

 LEUKEMIA & LYMPHOMA SOCIETY®
fighting blood cancers

**um dia
destes
é hoje**

Tratamento da leucemia mieloide crônica

Jorge Cortes, MD
Presidente Emérito da Jane and John Justin Foundation em Pesquisa em Leucemia
Chefe de Seção de LMA e LMC
Vice-presidente, Departamento de Leucemia
The University of Texas MD Anderson Cancer Center
(Centro Oncológico MD Anderson da Universidade do Texas)
Houston, Texas

LMA = leucemia mieloide aguda; LMC = leucemia mieloide crônica

22 de setembro de 2015

Tratamento da leucemia mieloide crônica

 LEUKEMIA & LYMPHOMA SOCIETY®
fighting blood cancers

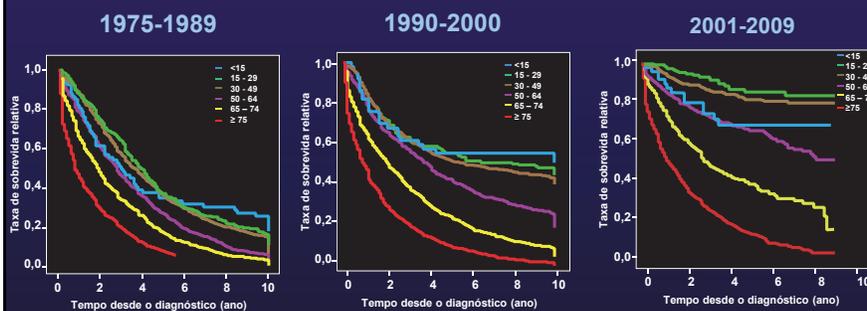
**um dia
destes
é hoje**

Boas-vindas e apresentações

O que há de novo sobre a LMC em 2015

Jorge Cortes, MD
 Chefe, Seções de LMC e LMA
 Departamento de Leucemia
 MD Anderson Cancer Center
 Houston, Texas

Sobrevida relativa acumulada por período de tempo e idade: SEER

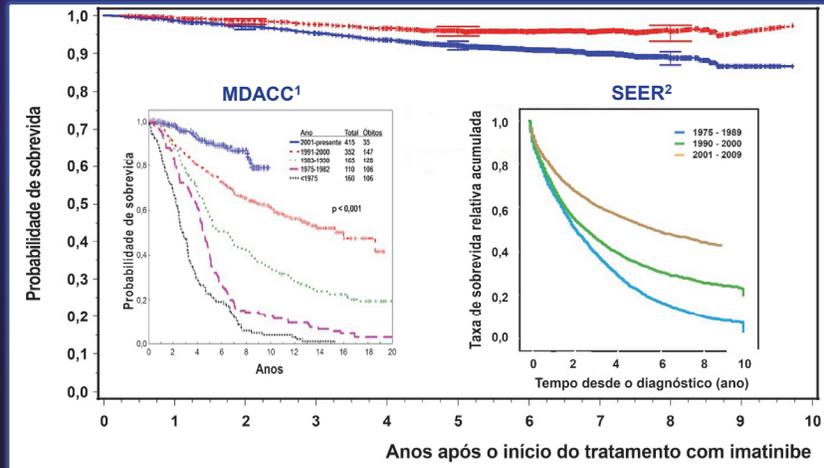


SEER = Surveillance, Epidemiology, and End Results Program
 (Programa de Vigilância, Epidemiologia e Resultados Finais)

Chen Y, et al. *Leuk Lymphoma*. 2013;54(7):1411-1417.

SG de pacientes tratados com imatinibe: EUTOS

- 2290 pacientes inscritos em estudos clínicos com imatinibe na Europa
- Mediana de acompanhamento: 77 meses
- Causa do óbito: LMC 4%; não relacionado/desconhecido 7%



SG = sobrevida geral; EUTOS = European Treatment and Outcome Study (Estudo Europeu de Tratamentos e Desfechos); MDACC = MD Anderson Cancer Center (Centro Oncológico MD Anderson); p = probabilidade
¹Kantarjian et al. *Blood*. 2012; 119: 1981-7 ²Chen et al. *Leuk Lymphoma*. 2013; 54: 1411-7 Pffirmann et al. *ASH 2014; Resumo nº 153*

A trajetória da LMC

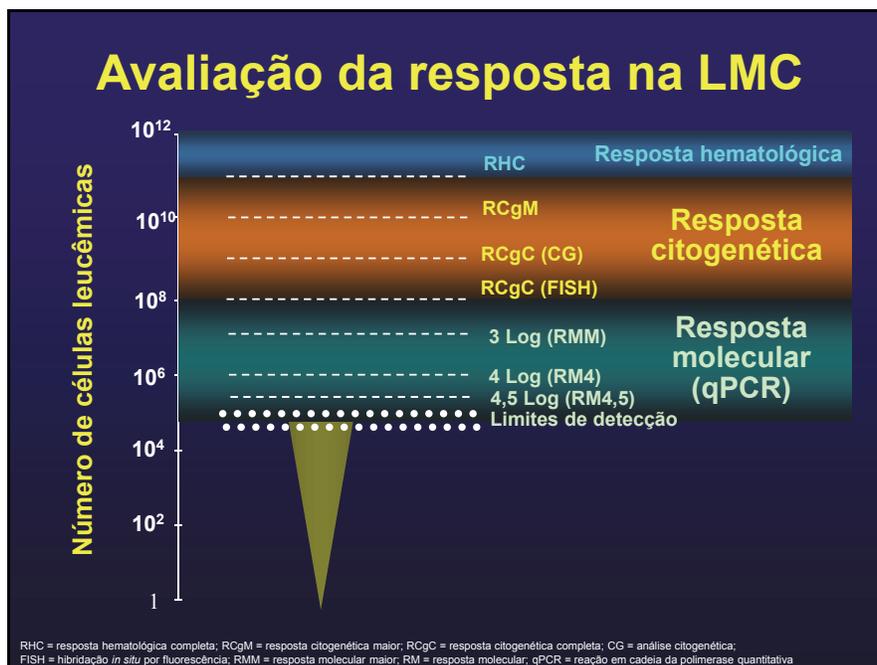




Evolução do tratamento de primeira linha

- Década de 1990: IFN (\pm ara-C, \pm HHT)
- 2000: imatinibe 400 mg
- 2001: imatinibe 800 mg
- 2005: nilotinibe, dasatinibe
- 2012: ponatinibe

