

Recomendações de tratamento para pessoas que sofrem de LMC

Um resumo prático das recomendações (2013) da European LeukemiaNet e referente à gestão da Leucemia Mieloide Crónica

Publicado pela



Índice

PREFÁCIO PELO GRUPO DE TRABALHO	2
TRATAMENTOS ATUALMENTE DISPONÍVEIS PARA A LMC.....	3
AS METAS DO TRATAMENTO DA LMC	5
GRAUS DE RISCO NO MOMENTO DO DIAGNÓSTICO.....	5
MARCOS NO TRATAMENTO DA LMC.....	6
DEFINIÇÕES DE RESPOSTA	6
NÍVEIS DE REAÇÃO E DE ALERTAS NO TRATAMENTO DE PRIMEIRA LINHA	7
NÍVEIS DE RESPOSTA E DE ALERTAS NO TRATAMENTO DE SEGUNDA LINHA	9
A ESCOLHA DOS TRATAMENTOS NA FASE CRÓNICA.....	10
A ESCOLHA DO TRATAMENTO NA FASE ACELERADA.....	11
INTERRUPÇÃO DOS TRATAMENTOS	11
PADRÕES DE EFEITOS SECUNDÁRIOS	12
SEJA UM DOENTE ATIVO	13
ALGUMAS CONSIDERAÇÕES E CONSELHOS	13
ESTÁ A TENTAR ENCONTRAR UM GRUPO DE SUPORTE DA LMC?	13
AGRADECIMENTOS.....	14

PREFÁCIO PELO GRUPO DE TRABALHO

A Leucemia Mieloide Crónica (LMC) é uma doença crónica do sangue e da medula óssea que resulta da transformação de uma célula estaminal. As células estaminais são como sementes na medula óssea que dão origem a quaisquer das três grandes categorias de células sanguíneas: glóbulos brancos, glóbulos vermelhos ou plaquetas. As células estaminais da LMC são anómalas e resultam do excesso de produção de glóbulos brancos que entram na corrente sanguínea e circulam por todo o corpo. Regra geral, mas nem sempre, o baço aumenta de tamanho. As células da LCM acabam, por fim, por substituir as células normais na medula óssea e impedir a produção de células sanguíneas normais. À medida que a doença progride, a quantidade de glóbulos brancos, saudáveis normais diminui. Além disso, poderá haver uma superprodução de células leucémicas imaturas chamadas blastos.

Nas células da LMC, uma parte de um cromossoma (o número 9) é permutada com uma parte de outro cromossoma (o número 22), levando à formação do chamado cromossoma de Filadélfia. Como consequência deste facto, um gene, chamado ABL que, normalmente, se encontra no cromossoma 9, junta-se ao gene chamado BCR que, normalmente, se encontra no cromossoma 22. A fusão dos genes BCR e ABL produz um gene anómalo com uma atividade acrescida e pouco controlada da tirosina cinase. Daqui resulta um aumento da quantidade de glóbulos brancos e pensa-se que será esta a causa da LMC. Os tratamentos orientados para o bloqueio da atividade da tirosina cinase da combinação BCR-ABL revolucionaram o tratamento da LMC nos últimos 15 anos.

A “European LeukemiaNet” (ELN), uma rede de investigação científica de excelência, financiada pela União Europeia, apresentou recomendações para o seu tratamento em 2006, 2009 e, novamente em 2013. Estas recomendações baseiam-se num consenso de 32 especialistas em LMC da Europa, América e Ásia – Pacífico, tendo por base os melhores dados científicos disponíveis à data da publicação. As recomendações foram desenvolvidas para os médicos poderem ajudar os doentes com LMC, como o leitor, a obterem o melhor padrão de cuidados e deve ser entendido como o padrão de cuidados por parte dos médicos que tratam a LMC.

As recomendações de gestão da LMC podem ser difíceis de entender por parte dos doentes. Produzimos este documento em linguagem acessível, tendo em vista proporcionar aos doentes com LMC um resumo simplificado da informação contida nas Recomendações da ELN

A atualização de 2013 das Recomendações da ELN reflete o facto de novos medicamentos para o tratamento da LMC passarem a estar disponíveis. Foram definidos os objetivos primários para a monitorização da eficácia da terapêutica, tendo sido incluídos, também, o papel dos exames de diagnóstico para otimização do acompanhamento. Este documento concentra-se, apenas, no conteúdo da publicação de 2013 e permanece válido até que a ELN disponibilize uma versão nova e / ou atualizada das Recomendações para o Tratamento da LMC.

Esperamos que este resumo venha a ser um instrumento útil para o debate das escolhas da gestão e tratamento da LMC com o seu médico. Pondere a hipótese de levar este documento consigo, da próxima vez que consultar o seu médico.

O resumo foi produzido pelos seguintes advogados de doentes do grupo de trabalho:

- **Jan Geissler** (Presidente do Grupo de Trabalho), CML Advocates Network / LeukaNET, Alemanha.
- **Felice Bombaci**, Gruppo AIL Pazienti LMC, Itália.
- **Mina Daban**, LMC FRANCE, França.
- **Euzebiusz Dziwinski**, Nationwide Association for CML Patients Aid, Polónia.
- **Tony Gavin**, Leukaemia CARE, Reino Unido.
- **Jana Pelouchová**, Diagnóza CML, República Checa.
- **Giora Sharf**, CML Advocates Network / Israeli CML Patient’s Organisation, Israel.
- **Jan de Jong**, Stichting Hematon, Países Baixos.

