



Eytan M. Stein, MD
19 de janeiro de 2016

Slide 1: Estratégias para o tratamento da leucemia mieloide aguda

Moderador:

Olá! Sejam bem-vindos a **Estratégias para o tratamento da leucemia mieloide aguda**, mais um programa de educação oferecido via online ou telefone.

Slide 2: Boas-vindas e apresentações

Em nome da Sociedade de Leucemia e Linfoma, dou as boas-vindas a todos os participantes. Agradecemos especialmente ao Dr. Eytan Stein por compartilhar seu tempo e sua experiência conosco.

Gostaríamos, também, de demonstrar nosso reconhecimento e agradecer à Stemline Therapeutics Inc. pelo apoio a este programa.

Slide 3: Apresentação do Dr. Stein

Tenho o prazer de apresentar o Dr. Eytan Stein. Em nome da Sociedade de Leucemia e Linfoma, agradeço por ter-se oferecido para vir e compartilhar seus conhecimentos conosco. É um privilégio para mim passar a palavra ao Dr. Stein.

Slide 4: Leucemia mieloide aguda

Dr. Eytan Stein:

Muito obrigado. É um enorme prazer poder participar deste seminário virtual. Uma experiência que me entusiasma muito é falar com os pacientes e seus cuidadores para tentar ajudá-los a conhecer a leucemia mieloide aguda (abreviadamente LMA), as estratégias terapêuticas atuais e a forma de melhorá-las.

Slide 5: Leucemia – Estados Unidos

Em geral, leucemia significa câncer de glóbulos brancos, ou leucócitos, e ela pode se apresentar de diferentes maneiras. Existem leucemias agudas e leucemias crônicas.

Por sua vez, as leucemias agudas podem se apresentar de duas formas: (1) a leucemia mieloide aguda, que representa cerca de 19.000 casos por ano nos Estados Unidos, e (2) a leucemia mieloide crônica, com cerca de 6.000 casos por ano nesse país. Destes, aproximadamente 4.000 casos são pediátricos.

Dentre as leucemias crônicas, também existem as leucemias linfoides, que representam cerca de 15.000 casos nos Estados Unidos, e a leucemia mieloide crônica, com cerca de 6.000 casos por ano nesse país. Evidentemente, hoje vamos falar sobre a leucemia mieloide aguda.

Mas, antes de passar a ela, não queria deixar de mencionar alguns tipos mais raros de leucemia, embora não vamos nos ocupar deles hoje porque, só para eles, precisaríamos uma palestra aparte. Um desses tipos é a neoplasia blástica de células dendríticas plasmacitoides. Outro tipo é a leucemia promielocítica aguda, que é um subtipo da leucemia mieloide aguda que recebe um tratamento diferente, mas sobre o qual não vamos nos deter muito hoje.

Slide 6: Hematopoiese: Maturação e gráfico de contagem diferencial

Para entender a leucemia mieloide aguda, precisamos entender o que as células do sangue normal fazem e como funcionam. Neste gráfico, podemos observar uma hematopoiese normal, que significa o desenvolvimento normal das células circulantes do sangue.

Na medula óssea de todos os nossos ossos estão presentes células precursoras imaturas, denominadas células-tronco hematopoiéticas. Quando funcionam normalmente, essas células-tronco hematopoiéticas passam por um processo de maturação, mostrada pelas setas no slide, e se transformam em neutrófilos, plaquetas e hemácias, ou glóbulos vermelhos.

O processo patológico na leucemia mieloide aguda é bastante simples. No caso, as células-tronco hematopoiéticas sofrem maturação e se transformam em mieloblastos, que é a primeira etapa mostrada aqui no slide. O problema é que essa maturação não avança e fica estagnada no estágio de desenvolvimento de mieloblasto. Ou seja, o mieloblasto não pode se desenvolver – como indicam as setas no slide – em um neutrófilo normal e saudável, que é uma célula que combate a infecção.

Além de não se desenvolverem, os mieloblastos se acumulam e obstruem outras células normais, como plaquetas e hemácias. Esse é o motivo dos baixos valores nos hemogramas dos pacientes e da necessidade de serem submetidos a transfusões de sangue e plaquetas.

Slide 7: Dados básicos

A maioria dos pacientes recebe o diagnóstico de leucemia mieloide aguda depois dos 60 anos de idade. Isso é porque a incidência dessa doença aumenta drasticamente com a idade. No gráfico à direita, pode-se observar que, entre 55 e 64 anos, a incidência da doença nos Estados Unidos sobe de cerca de 3:100.000 pessoas a 20 ou 25:100.000 pessoas. É uma doença que normalmente acomete a população de adultos mais velhos nos Estados Unidos e no mundo todo.

Slide 8: Sobrevida geral na LMA

Um dado positivo sobre a sobrevida global na leucemia mieloide aguda é que, nos últimos 40 anos, ela tem melhorado drasticamente em adultos mais jovens.

No gráfico de cima desta curva de sobrevida aqui ilustrada, cada uma das cores representa cinco anos de diferentes tratamentos para a leucemia mieloide aguda. Então, no gráfico de cima, entre os anos de 1970 e 1979, ou seja, nove anos, a sobrevida geral de 10 anos para pacientes com leucemia mieloide aguda foi bastante ruim, cerca de 5%.

Mas se passarmos para a linha roxa, podemos ver que entre 2005 e 2009, a sobrevida geral foi de quase 50%, tanto que a sobrevida geral de cinco anos foi de 53%. Digo mais, eu acredito que nos últimos cinco ou seis anos, a taxa de sobrevida geral tenha melhorado mais ainda.

Na parte inferior da curva, podemos observar que a sobrevida para adultos com

leucemia mieloide aguda, ou seja, pacientes com mais de 60 anos, também melhorou entre os anos de 1970 e 2009, indo de menos de 5% para 23%. Contudo, ainda temos trabalho pela frente com a população de adultos mais velhos no sentido de alcançar o mesmo êxito atingido com os pacientes com menos de 60 anos de idade.

Slide 9: Biópsia de medula óssea

O primeiro procedimento ao qual os pacientes com leucemia mieloide aguda são submetidos para fazer o diagnóstico de leucemia mieloide aguda e depois para confirmá-lo é a biópsia de medula óssea. A razão disso é porque temos que examinar cuidadosamente o paciente para ver onde está o problema.

Nessa biópsia, é inserida uma agulha em locais onde há grande produção de medula óssea. Nesse caso, foi inserida no osso pélvico do paciente. A medula óssea é extraída e colocada sob um microscópio. É assim que aparece quando examinada ao microscópio.

