha sido uma opção em potencial. Hoje há um acordo quase universal pelo qual todos os pacientes devem ser tratados com um inibidor de tirosina quinase primeiro, ficando o transplante de medula óssea reservado somente aos pacientes com problemas na terapia com inibidor de tirosina quinase.

Bem, então agora retornarei à moderadora, que abrirá para perguntas. E obrigado pela atenção.

PERGUNTA 1. Brenda – EUA: Venho usando Sprycel® (dasatinibe) por cerca de oito meses e há alguns dias senti câimbras terríveis nas duas pernas, partindo dos tornozelos até os joelhos, e tive de aplicar uma bolsa de gelo e massagear. Cerca de uma hora e meia depois, fui me movimentar de novo e a câimbra recomeçou. O senhor tem alguma idéia do que poderia causar isso ou do que poderia fazer para aliviar esse desconforto?

Dr. Shah: Câimbras musculares são algo que tem sido observado mais comumente em pacientes tratados com imatinibe, mas também podem ocorrer em pacientes tratados com dasatinibe. No caso do imatinibe, o que tipicamente faríamos, e isso também serve para o dasatinibe, é sugerir água tônica, que contém quinino e auxilia no alívio das câimbras musculares. Aplicar calor na região também pode ajudar, pois estimula circulação sanguínea, ao contrário das bolsas de gelo.

Outras medidas seriam assegurar-se de que seus eletrólitos estejam intactos fazendo um exame de sangue, certificando-se de que elementos como os eletrólitos comuns, potássio de preferência e, também, cálcio e fósforo, não precisem ser suplementados. Aprendemos que esses inibidores de quinase podem causar reduções no cálcio sérico e no fósforo sérico. Portanto, valeria tentar fazer uma medição do cálcio, magnésio e fósforo, além do potássio.

Como mencionei, a incidência desse efeito colateral com o dasatinibe parece ser menor do que com imatinibe. Isso é um exemplo muito bom de toxicidade que normalmente não consideraríamos grave o suficiente para garantir a descontinuação de uma droga, mas por certo se você estiver apresentando esse tipo de toxicidade regularmente, que felizmente parece não estar, então entenderá como isso poderá acarretar problemas em continuar com a

terapia.

PERGUNTA 2. Ana Lucia – Brasil: O paciente pode parar de tomar Glivec em um determinado momento? Por exemplo, no caso de gravidez ou de uma reação à droga?

Dr. Shah: Essa é uma ótima pergunta, para a qual não há uma resposta simples. Portanto, tentarei respondê-la usando diferentes cenários possíveis.

Primeiro, vamos assumir a ocorrência em um paciente que tenha uma resposta profunda ao imatinibe, que talvez não tenha evidência da doença e que vem usando esse medicamento há vários anos. Bem, o que aprendemos é que quando os pacientes descontinuem o medicamento, mesmo que tenham um nível muito profundo de resposta, a maioria deles parece ter evidência de recidiva da doença, em geral dentro de um ano. Há alguns pacientes que continuam em remissão profunda sem qualquer evidência da doença, apesar de interromperem o imatinibe, mas o percentual desses pacientes parece ser muito baixo. Portanto, é recomendável que qualquer pessoa que esteja tolerando e respondendo bem ao imatinibe continue essa terapia.

Há estudos em andamento que enfocam essa questão de uma maneira ligeiramente diferente, para observar pacientes que não tiveram nível de doença detectável sob terapia com imatinibe por dois anos. Esses pacientes estão passando, como parte de um estudo clínico, por uma descontinuação temporária do imatinibe com monitoramento muito cuidadoso. Acho que o importante é que a doença seja monitorada muito cuidadosamente se alguém tiver interrompido o imatinibe. Creio que o mesmo será mantido para os outros inibidores de quinase que discutimos.

Você também perguntou sobre gravidez. Temos algumas informações sobre segurança do imatinibe na gravidez. Sabemos haver aproximadamente 120 desfechos relatados em que era conhecida a exposição do bebê ao imatinibe e, em alguns desses casos, parece que houve algumas anormalidades no feto e ocasionalmente nas crianças nascidas com vida. Em cerca de 50% das vezes, nasceu uma criança sadia normal, portanto é claramente possível que as pacientes venham a ter uma gravidez normal tomando imatinibe. Uma das minhas pacientes acabou de dar a luz à uma criança sadia normal, apesar de ter tomado imatinibe durante o primeiro trimestre da gestação.

