

Slide 1. Tratamento da leucemia mieloide crônica

MODERADOR:

Olá! Sejam bem-vindos à apresentação sobre **Tratamento da leucemia mieloide crônica**, mais um programa educativo 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. Estamos felizes por comemorar com vocês o Dia Mundial da Leucemia Mieloide Crônica neste ano. Temos mais de 450 pessoas participando em todo os Estados Unidos e vários países do mundo, incluindo Argentina, Bolívia, Brasil, Canadá, El Salvador, Geórgia, México, Espanha e Reino Unido.

Agradecemos especialmente ao Dr. Jorge Cortes por compartilhar seu tempo e sua experiência conosco. Antes de começar, gostaria de dizer algumas palavras sobre a Sociedade de Leucemia e Linfoma.

A Sociedade de Leucemia e Linfoma existe para encontrar curas. Ela garante o acesso ao tratamento de pacientes com leucemia. Nossa visão é um mundo sem leucemias.

Por mais de 60 anos, a Sociedade de Leucemia e Linfoma vem ajudando a liderar soluções inovadoras, como a terapia dirigida e a imunoterapia, que melhoraram as taxas de sobrevivência e qualidade de vida de muitos pacientes com leucemia. Até o momento, investimos mais de 1 bilhão de dólares americanos em pesquisa para aprimorar terapias e salvar vidas. A Sociedade de Leucemia e Linfoma continuará a financiar pesquisas promissoras do laboratório ao paciente.

Além disso, como demonstra este programa, nós somos a principal fonte gratuita de informações, instrução e apoio a pacientes e pessoas que lidam com leucemia. Nosso trabalho é posto em prática nas próprias comunidades dos pacientes por meio das 61 filiais da Sociedade distribuídas em todo os Estados Unidos e no Canadá. A Sociedade de Leucemia e Linfoma também atua como porta-voz de todos os pacientes com leucemia. Defendemos pacientes, sobreviventes e familiares, ajudando-os a entender o tratamento contra o câncer e garantindo o acesso a uma atenção médica de qualidade, acessível e coordenada.

Nós nos sentimos muito honrados de ter o Dr. Jorge Cortes conosco como palestrante, um dos maiores especialistas do país em leucemia mieloide crônica. Agradecemos sua dedicação ao apoio à nossa missão e seu compromisso no cuidado de pacientes leucêmicos. Ficamos agradecidos ao Dr. Cortes pelas valiosas informações sobre leucemia mieloide crônica que apresentará para nós hoje.

Gostaríamos, também, de demonstrar nosso reconhecimento e agradecer à Novartis Oncology pelo apoio a este programa.

Tenho o prazer de apresentar o Dr. Jorge Cortes, Presidente Emérito da Jane and John Justin Foundation em Pesquisa em Leucemia; Chefe das Seções de Leucemia Mieloide Crônica e Leucemia Mieloide aguda; Vice-presidente, Departamento de Leucemia,

Jorge Cortes, MD
22 de setembro de 2015

Centro Oncológico MD Anderson da Universidade do Texas, em Houston, Texas. Em nome da Sociedade Leucemia e Linfoma, agradeço por ter-se oferecido para vir e compartilhar seus conhecimentos conosco. Dr. Cortes, é um privilégio para mim passar-lhe a palavra.

Slide 3. O que há de novo sobre a LMC em 2015

Dr. Jorge Cortes:

Obrigado, Lizette, e obrigado a todos os participantes. Sejam bem-vindos a esta apresentação sobre leucemia mieloide crônica. Acredito que esta é uma boa maneira de lembrar o Dia Mundial da Leucemia Mieloide Crônica e ter em mente todo o trabalho que tem sido feito e, naturalmente, o trabalho que ainda temos pela frente. Aos meus colegas latino-americanos, uma especial saudação.

Eu gostaria de rever rapidamente o status atual da leucemia mieloide crônica e o nosso entendimento sobre esta doença. O tema é extenso, por isso, vou tentar apresentar tudo o que programei dentro do tempo disponível.

Slide 4. Sobrevida relativa acumulada por período de tempo e idade: SEER

Talvez um dos dados mais importantes que eu quero enfatizar hoje, é que o desfecho dos pacientes com leucemia mieloide crônica melhorou significativamente ao longo dos anos. Neste slide, pode-se observar a sobrevida prevista de pacientes com diagnóstico desta doença durante diferentes períodos de tempo. E, bem à direita, pode-se observar o tempo que representa a época da introdução dos medicamentos chamados genericamente de inibidores da tirosina quinase. Eles são Gleevec®, Tassigna®, Sprycel®, Bosulif®, Iclusig®. Todos eles bloqueiam a função do cromossomo Philadelphia e representaram um benefício à sobrevida que é muito claro.

Tentarei explicar sucintamente – porque eu vou mostrar várias curvas como esta aqui – como interpretamos estas curvas, para alguns de vocês que não estão familiarizados com elas. Começamos na parte superior esquerda com 100% dos pacientes. À medida que os eventos acontecem, a curva cai. No caso de sobrevida, um evento é a morte de um paciente. Quanto mais alta a curva, maior o número de pacientes que permanecem vivos em tempos específicos, marcados na parte inferior. Então, observamos para todas as idades – quando comparados com os quadros à esquerda – que a sobrevida esperada melhora significativamente.

Slide 5. SG de pacientes tratados com imatinibe: EUTOS

Agora, nesta outra curva, o que aparecem são os resultados em diferentes ambientes. A curva maior representa os resultados de uma análise de vários países da Europa. No quadro menor, à esquerda, observamos os resultados de uma única instituição, minha instituição, em pacientes que receberam tratamento em estudos clínicos. E no canto direito, estão os resultados de uma análise estatística de dados epidemiológicos nos Estados Unidos.

É claro que o desfecho melhorou de forma geral para todos os pacientes, mas também é evidente que os pacientes que estão no banco de dados epidemiológicos não estão tão bem como os outros grupos. Existem muitas razões para isso. Pode ser que esses pacientes estivessem mais doentes do que alguns dos outros pacientes. Pode ser que

eles não estivessem participando tanto em estudos clínicos. Pode haver muitas outras razões, mas mostro essas para refletir sobre o trabalho que temos pela frente a fim de que todos os pacientes possam ser beneficiados, como temos visto com aqueles que foram incluídos em estudos clínicos na Europa ou nos Estados Unidos.

Slide 6. A trajetória da LMC

Para todos vocês, pacientes ou familiares, é muito claro que estamos abordando a trajetória ao longo da leucemia mieloide crônica. E nela, existem muitas etapas pelas quais temos de passar. Primeiramente, passamos pelo diagnóstico, sabendo qual a doença, qual seu estágio, se é crônica, acelerada ou se está em fase blástica. E com tudo isso, passamos pela seleção do tratamento. O que vamos fazer para tentar nos livrar desta doença?

Depois de selecionar o tratamento, ele deve ser rigorosamente observado e devemos ter certeza de que ele está sendo realizado da maneira ideal, que nenhuma dose está sendo omitida, etc. Observar tudo isso é de fundamental importância – e nós vamos discutir sobre a importância da monitoração – para confirmar que a doença está respondendo da maneira desejada, para podermos, assim, otimizar o desfecho.