Todas essas células no lado direito da imagem são blastos. Todas elas são as células nocivas. De fato, este slide provém de um paciente com leucemia mieloide aguda.

Após obter uma imagem geral de todos os blastos que estão na medula óssea, o médico verificará se há alguma alteração neles que indique um risco favorável de recidiva da doença ou um risco não favorável de recidiva da doença mais rapidamente.

Slide 10: Cromossomos

Uma maneira de fazer isso é analisando os cromossomos do paciente. Vocês provavelmente sabem que temos 23 pares de cromossomos formando um total de 46 cromossomos. Eles são identificados com os números de 1 a 22. As mulheres têm dois cromossomos X, e os homens têm um cromossomo X e um cromossomo Y.

O que observamos aqui neste slide é o complemento normal dos cromossomos em um paciente sem leucemia. Mas, o que acontece em muitos pacientes, especialmente pacientes mais idosos com leucemia, é a deterioração desses cromossomos. E a maneira mais fácil de explicar isso é imaginar que pegamos um pedaço de cromossomo, digamos o cromossomo 1, e o trocamos por um fragmento, por exemplo, do cromossomo 20, ou pegamos um fragmento do cromossomo 8 e o ligamos com um fragmento do cromossomo 9, o que em seguida troca por um fragmento do cromossomo 16. Isso pode nos informar se um paciente tem um prognóstico favorável ou desfavorável. E isso nos serve de guia nas terapias.

Slide 11: Em que área registramos um avanço decisivo?

O que viemos fazendo nos últimos 10 anos é observar com maior profundidade a composição genética do paciente com leucemia. E esta é a área em que alcançamos um avanço decisivo.

Então, lembrando os cromossomos que mostrei no slide anterior, eles podem ser examinados com maior detalhe, inclusive os genes específicos que residem nesses cromossomos. Os cromossomos são compostos de DNA e podemos observar os genes

que estão dentro dos cromossomos. Podemos, também, confirmar se há quaisquer mutações específicas, como as que eu listei aqui, o que nos serve de guia quanto à possível resposta de um paciente ao tratamento padrão para a leucemia mieloide aguda. Além disso, o paciente que não está muito bem, nos serve de guia com relação aos ensaios clínicos que poderão combater especificamente essas anomalias genéticas.

Fica mais complicado ainda porque a maioria das pessoas não apresenta apenas uma anomalia gênica. Como está ilustrado no círculo da direita no slide, chamado gráfico Circos, vemos que as fitas que ligam as diferentes palavras de anomalias gênicas mostram mutações concomitantes. Ou seja, a maioria dos pacientes com leucemia mieloide aguda apresenta mais de uma mutação. Então, quando em um estudo clínico pensamos em combater uma mutação específica, qual mutação temos que atacar primeiro? Ou temos que atacar todas elas ao mesmo tempo?

Slide 12: Avanços no tratamento da LMA

Eu diria que, até mais ou menos 2015, eram quatro os grandes avanços alcançados no tratamento da leucemia mieloide aguda. O primeiro foi no final da década de 1970, quando do início do desenvolvimento de transplantes alogênicos ou de células-tronco. O segundo foi quando concluímos que a administração de uma quimioterapia forte, chamada 7 mais 3 – sobre a qual falarei em breve – melhorava os desfechos dos pacientes. A terceira foi quando vimos que a quimioterapia de consolidação administrada a pacientes depois de uma remissão incompleta também podia melhorar os desfechos e curar os pacientes. E finalmente, foram os ajustes que viemos aplicando em esquemas quimioterápicos. Por exemplo, em um deles, os resultados indicam que pacientes com menos de 60 anos de idade reagem melhor e são curados em uma taxa maior quando recebem doses mais elevadas de daunorrubicina, um dos medicamentos utilizados na quimioterapia de indução.

Slide 13: Paradigmas atuais no tratamento da LMA recém-diagnosticada

Quando me encaminham um paciente para fazer um novo diagnóstico de leucemia mieloide aguda, a primeira coisa que quero saber é a idade dele. Em segundo lugar, quais são os outros problemas médicos que ele tem. E isso tende a se correlacionar com a idade do paciente. A maioria das pessoas com mais de 65 ou 70 anos de idade terá algum outro problema médico, talvez pressão alta, colesterol alto. É possível que eles já tenham tido um ataque cardíaco, enquanto pacientes com menos de 60 ou 50 anos, ou certamente com menos de 40 anos, normalmente não têm muitos problemas médicos e talvez nunca tiveram que ser hospitalizados.

Então, eu observo o paciente e tento avaliar que outros problemas médicos ele tem além da recém-diagnosticada leucemia e sua idade. A maneira que normalmente pensamos sobre o tratamento dos pacientes é a seguinte:

Para pacientes sem comorbidades e com idades entre 18 e 70 ou 75 anos, pensamos em administrar a quimioterapia de indução intensiva com este esquema chamado 7 mais 3.

Para os pacientes mais velhos do que, digamos, 73 a 75 anos, ou para aqueles com



Eytan M. Stein, MD
19 de janeiro de 2016

comorbidades, pensamos em uma estratégia terapêutica de baixa intensidade com fármacos classificados como agentes de hipometilação. Dois deles, a decitabina e a azacitidina foram aprovados, pelo menos na Europa.

E, depois, há um grupo de pacientes que, infelizmente, ou são muito idosos ou estão muito doentes. Esses pacientes, infelizmente, não podem tolerar qualquer tipo de terapia para combater a leucemia. Nosso objetivo é tentar mantê-los com transfusões de sangue e plaquetas e dando antibióticos profiláticos para tentar evitar infecções.

Slide 14: Quando 7 + 3 não é igual a 10?

Acredito que o único caso em que 7 mais 3 não é igual a 10 é quando nos referimos à quimioterapia de indução, e o que é 7 mais 3?

Slide 15: Citarabina e daunorrubicina

Então, 7 mais 3 é quando pacientes candidatos à quimioterapia de indução intensiva recebem sete dias de um medicamento chamado citarabina continuamente, ao qual se sobrepõe uma administração por três dias de um medicamento chamado daunorrubicina.

Ou seja, o 7 mais 3 é, na verdade, sete dias de quimioterapia, mas em três desses dias, eles recebem concomitantemente a citarabina.

Slide 16: Calendário

Pelo menos nos Estados Unidos, pacientes que recebem quimioterapia de indução intensiva costumam ser hospitalizados por cerca de um mês. Se prestarem atenção a este calendário, verão que, por exemplo, um paciente pode ser internado no hospital com diagnóstico recente de leucemia mieloide aguda.