IFN = interferon; ara-C = citarabina; HHT = homoharringtonina

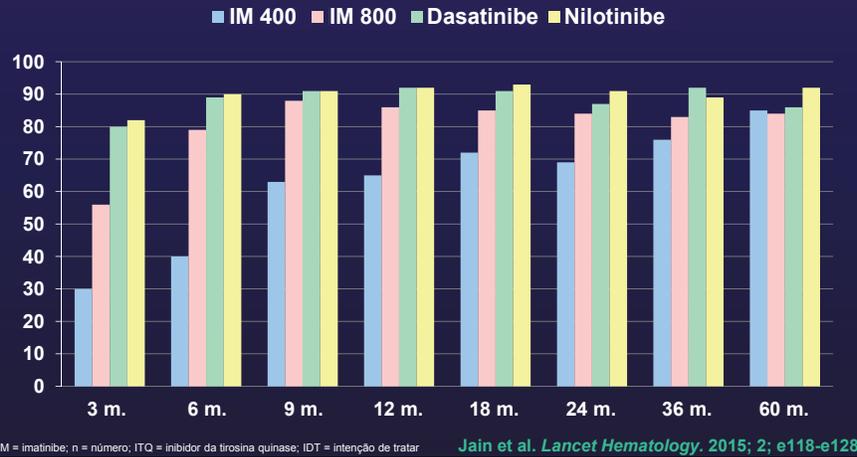


O que temos?

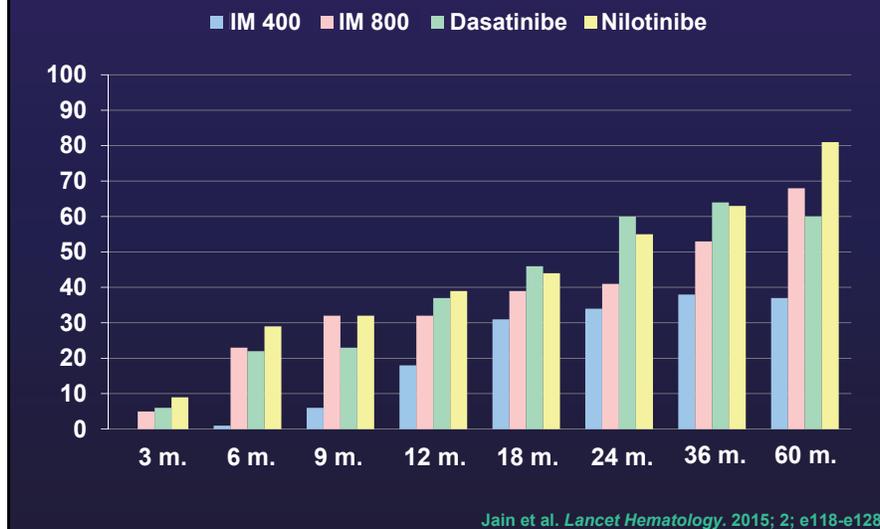
Resposta	Traduz-se em:
Resposta hematológica completa (RHC)	Melhora dos sintomas
Resposta citogenética completa (RCgC)	Melhora significativa da sobrevida
Resposta molecular maior (RMM)	Melhora <u>moderada</u> na sobrevida sem eventos , possivelmente maior duração da RCgC
Resposta molecular "completa" (RMC)	<u>Possibilidade</u> de considerar a interrupção do tratamento (apenas em estudos clínicos)

Tratamento de primeira linha com ITQ na LMC: RCgC EM períodos de tempo (IDT)

- 487 pacientes com tratamento de primeira linha para LMC: imatinibe 400 mg (n = 71), imatinibe 800 mg (n = 201), nilotinibe (n = 109), dasatinibe (n = 107)

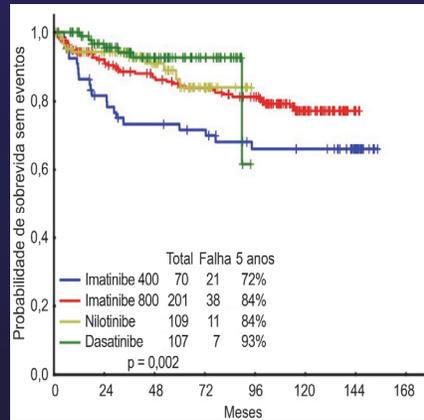


Tratamento de primeira linha com ITQ na LMC: RM4,5 EM períodos de tempo (IDT)

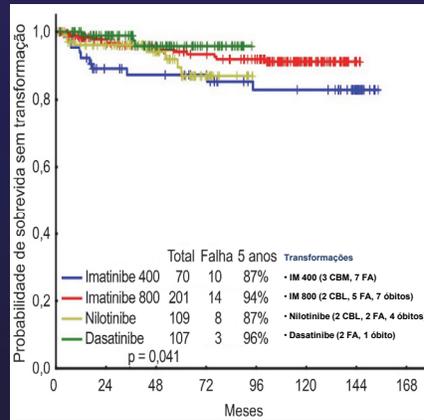


Tratamento de primeira linha com ITQ na LMC: desfecho de longo prazo por tempo de resposta

Sobrevida sem eventos



Sobrevida sem transformação

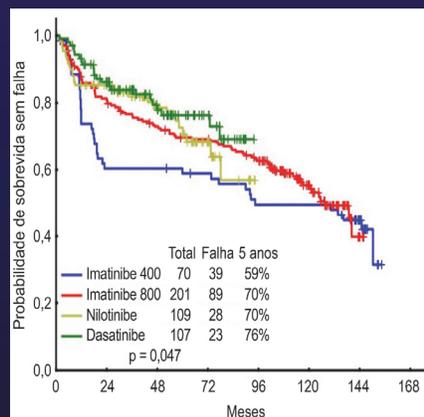


CBM = crise blástica mielóide; FA = fase acelerada; CBL = crise blástica linfóide

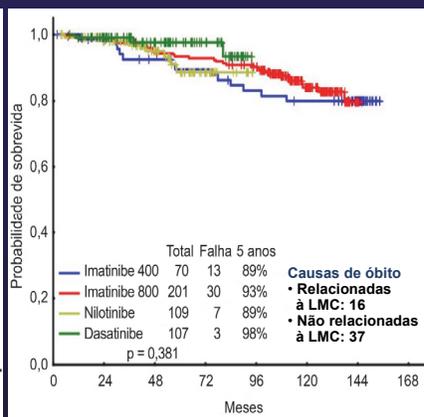
Jain et al. *Lancet Hematology*. 2015; 2; e118-e128

Tratamento de primeira linha com ITQ na LMC: desfecho de longo prazo por tempo de resposta

Sobrevida sem falha



Sobrevida geral



Jain et al. *Lancet Hematology*. 2015; 2; e118-e128

Estudo DASISION: relatório final

- 519 pacientes randomizados para dasatinibe (n = 259) ou imatinibe (n = 260)
- Acompanhamento mínimo: 5 anos