Também é preciso lembrar que alguns pacientes podem ser candidatos à interrupção do tratamento. E como vemos, a monitoração continua durante todo o período de interrupção do tratamento quando esta é uma opção. Acho muito importante que eventos como o presente e muitos outros que ajudam os pacientes a compreender a doença, os objetivos, o que os tratamentos podem fazer, etc., sejam oferecidos para que todos entendam o que estamos fazendo, o que precisamos fazer e como podemos melhorar o desfecho.

Junto com isso, precisamos descobrir quais as outras doenças que o paciente pode ter e que possam ser um fator na seleção do tratamento, quais os outros medicamentos que o paciente está recebendo ou deve receber para o controle de alguns efeitos colaterais ou, talvez, outros fatores que estão acontecendo e que não estão relacionados à leucemia ou ao tratamento. Precisamos ter certeza de que o paciente toma o medicamento exatamente como foi indicado para otimizar as possibilidades de um bom desfecho. E essa adesão ao tratamento indicado continua mesmo após a interrupção do tratamento, nesse caso, aderindo ao programa de monitoração para ter certeza de que a doença não volte ou de que possamos tomar alguma providência caso ela volte. De fato, muito disso tem a ver com o reconhecimento e o controle dos eventos adversos quando eles acontecem. Isso significa que precisamos dar bastante apoio aos nossos pacientes e estar sempre presentes para ajudá-los com quaisquer problemas que possam ter.

Slide 7. Preditores de desfechos na LMC

Então, quando nos referimos aos desfechos em pacientes com leucemia mieloide crônica, como será sua resposta de longo prazo? Quero enfatizar que nosso objetivo na leucemia mieloide crônica não é de curto prazo. Sabemos que eles podem sobreviver bem por muitos anos e que sempre precisamos estar atentos ao futuro. Então, para garantir as melhores possibilidades, temos de considerar três elementos importantes: 1) as características dos pacientes, tais como a idade, outras doenças que possam ter,

etc.; 2) as características da leucemia propriamente dita; 3) a conduta terapêutica. A doença é crônica? Está em fase acelerada? São vários os elementos que podem determinar o prognóstico ou a resposta ao tratamento. E quanto à conduta, qual o tratamento usado? Como estamos monitorando os pacientes? Como estamos controlando os eventos adversos, etc.?

Estes três elementos são os que determinam a resposta ao tratamento. Eles determinam a probabilidade de o paciente sobreviver e estar bem em longo prazo. Eles também determinarão se temos a opção de considerar, inclusive, a interrupção do tratamento em algum momento ou se, de fato, precisamos interrompê-lo com segurança em algum momento.

Slide 8. Evolução do tratamento de primeira linha

O tratamento tem evoluído significativamente ao longo de muitos anos desde a década de 1990 quando começamos a usar o interferon. É muito importante lembrarmos isto porque foi o primeiro fármaco que verdadeiramente permitiu chegarmos ao status de tratamento tal como o conhecemos hoje. No ano 2000 introduzimos o imatinibe como terapia inicial para a leucemia mieloide crônica, que, sem dúvida, trouxe grandes mudanças. Em seguida, começamos a explorar doses maiores de imatinibe, mas depois, surgiram fármacos mais recentes, como nilotinibe e dasatinibe, os quais, finalmente, tornaram-se tratamento padrão também para a terapia inicial. E em algum momento, tentamos até mesmo o ponatinibe como terapia inicial. Muito embora seja um fármaco muito eficaz para a terapia subsequente, algumas preocupações com eventos trombóticos arteriais impediram seu uso como terapia inicial. No entanto, utilizamos o ponatinibe como terapia de resgate.

Slide 9. Avaliação da resposta na LMC

Antes de apresentar os resultados obtidos com estes fármacos, quero lembrá-los sobre a monitoração, porque é muito importante entender exatamente o que estamos fazendo e como medimos a resposta. Antes do início do tratamento para a leucemia mieloide crônica, a contagem de leucócitos é elevada, pode haver esplenomegalia (baço aumentado), além de muitos sintomas. Com o início do tratamento, a contagem de leucócitos e, talvez, a de plaquetas, o baço e demais sintomas são controlados. Isso é o que chamamos “resposta hematológica”.

Ela é importante, mas não é o objetivo do tratamento. Sabemos que precisamos fazer muito mais, porque quando só obtemos a resposta hematológica, significa que a leucemia ainda permanece no organismo em grau significativo. Felizmente, conseguimos aprimorar o tratamento e agora podemos obter respostas citogenéticas. O interferon foi o primeiro fármaco que introduziu uma resposta citogenética. Nesse caso, fazemos uma aspiração da medula óssea e contamos os cromossomos presentes nas suas células. Algumas vezes, podemos fazer isso pelo método de hibridação *in situ* por fluorescência em amostras de sangue. E se não vemos o cromossomo Philadelphia, dizemos estar frente a uma resposta citogenética. Essa é uma resposta mais profunda.

Mas, mesmo quando atingimos esse ponto, observamos neste slide onde a área em laranja termina, que ainda há muita doença residual. Felizmente, hoje temos melhores tratamentos e ferramentas para monitorar a resposta, mediante os quais podemos

Jorge Cortes, MD
22 de setembro de 2015

atingir as chamadas “respostas moleculares” com o teste da reação em cadeia da polimerase, a PCR. Esse teste nos permite observar com maior profundidade para confirmar se ainda há doença detectável após o cromossomo Philadelphia não ser encontrado. E logo, utilizamos os três logaritmos. Eles representam a “resposta molecular maior”, além da resposta molecular 4, que tem quatro logaritmos, e a resposta molecular 4,5.

Depois, chegamos às concentrações que não são detectáveis. Evidentemente, temos de convir que os testes têm um limite de detecção. Mesmo quando concluirmos que os níveis são indetectáveis, poderia ainda haver resquícios da doença em concentrações muito baixas para serem detectadas com os testes disponíveis no momento. Mas, pelo menos por enquanto, isto é o máximo que podemos fazer. Este é o teste mais potente que temos no momento.

Slide 10. O que temos?

Agora, o que temos quando obtemos uma dessas respostas? Uma resposta hematológica é geralmente associada à melhora dos sintomas, mas ela é o efeito esperado mais importante. A resposta citogenética completa é muito importante por estar associada à melhora da sobrevida, a uma maior probabilidade de estar vivo daqui a muitos anos.

A resposta molecular maior, o próximo nível de uma resposta mais profunda, diminui as possibilidades de a doença voltar. Não melhora mais a sobrevida – a probabilidade de permanecer vivo –, mas melhora a probabilidade de a doença não voltar. Finalmente, temos a “resposta molecular completa” ou reação em cadeia da polimerase indetectável, que nos faz considerar a possibilidade de interrupção do tratamento, algo que precisa ser feito com muito cuidado. No momento, ela não é padrão nos estudos clínicos, mas está abrindo o caminho para essa discussão.

Slide 11. Tratamento de primeira linha com ITQ na LMC: RCgC EM períodos de tempo (IDT)

Este é um resumo dos resultados que conseguimos com as diversas modalidades exploradas ao longo dos anos. Cada barra representa a percentagem de pacientes que atingiram uma determinada resposta. Neste slide, observamos a resposta citogenética completa. A barra azul representa o tratamento com imatinibe. No caso, um número menor de pacientes atinge a resposta citogenética completa em um determinado momento, embora, com o tempo, terminem alcançando os valores das outras modalidades terapêuticas.