Se ele vai receber a quimioterapia de indução no dia 2 de janeiro – neste caso é o ano de 2011 – ele receberia o tratamento por sete dias. Em geral, nas duas semanas seguintes, ou seja, na que começa no dia 9 e na do dia 16, os valores dos hemogramas ficarão extremamente baixos e será preciso fazer transfusões de sangue e plaquetas.

Em seguida, em torno da semana do dia 23, que seria a quarta semana, o que esperamos é que todas as células leucêmicas tenham sido eliminadas e que somente as células normais, boas e que estão amadurecendo corretamente voltem a crescer.

Slide 17: Jardim

Então, o que eu sempre digo a meus pacientes é que isto é semelhante a um jardim normal: todos nós temos um jardim cheio de flores, que seria nossa medula óssea.

Slide 18: Terreno baldio

Mas, algumas pessoas desenvolvem leucemia e o jardim fica tomado por ervas daninhas. Para isso, damos quimioterapia de indução. Isso não só mata as ervas daninhas como também as flores.

Slide 19: Flores

O que esperamos é que, quando o jardim voltar a crescer, somente as flores cresçam.



Slide 20: Depois de uma remissão completa...

O que sabemos, porém, é que, após administrarmos a quimioterapia de indução, os pacientes entram em remissão, mas a chance de recidiva será relativamente alta se não fizermos nada por esses pacientes.

Ou seja, o primeiro obstáculo é levar o paciente à remissão da doença e o segundo, manter o paciente em remissão. É assim que pensamos sobre o que fazer quando um paciente está em remissão.

Prestamos atenção a todos aqueles fatores que mostrei antes, cromossomos e mutações gênicas específicas, para tentar descobrir o risco de recidiva da leucemia mieloide aguda.

Por exemplo, em pacientes com risco favorável desenvolver uma leucemia mieloide aguda – ou seja, os que apresentam estas anormalidades cromossômicas – pensamos em administrar quimioterapia somente após eles estarem em remissão. Isso é denominado quimioterapia de consolidação.

Em pacientes com risco desfavorável para desenvolver leucemia mieloide aguda, em vez de dar quimioterapia de consolidação, pensamos que provavelmente a melhor maneira de conseguir que os pacientes permaneçam em remissão é submetê-los a um transplante de células-tronco, melhor dizendo, a um transplante alogênico de células-tronco.

Por outro lado, temos este grupo numeroso no meio, o de pacientes com risco intermediário para a leucemia mieloide aguda. E para eles, ainda não está bem claro exatamente o que fazer. No fim, recomendar ou não um transplante de medula óssea termina sendo uma decisão individual com base no perfil genético do paciente e os riscos associados a um transplante de medula óssea.

Slide 21: Abordagem para o tratamento da LMA

Então, novamente, apenas tentando avançar a discussão sobre a abordagem do tratamento da leucemia mieloide aguda, de fato, ela é bem simples graças aos tratamentos-padrão que temos agora. Por exemplo, eu examino um paciente com leucemia mieloide aguda. Fazemos uma determinação em conjunto acerca do possível benefício de ele receber uma quimioterapia de indução.

Se acreditarmos que ele não se beneficiaria com a quimioterapia de indução, ponderamos a possibilidade de utilizar um agente hipometilante, como a decitabina ou azacitidina, denominada “abordagem de dose baixa”. Mas quando o paciente não desejar ser submetido a uma quimioterapia de abordagem de dose baixa nem a uma quimioterapia de indução ou nos casos de pacientes muito idosos ou muito doentes, então, só restam as transfusões de sangue e de plaquetas.

A próxima tomada de decisão para os pacientes que iniciaram a quimioterapia de indução seria fazer um transplante de medula óssea ou prosseguir com mais sessões de quimioterapia, o que seria a quimioterapia de consolidação.

Slide 22: Novos rumos para o tratamento da LMA

Eu gostaria de passar agora para um tema empolgante sobre os novos rumos para o tratamento da leucemia mieloide aguda. Todas as informações às quais vou me referir aqui são de estudos clínicos recentes que foram apresentados ou que estão sendo realizados no momento. Minha esperança, no entanto, é que alguns desses tratamentos sejam utilizados para o combate à leucemia mieloide aguda no curso dos próximos cinco anos e consigam melhorar a sobrevida de pacientes com esta doença.

Slide 23: Inibidores do FLT3 no tratamento da leucemia mieloide aguda

Em primeiro lugar, quero falar sobre o gene FLT3, que é a abreviatura do inglês de tirosina quinase semelhante à FMS. As mutações do FLT3 estão presentes em cerca de 30% dos pacientes com leucemia mieloide aguda. Os pacientes com mutações no FLT3 apresentam mieloblastos anormais, que não se desenvolvem e começam a proliferar. Em consequência, há um excesso de blastos, talvez até mais do que na leucemia mieloide aguda comum.

Por esse motivo e porque sabemos que em 30% dos pacientes ocorre uma mutação anormal no gene FLT3, o que pressagia um prognóstico menos favorável, temos tentado durante vários anos atuar sobre o FLT3.

Slide 24: Estudo de fase III, randomizado, duplo-cego de quimioterapia com ou sem midostaurina (PKC412) em adultos entre 18 e 60 anos de idade com diagnóstico recente de leucemia mieloide aguda com mutação no gene FLT3

Neste ano durante o congresso anual da Sociedade Americana de Hematologia (ASH®), foi apresentado um estudo de fase III com pacientes randomizados para receber quimioterapia de indução com um bloqueador do FLT3 – a midostaurina, um inibidor do FLT3 – ou para receber quimioterapia de indução com um placebo. O estudo foi dirigido pela Alliance for Clinical Trials in Oncology, um dos grandes grupos dos Estados Unidos que trabalham com estudos clínicos, e foi conduzido pelos doutores Richard Stone e Hartmut Döhner.

Slide 25: Esquema

O estudo foi organizado desta maneira. Quando um paciente recebia diagnóstico de leucemia mieloide aguda, o médico examinava o paciente e verificava a presença de alteração no FLT3. Caso a alteração fosse confirmada, os pacientes eram randomizados para receber quimioterapia de indução com o inibidor do FLT3 ou quimioterapia de indução com um placebo.

Os que entraram em remissão, podiam continuar e receber o inibidor do FLT3, durante a quimioterapia de consolidação e durante a fase de manutenção do estudo.

Slide 26: Sobrevida geral (desfecho principal): 23% de redução de risco de óbito no grupo que recebeu midostaurina

Os resultados apresentados no mês passado foram extraordinários, no sentido de que esta é a primeira vez na história da leucemia mieloide aguda que um fármaco seletivo,

que, neste caso é a linha azul e que representa a midostaurina, o inibidor do FLT3, demonstrou melhorar a sobrevida de pacientes com leucemia mieloide aguda portadores da mutação no FLT3.