O resumo foi revisto pelos seguintes especialistas:

- **Prof. Gianantonio Rosti**, Hospital Universitário de St Orsola, Bolonha, Itália.
- **Prof. Francois-Xavier Mahon**, Universidade de Bordéus, França.
- **Prof. Guisepppe Saglio**, Universidade de Turim, Itália.
- **Prof. Gert J. Ossenkoppele**, Centro Médico Universitário VU, Amsterdão, Países Baixos.
- **Prof. Pia Raanani**, Centro Médico Rabin, Petach Tikva, Israel.

Este documento é o resultado de um projeto orientado, genuinamente, para o doente. A autoria e propriedade deste documento pertencem, exclusivamente, à CML Advocates Network. Está disponível, em diversas línguas, em: <http://www.cmladvocates.net/cmlsummary>.

TRATAMENTOS ATUALMENTE DISPONÍVEIS PARA A LMC

A Leucemia Mieloide Crônica (LMC) evoluiu de uma doença ameaçadora para uma doença passível de ser gerida pela maior parte dos doentes. No caso de doentes que estejam a ser, adequadamente, tratados e que estejam a responder bem ao tratamento, a LMC já não é mais a ameaça de outrora. Desde que o imatinib foi aprovado em 2001, os médicos têm feito progressos significativos no tratamento da LMC. Muitos doentes não só sobrevivem a longo prazo, como também disfrutam de uma boa qualidade de vida.

Consequentemente, a “European LeukemiaNet” (ELN) apresentou recomendações de tratamento em 2006, 2009 e, de novo, em 2013. Tenha em atenção que determinados doentes podem descobrir que a sua própria terapêutica difere das recomendações dadas neste documento. Estas diferenças podem estar baseadas na sua doença específica e estado de saúde. O leitor pode utilizar este resumo como ponto de partida para conversar com o seu médico. Pode pedir-lhe uma explicação, se o seu médico não seguir as recomendações da ELN.

Os tratamentos são prescritos numa certa ordem e são conhecidos como tratamentos de primeira linha, segunda linha e terceira linha. O doente irá, possivelmente, tomar um inibidor BCR-ABL. Os inibidores BCR-ABL são, também, designados inibidores da tirosina cinase, ou ITC. Estes medicamentos bloqueiam a atividade do BCR-ABL, o gene causador da LMC. Os medicamentos podem reduzir a doença a um mínimo e restabelecer a saúde, mas não temos a certeza se conseguem curar a LMC.

Recentemente, os doentes de LMC têm beneficiado de melhores tratamentos, incluindo medicamentos como:

1. **Imatinib** (Glivec ®)
2. **Dasatinib** (Sprycel ®)
3. **Nilotinib** (Tasigna ®)
4. **Bosutinib** (Bosulif ®)
5. **Ponatinib** (Iclusig ®)

A seguir descrevem-se os medicamentos disponíveis para o tratamento da LMC:

1. **Imatinib e as suas combinações**

O imatinib é o primeiro inibidor da tirosina cinase do BCR-ABL que foi utilizado no tratamento da LMC. Em regra, produz boas respostas ao tratamento na maior parte dos doentes com LMC. A sobrevivência global de doentes tem sido registada como sendo entre 92% a 97%, após os 5 anos. Porém, alguns doentes poderão não responder ao tratamento ou poderão não reagir bem ao tratamento. Estes doentes são chamados doentes resistentes. Há outros doentes que podem não tolerar o medicamento. A maior parte destes doentes resistentes ou intolerantes são transferidos para tratamentos com outras combinações de inibidores da tirosina cinase. O imatinib tem, também, sido utilizado em combinação com citarabina e interferão alfa, mas estas combinações não apresentaram uma sobrevida melhor do que, apenas, o imatinib.

O imatinib é utilizado, em geral, como terapêutica de primeira linha mas, em casos específicos, pode ser utilizado como terapêutica de segunda ou mesmo de terceira linha. A dose clássica é de 400 mg diários, no entanto, outras doses têm sido utilizadas com sucesso.

2. Dasatinib ou nilotinib

O seu médico pode prescrever um outro inibidor da tirosina cinase do BCR-ABL – ou o dasatinib ou o nilotinib, referidos, muitas vezes, como inibidores da tirosina cinase de segunda geração. Poderão ser as seguintes as razões para este facto: o seu historial médico atual ou mudanças nas suas células leucémicas. As células leucémicas podem-se ter alterado, biologicamente, através de mutação, fazendo com que elas se tornem resistentes ao tratamento atual. Algumas células resistentes poderão não responder bem ao tratamento com dasatinib, ou com nilotinib, ou com ambos. O dasatinib e o nilotinib podem ser utilizados, também, como terapêutica de primeira linha, em vez do imatinib. Os resultados iniciais de ensaios clínicos efetuados em doentes tratados em primeira linha sugerem que estes medicamentos poderão conduzir a uma resposta mais rápida e mais intensa do que o imatinib. O medicamento de eleição para a sua condição médica deve ser orientado pelo perfil dos efeitos colaterais do medicamento, ou de outros medicamentos que o leitor possa estar a tomar, em simultâneo e pela presença de resistências devido a mutações específicas, bem como outros estados médicos de que o leitor possa padecer. O dasatinib e o nilotinib podem ser utilizados como terapêutica de segunda linha no caso de resistência ou intolerância ao imatinib ou, imediatamente, como terapêutica de primeira linha. Em casos específicos podem, também, ser utilizados como terapêutica de terceira linha.