Slide 12. Tratamento de primeira linha com ITQ na LMC: RM4,5 EM períodos de tempo (IDT)

É evidente que, quando usamos dasatinibe ou nilotinibe, as respostas acontecem muito mais rapidamente, e elas continuam muito elevadas durante todo o tratamento. Se prestarmos atenção às respostas mais profundas, o que eu chamo de resposta molecular 4,5, que significa redução de 4,5 logaritmos na quantidade da doença, constatamos como a barra azul referente ao imatinibe na dose padrão ainda produz em alguns pacientes essa resposta, embora ela seja mais elevada com dasatinibe e nilotinibe.

Slide 13. Tratamento de primeira linha com ITQ na LMC: desfecho de longo prazo por tempo de resposta

Bem, o que isso significa em termos de sobrevida sem eventos? Isso significa estar vivo e sem perda da resposta. O detalhe é que, quando usamos dasatinibe e nilotinibe, que correspondem às curvas douradas e verdes, ou mesmo quando usamos o imatinibe na dose mais elevada, há maior probabilidade de os pacientes estarem vivos e bem depois de muitos anos, em comparação com o imatinibe na dose padrão. Além disso, há uma menor probabilidade de avançar para a fase acelerada ou blástica, conforme ilustração no lado direito deste gráfico.

Slide 14. Tratamento de primeira linha com ITQ na LMC: desfecho de longo prazo por tempo de resposta

Mas, no lado direito deste gráfico, constatamos que a sobrevida não melhora tanto assim. Isso é porque, felizmente, a taxa de sobrevida com imatinibe já é muito boa. Novamente, nós podemos melhorar a probabilidade de a doença ir à ou voltar da fase blástica, mas pacientes já tratados com imatinibe vivem muito bem, o que é ótimo, porque sabemos que muitos pacientes estão sendo tratados, continuarão a ser tratados e podem ser tratados muito bem com imatinibe se o tratamento for administrado corretamente.

Slide 15. Estudo DASISION: relatório final

Alguns estudos compararam frente a frente estas diferentes opções de tratamento. Por exemplo, estes estudos compararam pacientes tratados com dasatinibe *versus* imatinibe. Eles foram distribuídos aleatoriamente para receber um ou outro tratamento. Esse estudo começou há muitos anos. Descobrimos que, com dasatinibe, mais pacientes respondem, as respostas são mais profundas e mais rápidas e menos pacientes passam para a fase acelerada ou blástica. Então, tudo isso é muito bom. Novamente, não houve diferença na sobrevida ou, pelo menos, não há diferença na sobrevida após os cinco anos que acompanhamos estes pacientes.

Slide 16. Estudo ENESTnd: relatório de 6 anos

O mesmo pode ser dito com relação ao nilotinibe. Um número maior de pacientes tratados com nilotinibe responderam. Suas respostas foram mais profundas, foram mais rápidas e menos pacientes avançaram para a fase acelerada e blástica. Mas, novamente, não há diferença significativa na sobrevida. Aqui eu gostaria de mostrar as duas doses diferentes de nilotinibe que testamos. A de 600 miligramas, administrada em dose dividida de 300 miligramas duas vezes por dia, é uma dose padrão para a terapia inicial da leucemia mieloide crônica.

Slide 17. Resposta molecular aos 3 meses segundo o tratamento

Uma das coisas importantes que já sabíamos há muitos anos, mas aos poucos vem recebendo mais atenção, é a importância da resposta inicial. Este slide foi montado com os dados dos estudos que mostrei anteriormente, e talvez seja mais fácil se olharmos o resumo na parte superior do slide. Sabemos que cerca de um terço dos pacientes tratados com imatinibe não terá a melhor resposta que desejamos, que é ter menos de 10% na reação em cadeia da polimerase na escala internacional.

Entre os pacientes que recebem os fármacos mais recentes, dasatinibe e nilotinibe (existem também estudos com bosutinibe, mas o bosutinibe não foi aprovado até o momento para a terapia inicial), 10% a 15% deles não atingem essa excelente resposta. Então, quando usamos estes fármacos mais recentes, o número de pacientes que não obtêm a resposta precoce que desejamos é reduzido pela metade ou um pouco mais.

Slide 18. SG e SSE segundo a resposta aos 3 meses nos estudos DASISION e ENESTnd

Este é um slide complicado, mas na esquerda observamos a diferença que faz ter valores menores ou maiores no teste da reação em cadeia da polimerase aos três meses. As barras hachuradas referem-se aos pacientes que têm mais de 10% aos três meses. No caso, a sobrevida deles é de cerca de 80% em longo prazo, enquanto que para os outros pacientes, é cerca de 95% para os pacientes com menores níveis no teste da reação em cadeia da polimerase. A sobrevida sem eventos, que é a sobrevida sem a recorrência da doença, é cerca de 75 *versus* 92% a 93%. Então, há melhor desfecho para o paciente que tende a obter uma melhor resposta.

Slide 19. O que fazer com os pacientes que tardam em responder?

O que significa tudo isso? Então, se eu resumir tudo isso, e falando apenas na sobrevida sem eventos, sobrevida sem recorrência da doença, ficamos com estas áreas verdes, elas são as boas. Uma coisa importante para lembrar é que, mesmo para os pacientes que apresentam mais de 10%, a maioria vai responder bem. Então, é muito importante lembrar disso. Ainda 75% dos pacientes vão responder bem.

Quando falamos sobre esses dados e discutimos com nossos pacientes sobre o que vamos fazer, temos sempre que nos perguntar se é necessário modificar o tratamento de todos esses pacientes, porque a maioria deles, três quartos deles ainda vão responder bem.

Slide 20. O que fazer com os pacientes que tardam em responder? (cont.)

Ou devemos fazer algo para tentar identificar esses 25% em vermelho, que são aqueles que, de fato, precisam de ajuda; e nesse sentido, também os 7% dos pacientes que respondem precocemente.

Um dos desafios que enfrentamos na atualidade é tentar determinar o que mais falta. Certamente, a resposta tardia é um fator, mas há outro aspecto que ainda estamos tentando compreender e que identifica esses 25% dos pacientes que não vão responder tão bem como gostaríamos em longo prazo.

Slide 21. O que o cão está fazendo?

E parte do motivo de ser difícil é porque, quando olhamos apenas um ponto no tempo, que é a marca de três meses, é como olhar para esta imagem. Alguns de vocês talvez reconheçam esta obra do pintor espanhol Goya. E se eu pergunto o que o cão está fazendo, alguns de vocês talvez dirão que o cão está saindo por trás do morro. Outros podem ver isso como um cão afundando na areia ou algo parecido. E os outros podem pensar que o cão está de pé ali, só olhando para nós. E o motivo de desconhecermos a resposta é porque se trata apenas de um ponto no tempo. Não temos nenhum acompanhamento. Não sabemos a sequência dos acontecimentos nesse caso.

Slide 22. Resposta precoce aos ITQ: 3 meses ou 6 meses?

O que podemos fazer para tentar entender melhor o que está acontecendo com o paciente é verificar novamente três meses depois. Assim, examinamos os pacientes não só aos três meses, mas também aos seis meses. E quando fazemos esse acompanhamento, vemos que alguns pacientes vão melhorar. Até seis meses, eles atingiram o nível baixo que queríamos. E aqueles pacientes realmente vão responder tão bem quanto os pacientes que responderam bem aos três meses.