No entanto, como acreditamos haver uma chance aumentada de defeito no feto, ainda não podemos dizer que o imatinibe é seguro para ser ministrado a pessoas que estejam considerando uma gravidez. Se a gravidez for muito importante para uma mulher que esteja tomando imatinibe, ela, logicamente, terá de pesar os riscos e benefícios tanto para a criança como para a mãe. Dos estudos relatados, parece que as pessoas que descontinuem o imatinibe durante a gravidez podem responder novamente ao imatinibe após dar a luz, mas o número de pacientes analisadas é relativamente pequeno.

Trata-se de uma pergunta muito difícil e que realmente precisa ser individualizada. Consideramos o interferon seguro durante a gravidez, consideramos a hidroxiuréia após o primeiro trimestre de gestação razoavelmente segura. Mas ainda não temos dados de segurança sobre o dasatinibe. A maior parte das informações de segurança que temos é sobre o imatinibe, o interferon e a hidroxiuréia.

PERGUNTA 3. Michael - Canadá: Sabemos que a terapia com inibidor de tirosina quinase (TKI) é uma terapia supressiva e que há uma baixa taxa de progressão em andamento para a doença avançada. Que tipo de estudos estão em andamento para o um melhor entendimento

da fase blástica da doença e supressão dela? A esse respeito, há artigos científicos de Perrotti, de 2005, sugerindo que existia um agente conhecido como forskolin que poderia converter ou impedir a conversão em camundongos. Há algum desenvolvimento interessante nessa esfera?

Dr. Shah: Sua pergunta é sobre a progressão da LMC para a fase acelerada ou blástica, que como você mencionou é, felizmente, uma ocorrência relativamente incomum hoje em dia na terapia com inibidor de tirosina quinase ou TKI. Contudo, sabemos que tipicamente, antes do imatinibe, o curso natural da doença era progredir para a fase acelerada e blástica, geralmente adquirindo outras mutações e outros genes.

O grupo que você mencionou em Ohio examinou uma fosfatase em particular, chamada PP2A, que tinha um padrão de expressão e uma função que pareciam sugerir que ela pode ser crucial na progressão para a fase blástica. Acredito que ela está sendo alvejada não com forskolin, mas com outro agente que acho que foi chamado de FTY720. Isso está realmente em desenvolvimento clínico e em estudos de Fase II ou Fase III para outra indicação.

Há algumas coisas importantes que estamos aprendendo sobre a fase blástica na era do dasatinibe. Muitos pacientes, em especial com fase blástica linfática e leucemia linfoblástica aguda associada ao cromossomo Filadélfia, que não é LMC, mas o que chamamos de LLA, e que também está associada a BCR-ABL, podem ter respostas profundas com dasatinibe. O problema, porém, é que essas respostas tendem a não ser muito duráveis.

Ao examinarmos pacientes que perderam suas respostas ao dasatinibe, encontramos um pequeno número de mutações no domínio quinase BCR-ABL, incluindo T315I. Com isso estamos indo para um estudo clínico a fim de combinar o dasatinibe com um inibidor de Aurora quinase, que esperamos que seja capaz de, entre os dois, coletivamente, suprimir todas as mutações de domínio quinase e melhorar os resultados.

Se há pacientes fora dos que têm a doença em fase acelerada ou blástica, acho que esse é um estudo potencialmente muito animador e no qual começaremos a dar os primeiros passos na combinação de inibidores de quinase, novamente, com o objetivo de maximizar a capacidade de inibir o alvo pretendido, BCR-ABL. Não acho que compreenderemos totalmente o potencial da terapia com inibidor de quinase antes de termos estratégias de combinação que possam lidar coletivamente com todas as mutações de domínio quinase.

Estou muito entusiasmado em relação a o que tais combinações, se puderem ser administradas com segurança, poderão fazer nas fases mais avançadas da doença que, como mencionei, podem responder aos inibidores de quinase, mas fora do tempo de duração que gostaríamos ou pelo tempo de duração que verificamos na fase crônica.

PERGUNTA 4. André – Brasil: Em que momento o transplante é considerado a melhor opção de tratamento?

Dr. Shah: O transplante, como mencionei, costumava ser o método preferido de tratamento para pacientes com doença em fase crônica. Atualmente, talvez o argumento mais forte para um paciente recém diagnosticado fazer um transplante poderia ser para alguém muito jovem (menos de 20 anos), que tivesse um doador relacionado (irmãos) compatível. A razão disso é que, apesar de termos dados animadores sobre o acompanhamento de cinco anos com imatinibe, temos uma história muito mais longa com transplante e consideramos que 70% ou

mais dos pacientes com LMC na fase crônica podem ser curados com transplante.