3. Bosutinib

Se o leitor esteve a ser tratado com um ou mais dos inibidores da tirosina cinase do BCR-ABL acima referidos e se não estiver a reagir, se desenvolveu resistências a, ou se não tolera, a terapêutica anterior, poder-lhe-á ser ministrado o bosutinib (um inibidor da tirosina cinase de segunda geração). O bosutinib, inibidor da tirosina cinase do BCR-ABL, pode ser prescrito como terapêutica de segunda linha, em doentes em quem o imatinib, dasatinib e o nilotinib não são opções de tratamento apropriados.

4. Ponatinib

Para determinados doentes, o ponatinib, inibidor da tirosina cinase do BCR-ABL (um inibidor da tirosina cinase de segunda geração), é outra opção de tratamento. O leitor poderá receber o ponatinib como terapêutica de segunda linha se não reagir à terapêutica de primeira linha com imatinib, dasatinib ou nilotinib. Poder-lhe-á ser, também, ministrado o ponatinib como terapêutica de terceira linha, se não reagir, ou se se tornar intolerante aos outros dois ITC. Especificamente, a presença de uma mutação genética chamada T315I poderá causar resistência a todos os medicamentos, à exceção do ponatinib. Porém, se o leitor já teve doenças cardíacas, ou quaisquer problemas cardiovasculares, no passado, o seu médico irá avaliar, criteriosamente, se o tratamento com ponatinib é adequado para o seu caso.

5. Transplante de células estaminais

Se nenhuma desta medicação estiver a resultar, adequadamente, o transplante de células estaminais poderá ser uma possibilidade de tratamento para doentes com LMC, na fase crónica, que tenham apresentado resistências ou intolerâncias a, pelo menos, um inibidor da tirosina cinase de segunda geração. Para os doentes na fase acelerada, o transplante de células estaminais é uma opção, quando não se alcançou uma reação ótima ao tratamento. Os doentes na fase blástica devem receber um transplante de células estaminais, apenas, se puder ser estabelecida uma segunda fase crónica com quimioterapia intensiva, com ou sem um inibidor da tirosina cinase.

O transplante de células estaminais envolve a receção de células estaminais saudáveis de um dador, chamado transplante alogénico de células estaminais. As novas células estaminais podem ajudar o corpo a produzir glóbulos vermelhos, glóbulos brancos e plaquetas saudáveis em quantidade suficiente. Se o transplante tiver

êxito, a doença pode ser curada. No entanto, o transplante pode, também, conduzir a complicações de saúde sérias e até mesmo à morte. É por isso que, na maior parte dos casos, o transplante não é a primeira opção.

Não existem, ainda, dados suficientes acerca da utilização de inibidores da tirosina cinase antes e / ou depois do transplante da medula óssea em doentes com LMC. No entanto, problemas específicos de segurança não foram, ainda, observados. Estes medicamentos são ministrados aos doentes, antes e / ou depois do transplante da medula óssea, quando o risco de recaída da doença é considerado elevado.

6. Interferon alfa e as suas combinações

Antes do imatinib ter sido introduzido no início de 2000, o interferon alfa era o tratamento médico de eleição se o transplante de células estaminais não fosse possível. O interferon alfa provoca a morte celular nas células da LMC. Administrado como terapêutica única em doses elevadas, apenas se conseguem alcançar boas respostas ao tratamento num pequeno número de doentes. Além disso, são comuns os efeitos secundários com as doses elevadas necessárias como terapêutica única. Presentemente, o interferon alfa é testado em ensaios clínicos em doses mais baixas e sob a forma de injeções de peguilato uma vez em cada 2 - 3 semanas em combinação com inibidores da tirosina cinase do BCR-ABL, a fim de tentar induzir efeitos imunitários adicionais contra as células da LMC. Os inibidores da tirosina cinase não devem ser utilizados durante a gravidez visto que podem prejudicar o feto. Por isso, o interferon alfa poderá ser útil no controlo da doença até ao parto.

7. Hidroxiureia

A hidroxiureia é uma quimioterapia oral que pode ser utilizada durante um curto espaço de tempo, antes de se iniciar uma terapêutica com inibidores da tirosina cinase, por ex., até se ter confirmado o diagnóstico da LMC, ou quando a contagem dos glóbulos se mostrem muito altos, na altura do diagnóstico. A hidroxiureia reduz o número de glóbulos brancos.

AS METAS DO TRATAMENTO DA LMC

As pessoas que vivem com a LMC reagem de forma diferente ao tratamento, havendo, no entanto, metas gerais que podem ser estabelecidas e marcos que podem mostrar, a si e ao seu médico, se o tratamento está a resultar. Podem incluir, entre outros:

- Regresso da contagem dos glóbulos ao normal (reação hematológica).
- Eliminação ou redução do número de células leucémicas, determinado pelo desaparecimento do cromossoma de Filadélfia (reação citogenética completa) e pela diminuição do nível de BCR-ABL (diversos graus de reação molecular).

As secções e tabelas, que se seguem, são um resumo das recomendações mais recentes para o tratamento da Leucemia Mieloide Crónica, publicadas por 32 especialistas na LMC, ligados entre si através da "European LeukemiaNet" (ELN).