Mas o desfecho dos pacientes que aos seis meses ainda não atingiram o nível desejado será um pouco pior. Se observamos, por exemplo, novamente a sobrevida sem eventos, que é o que venho enfatizando, constatamos que dois terços desses pacientes vão estar vivos e bem. Então, agora diminui para 66%. Nós ainda poderíamos dizer que a maioria dos pacientes vão responder bem. Mas, agora, temos alguns que não estão respondendo bem. Ou seja, com pelo menos dois pontos no tempo podemos distinguir melhor esses fatores.

Slide 23. Efeito da redução da dose na PCR aos 3 meses segundo dose total e número de dias perdidos

Outro fato importante é o que acontece antes dos três meses. Sabemos muito bem que pacientes que não tomaram 100% da dose porque suas doses foram reduzidas, ou por motivo semelhante, ou aqueles que perderam algumas doses têm muito menor probabilidade de atingir uma boa resposta em três meses. Então, é muito importante minimizar as interrupções, perdas ou reduções das doses sempre que possível para poder atingir a melhor resposta possível logo em três meses.

Slide 24. Estudo TIDEL II: desfecho por RMP

Nós tentamos mudar os tratamentos, aumentar as doses ou trocar os medicamentos dos pacientes que estão ficando para trás neste estudo, por exemplo, aqueles com mais de 10%. E, se fizermos algumas mudanças, os valores vão melhorar em cerca de 60% dos pacientes. Mas, por meio de outros estudos também sabemos que, se simplesmente continuarmos a fazer o que estamos fazendo, podemos obter os mesmos 60% de pacientes com melhora. Portanto, ainda não está claro o que devemos fazer.

Slide 25. Tratamento de primeira linha com ITQ na LMC: interrupção do tratamento

Por outro lado, nos estudos em que comparamos os novos fármacos ao imatinibe, observamos que cerca de 40% dos pacientes interromperam o tratamento, mesmo recebendo os novos fármacos. Eles são mais potentes e supostamente devem ser mais seguros. Porém 40% dos pacientes interromperam o tratamento.

Slide 26. Fatores que influenciam a interrupção precoce da ITQ de 2ª geração

E então, a pergunta é a seguinte: por que interrompemos o tratamento? Eu acredito que, às vezes, interrompemos o tratamento um pouco cedo demais. E acredito que, sem dúvida, alguns pacientes apresentam muitos efeitos colaterais e precisamos considerar seriamente uma mudança terapêutica. Outros não respondem tão bem, mas estes são poucos. Mas alguns deles deixam de responder sim.

Um dos problemas que estamos enfrentando é que, pelo fato de existirem muitas opções de tratamento, temos a tendência de trocar de um medicamento para outro

muito rapidamente sem dar o tratamento adequado, sem controlar devidamente os efeitos colaterais, sem ajustar e fazer corretamente o que temos que fazer para dar a cada medicamento a oportunidade adequada de surtir efeito e a cada paciente a oportunidade de adaptar-se a cada um deles. Então, esse é um assunto para ser discutido com muito cuidado entre o paciente e o médico para garantir a cada medicamento a oportunidade certa para funcionar.

Slide 27. Quando mudar de tratamento?

Eu costumo mudar o tratamento quando os pacientes cumprem as definições do que chamamos “falha verdadeira à terapia medicamentosa”. Certamente, se um paciente perde a resposta citogenética, muda-se o tratamento. Se o paciente apresenta intolerância verdadeira, não apenas alguns efeitos colaterais, uma vez que muitos efeitos colaterais podem ser controlados, precisamos, então, controlá-los em primeiro lugar. Além disso, não podemos esquecer que, infelizmente, todos os medicamentos podem causar efeitos colaterais. Mas eu não mudo o tratamento quando há apenas um pequeno aumento na reação em cadeia da polimerase, ou só porque seus valores ainda são detectáveis, nem mudo na primeira ocorrência da maioria dos efeitos adversos porque muitos deles podem ser controlados adequadamente.

Slide 28. Resposta molecular na LMC: taxas de RM aos 36 meses (pacientes com RCgC)

Muito bem, nós falamos sobre a possibilidade da interrupção do tratamento e também sobre a indetectabilidade da doença quando o valor da reação em cadeia da polimerase atinge o zero. Isto acontece em cerca de um terço à metade dos pacientes tratados, especialmente com dasatinibe ou nilotinibe, ou com doses elevadas de imatinibe. Corresponde a cerca da metade dos pacientes tratados com 400 mg de imatinibe, indicados no gráfico de setores à esquerda.

Slide 29. Taxas acumuladas de RM^{4,5} com imatinibe, dasatinibe e nilotinibe

E em dois estudos que mencionei antes, nos quais os participantes foram randomizados para receber dasatinibe e imatinibe ou nilotinibe e imatinibe, observamos como eles atingem cerca de 40% e cerca de 50% da resposta com dasatinibe e nilotinibe, respectivamente. Então, esses são os resultados que temos conseguido, ou seja, em cerca da metade dos pacientes a doença pode ficar indetectável. Por isso, é importante destacar que nem todo mundo atinge níveis indetectáveis da doença.

Slide 30. Fatores associados à PCR indetectável sustentada

Quais os fatores que podem prever isso? Bem, curiosamente, nós identificamos que pacientes mais idosos tendem a ter melhores probabilidades de sucesso. E já vimos que os pacientes mais jovens, talvez porque tendem a perder mais doses, etc., têm menos probabilidades. Além disso, as probabilidades são melhores para os pacientes que tomam dasatinibe, nilotinibe ou, pelo menos, doses elevadas de imatinibe. E, como havia mencionado, pacientes com resposta precoce tendem a ter uma probabilidade melhor de a doença se tornar indetectável. É importante, pois, estarmos cientes desses fatos.

Slide 31. Adesão ao tratamento com imatinibe

Sabemos, também, que nenhum paciente que perde 10% ou mais das doses terá níveis

completamente indetectáveis da doença. Agora, se pensamos a respeito, perder 10% das doses em um mês, significa deixar de tomar três doses. Três dos 30 dias significa 3 doses. Então, não é necessário perder muitas doses para diminuir as probabilidades de atingir as respostas mais profundas. De modo que é muito importante entender por que isso está acontecendo. Seria por causa de alguns efeitos colaterais que nós devemos controlar, etc.?

Slide 32. Sobrevida relativa com ITQ segundo a resposta ao tratamento

Agora, por que é importante chegar a essas respostas mais profundas? Em primeiro lugar, nossos pacientes vivem por mais tempo se eles obtiverem estas respostas mais profundas. Esta curva mostra a expectativa de vida de um paciente com leucemia mieloide crônica em comparação com o que seria para pacientes de mesma idade e gênero se não tivessem leucemia. E observamos que ela é quase 100% assim que eles atingem a resposta citogenética completa. É 97% se for obtida apenas a resposta citogenética completa. Então, é quase 100%, ou seja, sabemos que os pacientes hoje em dia, especialmente com resposta citogenética completa, vão viver o tempo que todas as pessoas de mesma idade e gênero viveriam. De fato, as respostas mais profundas não afetam muito a expectativa de vida.