Pode ser observado que o grau de melhora na sobrevida geral é moderado. E cerca de 7% em cinco anos, mas é real e existe.

A midostaurina, acredito, será apresentada à Food and Drug Administration (FDA) dos Estados Unidos, em um futuro próximo. E se for aprovada pela FDA, acho que a combinação de quimioterapia de indução com midostaurina se transformará no padrão de cuidados aos pacientes com diagnóstico recente de leucemia mieloide aguda e mutação no FLT3.

Slide 27: A isocitrato desidrogenase na LMA

Os fármacos sobre os quais quero falar a seguir são os inibidores de uma mutação no gene da IDH, ou isocitrato desidrogenase. Eu diria que cerca de 15% de pacientes com leucemia mieloide aguda apresentam uma mutação no gene da IDH. A consequência dessa mutação é a produção excessiva de uma substância denominada 2-HG. Esse excesso de 2-HG impede a maturação dos blastos em neutrófilos normais, com capacidade de combater infecções.

Então, a ideia é que, o bloqueio do mutante da IDH, pode reduzir os níveis de 2-HG, ou 2-hidroxiglutarato. O resultado disso é que os blastos podem prosperar e começar o processo de maturação para se transformar em neutrófilos.

Slide 28: Jardim e flores

Então, em vez do que eu disse antes, de darmos aos pacientes quimioterapia que acabaria matando tudo na medula óssea, tanto as células boas quanto as ruins, este é um exemplo de terapia de diferenciação, onde você pega as ervas daninhas e, ao invés de matá-las, faz com que se transformem em flores. Teoricamente, esta terapia transforma as células leucêmicas em células normais e saudáveis.

Slide 29: Delineamento de estudo de fase 1/2

Atualmente está sendo realizado um estudo clínico com um inibidor do mutante da IDH2 e um inibidor do mutante da IDH1. Vou falar brevemente sobre o estudo com o mutante da IDH2.

Este é um estudo que começou como estudo de fase I. Os estudos de fase I são realizados para verificar a melhor dose de um medicamento experimental. Diversos pacientes participaram nesse estudo de fase I. Foi constatado que a melhor dose do medicamento foi de 100 miligramas por dia.

Depois da conclusão da etapa de aumento da dose, a de expansão da dose começou em quatro grupos de pacientes: os com leucemia mieloide aguda e mais de 60 anos de idade, com leucemia mieloide aguda e menos de 60 anos, pacientes com leucemia mieloide aguda que nunca tinham recebido tratamento antes e pacientes com outros tipos de neoplasias sanguíneas que não apresentavam leucemia mieloide aguda. Esta



fase I do estudo já foi concluída.

Agora estamos avançando para a fase II do estudo, com 125 pacientes com leucemia mieloide aguda recidivante e/ou refratária e com mutação no IDH2 para verificar se a administração desse fármaco na forma de comprimido oral em monoterapia pode ajudar esses pacientes a se livrarem da leucemia.

Slide 30: Resposta

Estes são os resultados apresentados no congresso da Sociedade Americana de Hematologia. Eu quero chamar a atenção neste slide para esta primeira coluna em destaque, enquadrada em vermelho. Ela corresponde à população com leucemia mieloide aguda recidivante e/ou refratária. Portanto, estes são pacientes que não responderam a nenhuma quimioterapia ou que tinham leucemia mieloide aguda e depois apresentaram recidiva.

Quase 40% dos pacientes que receberam esse comprimido oral entraram em remissão parcial ou completa. Esse resultado é verdadeiramente muito surpreendente para um único fármaco em um grupo de pacientes com leucemia mieloide aguda. Atualmente, estão sendo desenvolvidos estudos para combinar esse tratamento com quimioterapia. A ideia é administrar concomitantemente a quimioterapia de indução e esse tratamento em pacientes com mutação do IDH2 para melhorar mais ainda os desfechos em relação aqueles obtidos somente com quimioterapia.

Slide 31: Atividade antileucêmica e tolerabilidade de ≥ 80 mg de ASP2215 em participantes da pesquisa com leucemia mieloide aguda recidivante ou refratária e mutação no FLT3: resultados do estudo aberto, de fase 1/2, com doses crescentes/respostas às doses

Outro fármaco que está sendo desenvolvido para atacar seletivamente a anormalidade no FLT3 que havíamos mencionado antes é o gilteritinibe, antes conhecido como ASP2215. Este é outro medicamento oral que está sendo testado em um estudo clínico em pacientes com leucemia mieloide aguda recidivante ou refratária e que também apresentam a anormalidade no FLT3.

Slide 32: Sobrevida geral com base na resposta em pacientes FLT3+ tratados com ≥ 80 mg de gilteritinibe

E neste slide estão alguns resultados obtidos com pacientes que participaram desse estudo clínico. Pode ser observado na linha azul que um grupo grande de pacientes entrou em remissão completa e outros entraram em remissão parcial.

Daqueles pacientes que entraram em remissão completa, a duração mediana da resposta foi de 111 dias, ou seja, quase três meses. E, novamente, este é um fármaco que está sendo testado em pacientes com leucemia mieloide aguda recidivante ou refratária com expressão positiva para o FLT3. O curioso é que este fármaco, o gilteritinibe, é um inibidor mais potente do FLT3 do que a midostaurina.

Portanto, poderíamos conceber uma situação na qual, se o gilteritinibe for administrado juntamente com a quimioterapia de indução, talvez fosse possível obter melhores taxas

de sobrevida do que as observadas com midostaurina e quimioterapia.

Slide 33: SGN-CD33A mais agentes hipometilantes: um esquema novo, bem-tolerado, com alta taxa de remissão em pacientes com LMA incapacitados de receber tratamentos de primeira linha

Então, os dois ou três fármacos anteriores são exemplos de pequenas moléculas que atuam inibindo mutações presentes em pacientes com leucemia mieloide aguda. Outra classe de fármacos são os conjugados anticorpo-fármaco. Esse tipo de fármaco foi desenvolvido para atacar seletivamente corpos que se projetam para fora das células leucêmicas. Em outras palavras, é uma maneira de levar a quimioterapia diretamente à célula leucêmica em vez de introduzir quimioterápicos por todo o corpo do paciente.

Slide 34: Vadastuximabe talirina (SGN-CD33A; 33A): Proposta de mecanismo de ação em associação com agentes hipometilantes

Esses fármacos são concebidos da seguinte maneira. Basicamente, temos este anticorpo, ilustrado neste slide no canto superior esquerdo. Ele ataca algo denominado CD33, que se apresenta como um corpo projetado para fora em muitas células com leucemia mieloide aguda.