Estas são as recomendações gerais. Os objetivos atuais dos tratamentos poderão alterar-se com o tempo, com base no estado do diagnóstico da LMC, da idade, dos efeitos secundários sofridos, da reação ao tratamento e à saúde em geral do leitor. Ao longo de todo o tratamento, o médico irá rastrear a LMC com exames de sangue e da medula óssea. Estes exames irão ajudar o médico a avaliar se os objetivos do tratamento estão a ser cumpridos. As tabelas que se seguem irão ajudar o leitor a entender os resultados dos seus exames e a escolha do tratamento.

GRAUS DE RISCO NO MOMENTO DO DIAGNÓSTICO

Diversas características, como por exemplo, a idade, o tamanho do baço, ou contagens específicas dos glóbulos podem influenciar a reação ao tratamento com inibidores da tirosina cinase, assim como o resultado desse tratamento. Estas características têm de ser avaliadas antes de se começar com qualquer tratamento e são chamados fatores básico de prognóstico. Os seus valores são utilizados para o cálculo do grau relativo de risco,

que determinará se o leitor é considerado de risco baixo ou elevado, depois do diagnóstico da LMC. Sabendo qual é o seu grau de risco ajuda-o e ao seu médico a escolher o tratamento correto para si.

Estão disponíveis três sistemas de prognóstico para o cálculo do seu grau de risco: Sokal, Hasford e EUTOS. Considera-se que qualquer dos três sistemas tem valor igual.

Existem outros fatores que, quando presentes na altura do diagnóstico, indicam um prognóstico menos favorável. Compreendem algumas alterações cromossómicas específicas adicionais nas células com o cromossoma de Filadélfia, tais como trissomia 8 e 19 e que são designadas alterações cromossómicas de “via principal”.

MARCOS NO TRATAMENTO DA LMC

DEFINIÇÕES DE RESPOSTA

A palavra “resposta” descreve como a sua LMC reage ao tratamento.

Resposta ótima

Quer dizer que a resposta ao tratamento irá permitir um grau de sobrevivência similar ao da população em geral. Não existe qualquer indicação de que seja necessária uma alteração no tratamento.

Falha

Quer dizer que determinado tratamento poderá não funcionar, a longo prazo. Por isso, deverá ser alterado o tratamento. O doente e o médico deverão debater as opções da troca de tratamento, se possível.

Alertas

São sinais de que a doença não está a responder a determinado tratamento conforme o desejado. O médico deverá observar, mais frequentemente, o doente e poderá usar estes sinais de alerta para decidir se há necessidade de uma alteração ao tratamento.

O objetivo do tratamento da LMC é atingir a remissão da doença. Para efeitos da LMC, define-se a remissão por:

- **Resposta hematológica completa (RHC)** – A contagem de glóbulos regressou ao normal e os exames não mostram quaisquer glóbulos brancos imaturos. Ao mesmo tempo, o baço voltou ao seu tamanho normal, se o mesmo, alguma vez, esteve aumentado.
- **Resposta citogenética completa (RCitC)** – Não se encontram quaisquer células com o cromossoma de Filadélfia na análise citogenética das células da medula óssea.
- **Resposta molecular major (RMM)** – O PCR (um exame ao sangue que permite detetar e contar quantidades muito pequenas de partes específicas do gene) ainda deteta BCR-ABL, mas a um nível baixo (níveis de BCR-ABL inferiores a 0,1%). Os médicos consideram que esta é uma resposta excelente.
- **Resposta molecular profunda (RM4 ou RM4,5)** – O teste do PCR ainda consegue detetar a LMC, mas a um nível muito baixo, próximo do limite de deteção técnica (níveis de BCR-ABL inferiores a 0,01% para a RM4 e inferiores a 0,0032% para a RM4,5).
- **Doença molecularmente indetetável** – O teste do PCR não consegue detetar o BCR-ABL no sangue ou na medula óssea. No entanto, a maior parte das pessoas com LMC poderão ter, ainda, uma quantidade minúscula do gene BCR-ABL que é, tecnicamente, indetetável.

Ao contrário de outros doentes com cancro, os doentes com LMC, que estejam em remissão, não estão curados e os conhecimentos atuais não recomendam a paragem do tratamento à margem de ensaios clínicos controlados, exceto em doentes individuais com controlo adequado de alta qualidade, em intervalos mensais. Ainda que os exames não detetem quaisquer vestígios de LMC nas células, a doença pode reaparecer e resultar numa recaída.

O seu médico irá querer que o leitor se submeta a exames em vários momentos, para que as respostas do seu corpo à doença e ao tratamento possam ser controladas. A tabela 1 esquematiza como é que os resultados

laboratoriais se parecerão, se estiver em remissão e quantas vezes deverá efetuar exames. O controlo pode ser levado a cabo com um exame molecular ou citogenético, ou ambos.