Desfecho (%)	Dasatinibe	Imatinibe	Valor P ou RR
Interrompido	39	37	
RCgCc aos 12 meses	77	66	P=0,007
RMM aos 5 anos	76	64	P=0,0022
RM4,5 aos 5 anos	42	33	P=0,025
< 10% aos 3 meses	84	64	
FA/FB aos 5 anos	4,6	7,3	
SG aos 5 anos	91	90	RR 1,01
SSP aos 5 anos	85	86	RR 1,06

RR = razão de risco; RCgCc = resposta citogenética completa confirmada;
FB = fase blástica; SSP = sobrevida sem progressão

Cortes et al. ASH 2014; Resumo n° 154

Estudo ENESTnd: relatório de 6 anos

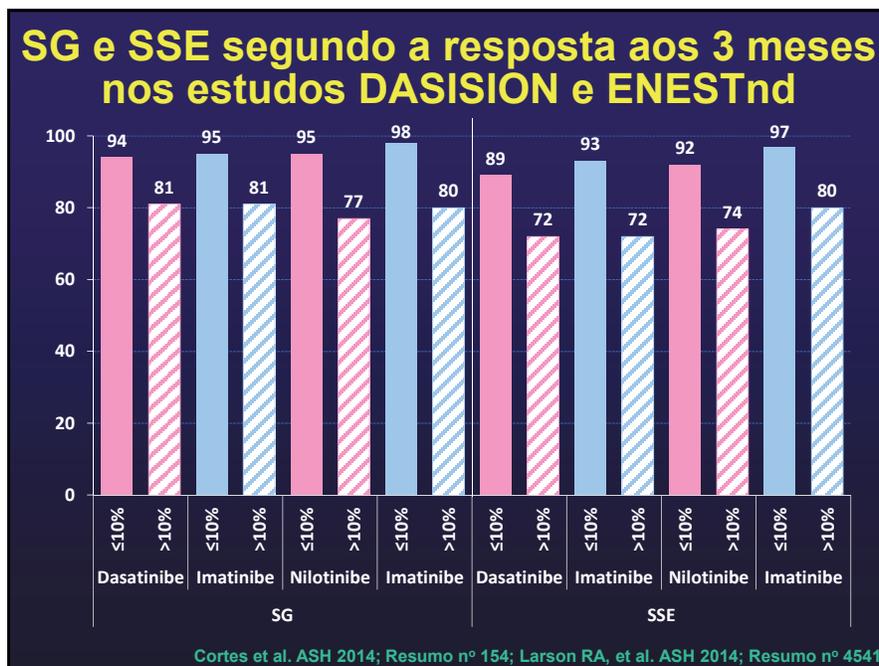
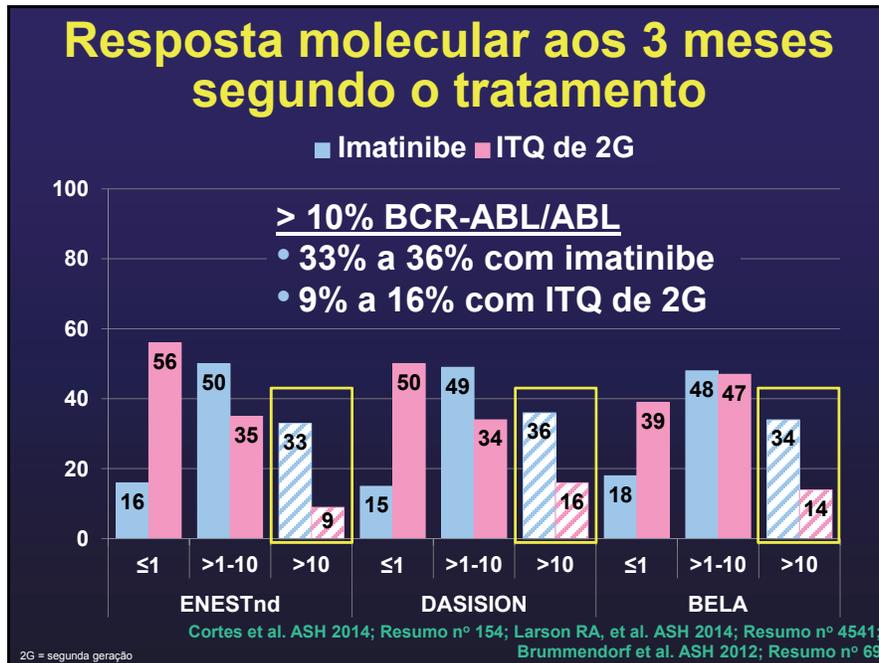
- 846 pacientes: nilotinibe 600 (n = 282), nilotinibe 800 (n = 281) ou imatinibe (n = 283)
- Acompanhamento mínimo: 6 anos