Assim, muitas pessoas consideram que a população em idade pediátrica, embora não haja muitos casos, pode ser melhor atendida pelo transplante inicialmente, em oposição ao que ocorre com a terapia com inibidor de quinase. Isso é controverso pois sabemos que há muitas toxicidades associadas ao transplante. Mesmo os pacientes que são curados podem apresentar muitos efeitos colaterais após o transplante. Portanto, atualmente, não há uma população para a qual eu possa pensar que o transplante seja recomendado como terapia inicial.

Na fase crônica, se um paciente tiver recidiva com o imatinibe e tiver um doador de medula compatível, então nós temos um inibidor de segunda geração que poderíamos considerar, como o dasatinibe, ou teríamos a opção de transplante. Na minha opinião, um estudo clínico de um agente de segunda geração seria certamente razoável. Trata-se de uma decisão que, claro, precisa ser tomada primeiramente pelo paciente. Não há soluções claras nesse estágio quanto ao melhor caminho. Mas, normalmente, apoio os pacientes que se submetem a uma pesquisa de terapias com dasatinibe procurando respostas.

Se há pacientes que não têm uma resposta adequada à terapia com dasatinibe por 6 a 12 meses, as razões para fazer um transplante parecem ser mais satisfatórias e convincentes. Ainda não temos dados de longo prazo sobre o tempo necessário para que o paciente entre em remissão com o dasatinibe, ou qual a durabilidade das remissões. Essas questões são muito difíceis de responder na fase crônica.

Na fase avançada, acho que drogas de segunda geração como o dasatinibe podem ser muito eficazes em levar os pacientes a uma remissão, mas como acabei de dizer, essas remissões na fase avançada não são tão duráveis como gostaríamos que fossem. Encorajo qualquer paciente com doença na fase avançada resistente ou intolerante ao imatinibe a fazer um tratamento com dasatinibe e, se possível, que o suceda com um transplante quando estiver em remissão, preferencialmente a esperar por uma recidiva.

Para os pacientes que não têm uma opção de transplante, citei algumas estratégias de inibidor de quinase de combinação com as quais me sinto entusiasmado. Você fez uma pergunta muito boa para a qual não há respostas claras e precisas, mas acho que existe um consenso crescente nesse campo de que, pelo menos inicialmente, ninguém deve ser tratado com transplante antes de se expor a um inibidor de quinase.

Uma exceção pode ser os pacientes com LLA cromossomo Filadélfia positivos para os quais há estratégias que consideram inibidores de quinase juntamente com transplante ou, em alguns casos, com quimioterapia, para tentar melhorar os resultados nesses pacientes. Tirando esses casos, o transplante oferece muitos riscos e, como os dados sobre inibidor de tirosina quinase parecem muito promissores, pode ser que o transplante venha a se tornar cada vez menos realizado nos anos futuros.

PERGUNTA 5. Stephanie – Pensilvânia: Tenho uma pergunta para o senhor sobre os pacientes crônicos recidivados, onde o senhor diz que a maioria tem novas mutações no domínio quinase. Comparado a pacientes que prosseguem para, vamos dizer, uma fase acelerada ou blástica em que se pode adquirir uma nova mutação em um gene diferente conforme a citogenética clássica, como se adquirem mutações no domínio quinase? Há alguma pista na citogenética clássica ou o senhor simplesmente vê o PCR começando a surgir ou algum outro caminho?

Dr. Shah: As mutações de domínio quinase são melhor examinadas em pacientes com

evidência clara de perda de uma resposta anterior. Essa perda poderia ser de resposta hematológica, significando que a contagem de série branca estava normal e agora está alta de novo, ou perda de uma resposta citogenética, significando que o número de células contendo cromossomo Filadélfia na medula óssea aumentou, ou uma elevação convincente na avaliação molecular da doença, que é algo que não discutimos em detalhes, mas envolve um teste denominado PCR ou PCR quantitativo.

Acho que qualquer paciente com evidência convincente de uma elevação na carga da doença deve se submeter a um teste de detecção de mutação de domínio quinase, que pode ser feito com uma amostra de sangue por um laboratório comercial. A importância desse teste é que se você tem uma mutação resistente ao imatinibe, a identidade dessa mutação específica pode levá-lo a escolher o dasatinibe ou alternativamente um estudo de inibidor de Aurora quinase caso se trate de uma mutação T315I. Acho que o transplante seria uma opção razoável em um paciente que teve recidiva com o imatinibe e tem a mutação T315I.