Tabela 1

	Remissão	Exames
Hematológico Completo (RHC)	<ul style="list-style-type: none"> • Contagem das Plaquetas < 450 000 / μL • Glóbulos brancos < 10 000 / μL • Sangue diferencial sem quaisquer granulócitos imaturos e < 5% de basófilos • Baço não palpável 	<p>Exame do sangue no diagnóstico. Em seguida, de 15 em 15 dias até se alcançar e se confirmar a resposta hematológica completa.</p> <p>Examinar, pelo menos de 3 em 3 meses, ou conforme for solicitado.</p>
Citogenético Nada	> 95% de células com o cromossoma de Filadélfia	<p>Exame Citogenético da medula óssea no diagnóstico e, em seguida, 3, 6 e 12 meses depois, até se atingir e se ter confirmado uma resposta citogenética completa. Depois de 12 meses, se se atingir um RMM em exames moleculares, torna-se necessário efetuar exames citogenéticos da medula óssea, apenas, se não estiverem disponíveis os exames moleculares normalizados.</p> <p>No caso de sinais de alerta, repita todos os exames citogenéticos e moleculares, pelo menos, mensalmente.</p> <p>Para as falhas no tratamento ou progressão para a fase acelerada ou blástica, devem ser efetuados exames citogenéticos da medula óssea, ensaios moleculares (PCR) e análises mutacionais.</p>
Mínimo	66 - 95% de células com o cromossoma de Filadélfia	
Menor	36 - 65% de células com o cromossoma de Filadélfia	
Parcial (RCitP)	1 - 35% de células com o cromossoma de Filadélfia	
Completo (RCitC) *	Não há células com o cromossoma de Filadélfia (em, pelo menos, 20 células)	
Molecular Major (RMM)	\leq 0,1% BCR-ABL na escala internacional (EI).	<p>Exame molecular (PCR): De 3 em 3 meses, até se atingir e se confirmar a RMM (BCR-ABL \leq 0,1%).</p> <p>Seguidamente, de 3 em 3 ~ de 6 em 6 meses.</p>
Remissão molecular profunda RM ^{4,0}	Ou doença detetável com < 0,01% BCR-ABL (EI) ou doença não detetável com > 10 000 cópias do gene ABL na amostra.	
RM ^{4,5}	Ou doença detetável com < 0,0032% BCR-ABL (EI) ou doença não detetável com > 32 000 cópias do gene ABL na amostra.	
Indetetável	O exame de RCP não deteta quaisquer dos genes BCR-ABL no sangue.	
Análise da Mutação	Não se deteta a presença de mutações.	Recomenda-se a Análise mutacional por sequenciação de Sanger (uma técnica específica para detetar mutações) apenas nos casos de progressão, falha ou alerta.

\leq significa menor ou igual; > significa maior do que

* Também pode ser medida pela *Hibridização Fluorescente in Situ* (FISH) – outro método para detetar o cromossoma de Filadélfia nos glóbulos sanguíneos.

NÍVEIS DE REAÇÃO E DE ALERTAS NO TRATAMENTO DE PRIMEIRA LINHA

O leitor encontra-se na fase crónica da LMC, está a tomar 400 mg por dia de imatinib ou 100mg por dia de dasatinib, ou 300 mg de nilotinib, duas vezes por dia, como a sua primeira terapêutica de tirosina cinase, após o

diagnóstico? Leia a Tabela 2 para se inteirar das definições dos objetivos do tratamento.

Tabela 2

Momento	Reação ótima	Alertas	Falha
No diagnóstico	(Não se aplica nesta fase).	Risco elevado na tabela da Sokal / EUTOS / Hasford, ou alterações cromossômicas adicionais de relevo nas células com o cromossoma de Filadélfia *	(Não se aplica nesta fase)
A 3 meses	BCR-ABL \leq 10% no exame de RCP e / ou células com o cromossoma de Filadélfia \leq 35% em exame citogenético	BCR-ABL $>$ 10% no exame de PCR e / ou células com o cromossoma de Filadélfia 36-95% em exame citogenético	Nenhuma reação hematológica completa e / ou células com o cromossoma de Filadélfia, $>$ 95% em exame citogenético
A 6 meses	BCR-ABL $<$ 1% no exame de RCP e / ou ausência de células com o cromossoma de Filadélfia em exame citogenético.	BCR-ABL 1 - 10% no exame de PCR e / ou células com o cromossoma de Filadélfia, 1 - 35% em exame citogenético.	BCR-ABL $>$ 10% no exame de PCR e / ou células com o cromossoma de Filadélfia, $>$ 35% em exame citogenético.
A 12 meses	BCR-ABL \leq 0,1% no exame do PCR	BCR-ABL 0,1 - 1% no exame do PCR.	BCR-ABL $>$ 1% no exame de RCP e / ou, pelo menos 1 célula com o cromossoma de Filadélfia em exame citogenético.
Em seguida, a qualquer momento durante o tratamento	BCR-ABL \leq 0,1% no exame do PCR.	Alterações cromossômicas adicionais de relevo em células que não têm o cromossoma de Filadélfia (por ex., anomalias no cromossoma 7, sem a presença de alterações nos cromossomas 9 e 22).	<ul style="list-style-type: none"> • Perda da reação hematológica completa, resposta citogenética completa ou RMM ** • Mutações • Alterações cromossômicas adicionais de relevo em células com o cromossoma de Filadélfia.

* As células com o cromossoma de Filadélfia também se chamam células Ph positivas (do inglês Philadelphia, Ph), ou células Ph+; as células sem o cromossoma de Filadélfia também se chamam células Ph negativas ou células Ph-;

** A perda da RMM deve ser confirmada em dois exames moleculares, um a seguir ao outro, em que um deles terá um nível de BCR-ABL \geq 1%

NÍVEIS DE RESPOSTA E DE ALERTAS NO TRATAMENTO DE SEGUNDA LINHA

O leitor está a tomar dasatinib, nilotinib ou ponatinib como terapêutica, na sequência de um tratamento com outro inibidor da tirosina cinase? Consulte a tabela 3 para ver as definições das metas do tratamento. Estas definições baseiam-se, primariamente, nos dados disponíveis para o nilotinib e o dasatinib e, até que haja mais dados disponíveis, servem também, provisoriamente, para o bosutinib e o ponatinib. Estas definições não podem ser utilizadas para tratamento, depois da falha de outros dois inibidores da tirosina cinase!