Sobre esse anticorpo está essa pequena dose de quimioterápico. Acontece que, quando o anticorpo e o quimioterápico são combinados e assim administrados ao paciente, o anticorpo vai diretamente à célula anômala. Ele é ingerido pela célula anômala. O quimioterápico se separa do anticorpo e atua atacando a célula anômala. Uma das perguntas que os pesquisadores fizeram foi se a combinação da quimioterapia com anticorpos carreadores de fármacos com uma das terapias de baixa dose, a azacitidina ou a decitabina, melhoraria os desfechos em pacientes em relação a administração de um dos agentes hipometilantes, azacitidina ou decitabina, sozinho.

Slide 35: Melhor resposta clínica por investigador

Se observarmos os primeiros resultados deste estudo – especialmente no canto inferior direito deste slide – é também notável que, em 23 pacientes com diagnóstico recente de leucemia mieloide aguda e tratados com esta combinação, a taxa de remissão foi de 65% nesta população de pacientes mais velhos. Esse estudo foi concebido, em geral, para pacientes mais idosos. De fato, esse foi um resultado extraordinário e que não esperaríamos ver em pacientes que recebem somente azacitidina ou decitabina.

Slide 36: Estudo de fase 1b de venetoclax (ABT-199/GDC-0199) em combinação com decitabina ou azacitidina em pacientes virgens de tratamento com leucemia mieloide aguda, ≥ 65 anos de idade e que não se qualificam para uma terapia-padrão de indução

Finalmente, gostaria de falar sobre outro estudo que teve resultados espetaculares. Trata-se de um estudo que usa o venetoclax, um fármaco também conhecido como ABT-199; novamente, em combinação com decitabina ou azacitidina, administrado em pacientes com leucemia mieloide aguda que nunca haviam recebido tratamento antes, tinham mais de 65 anos de idade e não se qualificavam para receber quimioterapia de indução.

Slide 37: Venetoclax: Inibidor seletivo da BCL-2

Este fármaco atua da seguinte maneira. Todos nós temos nas células uma substância chamada BCL-2, que permite a sobrevivência das células, especificamente neste caso, a sobrevivência das células cancerosas ou leucêmicas. Basicamente, quando o organismo estiver funcionando corretamente e detectar a presença de uma célula anômala que poderia se tornar em câncer, ativa um mecanismo que causa a autodestruição e morte dessa célula.

Mas quando esse mecanismo de ativação não funciona, a célula adquire uma anomalia que pode gerar um câncer. O mecanismo que causa a autodestruição da célula não está funcionando e a célula evoluciona para uma célula cancerosa completa. Esse mecanismo é baseado no gene BCL-2, codificador da proteína BCL-2. Portanto, o funcionamento incorreto da BCL-2 permite que as células cancerosas sobrevivam. A ideia é que ao bloquear a BCL-2, consegue-se restaurar o mecanismo que causa a morte da célula leucêmica, da célula cancerosa, permitindo a remissão da doença.

Slide 38: As melhores respostas em todos os pacientes avaliáveis em todas as coortes

Então, novamente, observem a parte de baixo desta tabela, onde diz 26 e 24. Estas são as respostas em pacientes tratados com uma combinação de ABT-199, o venetoclax, com azacitidina ou decitabina. Os números entre parênteses são a percentagem de pacientes que entraram em remissão.

Pode-se ver que a taxa de remissão geral com a combinação é de 76%, enquanto que a taxa de remissão completa ou a taxa de remissão completa com o que chamamos de recuperação incompleta de contagem é de 71%. Ou seja, é muito parecido com o que vimos com o conjugado de anticorpo-medicamento SGM e um dos agentes hipometilantes, conforme mostrado no slide anterior. Mais uma vez, é muito melhor do que seria esperado com um dos agentes hipometilantes sozinho.

Slide 39: O futuro é brilhante

Em resumo, quando falo em leucemia mieloide aguda, penso que o futuro é bastante promissor. Acredito que compreendemos cada vez mais a genética da leucemia mieloide aguda, sabemos qual a causa da doença e estamos desenvolvendo novas terapias seletivas de administração oral. Todas elas com boa tolerância e gerando taxas de resposta muito boas.

Estamos desenvolvendo excelentes inibidores do FLT3, sendo que um deles demonstra benefício na sobrevida geral em um estudo randomizado de fase III. Estamos desenvolvendo excelentes inibidores de IDH1 e IDH2. Estamos desenvolvendo o conjugado de anticorpo-medicamento da Seattle Genetics e outros conjugados desse tipo que levam a quimioterapia diretamente para as células leucêmicas, em vez de uma quimioterapia que passa por todo o corpo do paciente. Além disso, temos o inibidor da BCL-2, que havia mostrado antes, com uma taxa de resposta acima de 70% em pacientes mais velhos com diagnóstico recente, quando administrado com um dos agentes hipometilantes.

Slide 40: Paradigma futuro no tratamento da leucemia mieloide aguda recém-diagnosticada

Acredito que, no futuro, os paradigmas terapêuticos serão os seguintes. Em vez de dar apenas a quimioterapia de indução intensiva ou um agente hipometilante, que é o que HMA significa neste slide, acredito que será administrado um agente seletivo com quimioterapia e um agente hipometilante ou, talvez, um conjugado de anticorpo-medicamento com uma terapia-alvo. E naqueles pacientes que não podem tolerar a quimioterapia ou a quimioterapia de indução, a quimioterapia mais potente, acredito que serão administrados agentes seletivos sozinhos. E acredito que, especificamente aqueles pacientes um pouco mais velhos e que acabaram de receber tratamentos de apoio, ou seja, não recebem nenhum tratamento ativo contra leucemia, é a população de pacientes que verdadeiramente irá usufruir dos benefícios dos agentes seletivos porque a maioria deles tem um número muito baixo de toxicidades, muito embora eles tenham alguns efeitos colaterais. E este grupo de pacientes mais velhos ou este grupo de pacientes enfermos formam um grupo que também acreditamos irá receber muitos benefícios clínicos desses fármacos.

Slide 41: Obrigado.

Muito obrigado. Com isto termino a palestra.

Slide 42: Sessão de perguntas e respostas

Moderador:

Muito obrigado, Dr. Stein, pela sua apresentação, que foi muito clara e informativa. Está na hora da sessão de perguntas e respostas do programa.

Doutor, vamos ler a primeira pergunta da Brenda. A Brenda pergunta: “que novas medidas estão sendo tomadas para proteger o coração dos tratamentos atuais da leucemia mieloide aguda?”