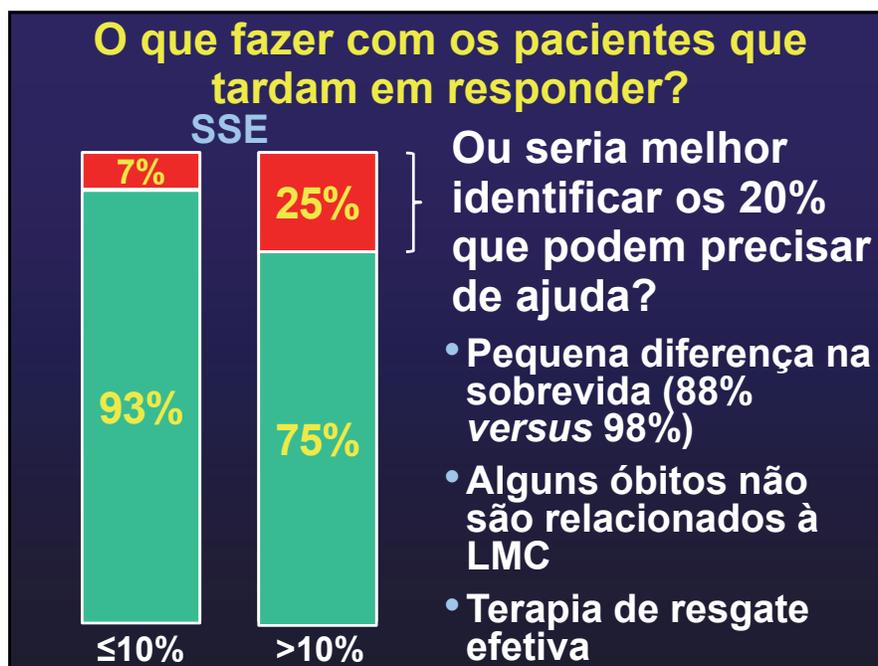
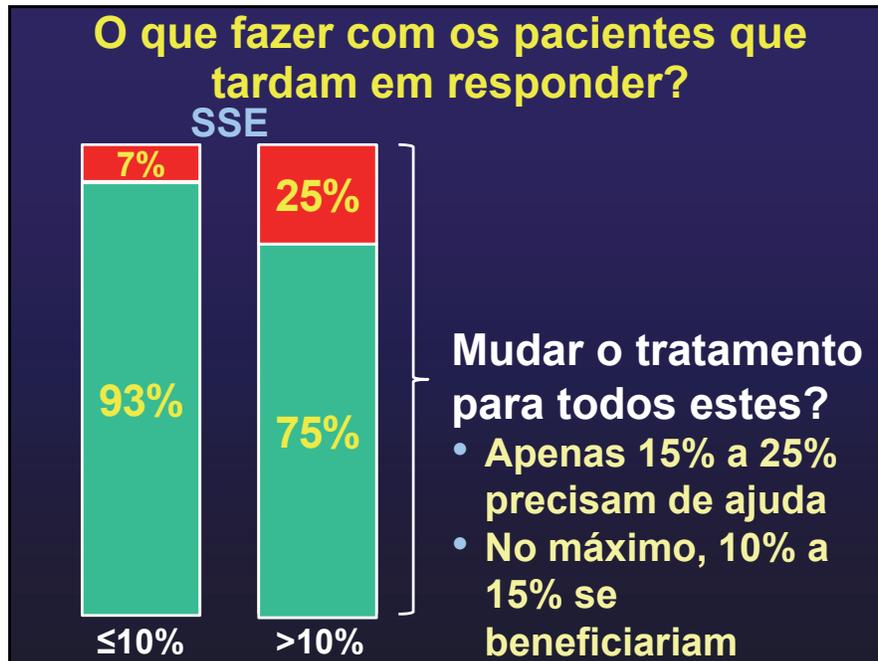
Desfecho (%)	Nil 600	Nil 800	Imatinibe	Valor P ou RR
Interrompido*	40	38	50	
RMM aos 5 anos*	77	77	60	P<0,0001
RM4,5 aos 6 anos	56	55	33	P<0,0001
< 10% aos 3 meses	91	89	67	
FA/FB aos 6 anos	3,9	2,1	7,4	P=0,06/0,003
SG aos 5 anos*	94	96	92	RR 0,8/0,44
SSE aos 5 anos*	95	97	93	RR 0,61/0,37

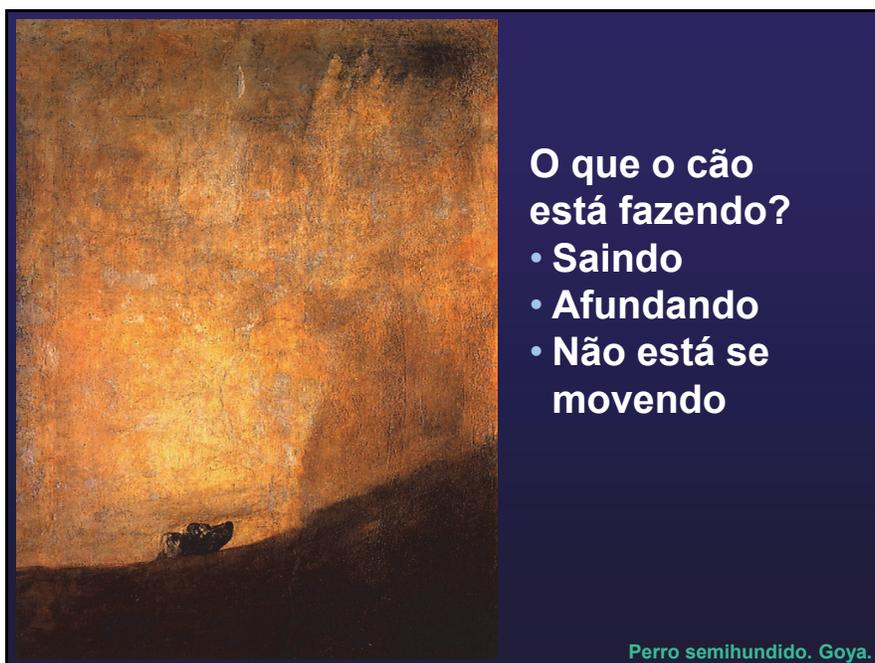
SSE = sobrevida sem eventos

* Dados de 5 anos de Larson et al., ASCO. 2014; Resumo n° 7073

Larson RA, et al. Blood. 2014; Resumo n° 4541







Resposta precoce aos ITQ: 3 meses ou 6 meses?

- 58/489 (12%) pacientes com ITQ de primeira linha não apresentaram RCgM aos 3 meses
- SSE 77%, SG 88%, SST 94% aos 5 anos
- Até os 6 meses, 52 (90%) ainda com ITQ (4 intolerância, 1 perda de RHC, 1 FB)

Desfechos aos 5 anos	% por resposta aos 6 meses	
	RCgM N = 18 (41%)	Sem RCgM N = 26 (59%)
SG	100	79
SSE	85	66
SST	95	94

- **Conclusão: Esperar pela resposta aos 6 meses discrimina melhor os desfechos insatisfatórios.**

SST = sobrevida sem tratamento

Nazha et al. *Haematologica*. 2013; 98: 1686-8

Efeito da redução da dose na PCR aos 3 meses segundo dose total e número de dias perdidos

Percentagem da dose indicada	Imatinibe		Dasatinibe	
	Nº (%) (N = 327)	PCR aos 3 m. < 10%	Nº (%) (N = 315)	PCR aos 3 m. < 10%
100%	272 (83)	78%	222 (71)	96%
80-99%	42 (13)	62%	48 (13)	85%
<80%	13 (4)	46%	45 (4)	80%
Mediana do total de dias perdidos (limites)	13,5 (1-48)		14 (1-58)	
0	272 (83)	78%	222 (71)	96%
0-14	41 (13)	59%	48 (15)	85%
> 14	14 (4)	57%	45 (14)	80%

- A probabilidade de atingir PCR-TR < 10% diminui com o aumento do número de doses perdidas e a redução da dose total

PCR-TR = reação em cadeia da polimerase quantitativa em tempo real

Apperley JF, et al. *Blood*. 2013;122: Resumo 93.