Tabela 3

Momento	Resposta ótima	Alertas	Falha
Na base (= imediatamente antes de iniciar a terapêutica de segunda linha)	(Não se aplica nesta fase)	Ausência, ou perda de resposta hematológica completa, ou falta de resposta citogenética completa à 1ª linha dos inibidores de tirosina cinase, ou risco elevado na tabela de Sokal / EUTOS / Hasford	(Não se aplica nesta fase)
A 3 meses	BCR-ABL \leq 10% no exame de RCP e / ou células com o cromossoma de Filadélfia \leq 65% em exame citogenético	BCR-ABL $>$ 10% no exame do PCR e / ou células com o cromossoma de Filadélfia, 65 - 95% em exame citogenético	Ausência de resposta hematológica completa, ou células com o cromossoma de Filadélfia, $>$ 95% no exame citogenético ou novas mutações
A 6 meses	BCR-ABL \leq 10% no exame de RCP e / ou células com o cromossoma de Filadélfia $<$ 35% em exame citogenético	Células com o cromossoma de Filadélfia 35 - 65% em exame citogenético	BCR-ABL $>$ 10% no exame do PCR e e / ou células com o cromossoma de Filadélfia, $>$ 65% em exame citogenético, e / ou novas mutações
A 12 meses	BCR-ABL $<$ 1% no exame do PCR e / ou ausência de células com o cromossoma de Filadélfia em exame citogenético	BCR-ABL 1-10% no exame do PCR e / ou células com o cromossoma de Filadélfia, 1 - 35% no exame citogenético	BCR-ABL $>$ 10% no exame de RCP do PCR e e / ou células com o cromossoma de Filadélfia, $>$ 35% em exame citogenético, e / ou novas mutações
Em seguida, a qualquer momento, durante o tratamento	BCR-ABL \leq 0,1% no exame do PCR	Alterações cromossômicas adicionais de relevo em células que não têm o cromossoma de Filadélfia (por ex., anomalias no cromossoma 7), ou BCR-ABL $>$ 0,1% no exame citogenético	<ul style="list-style-type: none"> • Perda da resposta hematológica completa • Perda da resposta citogenética completa / parcial • Novas mutações • Perda da RMM * • Alterações cromossômicas adicionais de relevo em células com o cromossoma de Filadélfia.

* A perda da RMM deve ser confirmada em dois exames moleculares, um a seguir ao outro, em que um deles terá um nível de BCR-ABL \geq 1%

A ESCOLHA DOS TRATAMENTOS NA FASE CRÓNICA

O leitor encontra-se na fase crónica da LMC? Consulte a tabela 4 para se inteirar das opções para os tratamentos de primeira, segunda e terceira linha, bem como para o transplante de células estaminais. A escolha do medicamento depende das características da doença, do estado global do doente, dos diferentes efeitos secundários típicos de cada medicamento, bem como de outros fatores.

Tabela 4

Linha de tratamento	Que doentes?	Que tratamento?
1ª linha	Todos os doentes	Imatinib 400 mg uma vez por dia, nilotinib 300 mg duas vezes por dia ou dasatinib 100 mg uma vez por dia. A determinação do tipo de ALH * dos doentes e irmãos deve ser efetuada, apenas, no caso de alertas (risco elevado, alterações cromossómicas adicionais de relevo em células com o cromossoma de Filadélfia).
2ª linha (após imatinib, nilotinib ou dasatinib)	Doentes que apresentem toxicidade e intolerância	<i>Em doentes intolerantes:</i> Mude para qualquer dos inibidores de tirosina cinase aprovados para a 1ª linha, na dose corrente. <i>Em doentes resistentes:</i> Uma dose mais elevada (imatinib 400 mg, duas vezes por dia, nilotinib 400 mg, duas vezes por dia, dasatinib 70 mg duas vezes por dia, ou 140 mg uma vez por dia), tendo em conta mutações potenciais, efeitos secundários de anteriores tratamentos e doenças secundárias que possam ser preocupantes. É preferível uma mudança de medicação do que um aumento da dose de imatinib.
2ª linha (após imatinib)	Doentes com falha no tratamento	Dasatinib, nilotinib, bosutinib (500 mg, uma vez por dia) ou ponatinib (45 mg, uma vez por dia). Determinar o tipo de ALH dos doentes e irmãos.
2ª linha (após nilotinib)	Doentes com falha no tratamento	Dasatinib, bosutinib ou ponatinib. Determinar o tipo de ALH dos doentes e irmãos. Ponderar o transplante de células estaminais.
2ª linha (após dasatinib)	Doentes com falha no tratamento	Nilotinib, bosutinib ou ponatinib. Determinar o tipo de ALH dos doentes e irmãos. Ponderar o transplante de células estaminais.
3ª linha (após dois inibidores de tirosina cinase)	Doentes que falham na reação e / ou são intolerantes a dois inibidores da tirosina cinase. Todos os doentes habilitados	Quaisquer dos restantes inibidores da tirosina cinase. Poderá ser recomendado o transplante de células estaminais, se for praticável.
Qualquer linha	Doentes que têm a mutação T315I	Ponatinib. Determinar o tipo de HLA dos doentes e irmãos. Ponderar o transplante de células estaminais.