Dr. Eytan Stein:

Muito boa pergunta. Acredito que alguns de vocês já sabem que a daunorrubicina é um dos fármacos que usamos na quimioterapia de indução. Ela é classificada no grupo das antraciclinas, no qual há outros fármacos semelhantes, como a idarrubicina. E, depois, nesse mesmo grupo, está a doxorrubicina, um fármaco utilizado contra o câncer de mama. Todos esses fármacos em doses elevadas podem causar danos ao coração. Podem, também, ser de difícil utilização em pacientes com problemas cardíacos.

O que todos nós fazemos antes de iniciar um tratamento em alguém com leucemia mieloide aguda é fazer uma anamnese cuidadosa, ou seja obter sua história completa de saúde para ter certeza de que o paciente não apresenta história prévia de problemas cardíacos. Mas isso tem relevância somente em pacientes que irão receber uma das antraciclinas.

Portanto, fazemos uma anamnese cuidadosa. Algumas vezes, fazemos um ecocardiograma ou uma angiografia com radionuclídeos para examinar o bombeamento cardíaco. E quando tudo está bem e o coração parece estar bem, as chances de apresentar algum problema cardíaco com antraciclinas são muito baixas.

Outra medida a tomar para um paciente que recebeu quimioterapia, digamos, para alguns tipos de câncer, como em uma paciente que teve câncer de mama e que recebeu doxorrubicina e, infelizmente, está agora com leucemia, é fazer cálculos para ter certeza que a quantidade de antraciclina que recebeu no passado não tenha sido tal que ao administrar depois mais antraciclina pudesse causar problemas.

Mas, em última análise, acredito que a melhor maneira de proteger o coração é evitar usar muita antraciclina com alguns destes novos fármacos que descrevi na minha palestra.

Moderador:

A próxima pergunta é de Abraham. Ele diz: “Tenho leucemia mieloide aguda e recebi terapia de indução. Com ela consegui entrar em remissão. Estou em remissão agora. Comecei terapia de consolidação com decitabina. E a decitabina funcionou, mas continuou a afetar a inibição de leucócitos, hemácias e plaquetas. Por isso tive que fazer transfusões.”

“Também tenho uma quebra no cromossoma 20. O braço longo está quebrado. Então, meu oncologista decidiu que iríamos interromper a quimioterapia de consolidação e

esperar para ver se saio da remissão ou quando saio dela.”

“Até agora, já faz cerca de seis meses. Tenho me mantido em remissão. Mas, agora, eu me pergunto, ainda que em remissão, se eu não deveria iniciar um novo tipo de tratamento.”

Dr. Eytan Stein:

Essa é uma excelente pergunta. E, de fato, nos leva a uma pergunta mais geral que é: o que podemos fazer para manter os pacientes em remissão depois de eles terem atingido a remissão inicial com, digamos, quimioterapia de indução?

O outro ponto é que a anormalidade do cromossomo 20 que você descreve ocorre, e é bastante comum em pacientes de uma certa idade com leucemia mieloide aguda. Não sei sua idade. Quantos anos ele tem?

Moderador:

Ele tem 76 anos.

Dr. Eytan Stein:

Muito bem. Bem, em pacientes um pouco acima dos 70 anos com leucemia mieloide aguda... Apenas para falar em termos gerais se a administração de mais terapia ajuda ou não, infelizmente, uma das nossas respostas é que não sabemos ao certo. Não sabemos se dar mais quimioterapia de consolidação, além da que um médico pode inicialmente dar, ajuda a manter o paciente em remissão ou não.

O problema é que, se alguém está recebendo quimioterapia de consolidação ou decitabina ou algo semelhante, e os valores nos hemogramas forem muito baixos durante o tratamento, pode ocorrer complicações significativas enquanto aqueles valores estiverem baixos.

Ou seja, embora o paciente não apresente leucemia – e ainda não temos estudos para saber ao certo se o tratamento está ajudando ou não –, talvez acabemos com um problema ainda maior, como uma hemorragia ou uma infecção grave.

Então, de novo, naqueles pacientes que entram em remissão completa, eu costumo dar algum tipo de consolidação, dependendo de quem é o paciente. Mas, eu geralmente não o mantenho por muito tempo. Geralmente, eu interrompo porque não existem dados de estudos clínicos para situações por tempo indefinido em pacientes que receberam quimioterapia de indução e que entraram em remissão.

A situação é diferente se um paciente começou a receber decitabina ou um agente hipometilante. Nessa situação, existem dados indicando que a continuação desses fármacos como terapia de manutenção pode ser útil. Mas, isso é apenas se o tratamento inicial foi com decitabina ou 5-azacitidina, não se o tratamento inicial foi quimioterapia de indução.

Moderador:

A próxima pergunta vem de Kenneth: “Minha filha recebeu diagnóstico de leucemia mieloide aguda em agosto e também foi confirmada uma anormalidade no cromossomo X, impossibilitando-a para determinadas opções de tratamento. Ela está no consultório do oncologista neste momento, e estou esperando ansiosamente para saber se ela está em remissão e pode ser agendado um transplante de sangue do cordão umbilical desde que nenhum doador de medula foi ainda encontrado, ou se ela tem que procurar um estudo clínico. O senhor sabe que outras opções ela teria?”

Dr. Eytan Stein:

Depende um pouco das especificidades do caso. Repito, em termos gerais, há pacientes com leucemia mieloide aguda que receberam quimioterapia de indução inicial e entraram em remissão, e isso é ótimo. Temos também as opções que mencionei durante a palestra, que são a quimioterapia de consolidação ou o transplante de medula óssea.

Em pacientes que não entraram em remissão com o curso inicial de quimioterapia de indução, pensamos em administrar um segundo curso de quimioterapia de indução. E justificamos essa conduta porque, de forma geral, 40% dos pacientes com leucemia mieloide aguda que não entraram em remissão depois do curso inicial de quimioterapia de indução, entram em remissão com um segundo curso dessa terapia.

Quando os pacientes não entram em remissão depois de serem submetidos a dois cursos de quimioterapia de indução, dizemos que ocorre falha na indução primária. Para esses pacientes costumo recomendar que procurem algum tipo de estudo clínico.

Não estou ciente de nenhum estudo clínico que seja específico para mutações no cromossomo X. Mas, qualquer um dos demais estudos clínicos, especificamente os dos conjugados de anticorpo-medicamento e, talvez, aqueles com inibidor da BCL-2 – e há muitos outros estudos clínicos possíveis –, poderiam ser eficazes. Eu recomendaria que você falasse isso com o médico da sua filha e se informasse qual o melhor curso de ação para ela.