Estudo TIDEL II: desfecho por RMP

- 25 pacientes com o gene de fusão BCR-ABL > 10% aos 3 meses
- Desfechos inferiores (SG, SST, RMM)
- RMM aos 24 m. = 24%
- 4 → IM 800, 18 → Nilotinibe, 3 → Retirados

BCR-ABL/ABL aos 6 m.	Nº (%)	
>10%	6 (24)	} <10% aos 6 m. = 64%
1-10%	10 (40)	
<1%	6 (24)	
Retirado	3 (12)	

- 78 pacientes não atingiram os critérios de avaliação do TIDEL-II

Tratamento	Nº	Nº RMM aos 24 m.
Continuou com imatinibe	14	12 (86)
Mudou para nilotinibe*	54	21 (39)

* Mediana do tempo até a mudança: 7 meses (limites: 2 e 19)

RMP = resposta molecular precoce

Yeung et al. *Blood*. 2015; 125: 915-923

Tratamento de primeira linha com ITQ na LMC: interrupção do tratamento

Percentagem

	Acomp. (m.)	IM 400	Nilotinibe	Dasatinibe	Bosutinibe
ENESTnd**‡	>72	55	46-45		
DASISION	>60	37		39	
BELA	>24	29			37

Menos de 70% apresentam um bom desfecho

* Refere-se a nilotinibe 300 mg b.i.d.
 ‡ Incluir pacientes que interromperam o tratamento no período de extensão do estudo; taxas são 39% para imatinibe e 38% a 44% para nilotinibe se todos forem excluídos

Saglio G, et al. ASH 2013; 92; Cortes et al. ASH 2013; 653; Cortes et al. ASH 2011; Resumo nº 455

b.i.d. = duas vezes ao dia (abreviação em latim)

Fatores que influenciam a interrupção precoce da ITQ de 2ª geração

- Eventos adversos (EA)
- Falta de eficácia
- Disponibilidade de alternativas
- Diminuição da tolerância a eventos adversos
- Expectativas não razoáveis quanto à toxicidade
- Tratamento subótimo de eventos adversos
- Falta de familiaridade

Quando mudar de tratamento?

Mudo quando o paciente apresenta:

- Falha, segundo a European LeukemiaNet (na maioria das vezes)
- Perda da resposta citogenética completa (RCgC)
- Intolerância (verdadeira)

Não mudo quando o paciente apresenta:

- Aumento na PCR (salvo com perda de RCgC)
- PCR ainda detectável
- 1ª instância de eventos adversos

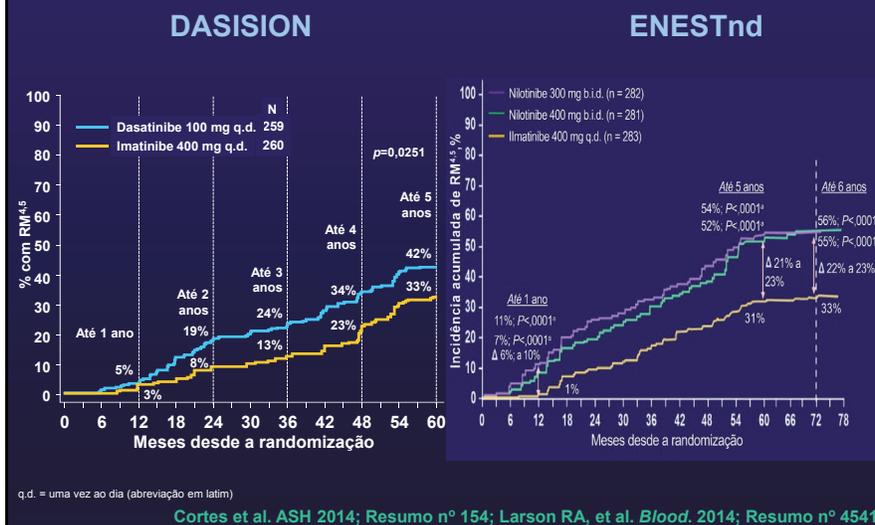
Resposta molecular na LMC: taxas de RM aos 36 meses (pacientes com RCgC)

ITQ	IM 400 N = 52	IM 800 N = 148	NILO N = 48	DASA N = 56
RCgC (%)	46 (88)	144 (97)	46 (96)	55 (98)
As melhores taxas de RM				
Mediana Acomp., meses (limites)	124 (13-142)	100 (4-132)	31 (3-77)	36 (2-73)

IND = indetectáveis

Falchi L, et al. *Blood*. 2012; 120: Resumo 164.

Taxas acumuladas de RM^{4,5} com imatinibe, dasatinibe e nilotinibe



Fatores associados à PCR indetectável sustentada (análise multivariada, N = 495)

- Idade mais avançada
- Maior concentração de plaquetas que o valor de referência
- Modalidade de ITQ (não IM 400)
- RCgC aos 3 meses

Falchi et al. Am J Hematol. 2013; 88: 1024-9

Adesão ao tratamento com imatinibe

- 87 pacientes com imatinibe por ≥ 2 anos
- Medição da conformidade por autorrelatos, contagem de comprimidos e sistema microeletrônico de monitoração (MEMS)

Resposta	% de resposta aos 6 anos segundo taxa de adesão		Valor P
	>90%	$\leq 90\%$	
	N = 64	N = 23	
RMM	94	14	<0,0001
RMC	44	0	0,002

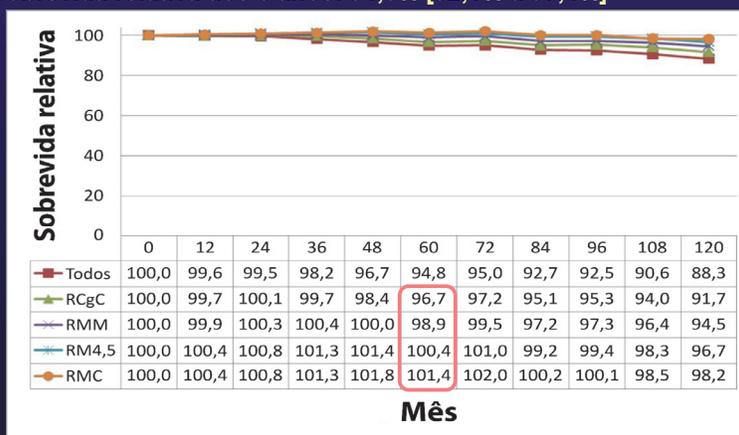
- Correlação insatisfatória entre os 3 métodos
- AMV da resposta molecular: adesão (RMM e RMC) e atividade de OCT1 (RMC)