* Os antígenos leucocitários humanos (HLA) são marcadores específicos que se encontram na maior parte das células do nosso corpo. O nosso sistema imunitário utiliza estes marcadores para saber quais são as células que pertencem ao nosso corpo e as que não pertencem. A tipificação do HLA determina qual o grau de compatibilidade entre os marcadores do doente e os do dador das células estaminais. Quanto maior for a compatibilidade, menor será a probabilidade das células imunitárias do dador atacarem as células do doente.

A ESCOLHA DO TRATAMENTO NA FASE ACELERADA

Se o leitor se encontrar na fase acelerada ou blástica da doença, leia a Tabela 5 para se inteirar das opções do tratamento.

Tabela 5

Fase Acelerada e Fase Blástica	Que doentes?	Que tratamento?
Fase Acelerada e Fase Blástica, recentemente diagnosticadas	Doentes que nunca utilizaram um inibidor BCR-ABL	<ul style="list-style-type: none"> • Imatinib 400 mg duas vezes por dia, dasatinib 70 mg duas vezes por dia ou 140 mg uma vez por dia • Transplante de células estaminais para todos os doentes da fase blástica e para os doentes da fase acelerada que não obtiveram uma resposta ótima • A quimioterapia poderá ser necessária antes do transplante das células estaminais
Fase Acelerada e Fase Blástica, como progressão da Fase Crónica	Doentes que já usaram um inibidor BCR-ABL e progrediram	<ul style="list-style-type: none"> • Quaisquer dos inibidores da tirosina cinase que não foram usados antes da progressão (ponatinib, no caso da mutação T315I), com ou sem quimioterapia, ao mesmo tempo, seguido de um transplante de células estaminais para todos os doentes elegíveis • No caso da fase blástica não controlada, resistente, não se recomenda o transplante alogénico de células estaminais. Para estes doentes poderá ser mais apropriada a quimioterapia e / ou cuidados paliativos.

INTERRUPÇÃO DOS TRATAMENTOS

Os especialistas da ELN recomendam que os doentes com LMC que estejam a reagir, otimamente, ao tratamento, continuem a tomar as suas doses recomendadas normais, de forma indefinida. Há estudos clínicos para suspender o imatinib em alguns doentes que se encontravam em reação molecular profunda durante, pelo menos dois anos. Cerca de 40% dos mesmos mantiveram o mesmo grau de reação. Chama-se agora a isto Remissão Livre de Tratamento. Estes doentes foram seguidos entre um e quatro anos. Presentemente, porém, ainda não existem dados suficientes para recomendar que os doentes interrompam os seus tratamentos fora de estudos clínicos bem estruturados e controlados. Estes estudos estão a ter continuidade e alternativas à interrupção, tais como a utilização, esporádica, do imatinib, que, também, está a ser estudada.

A paragem do tratamento poderá ser considerada em doentes individuais, igualmente fora dos estudos clínicos, se uma monitorização molecular de alta qualidade e certificada puder ser garantida, em intervalos mensais. Esta opção poderá ser, especialmente, importante para as mulheres que planeiem ter filhos, uma vez que a gravidez é, fortemente, desaconselhada durante o tratamento com inibidores da tirosina cinase.

PADRÕES DE EFEITOS SECUNDÁRIOS

Medicamentos diferentes produzem efeitos secundários diferentes. É, também, verdade no que se refere aos inibidores da tirosina cinase. O seu médico há-de ter isto em consideração, quando estiver a escolher o medicamento para o leitor, tendo em atenção a sua LMC específica, assim como outras questões de saúde que não estão relacionadas com a sua LMC.

Os efeitos secundários dos inibidores da tirosina cinase podem ser divididos em três classes gerais:

1. A primeira compreende os principais efeitos secundários que ocorrem, habitualmente, durante a primeira fase do tratamento. Estes efeitos secundários podem ser controlados, mas, provavelmente, o leitor terá de suspender o tratamento ou reduzir, temporariamente, a dose. Cerca de um em cada dez doentes necessitam de suspender o tratamento, permanentemente.
2. A segunda classe compreende efeitos secundários ligeiros que começam, precocemente, durante o tratamento e que podem persistir e tornarem-se crónicos. São, também, controláveis e toleráveis, mas podem deteriorar a qualidade de vida do doente. Podem impedir os doentes de tomar a sua medicação de acordo com a prescrição, podendo ser uma causa principal de falha do tratamento. Muitos destes efeitos secundários são comuns a todos os inibidores da tirosina cinase, com algumas diferenças em relação à frequência da sua ocorrência e da sua severidade, pelo que alguns doentes poderão beneficiar da mudança do inibidor da tirosina cinase.
3. A terceira classe compreende complicações tardias (por exemplo, as que não estão, diretamente, relacionadas com o efeito dos medicamentos) que, a prazo, podem afetar o seu coração e vasos sanguíneos, o sistema respiratório, órgãos como o fígado ou o pâncreas, o sistema imunitário ou o metabolismo.