Além disso, estamos aprendendo que há mutações específicas que não respondem muito bem ao nilotinibe, mas que podem responder muito bem ao imatinibe. Pode haver uma mutação que cause resistência ao imatinibe, que responde melhor ao nilotinibe que ao dasatinibe. Assim, estamos nos tornando muito técnicos e precisos no que se refere a como vamos recomendar o controle dos pacientes. Isso, claro, reporta-se novamente à importância de se assegurar de que os pacientes estejam sendo monitorados adequadamente, de preferência por alguém que dedique bastante tempo ao estudo da LMC.

Agora, a sua pergunta foi: observamos essas mutações de domínio quinase mais frequentemente no conjunto de outras anormalidades citogenéticas, e daí há outras alterações cromossômicas ou há alterações no FISH, que significa estudos de hibridização *in situ* de fluorescência, que poderiam se correlacionar com a probabilidade de desenvolvimento de mutações de domínio quinase.

Que eu saiba, essa correlação não tem ocorrido. Acho que essas mutações de domínio quinase no BCR-ABL provavelmente, em muitos casos, existem antes da terapia e, como a terapia é eficaz em lidar com a doença sensível, essas células são deixadas sem verificação e continuam a crescer. Minha opinião pessoal é a de que é apenas uma reflexão o fato de que a qualquer momento uma célula tenta reproduzir, ela pode a alguma frequência mensurável falhar em reproduzir fielmente 100% do material genético e introduzir algumas mutações randômicas. Obviamente, se ocorrer uma mutação específica no interior do domínio quinase BCR-ABL, ela poderá levar à resistência.

PERGUNTA 6. Rosângela – Brasil: Pode um paciente sendo tratado com uma dose diária de 400 miligramas de Glivec desenvolver cirrose hepática? Existe algum estudo sobre isso?

Dr. Shah: Não ouvi nada sobre cirrose hepática efetiva com o imatinibe. Pode haver um ou dois casos que foram relatados. Eu diria que pode ocorrer hepatite induzida pela droga em um pequeno percentual de pacientes tratados com imatinibe e essa toxicidade é bem conhecida e foi um dos motivos mais comuns de descontinuação do imatinibe no passado. Novamente, isso foi em geral muito significativo, ou seja, foi o que chamamos de toxicidade de grau 3 ou grau 4, que indica a quantidade do aumento de enzimas hepáticas no sangue.

Enquanto estou falando com você estou olhando em meu computador para ver se há alguma coisa relatada sobre o imatinibe e cirrose e não encontrei.

PERGUNTA 7. Rita - EUA: O senhor poderia, por favor, discutir sobre os testes PCR: o qualitativo, o quantitativo, com que frequência eles devem ser feitos e como se avalia um nível muito baixo de positivo em uma pessoa que tem negatividade molecular há algum tempo? E com que frequência se deve fazer uma biópsia de medula óssea?

Dr. Shah: Essa é uma questão muito importante. Como mencionei, o monitoramento permite-nos detectar pacientes relativamente cedo para os quais o imatinibe não está fazendo bem ou que podem estar a caminho de perderem uma resposta ao medicamento.

Você mencionou testes PCR ou de reação em cadeia de polimerase. A importância do PCR como teste para pacientes com LMC está aumentando cada vez mais, como eu tinha mencionado, a maioria dos pacientes que começa terapia com imatinibe terá uma remissão citogenética completa, o que significa que não haverá mais sinais do cromossomo Filadélfia quando examinarmos a medula óssea em 20 células.

Além disso, os pacientes podem ainda ter uma carga da doença substancial que precisamos acompanhar de algum modo e a única ferramenta que nos fornece uma medida confiável da doença nesses pacientes é o PCR quantitativo. O PCR quantitativo mede o nível de transcrição de BCR-ABL no sangue ao longo do tempo. E após um certo nível de reposta, nem mesmo o teste de PCR quantitativo é sensível o suficiente para detectar a doença. Por isso, muitos pacientes tornam-se indetectáveis ao PCR, conforme você aludiu. Apenas cerca de 5% dos pacientes são indetectáveis por PCR após um ano. Assim, os pacientes não devem ficar preocupados se ainda houver positividade por PCR após um ano de terapia com imatinibe e todas as outras indicações sugerirem que continua havendo uma resposta substancial ao tratamento.