AMV = análise multivariada; OCT1 = transportador de cations orgânicos 1

Bazeos et al. *Blood*. 2009; 114: Resumo nº 3290

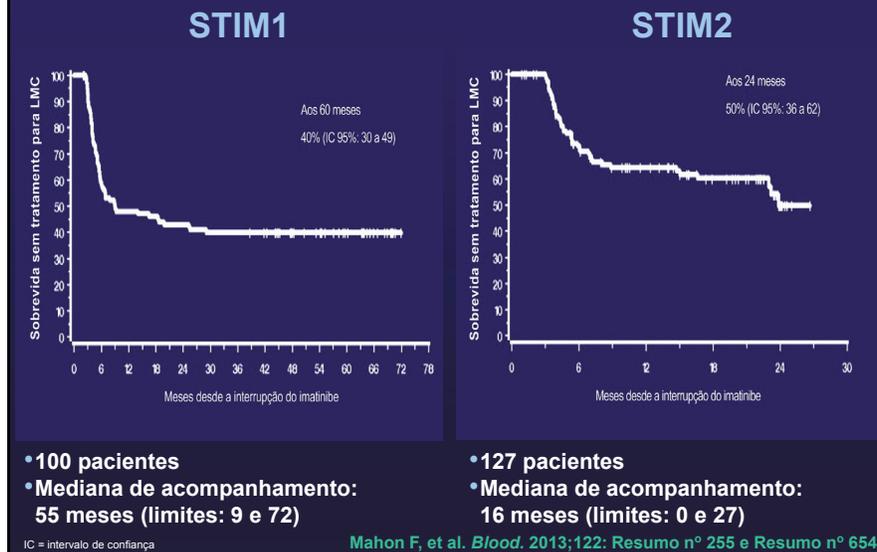
Sobrevida relativa com ITQ segundo a resposta ao tratamento

- 483 pacientes com LMC tratados com imatinibe 400 mg (n = 71), imatinibe 800 mg (n = 201), dasatinibe (n = 111), nilotinibe (n = 101)
- Sobrevida relativa aos 5 anos: 94,8% [92,1% a 97,4%]



Sasaki et al. *Lancet Hematology*. 2015

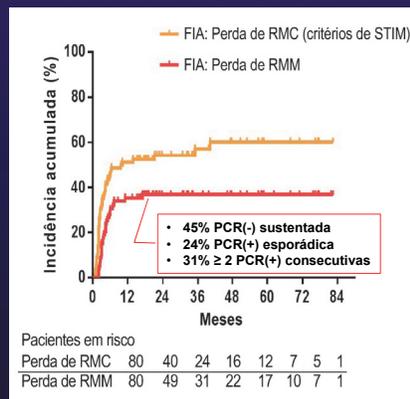
Interrupção do tratamento com imatinibe: estudos STIM1 e STIM2



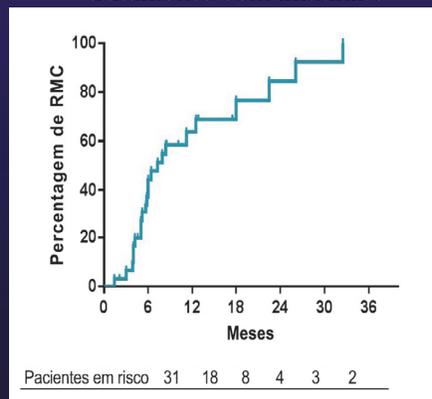
Perda de RMM como motivo para reiniciar administração de ITQ

- 80 pacientes interromperam o tratamento com imatinibe depois de ≥ 2 anos de RM^{4,5} sustentada

Probabilidade de recidiva



RMC após reiniciar tratamento com imatinibe*



* Todos os pacientes voltaram a ter RMM

Rousselot P, et al. *Blood*. 2013;122: Resumo n° 381.

FIA = função de incidência acumulada

Requisitos mínimos para a interrupção do tratamento com ITQ

- Resposta molecular profunda (RM4,5/RMC)
- Sustentada (2 a 5 anos)
- Monitoração cuidadosa (a cada mês por 6 m., depois, a cada 2 m. por 6 m., depois, a cada 3 m. por 12 m., e daí por diante a cada 6 m.)
- Reiniciar após a recidiva
- Definir o que constitui recidiva

Estudo EURO-SKI: eventos adversos após retirada do ITQ (n = 200)

- Foram relatados 222 EA em 98 pacientes
- 57 EA em 31 pacientes foram relacionados à interrupção do tratamento; sem grau 4

Evento adverso	Número			
	Pacientes		EA	
	Grau 1 a 4	Grau 3	Grau 1 a 4	Grau 3
Dor musculoesquelética, dor articular, artralgia	23	3	39	6
Outros (sudorese, doenças de pele, foliculite, episódios depressivos, fadiga, urticária, perda de peso)	8	0	18	3

Musculoskeletal pain in CML patients after discontinuation of imatinib: a tyrosine kinase inhibitor withdrawal syndrome? J. Richter et al. *J Clin Oncol.* 2014 Sep 1;32(25):2821-3.

Tyrosine kinase inhibitor withdrawal syndrome: a matter of c-kit? Response to Richter et al. *Ph. Rousselot et al.*

Mahon et al. ASH 2014; Resumo nº 151

2ª geração de ITQ na FC da LMC após resistência à imatinibe

Resposta	Percentagem		
	Dasatinibe†	Nilotinibe‡	Bosutinibe
Acomp. (m.)	>24	>24	24*
RHC	89	77	86
RCgM	59	56	54
RCgC	44	41	41
24 m. SSP**	80%	64%	79%
24 m. SG**	91%	87%	92%

† SSP 49%, SG 71%, SST 76% aos 6 anos

‡ SSP 57%, SG 78% aos 4 anos

* Mediana

** Todos os pacientes

Shah et al. *Haematologica*. 2010; 95: 232-40
Kantarjian et al. *Blood*. 2011; 117: 1141-45
Cortes et al. *Blood*. 2011; 118: 4567-76

FC = fase crônica

ITQ de 2ª geração na FC da LMC após falha com imatinibe

Toxicidade	Dasatinibe	Nilotinibe	Bosutinibe
Derrame pleural	++	-	-
Fígado	+	+	+
Transaminases	+	+	++
Bilirrubina	-	++	-
Erupção cutânea	+	+	++
Diarreia	-	-	++
Lipase	- (+)	++	-
Glicose	-	++	-
Hipofosfatemia	++	++	+
Sangramento	+	-	-
QTc	++	++	-

QTc = intervalo QT corrigido

Resposta ao tratamento de 3ª linha com bosutinibe

- Inibidores de Src e Abl não afetam c-KIT nem PDGFR
- 119 pacientes que falharam com imatinibe (600 mg) e dasatinibe ou nilotinibe
- Mínimo 4 anos de acompanhamento

Resposta, %	Resistente a IM + D (n = 38)	Intolerante a IM + D (n = 50)	Resistente a IM + NI (n = 26)
RHC	68	76	76
RCgM	39	42	38
RCgC	22	40	31
RCgP	17	2	7
RCgM sustentada aos 4 anos	43	87	78
Interrompido por 2º EA	21	44	12
• DP acumulada aos 4 anos ou óbito: 24%			

PDGFR = receptor do fator de crescimento derivado de plaquetas; RCgP = resposta citogenética parcial; IM = imatinibe; D = dasatinibe; NI = nilotinibe; DP = doença progressiva

Gambacorti-Passerini et al. ASH 2014; Resumo nº 4559

Estudo de fase II com ponatinibe: respostas ao tratamento

- Ponatinibe 45 mg diários
- 93% ≥ 2 ITQ anteriores; 58% ≥ 3 ITQ anteriores
- Mediana de acompanhamento: 38,4 meses (0,1 a 48,6 m.)