Moderador:

Doutor, a próxima pergunta é do John: “Minha pergunta diz respeito a relatórios que vi e li, principalmente os da Universidade da Pensilvânia, onde estão trabalhando com células-tronco de linfócitos T com receptores para antígenos quiméricos em leucemias. E eu só estou tentando determinar se qualquer um desses estudos – que são suas próprias células-tronco – estão disponíveis para a leucemia mieloide aguda.”

Dr. Eytan Stein:

Deixe-me primeiro descrever sucintamente o que são os linfócitos T com receptores para antígenos quiméricos e depois sim poderei conversar sobre o seu uso na leucemia mieloide aguda. O John está se referindo a uma tecnologia que está sendo desenvolvida pela Universidade da Pensilvânia e, agora, por muitos centros nos Estados Unidos e na Europa.

Eytan M. Stein, MD
19 de janeiro de 2016

Atualmente, o principal tratamento da leucemia linfoblástica aguda consiste em extrair os leucócitos do sangue do paciente, mais ou menos como se faz numa doação de sangue, e isolar em laboratório um subgrupo desses leucócitos, denominados linfócitos T.

Depois, no laboratório, esses linfócitos T podem ser manipulados de tal forma que começam a reconhecer as células cancerosas que se encontram no corpo desse mesmo paciente. Então, os linfócitos T são enviados ao laboratório, são manipulados para reconhecer, por exemplo, a leucemia linfoblástica aguda e, depois, voltam a ser infundidos no paciente. Uma vez no sangue dele, os linfócitos modificados geneticamente, ou o que chamamos de linfócitos T modificados com receptor para antígeno quimérico, saem e encontram o câncer. E quando funciona, eles eliminam as células que causam a leucemia linfoblástica aguda.

Pelo menos nos primeiros estudos clínicos, essa estratégia foi extremamente bem-sucedida em pacientes com leucemia linfoblástica aguda.

Agora, em pacientes com leucemia mieloide aguda, a pesquisa ainda está nos seus primórdios. Não temos 100% de certeza como essa abordagem irá funcionar em pacientes com leucemia mieloide aguda. Um dos motivos é que, na leucemia mieloide aguda, o alvo dos linfócitos T geneticamente modificados também se encontra nas células normais do sistema circulatório do paciente.

Então, embora os linfócitos T infundidos possam destruir as células da leucemia mieloide aguda, eles também podem destruir as células normais.

São estudos que ainda estão em sua infância, mas acho que são muito empolgantes e mal posso esperar para ver seus resultados. No entanto, eles não estão tão adiantados como estão os que utilizam linfócitos T com receptores para antígenos quiméricos na leucemia linfoblástica aguda.

Moderador:

Doutor, temos duas perguntas sobre leucemia promielocítica aguda. O Rainbow pergunta: “Qual é a diferença entre leucemia mieloide aguda e leucemia promielocítica aguda? Me deram diagnóstico de leucemia promielocítica aguda e me disseram que tenho uma anormalidade nos cromossomos 15 e 17.”

E a Lisa pergunta: “Qual a frequência de recidiva na leucemia promielocítica aguda em um ano de terapia de manutenção e qual é o protocolo de tratamento nesse ponto?”

Dr. Eytan Stein:

Ótimas perguntas. A leucemia promielocítica aguda é um subtipo da leucemia mieloide aguda e a anormalidade presente nela ocorre da seguinte maneira: além de haver um número muito grande de mieloblastos, ocorre um bloqueio no processo de maturação na etapa seguinte do desenvolvimento celular. Ou seja, não são os mieloblastos que não continuam a maturação; são os promielócitos que interrompem sua maturação.

Eytan M. Stein, MD
19 de janeiro de 2016

A causa é uma anormalidade peculiar, que é a inversão ou translocação entre os cromossomos 15 e 17. A boa notícia sobre leucemia promielocítica aguda é que tem uma das maiores taxas de cura, se não for a maior, dentre os tipos de leucemias agudas no momento. Com tratamentos modernos, as taxas de cura na leucemia mieloide aguda superam os 90%. Portanto, uma diferença é do ponto de vista patológico.

A segunda diferença é que o tratamento é administrado de forma completamente diferente em uma e em outra. Isso porque dispomos de diferentes fármacos, um deles é o ácido *all-trans* retinoico, que, na verdade, é um derivado da vitamina A e é administrado na forma de comprimido; e o outro é o arsênio. Quando um deles é administrado sozinho ou em combinação aos pacientes, promove a maturação dos promielócitos anormais em células normais e saudáveis.

Um estudo clínico realizado há alguns anos, talvez dois anos atrás, e publicado recentemente, demonstrou que, a administração de ATRA e trióxido de arsênio combinados em pacientes com diagnóstico recente de leucemia promielocítica aguda de baixo risco, aumentou a taxa de sobrevida geral, ficando as taxas de cura bem acima de 90%.

As taxas de recidiva em pacientes que receberam terapia de manutenção são bem baixas, digo, extraordinariamente baixas. E naqueles pacientes que, infelizmente, possam ter recidiva, há boas opções de resgate para que voltem a entrar em remissão.

Então, posso afirmar que o número de pacientes com leucemia promielocítica aguda recidivante e refratária que examinei pessoalmente é extremamente baixo. Os desfechos são verdadeiramente extraordinários e tenho certeza de que todos estamos buscando que tudo o mais referente à leucemia mieloide aguda seja tão bom quanto os desfechos que temos para a leucemia promielocítica aguda.

Moderador:

A próxima pergunta é da Celeste. “Foi diagnosticada leucemia mieloide aguda em meu filho de 14 anos de idade e deu resultado positivo para o gene FLT. Ele acabou o primeiro curso de quimioterapia endovenosa, que foi de 10 dias com citarabina duas vezes ao dia, daunorrubicina três vezes e etoposide por cinco dias. Depois disso, ele começou a tomar sorafenibe oral durante 18 dias. Ontem ele tomou a última dose. O que eu queria saber – depois de ouvir a sua palestra – é se não há nada para a população pediátrica. Ele está participando de um estudo clínico com sorafenibe. Então, qual é o tratamento padrão para o que ele tem, com a idade dele e com leucemia mieloide aguda e anormalidade no FLT3? É esse o tratamento padrão ou existem outros estudos clínicos?”

Dr. Eytan Stein:

Eu não comentei quase nada sobre a população pediátrica por dois motivos. Primeiro, porque eu sou oncologista de adultos. Mas, em segundo lugar – e você está certa nisso – porque em crianças com menos de 18 anos, o tratamento é um pouco diferente do que para adultos. E um dos motivos é porque crianças são mais tolerantes a quimioterapia que adultos.