Slide 33. Interrupção do tratamento com imatinibe: estudos STIM1 e STIM2

Eu mencionei anteriormente que o principal problema da indetectabilidade dessas respostas mais profundas é a possibilidade de interrupção do tratamento. Foram realizados vários estudos. Vou mostrar dois deles aqui que indicam que em cerca de 40% dos pacientes com resposta muito boa e sustentada por algum tempo, a doença não volta após a interrupção do tratamento. Ela não voltará a ser detectável, pelo menos no prazo de mais ou menos cinco anos nos quais viemos acompanhando os pacientes.

Slide 34. Perda de RMM como motivo para reiniciar administração de ITQ

Neste gráfico, uma das questões agora é decidir sobre o que entendemos por “retorno da doença”? Seria quando um paciente com reação em cadeia da polimerase completamente negativa passa em seguida para positiva? Seria isso uma recidiva, uma recorrência da doença? Ou devemos esperar até ficar acima do nível da resposta molecular maior para defini-la como recidiva?

Isso é importante, e é da maior importância que os pacientes compreendam, bem como interpelar os pacientes, porque alguns deles não se sentem à vontade quando a reação em cadeia da polimerase se torna positiva novamente, mesmo sabendo que o quadro foi estabilizado. Mas, é possível que eles não se sintam à vontade ao saber que a reação em cadeia da polimerase detecta a leucemia. Então, alguns níveis bem baixos da leucemia ainda podem ser detectados. Por esse motivo, sempre é importante falar com seus médicos.

Slide 35. Requisitos mínimos para a interrupção do tratamento com ITQ

Os requisitos mínimos que devem ser considerados para interromper o tratamento são muito importantes. O paciente tem que ter uma resposta muito profunda, pelo menos o que chamamos de resposta molecular 4,5. A interrupção antes disso não é adequada. A resposta tem que ser sustentada, detectada durante pelo menos dois anos consecutivos, idealmente, cinco anos consecutivos, porque isso significa um risco muito

menor de retorno da doença.

Se um paciente interromper o tratamento, ele tem de ser acompanhado cuidadosamente todos os meses durante ao menos seis meses e, em seguida, a cada dois meses por mais seis meses. Depois, a cada dois meses durante um ano e, finalmente, talvez depois disso, a cada seis meses. O ideal é manter uma monitoração contínua, mesmo se o paciente não estiver recebendo tratamento, só para garantir que, caso a doença volte, ela possa ser descoberta logo, antes de tornar-se um grande problema. E, se ela voltar, retoma-se o tratamento. Novamente, precisamos definir o que é uma recidiva. O que é melhor: ter um pouco de doença detectada ou não ter nenhuma doença detectada?

Slide 36. Estudo EURO-SKI: Eventos adversos após retirada do ITQ (n = 200)

Este é um slide complicado, mas também é importante lembrar que quando os pacientes interrompem o tratamento, eles podem apresentar alguns sintomas. Alguns pacientes queixam-se de sintomas semelhantes aos da gripe, algum incômodo e dores nas articulações e nos ossos e desconfortos semelhantes. Queixam-se também de cansaço, perda de peso, etc. Além disso, não podemos esquecer que alguns dos sintomas apresentados durante o tratamento não desaparecem. O cansaço é um sintoma comum. Precisamos lembrar que as atividades cotidianas também causam cansaço: trabalho, família, trânsito, estresse, etc. Ou seja, nem tudo desaparece só porque o tratamento foi interrompido, porque talvez o sintoma não esteja relacionado ao tratamento. Por isso, não podemos deixar de prestar atenção a todos os problemas médicos após a interrupção do tratamento.

Slide 37. 2ª geração de ITQ na FC da LMC após resistência à imatinibe

Bem sucintamente, gostaria que lembrassem que existem tratamentos muito bons para os pacientes que foram tratados com imatinibe e precisam de terapia adicional. Existem três fármacos de segunda geração: dasatinibe, nilotinibe e bosutinibe. Pelo menos metade dos pacientes responderá a esses fármacos.

Slide 38. 2ª geração de ITQ na FC da LMC após falha com imatinibe

Todos eles causam diferentes efeitos colaterais, por isso é muito importante evitar o que acreditamos seria mais problemático para um determinado paciente, dependendo de sua idade, história clínica, etc., e combinar melhor essas informações com o que podemos esperar de diferentes fármacos, considerando não apenas os efeitos colaterais mais comuns, mas também os efeitos colaterais mais graves.

Slide 39. Resposta ao tratamento de 3ª linha com bosutinibe

Nos tratamentos de terceira linha, ou seja, pacientes que passaram já por dois fármacos, temos estudos com bosutinibe ou Bosulif. Cerca de 40% dos pacientes responderão se já foram tratados com imatinibe e dasatinibe ou nilotinibe.

Slide 40. Estudo de fase II com ponatinibe: respostas ao tratamento

Existe também o ponatinibe, que é um fármaco muito eficaz, muito potente e tem uma taxa de resposta bem elevada. Sessenta por cento dos pacientes que receberam anteriormente dois, três ou mais fármacos responderão ao ponatinibe. E essas respostas são muito duradouras.

Slide 41. Eventos arterotrombóticos com ITQ

Com o ponatinibe, começamos a nos dar conta de que alguns pacientes podiam apresentar alguns eventos trombóticos arteriais. Esses são eventos como ataques cardíacos, angina, derrames, oclusão de artérias nas pernas. E isso acontece até certo ponto com todos eles. É evidente que essas coisas acontecem mesmo em pacientes sem leucemia mieloide crônica. Pensamos que, talvez, o que foi constatado com o imatinibe é o que se esperaria que acontecesse na população em geral. Mas, alguns desses fármacos podem representar um risco um pouco maior. Já constatamos isso com o ponatinibe e com o nilotinibe. Já constatamos isso até certo ponto com o dasatinibe.

Um fato importante é que os pacientes com fatores de risco, tais como diabetes, hipertensão e colesterol alto, são os que têm o maior risco de apresentar esses eventos. E é muito importante que essas questões sejam controladas corretamente, como controlamos a leucemia, para manter esses riscos o mais baixo possível.

Slide 42. Disfunção renal com ITQ

Também precisamos ficar de olho nos outros órgãos. Por exemplo, às vezes, a função renal, como mostrado neste gráfico, em vermelho, desce um pouco, mas não muito. É muito raro que um paciente tenha insuficiência renal, mas a função renal pode diminuir um pouco, especialmente com o imatinibe. Então, precisamos ficar de olho em todos eles.

Slide 43. Ligação simultânea de dois inibidores de BCR-ABL

Estão surgindo novos medicamentos no mercado. Este é um novo fármaco chamado ABL001. Ele se liga em uma área completamente diferente de uma proteína que vem do cromossomo Philadelphia. Em exame laboratorial, vimos que as mutações que afetam os demais fármacos não são afetadas por este fármaco. E essa é uma boa notícia. Assim, os estudos já estão em curso na nossa instituição e em muitas outras.

Slide 44. O que fazer para amenizar a interrupção do tratamento?

Nós também procuramos adicionar outros fármacos no tratamento de alguns pacientes que estão reagindo bem, mas cuja doença ainda não é completamente indetectável, para ver se podemos vencer essa última barreira e para que eles possam, finalmente, considerar a interrupção do tratamento.