	Percentagem						
	LMC-FC				FA	FB	LLA Ph+
	RCgM	RCgC	RMM	RM4,5	RHMa	RHMa	RHMa
R/I	55	48	33	19	62	32	50
T315I	72	70	58	34	61	29	36
Total**	59	53	39	22	61	31	41
Mediana m. para resposta	2,8	2,8	5,5	SR	0,7	1,0	0,7

LMC-FC = LMC em fase crônica; LLA Ph+ = leucemia linfóide aguda com presença do cromossomo Philadelphia; RHMa = resposta hematológica maior; R/I = resistência ou intolerância; SR = sem resposta

Cortes et al. ASH 2014; Resumo nº 3135; Kantarjian et al. ASCO 2014; Resumo nº 7081

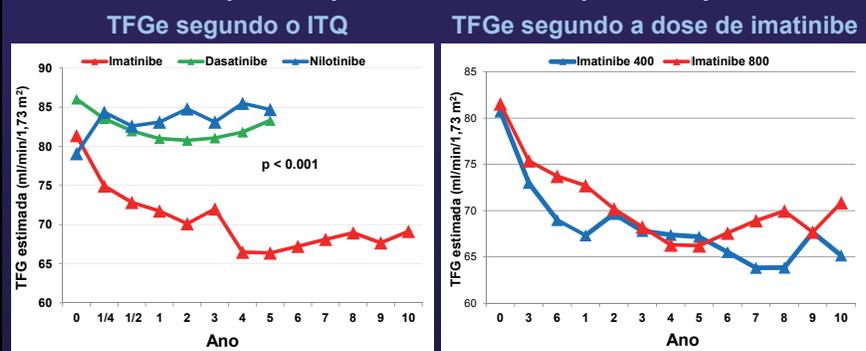
Eventos arterotrombóticos com ITQ

Estudo	Imatinibe	Outros ITQ
ENESTnd	3	10-16
DASISION	2	5
BELA	3	3
EPIC	2	8
PACE*		13 (27)
Bosutinibe fase II		6

Larson et al. ASH 2014: Resumo nº 4541; Cortes et al, ASH 2014: Resumo nº 156; Lipton et al, ASH 2014: Resumo nº 519; Cortes et al. ASCO 2014: Resumo nº 7060

Disfunção renal com ITQ

- 475 pacientes tratados com imatinibe (n = 253), dasatinibe (n = 99), ou nilotinibe (n = 116)



- IRA (\uparrow creatinina $\geq 0,3$ mg/dl): IM 6%, dasatinibe 1%, nilotinibe 2%
- IRC (TFGe ≤ 60 ml/min/1,73 m² x ≥ 90 d): IM 22%, dasatinibe 5%, nilotinibe 4%
- Nenhum efeito de ARF ou CRF nos desfechos

Yilmaz M, et al. *Blood*. 2013;122: Resumo nº 1488.

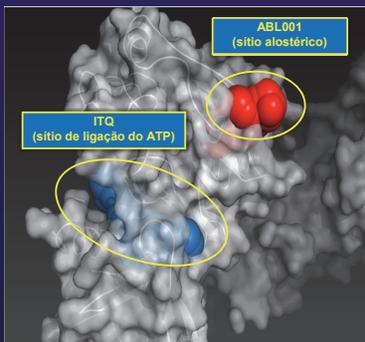
TFGe = taxa de filtração glomerular estimada; IRA = insuficiência renal aguda; IRC = insuficiência renal crônica; d = dia

Ligação simultânea de dois inibidores de BCR-ABL

Proteína BCR-ABL natural

ITQ

- Liga-se ao sítio de ligação do ATP (sítio ativo) do domínio quinase da ABL¹
- Resistência pode surgir contra as ITQ atuais como resultado de mutações pontuais no sítio de ATP do domínio quinase da BCR-ABL^{1,2}

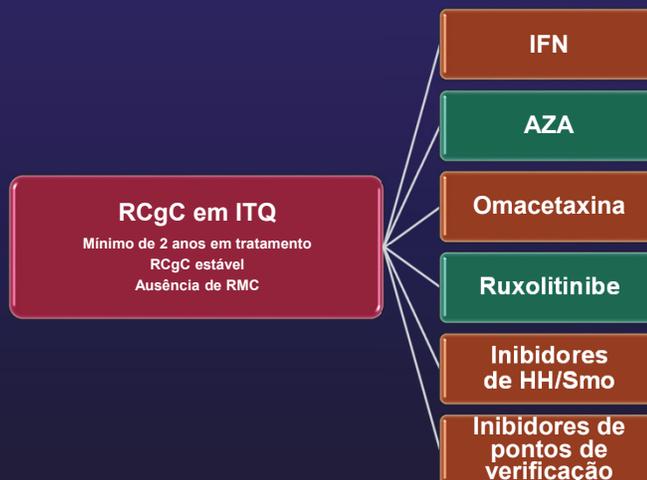


ABL001

- Inibidor alostérico potente e seletivo do BCR-ABL³
- Liga-se a outro sítio alostérico (diferente do sítio ativo) no domínio quinase do ABL³
- Liga-se ao BCR-ABL em combinação com o nilotinibe ou imatinibe sem competição cruzada³

1. Shah NP, et al. *Cancer Cell*. 2002; 2:117-125.
 2. Zhang JM, et al. *Nat Rev Cancer*. 2009; 9:28-39.
 3. <http://www.novartis.com/downloads/investors/event-calendar/2013/investor-day-full-presentation.pdf> Slide 177

O que fazer para amenizar a interrupção do tratamento?