Todos os inibidores da tirosina cinase podem afetar o coração e devem ser utilizados, com extremo cuidado, em doentes com insuficiência cardíaca. O leitor deve, por isso, informar o seu médico se, anteriormente, já teve problemas cardíacos.

O nilotinib tem estado associado, em especial, a doenças das artérias. O dasatinib tem estado associado, em especial, a complicações dos pulmões e da pleura (uma fina camada de tecido que envolve a parte exterior dos pulmões e forra o interior da caixa torácica). Existiam poucos dados disponíveis acerca dos efeitos secundários do bosutinib e ponatinib quando as Recomendações da ELN atualizadas foram publicadas em 2013; desde então, têm sido publicados alguns dados conclusivos acerca dos efeitos secundários e gestão destes medicamentos.

Ainda não se entendem, plenamente, os efeitos secundários e complicações tardias, ou de longo prazo, dos inibidores da tirosina cinase de segunda geração. Todos os doentes deverão ser controlados, continuamente.

SEJA UM DOENTE ATIVO

ALGUMAS CONSIDERAÇÕES E CONSELHOS

Não existe qualquer intenção destas recomendações servirem para substituir o aconselhamento médico, mas têm a intenção de proporcionar ao leitor um melhor entendimento do tratamento, exames e resultados da LMC. Para se alcançarem os melhores resultados, o leitor poderá querer ser um doente ativo. Pondere sobre estes conselhos:

1. **Encontre um médico que conheça muito bem a sua doença** e já tenha tratado muitos doentes com LMC. Isto é, particularmente, importante, se a sua doença se encontrar numa fase avançada, se os resultados dos exames não forem claros ou se o leitor já sofreu um efeito secundário severo ou invulgar do tratamento. A experiência conta.
2. **Converse com o seu médico em qualquer das fases da sua doença**, especialmente, antes de parar ou de trocar o seu tratamento. Continue a perguntar até conseguir obter respostas que compreenda.
3. **Conheça os objetivos do seu tratamento**. Pondere registar o histórico do seu tratamento medicamentoso e os resultados dos seus exames.
4. **Certifique-se que o seu médico tem o progresso do seu tratamento debaixo de olho**. Não descure as suas consultas, visto que a LMC é uma doença mortal, se não se mantiver controlada.
5. **Está a sentir efeitos secundários?** Anote-os e fale deles ao seu médico na sua próxima consulta. Ele ou ela poderá ajudá-lo a cuidar dos mesmos, mas só se lhe falar deles.
6. **Pergunte ao seu médico se os ensaios clínicos poderão ser, para si, uma opção**. Em determinados casos, estes poderão, não só, beneficiá-lo, como também beneficiar futuros doentes com LMC.
7. **Dê tempo ao seu tratamento para fazer efeito**. A opção de trocar para um novo tratamento deve estar baseada em dados sólidos. Se os resultados dos seus exames não forem claros, será uma opção sensata repeti-los, de novo.
8. **Os medicamentos só funcionam, verdadeiramente, se forem tomados**. Certifique-se de que toma a sua medicação conforme estiver prescrita. Existem provas de que, se não se seguir o tratamento da LMC, conforme prescrito, pode ameaçar o sucesso do mesmo. Fale das suas preocupações com o seu médico antes de ponderar parar ou saltar algum tratamento.
9. **Obtenha apoio e partilhe experiências**. Contacte com outras pessoas que estejam a viver com a doença e com grupos de apoio para os doentes com LMC – existem grupos para a LMC em mais de 70 países. O leitor pode visitar a CML Advocates Network para pesquisar a lista dos grupos de suporte da LMC, à escala mundial, neste endereço: <http://www.cmladvocates.net/members>.
10. **Diga aos seus familiares e amigos como é que poderão ajudar**. Pondere, também, trazer consigo alguém da família, ou um amigo, à consulta do médico para o ajudar a escutar e tomar notas. Lembre-se de que não tem necessidade de passar por isto sozinho.

ESTÁ A TENTAR ENCONTRAR UM GRUPO DE SUPORTE DA LMC?

Grupos de apoio de doentes podem ajudá-lo a entrar em contacto com outros doentes que têm LMC, aprender mais acerca da sua doença, identificar informação útil, ou encontrar um médico para emitir uma segunda opinião. Para encontrar um grupo no seu país, consulte a lista de grupos da CML Advocates Network neste endereço: <http://www.cmladvocates.net/members>.

AGRADECIMENTOS

Este resumo da CML Advocates Network baseia-se no artigo “*European LeukemiaNet recommendations for the management of chronic myeloid leukemia: 2013*”. Foi publicado no jornal médico *Blood* em 2013 (Baccarani, M *et al*: *Blood*, 2013; Vol. 122: 872 – 84). O seu médico, a biblioteca universitária ou o grupo de doentes poderá arranjar-lhe um exemplar do artigo original.

O grupo de trabalho gostaria de agradecer a Marion Alzer pela redação e edição deste resumo.

A totalidade do conteúdo editorial final deste documento é, total e inteiramente, da responsabilidade da CML Advocates Network (<http://www.cmladvocates.net>), organizado pela Leukemia Patient Advocates Foundation, Münzgraben 6, 3000 Berna, Suíça. A gestão do projeto, os custos da tradução e impressão foram financiados através de uma bolsa educacional, sem restrições, da Bristol-Myers Squibb, a favor da CML Advocates Network.

Versão: 18 de Setembro de 2014 (v3.3.1/2014)