Slide 45. Eltrombopag para a trombocitopenia associada aos ITQ

Estamos também investigando medicamentos para o controle dos efeitos colaterais. Por exemplo, um problema comum em alguns pacientes é a baixa contagem de plaquetas. Por isso, acrescentamos o eltrombopag, um fármaco aprovado por outros motivos quando há baixa contagem de plaquetas. Ele tem dado bons resultados nessa situação. Estamos estudando seu uso em pacientes com leucemia mieloide crônica com baixa contagem de plaquetas causada pelos tratamentos com inibidores da tirosina quinase.

Slide 46. Padrões de monitoração em um ambiente comunitário nos Estados Unidos

O meu último comentário hoje é que, infelizmente, temos dados como os deste slide

Jorge Cortes, MD
22 de setembro de 2015

sobre como quantas vezes os pacientes são monitorados nos Estados Unidos. O que observamos na parte inferior do slide é que em cada momento em que a monitoração dos pacientes é recomendada, pelo menos, 60% deles não são monitorados. E acredito que esse é um dos problemas que vemos.

Slide 47. Sobrevida geral e sobrevida sem progressão de pacientes com LMC em fase crônica tratados com ITQ de primeira linha

E, por estes gráficos, comprovamos como os desfechos dos pacientes que não são monitorados segundo a recomendação, indicados na curva verde, são piores. Por quê? Porque nós não reconhecemos os fatos com a antecedência suficiente para poder agir sobre eles. Isso faz ressaltar a importância da monitoração. A falta de monitoração seria algo como dirigir um carro sem olhar para o odômetro e só ficar tentando adivinhar quando vamos ficar sem combustível. Talvez vocês conheçam bem o carro que dirigem, mas é bem provável que em um determinado momento os problemas vão surgir.

Slide 48. Preditores de desfechos na LMC

Para concluir, eu fui mostrando as conexões entre as características dos pacientes, as características da doença e o tratamento, como elas determinam as respostas, os critérios de avaliação de sobrevida e a interrupção do tratamento. Não há nada que possamos fazer a respeito do paciente. Vocês sabem, sua idade é a sua idade, seu gênero é o seu gênero, etc. Não há nada que possamos fazer sobre a doença. Vocês sabem, é o que é. Mas existe algo que podemos fazer sobre a conduta terapêutica em si, observando uma adequada monitoração, tomando o medicamento corretamente, otimizando a dose, etc. E com isso, sabemos que vamos melhorar a probabilidade de boas respostas, bons critérios de avaliação e melhorar a probabilidade da interrupção do tratamento.

Slide 49. “Se você acha que eu fui extremamente claro, deve ter interpretado mal o que ouviu.”

Eu vou concluir com esta frase de Alan Greenspan, ex-presidente do Banco Federal nos Estados Unidos. Então, “Se você acha que eu fui extremamente claro, deve ter interpretado mal o que ouviu”.

Slide 50. Vejo vocês em Nova York em 1º de novembro de 2015

E eu também quero me despedir e dizer que estarei em Nova York, no dia primeiro de novembro, participando da maratona de Nova York para angariar fundos para a Sociedade de Leucemia e Linfoma. Então, se estiverem por lá, seria muito bem vê-los acenar e torcer por mim para eu poder terminar a corrida.

Slide 51. Dúvidas?

Então vamos parar por aqui. Muito obrigado por sua atenção.

Slide 52. Sessão de Perguntas e Respostas

MODERADOR:

Muito obrigado, Dr. Cortes, pela sua apresentação, que foi muito clara e informativa. Queremos muito torcer por você assim como por todos os integrantes de nossa *Equipe em Treinamento* na maratona de Nova York deste ano.

Jorge Cortes, MD
22 de setembro de 2015

Está na hora da sessão de perguntas e respostas do programa. Vamos ler a primeira pergunta de um dos participantes da web. Doutor, a Elizabeth pergunta: “Meu diagnóstico de leucemia mieloide crônica foi feita somente pelo teste da reação em cadeia da polimerase. O que eu sempre fiquei pensando foi por que o meu médico não achou que uma biópsia de medula óssea seria necessária. Que benefícios ou riscos eu incorreria em ter ou não ter uma biópsia de medula óssea?”

Dr. Jorge Cortes:

Fazer uma biópsia de medula óssea é uma questão importante. Na minha opinião, pode-se sim fazer o diagnóstico de leucemia mieloide crônica só no sangue. No entanto, não é possível determinar 100% qual o estágio da doença sem fazer uma aspiração de medula óssea. Pode-se ter uma boa ideia, mas a contagem de blastos ou de basófilos poderia ser um pouco mais elevada na medula óssea. Às vezes, encontramos alterações cromossômicas adicionais que determinam um estágio diferente. E, evidentemente, isso precisa ser observado.

Novamente, embora seja possível em termos gerais fazer o diagnóstico no sangue periférico, no momento do diagnóstico acredito que uma aspiração de medula óssea fornece informações adicionais que podem ser valiosas para o estadiamento, para o acompanhamento, etc. Mesmo que a aspiração de medula óssea seja realizada durante o tratamento para confirmar alguns aspectos, às vezes, acontecem mudanças em outros cromossomos. E isso é importante saber. Acontece em cerca de 10% a 15% dos pacientes. Então, embora atualmente sejam realizadas muito menos aspirações de medula óssea do que antes, algumas delas ainda são úteis.

MODERADOR:

Obrigado, doutor. E obrigado, Elizabeth, por sua pergunta. A próxima pergunta será dos participantes por telefone. A pergunta é de Michael e sua ligação vem de Illinois: “Doutor, sou a cuidadora de meu marido. Há 15 meses, ele recebeu diagnóstico de leucemia mieloide crônica e é indetectável. No entanto, ele sente muito cansaço como um dos efeitos colaterais do Gleevec. Há algo que possa ser feito para aliviar o cansaço?”

Dr. Jorge Cortes:

Bem, o cansaço é um sintoma difícil. Por isso, agradeço por essa pergunta, porque é algo muito comum. E existem diferentes considerações sobre o cansaço. Em primeiro lugar, existe o cansaço relacionado ao câncer. Sabemos isso. E foram realizados muitos estudos com adição de fármacos visando aliviar o cansaço. Mas só houve um estudo em leucemia mieloide crônica e os resultados não foram muito conclusivos.

Em segundo lugar, existem pacientes, como seu marido, que têm uma boa resposta. Então, não esperaríamos que seu cansaço estivesse relacionado ao câncer. A pergunta é: seria o medicamento? Eu acho que parte do cansaço tem a ver com os medicamentos. Mas também, como já mencionei, quando suspeitamos que o medicamento seja a causa do problema, especialmente em alguém com uma resposta muito boa, às vezes, consideramos fazer um pequeno ajuste nas doses. Não me preocupa tanto reduzir a dose em um paciente cuja resposta já é muito boa. Acredito que isso nos dá mais liberdade de ajustar as doses.

Jorge Cortes, MD
22 de setembro de 2015

Agora, como disse antes, quando fizemos estudos de interrupção do tratamento, descobrimos que, às vezes, o tratamento é interrompido completamente e o cansaço não desaparece, ou pelo menos, não completamente. O que acontece é que o cansaço tende a ser multifatorial, ou seja, há muitos fatores que contribuem para o cansaço. O medicamento pode ser um deles.