Avançando além de cinco anos sob terapia com imatinibe, parece que o percentual de pacientes que se tornam indetectáveis por PCR aumenta. Há evidências crescentes de que continuar o imatinibe em pacientes que estão respondendo e tolerando bem a terapia levará a respostas mais profundas, o que é uma boa notícia.

O teste de PCR também pode detectar sinais precoces de recidiva. Se um paciente tem um nível profundo de resposta e em seguida tem um aumento substancial no nível de PCR, e a maioria de nós considera que um aumento entre 5 e 10 vezes no número de PCR é significativo, confirmaremos isso com um segundo teste PCR para garantir que o teste não esteja errado. Se isso é confirmado, recomendamos testar as mutações de domínio quinase e, certamente, um acompanhamento mais cauteloso desses pacientes, considerando talvez mudar a estratégia de tratamento.

No exemplo que você levantou, de um paciente que é PCR negativo ou indetectável por PCR repetidamente e agora tem um nível baixo de positividade de PCR, eu diria que se isso foi indetectável repetidamente no passado e agora é positivo, eu repetiria o teste, continuando a monitorar a carga da doença a cada três meses. Se ela estiver de fato subindo e isso for claramente confirmado, eu sugeriria, como mencionei, um teste de mutação de domínio quinase para direcionar melhor a tomada de decisão.

Já a biópsia de medula óssea é algo importante no diagnóstico inicial do estágio da doença para todos os pacientes. É importante porque você pode determinar a fase da doença. Depois disso, é recomendável fazer biópsias de medula óssea a cada seis meses até o paciente atingir uma remissão citogenética completa. Desse ponto em diante, é discutível se a pessoa deve

continuar fazendo uma biópsia de medula óssea a cada 12 a 18 meses na ausência de outro sinal de doença progressiva.

O argumento mais forte para essa manutenção ou inspeção com biópsias de medula seria examinar a evolução de anormalidades cromossômicas nas células que não contêm o cromossomo Filadélfia. Temos observado que, em alguns estudos, aproximadamente 5% dos pacientes com remissão citogenética completa desenvolvem anormalidades cromossômicas nas células normais. Na maioria desses pacientes, isso não levou a nenhum problema clínico, mas há casos raros em que os pacientes desenvolveram alto grau de síndrome mielodisplásica na ausência do cromossomo Filadélfia, e isso ocorreu com pacientes que estavam tomando imatinibe e tiveram uma boa resposta.

Assim, acho que pode não ser mais necessário fazer uma biópsia de medula óssea depois que o paciente atingir uma remissão citogenética completa.

PERGUNTA 8. Elizabeth – Brasil: O paciente com LMC precisa de uma dieta específica?

Dr. Shah: Muitos de nós gostamos de pensar que há coisas que podemos fazer quanto ao que comemos que produziriam um impacto em alguma doença específica que temos. Na LMC, apesar de conhecermos a causa molecular da doença, sabemos muito pouco sobre o porquê de os pacientes desenvolverem em primeiro lugar o cromossomo Filadélfia. Pelo que conheço, não há nada sugestivo de que uma dieta específica seja benéfica ou prejudicial a portadores de LMC.

Há, porém, ervas e certos itens alimentícios, mais notavelmente o suco de grapefruit, que podem interferir na capacidade de algumas drogas como o imatinibe e o dasatinibe atingirem concentrações efetivas no sangue. Ficar longe de suco de grapefruit é uma recomendação de dieta que eu daria a qualquer paciente que esteja usando imatinibe ou dasatinibe, a qual se reporta simplesmente a questões relacionadas ao metabolismo dessas drogas no fígado. Há também evidência de que a erva-de-são-joão, que é uma planta, pode diminuir as concentrações plasmáticas desses agentes em alguns casos. Assim, tenha em mente que, é claro, as ervas devem ser consideradas medicações e não estão isentas de riscos em pacientes com LMC.

Outra coisa: como estamos otimistas que pacientes diagnosticados hoje, em 2007, com LMC na fase crônica, gozarão de uma sobrevivência média além de 20 a 30 anos, é importante que eles façam as coisas do senso comum que são importantes para a saúde cardiovascular, como se alimentar com uma boa dieta e fazer exercícios.

* Encontre o significado das palavras que não compreendeu no Glossário (link: www.abrale.org.br/glossario/index.php).

** Caso tenha alguma dúvida sobre o conteúdo desta teleconferência, mande um email para abrale@abrale.org.br.