Eytan M. Stein, MD
19 de janeiro de 2016

Você disse que seu filho tinha recebido um curso de 10 dias de quimioterapia. Isso é porque, em geral, as crianças podem tolerar melhor a quimioterapia do que os adultos. Não sei se posso afirmar sem sombra de dúvida de que esse seja o tratamento padrão na população pediátrica. O que sim posso dizer é que o sorafenibe também atua como bloqueador do FLT3.

Em um congresso importante sobre hematologia realizado há dois anos, foi apresentado um estudo randomizado em população adulta que demonstrou – pelo menos em uma primeira visão dos dados – melhora na sobrevida sem doença quando se adicionava sorafenibe à quimioterapia. Portanto, evita a recidiva da doença. Mas, pelo menos na primeira leitura dos dados, não percebi que tivesse prolongado a vida desses pacientes mais idosos. Mesmo assim, acredito que seja porque ainda não transcorreu tempo suficiente de obtenção dos dados, não houve suficiente tempo para que o estudo deslanchasse. Além disso, acredito que os resultados podem ser muito diferentes em crianças.

Acho que eu finalizaria afirmando que o sorafenibe é um agente bloqueador do FLT3. Com base nisso e mesmo não sabendo muito sobre o caso, faz sentido para mim utilizar o sorafenibe em um paciente com anormalidade no FLT3.

Moderador:

Obrigado, Celeste. A seguinte pergunta é de Rishi: “Como os medicamentos para a leucemia mieloide aguda afetam a fertilidade, especialmente em homens?”

Dr. Eytan Stein:

Essa é uma boa pergunta. Depende do medicamento e de quanto medicamento a pessoa toma. Em geral, não recomendamos que homens gerem filhos enquanto estiverem recebendo quimioterápicos porque não sabemos seus efeitos no esperma.

Além disso, na minha clínica, para homens que desejam ter filhos e acabam de receber um diagnóstico de leucemia mieloide aguda e para os quais penso em recomendar terapia de indução, aconselho que guardem seu esperma num banco de esperma antes de começar a quimioterapia de indução.

Mesmo assim, já vi muitos casos de pacientes que receberam quimioterapia de indução e, depois, tiveram filhos sem ter aquela precaução. E não é raro que um paciente venha e diga: “Você sabe que eu não pensei que pudesse engravidar ninguém e agora eu e minha esposa estamos esperando um filho.”

Assim que, certamente, é possível para os homens manterem sua fertilidade ainda depois de terem recebido quimioterapia. A melhor maneira de confirmar isso, depois que alguém tenha recebido quimioterapia e se o esperma não foi guardado em banco de esperma, é consultar um urologista. O urologista pode dizer em seguida se ele poderá ter filhos ou quais as probabilidades de ele vir a ter filhos ou não.

Moderador:

Obrigado. A próxima pergunta é do Michael, ele diz: "Sim, eu estou querendo saber qual

o significado de um cromossomo 16 invertido, que é o que eu tenho.”

Dr. Eytan Stein:

A inversão do cromossomo 16 corresponde ao que chamamos de marcadores prognósticos de risco favorável em pacientes com leucemia mieloide aguda. O significado disso é que muitos pacientes com inversão no 16 podem ser curados somente com quimioterapia sem precisar transplante de medula óssea. Devemos, no entanto, levar em conta alguns aspectos, que vão além desta chamada telefônica. Mas, em geral, essa seria a abordagem.

O outro fator positivo de ter uma inversão no 16 é que é mais fácil para esses pacientes entrarem em remissão depois de uma recidiva, de tal maneira que, no momento da segunda remissão, eles podem continuar e fazer um transplante de medula óssea.

Em geral, pensamos na inversão do 16 como um tipo de anormalidade quimiossensível e que os pacientes com essa inversão têm um prognóstico muito favorável.

Moderador:

Obrigado, doutor. E a última pergunta vem da Julie. Ela diz que seu marido teve diagnóstico de leucemia mieloide aguda e recebeu a última quimioterapia de consolidação em 16 de dezembro de 2012. Agora que ele tem estado em remissão por mais de três anos, qual o risco de recidiva? E qual a frequência que ele deve ser examinado pelo hematologista?

Dr. Eytan Stein:

Eu posso apenas falar sobre alguns dados e o que eu pessoalmente faço. De novo, cerca de três anos atrás, durante o congresso anual da Sociedade Americana de Hematologia, ao qual continuo a me referir, houve uma palestra sobre um trabalho com centenas de pacientes com leucemia mieloide aguda. Em geral, se o paciente não teve recidiva em três anos, a probabilidade de vir a ter é muito pequena.

Eu sei que, em câncer, costumamos falar ao redor de cinco anos. Mas, acredito que, na leucemia mieloide aguda, se o paciente consegue três anos, a probabilidade de recidiva é muito pequena. E, aos cinco anos, a probabilidade de recidiva é menor ainda. Por isso, diria que, em geral, aos três anos a probabilidade de recidiva é muito pequena.

O que costumo fazer nos casos de pacientes que não apresentam sinais de recidiva em três anos é pedir um hemograma a cada três a seis meses e então examiná-los a cada seis meses a um ano.

À medida que se aproxima o prazo de cinco anos, eu prolongo esse prazo para cada seis meses a um ano para examinar os pacientes e também faço o mesmo com o hemograma. Na verdade, o único que precisa ser monitorizado em pacientes com três anos sem recidiva é o hemograma, porque um dos primeiros indícios de que há algo errado é através de alguma anormalidade nos valores do hemograma.

Slide 43: Recursos para tomar decisões conscientes sobre o tratamento

Moderador:

Obrigado a todos por suas perguntas. E muito obrigado, Dr. Stein, pela constante dedicação aos pacientes com leucemia mieloide aguda.

Esperamos que estas informações sejam de ajuda para vocês e suas famílias nas próximas decisões. Caso não tenhamos respondido a sua pergunta, liguem para os especialistas em informação da Sociedade de Leucemia e Linfoma no 1-800-955-4572 nos Estados Unidos (chamadas internacionais: 914-821-8811) das 9h às 21h (hora do Leste dos Estados Unidos), ou entre em contato conosco pelo e-mail infocenter@LLS.org.

Especialistas em Informação estão à disposição para responder as suas perguntas sobre tratamento, incluindo estudos clínicos, ou outras dúvidas sobre apoio.

Dr. Stein, novamente, obrigado por ter nos oferecido esta apresentação. Em nome da Sociedade de Leucemia e Linfoma, obrigado a todos por participar deste programa.