Mas pode haver outras causas se existirem outras doenças. Eu não sei, mas poderia ser diabetes ou doenças cardíacas ou algo assim ou até mesmo apenas as atividades cotidianas, etc. Então, parte do cansaço pode estar relacionada ao medicamento, mas parte dela, não. Por esse motivo, é importante considerar todos esses outros fatores. Considerar a tireoide, considerar todos esses fatores e controlá-los bem apenas para minimizar seu efeito no paciente.

MODERADOR:

Muito obrigado pela pergunta. Recebemos muitas perguntas referentes ao cansaço e à leucemia mieloide crônica. Doutor, a próxima pergunta vem de um ouvinte por telefone. O Jack quer saber: “O que acontece se meu teste da reação em cadeia da polimerase não foi padronizado, se os laboratórios de análises não utilizaram a escala internacional?”

Dr. Jorge Cortes:

Bem, infelizmente, esse continua sendo um problema muito comum, porque a padronização é um processo que ainda está em andamento. A maneira como é feita a padronização talvez não seja a ideal. Ela é muito boa, porque pelo menos oferece alguma referência, mas não é a ideal. Então, ainda temos muitos laboratórios que não têm padronização.

Precisamos nos lembrar que existem dois elementos importantes em um laboratório. Um é que ele seja padronizado, e o outro é ter bastante experiência e controle de qualidade para que os resultados possam ser reproduzíveis. Então, se o laboratório que você utiliza é uma instituição respeitável que faz muito desse tipo de testes e o material que você envia é sempre monitorado no mesmo laboratório, pelo menos você tem uma referência do que está acontecendo com esse teste da reação em cadeia da polimerase de uma análise para a próxima.

Então, no mínimo, dessa forma você tem alguma referência. É claro que você não pode extrapolar isso para, por exemplo, quando falamos sobre os 10%. Isso é realizado com a escala internacional. Por isso, você não poderia dizer o que os resultados desse laboratório significariam em termos dos 10%. Mas você poderia dizer como esses dados estão caindo, novamente, se houver esse controle de qualidade, etc. Portanto, mesmo sendo ideal que os laboratórios sejam padronizados e que os resultados sejam relatados segundo a escala internacional, ou pelo menos traduzidos para a escala internacional, sabemos que essa não é a realidade para todo o mundo.

Então, o que importa é que o laboratório seja de boa qualidade, que tenha muita experiência com o teste e que você faça o teste sempre no mesmo laboratório, utilizando a mesma metodologia e a mesma escala para assim poder saber como a doença está evoluindo.

Jorge Cortes, MD
22 de setembro de 2015

MODERADOR:

Obrigado pela pergunta, Jack. A próxima pergunta é da plateia por telefone. O Gary está ligando de Ohio e diz: “Muito obrigado, Dr. Cortes. Ótimo! Eu tenho cinco anos e meio de sobrevivida com leucemia mieloide crônica. Eu tive uma falha com Gleevec aos seis meses de tratamento e mudei para 800 mg de Tasigna cinco anos atrás; desde então, tomo a dose completa. Quatro dos meus últimos seis testes da reação em cadeia da polimerase foram não detectáveis. Cada vez que meu médico e eu queríamos reduzir a dose para 600, eu tinha algum contratempo. Então, estamos nesse impasse, se reduzimos ou não de 800 para 600. Como eu disse, quatro dos seis últimos testes da reação em cadeia da polimerase foram não detectáveis. Alguma sugestão sobre a redução da dose?”

Dr. Jorge Cortes:

Minha abordagem para o tratamento é que não se reduza a dose sem que haja necessidade. Só porque, se a dose atual está funcionando bem, não tenho por que reduzi-la. Mas, muitas vezes podem ocorrer efeitos colaterais ou problemas que nos levam a considerar a possibilidade de reduzir a dose. E, evidentemente, quando um paciente tem uma resposta muito boa, sinto que tenho um pouco mais de liberdade para lidar com a dose, como mencionei em uma das respostas anteriores, em que há possibilidade de poder manter uma boa resposta com uma dose mais baixa.

Às vezes, o que pode ser considerado é que, se você vai reduzir a dose e se preocupa se essa ainda seria uma boa dose, talvez seria indicado fazer o teste da reação em cadeia da polimerase um pouco mais frequentemente do que você faria se ficasse com a mesma dose, apenas para diminuir o risco de não detectar algo ou pelo menos para deixar todo mundo tranquilo de que você não vai sair prejudicado. Então, isso é algo que pode ser feito. Você sabe que algumas vezes, em rotinas de seis meses, recomendo aos meus pacientes que façam os testes aos três meses dessa vez só para confirmar se não houve nenhum contratempo no teste da reação em cadeia da polimerase.

MODERADOR:

Muito obrigado pela pergunta. A próxima pergunta será dos participantes da Web. A Pamela pergunta: “Dr. Cortes, entendi corretamente o senhor dizer em sua apresentação que recomenda um paciente tomar uma dose de 600 mg de imatinibe em duas doses de 300 mg diários ao invés de tomar 600 miligramas juntos de uma só vez diariamente? Obrigada.”

Dr. Jorge Cortes:

Bem, não acredito que tenha falado sobre isso, mas essa é uma boa pergunta. Em primeiro lugar, quero esclarecer uma coisa. Fiz referência a doses elevadas de imatinibe muitas vezes durante minha apresentação. Mas, quero esclarecer que as doses maiores, de 600 ou 800 mg, usadas nesses estudos, não constituem tratamentos padrão. Ainda seriam considerados experimentais. O padrão é 400 mg, uma vez por dia.

Quando as doses eram mais elevadas, elas eram divididas em duas doses. Por exemplo, se administrávamos 800, eram duas doses por dia de 400; ou se administrávamos 600, então eram duas doses por dia de 300. Mas, isso foi no início, porque só tínhamos comprimidos de 100 mg, e era difícil para os pacientes tomar oito

Jorge Cortes, MD
22 de setembro de 2015

comprimidos de cada vez. Eu ainda prefiro dividir a dose em duas vezes, porque meus pacientes me disseram que é um pouco melhor para o estômago quando ela é dividida, e não há nenhum efeito negativo em dividi-la. Mas, para um paciente que prefere tomar apenas uma vez, todos juntos ao mesmo tempo, isso é possível. Então, não há nenhuma contraindicação para fazê-lo de uma maneira ou de outra.

MODERADOR:

Obrigado, doutor. A próxima pergunta será da plateia por telefone. A pergunta é de Kimberly e sua ligação vem da Califórnia: “Eu parei de tomar dasatinibe em meados de maio porque tive muitos efeitos colaterais. Tomei por sete anos. No mês de julho fiz o último teste da reação em cadeia da polimerase e deu que tinha acelerado uma célula para cada 100. Por cerca de um mês, eu me senti muito bem mesmo. Nesta quarta-feira tenho consulta com o oncologista para fazer outro teste da reação em cadeia da polimerase. Ainda tenho cansaço, sangramento nos braços, fraqueza muscular, dores de cabeça e nas articulações, sem ele, o mesmo que quando tomava dasatinibe. Isso é normal? E se desta vez quando eu for ao médico a contagem de células dobrar, você recomendaria que eu voltasse a tomar dasatinibe?”