AZA = azacitidina; inibidor HH/Smo = inibidor da via "hedgehog"/proteína "smoothened"

Eltrombopag para a trombocitopenia associada aos ITQ

- Pacientes com LMC e plaquetas $< 50 \times 10^9/L$ ou MF e $< 100 \times 10^9/L$ depois de ≥ 3 meses de tratamento com ITQ
- Eltrombopag 50 mg oral diários
 - Permitido aumento da dose em até 300 mg a cada 2 semanas
- 16 pacientes tratados (11 LMC, 5 MF)
 - LMC: nilotinibe 2, dasatinibe 3, ponatinibe 4, bosutinibe 1, imatinibe 1
 - MF: ruxolitinibe 5
- **LMC: 10/11 resposta completa**
 - 1 melhora de Hgb e 1 melhora de neutrófilos
 - 4 com melhor resposta citogenética
 - 2 toleraram o aumento da dose de ITQ
- **MF: 2/5 com resposta não sustentada**

MF = mielofibrose; Hgb = hemoglobina

Borthakur G, et al. *Blood*. 2013; Resumo nº 4022 [atualizado 12/2014]

Padrões de monitoração em um ambiente comunitário nos Estados Unidos

Monitoração da resposta citogenética

Status do teste	< 6 m.	6 ≤ 12 m.	12 ≤ 18 m.	18+ m.
N Total	418	360	284	242
Testado nessa etapa, %	32	31	16	27
RCgC, %	22	55	56	62
Sem RCgC, %	78	45	44	38
ITQ trocado, %	9	36	20	88
Não testado nessa etapa, %	68	69	84	73

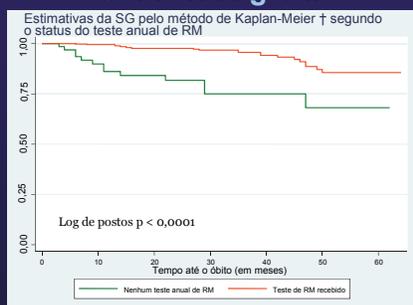
Monitoração da resposta molecular

Status do teste nos meses	0-3	3 ≤ 6	6 ≤ 9	9 ≤ 12	12 ≤ 15	15 ≤ 18	≥ 18
N Total	418	400	388	378	370	364	353
Testado nessa etapa, %	31	35	43	39	41	39	81
RMC, %	0	9	14	20	22	29	52
RMM, %	3	13	23	15	26	23	20
Sem RMC/RMM, %	85	60	52	55	43	41	27
Desconhecido	12	18	11	10	9	7	1
Não testado nessa etapa, %	69	65	57	61	59	61	19

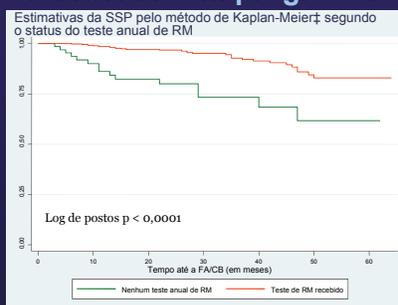
Chen et al. 2014

Sobrevida geral e sobrevivida sem progressão de pacientes com LMC em fase crônica tratados com ITQ de primeira linha

Sobrevida geral



Sobrevida sem progressão

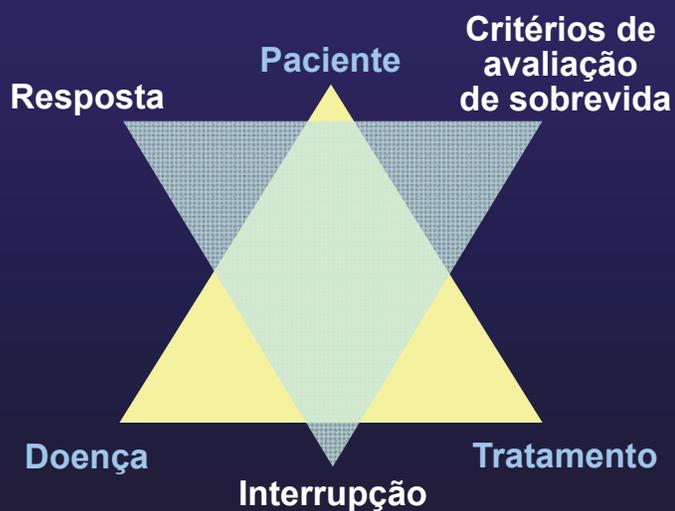


- Depois de ajustar por variáveis de confundimento (idade, gênero, KPS, tipo de pagador, comorbidades), o teste anual de RM continuou sendo a força impulsora da SG (RR = 0,341; IC 95%: 0,162 a 0,717, valor $P = 0,0065$) e SSP (RR = 0,319; IC 95%: 0,161 a 0,632, valor $P = 0,0019$).

FA/CB = fase acelerada/crise blástica; KPS = escala de desempenho de Karnofsky

Chen et al. 2014

Preditores dos desfechos na LMC



“Se você acha que eu fui extremamente claro, deve ter interpretado mal o que ouviu.”

Alan Greenspan

Vejo vocês em Nova York em 1º de novembro de 2015



Equipe TNT

TNT = Team in Training (equipe em treinamento)

Dúvidas?

jcortes@mdanderson.org

713-794-5783

Tratamento da leucemia mieloide crônica



**um dia
destes
é hoje**

Sessão de perguntas e respostas

Os slides do palestrante estão disponíveis para download em
www.LLS.org/programs

Recursos para tomar decisões conscientes sobre o tratamento



**um dia
destes
é hoje**

A Sociedade de Leucemia e Linfoma (LLS, na sigla em inglês) oferece:

- Bate-papos (*chats*) on-line ao vivo, como fórum amigável para compartilhar experiências com os outros.
 - WEBSITE: www.LLS.org/chat (em inglês)
- O programa de assistência financeira da LLS para o teste de PCR pode cobrir até \$1.000 dos custos com testes de PCR para pacientes sem seguro ou pacientes com seguro, mas sem cobertura integral, durante seu período de inscrição.
 - WEBSITE: www.LLS.org/pcr (em inglês)
 - LIGAÇÕES GRATUITAS: (877) 614-9242 (Estados Unidos)
- O que perguntar: Para obter uma lista de sugestões de perguntas sobre certos assuntos, faça o download e imprima qualquer um dos seguintes guias.
 - WEBSITE: www.LLS.org/whattoask (em inglês)
- Materiais educativos gratuitos: www.LLS.org/publications (em inglês)
- Centro de Recursos Informativos: Fale pessoalmente com um especialista em informações para receber ajuda durante o tratamento do câncer e com problemas econômicos e sociais nesse período.
 - E-MAIL: infocenter@LLS.org (em inglês)
 - LIGAÇÕES GRATUITAS: (800) 955-4572 LIGAÇÕES INTERNACIONAIS: 1-914-821-8811