Dr. Jorge Cortes:

Muito bem. Há dois elementos nessa pergunta. O primeiro refere-se aos sintomas, e a pergunta era: “Eles são normais?” Sim, eles são. Eles são comuns. E eu falei um pouco sobre isso durante a palestra. É muito comum ver que alguns pacientes continuam a ter alguns ou todos os sintomas depois que param o tratamento. Também não podemos esquecer que nem sempre os sintomas que aparecem quando tomamos algum medicamento são causados pelo próprio medicamento. Assim, o cansaço, as dores e coisas desse tipo podem estar relacionadas a outras causas. E é claro que quando temos uma doença grave como a leucemia e tomamos um medicamento forte como esses, mesmo sabendo que não são quimioterápicos, reconhecemos que são fármacos muito importantes e prestamos mais atenção aos sintomas, o que é bom.

Nós queremos saber o que está acontecendo com o nosso organismo, mas o que notamos pode não estar relacionado aos medicamentos. Acredito que o importante é descobrir se existem outras causas por trás desses sintomas. E talvez eles não estavam relacionados ao dasatinibe ou, pelo menos, o dasatinibe era apenas parte dos fatores que contribuíram para a doença.

A segunda parte da pergunta era sobre o que fazer se os valores do teste da reação em cadeia da polimerase aumentarem. Da forma como você descreve, este é um dos exemplos que não está em escala internacional, por isso é um pouco mais difícil de relacioná-lo com o que está sendo apresentado nos estudos, em que parte do dilema é se o paciente reinicia o tratamento quando volta a ser positivo ou quando chega a perder uma resposta molecular maior.

E acredito que essa é uma conversa que temos que manter entre o nosso nível de aceitação e o do paciente. Ou seja, posso aceitar o fato de que agora a leucemia está presente, mesmo sendo muito pouca, mas está presente? Aceito bem essa ideia ou prefiro iniciar um tratamento e colocar a doença onde não a vejo mais?

Então, o paciente deve pensar sobre isso e então conversar com o médico para ver

Jorge Cortes, MD
22 de setembro de 2015

quando ambos aceitam melhor a ideia de tomar uma decisão sobre o assunto. Essa questão toda de interrupção do tratamento é uma decisão muito pessoal. Nem todo mundo quer interromper o tratamento. Muitos dos meus pacientes que satisfazem os critérios não querem interromper o tratamento, e eu acho que está muito bem.

Não há nenhum problema em interromper o tratamento, mas isso tem de ser feito da maneira certa. É igual com relação a quando reiniciar o tratamento em pacientes que querem começar assim que o teste for positivo para a doença. Tudo bem. Os pacientes que querem esperar um pouco mais e ver o que acontece quando a doença se encontra em níveis muito baixos, também está bem, desde que seja feito corretamente e monitorado com muito cuidado. Minha função é guiá-los para uma ou outra decisão.

MODERADOR:

Obrigado, doutor. E a última pergunta será dos participantes da Web. A Janice pergunta: “Que tipo de informação está disponível sobre crianças e adolescentes com leucemia mieloide crônica, o prognóstico de longo prazo com medicação oral e potencial resistência aos medicamentos orais depois de tomá-los por tantos anos?”

Dr. Jorge Cortes:

As principais informações que temos acerca de crianças, adolescentes e adultos jovens ainda são uma só, para crianças, aquelas que são muito jovens e ainda em crescimento, sabemos que elas não chegam a atingir a sua altura total. Ou seja, elas acabam sendo um pouco mais baixas do que o esperado. Então, os medicamentos afetam o crescimento. Não o desenvolvimento, você sabe, a maturação deles é normal. O cérebro deles é normal. A capacidade intelectual deles é normal. Tudo, todas as suas habilidades e suas capacidades e seu desenvolvimento muscular, tudo é normal. Pelo que sabemos, somente a altura é afetada um pouco. Não de forma importante, mas é um pouco. Esse é o primeiro aspecto.

Em termos de efeitos de longo prazo, até o momento não identificamos nenhum outro problema com isso. Agora, é claro, não esqueçamos que o primeiro paciente com imatinibe, que foi o primeiro destes fármacos, foi tratado em 1998. De modo que, não decorreram ainda 20 anos. E para alguém que tinha 15 anos, 20 anos mais significa que ele teria agora apenas 35 anos. Isso não é nada. Queremos que eles tenham 85 ou 95 anos, não apenas 35.

Então, obviamente precisamos manter os acompanhamentos dos pacientes que começaram o tratamento conosco há 20 anos e continuar realizando estudos para entendermos estas questões com acompanhamentos ainda mais longos, mas até agora, nada que possamos identificar tem sido ruim. Nós identificamos, sim, que o prognóstico em adolescentes e jovens adultos é um pouco pior. Suas respostas não são tão boas e eles apresentam um risco de transformação um pouco maior.

Contudo, parece ser uma questão de adesão ao tratamento. Eles tendem a perder mais doses e a não tomar os medicamentos muito bem e tudo mais. Talvez seja um pouco mais difícil às vezes para os pacientes mais jovens lembrar de tomar os medicamentos. Penso que quando ficamos mais velhos, somos um pouco mais conscientes da nossa saúde e da necessidade de cuidar do colesterol, do peso e de todas essas coisas, que,

*Jorge Cortes, MD
22 de setembro de 2015*

quando somos jovens, provavelmente não as vemos como uma ameaça imediata, especialmente quando nos sentimos bem.

Então, esse é um ponto que temos que procurar melhorar com os pacientes mais jovens. Mas, pelo acompanhamento que realizamos, não vemos um impacto negativo real quanto aos medicamentos.

MODERADOR:

Bem, muito obrigado, Dr. Cortes, pela constante dedicação aos pacientes com leucemia mieloide crônica. O sucesso nas pesquisas que o senhor e seus colegas conseguiram representa um impacto positivo na vida das pessoas. Esperamos que estas informações sejam de ajuda para vocês e suas famílias nas próximas decisões.

Slide 53: Recursos para tomar decisões conscientes sobre o tratamento

Caso não tenhamos apresentado a sua pergunta hoje, fale com os especialistas em informação da Sociedade de Leucemia e Linfoma pelo telefone 1-800-955-4572 (ligação gratuita nos EUA) ou pelo 1-914-821-8811 (ligações internacionais) das 9:00 h às 21:00 h (hora do Leste dos Estados Unidos), ou entre em contato pelo e-mail infocenter@LLS.org. Especialistas em Informações estão à disposição para responder as suas perguntas sobre tratamento, incluindo estudos clínicos, ou outras dúvidas sobre apoio e ajuda financeira para o tratamento.

Agora a Sociedade de Leucemia e Linfoma pode ajudar pacientes com leucemia mieloide crônica a custear seus testes da reação em cadeia da polimerase. Nenhum custo é muito baixo. Aceita-se solicitação de pacientes com e sem seguro. Visitem nossa página www.LLS.org/PCR ou, para obter mais informações, façam uma ligação gratuita para 877-614-9242.

Dr. Cortes, novamente, obrigado por ter nos oferecido esta apresentação. Em nome da Sociedade de Leucemia e Linfoma, obrigado a todos por participar deste programa. Despedimo-nos com votos de felicidades para todos.