

Recomendações para o Tratamento de Pessoas com LMC

Um resumo para doentes sobre as recomendações da European LeukemiaNet 2020 para o tratamento da leucemia mieloide crónica

Publicado por



Índice

Prefácio do Grupo de Trabalho.....	2
Introdução	3
Procedimentos diagnósticos	3
LMC em diferentes populações (epidemiologia)	4
Fatores de prognóstico no momento do diagnóstico.....	4
Definições de resposta	4
Monitorização, resposta ao tratamento e etapas importantes.....	5
Tratamentos para a LMC atualmente disponíveis	6
Tratamento de primeira linha	6
Imatinibe (Glivec® ou Gleevec® ou Imatinibe genérico).....	7
Dasatinibe (Sprycel®)	7
Nilotinibe (Tasigna®)	7
Bosutinibe (Bosulif®)	8
Radotinibe (Supect®) Não está disponível em Portugal	8
Interferon Alfa (IFN α)	8
Genéricos.....	8
Custos de ITQ e eficácia de custo.....	8
Tratamento de segunda linha	9
Tratamento além da segunda linha	9
Ponatinibe (Iclusig®).....	9
Toxicidade, efeitos secundários e complicações.....	10
Opções de tratamento para mutações <i>BCR-ABL</i> resistentes	11
Tratamento da LMC em fase avançada	12
Transplante de medula óssea.....	12
Qualidade de vida	13
Remissão sem tratamento	13
Gravidez e paternidade.....	14

Prefácio do Grupo de Trabalho

A **leucemia mieloide crónica (LMC)** é um cancro raro do sangue e da medula óssea. A LMC é um tipo de leucemia que começa nas células estaminais da medula óssea. As células estaminais normalmente amadurecem em qualquer uma das três principais linhas de células do sangue: glóbulos brancos, glóbulos vermelhos ou plaquetas. Quando as células estaminais se tornam anormais e são produzidos muitos glóbulos brancos, desenvolve-se a LMC. Com o tempo, as células de LMC substituem as células normais na medula óssea, o que impede que a medula óssea produza células sanguíneas saudáveis. Conforme a doença avança, o número de glóbulos brancos normais diminui.

Existem três fases de LMC:

Fase crónica (FC) – Esta é a fase inicial em que o corpo produz muitos glóbulos brancos. Esta fase pode durar de meses a anos. Se aparecerem sintomas, eles provavelmente serão leves e facilmente passarão despercebidos.

Fase acelerada (FA) – Se não for tratada, as células de LMC podem sofrer mais alterações biológicas e a doença pode progredir para um estadió mais avançado.

Fase blástica (FB) – Nesta fase, há 20% ou mais células imaturas de leucemia (cancro) chamadas blastos no sangue ou na medula óssea, a doença piora e o doente sente-se geralmente mal.

Em seres humanos, cada célula normalmente contém 22 pares de cromossomas e dois cromossomas sexuais (XX ou XY). Cada cromossoma contém milhares de genes. Nas células de LMC, parte do cromossoma 9 junta-se com parte do cromossoma 22. Isso leva à formação do chamado cromossoma de Filadélfia (Ph). Como resultado, parte de um gene chamado *ABL1*, normalmente encontrado no cromossoma 9, junta-se a uma parte de um gene chamado *BCR*, localizado no cromossoma 22. O resultado é um gene anormal chamado *BCR-ABL* no cromossoma 22. Este gene controla a produção de uma proteína que tem a função de uma tirosina quinase. A tirosina quinase normalmente ajuda as células a dividirem-se e a multiplicarem-se. No entanto, o gene anormal origina uma tirosina quinase que produz muitos glóbulos brancos. O tratamento que visa bloquear esta atividade anormal da tirosina quinase revolucionou o tratamento da LMC.

A **European LeukemiaNet (ELN)**, uma rede de pesquisas com financiamento público, forneceu pela primeira vez em 2006 **recomendações de tratamento para o tratamento de LMC**, seguidas de atualizações em 2009, 2013 e novamente em 2020. As recomendações atuais para doentes adultos com LMC foram elaboradas por 34 especialistas em LMC da Europa, América e Ásia-Pacífico, com base nos melhores dados científicos disponíveis no momento da publicação. A ELN preparou as recomendações para médicos e doentes para melhorar a compreensão sobre a LMC.

A atualização de 2020 das recomendações da ELN anunciou a disponibilidade de novas opções de tratamento para a LMC, em particular a aprovação da primeira formulação genérica de um inibidor da tirosina quinase. Também foi introduzida uma nova classificação de sobrevida de longo prazo (ELTS) e foram identificados novos fatores de risco. Os testes de diagnóstico estão agora descritos com mais detalhes. Sempre que possível é recomendada a monitorização da resposta ao tratamento por reação em cadeia da polimerase quantitativa (RCP). Parar o tratamento e alcançar a remissão sem tratamento (TFR) pode ser considerado uma meta para doentes elegíveis que tenham acesso a monitorização molecular frequente e de alta qualidade. Também estão disponíveis agora novas recomendações para o planeamento familiar.

Resumimos as recomendações da ELN que poderá usar para discutir sua doença e opções de tratamento com seu médico. O resumo foi preparado pelo seguinte grupo de trabalho de *patient advocates*:

- **Denis Costello**, (Presidente do Grupo de Trabalho), CML Advocates Network
- **Jan Geissler**, CML Advocates Network/LeukaNET, Alemanha
- **Giora Sharf**, CML Advocates Network/Israeli CML Patients Organization, Israel
- **Jana Pelouchová**, Diagnóza leukemie, República Tcheca
- **Felice Bombaci**, Gruppo AIL Pazienti LMC, Itália
- **Cornelia Borowczak**, LeukaNET, Alemanha
- **Rita Christensen**, LYLE - Patient organization for Lymphoma, Leukemia and MDS, Dinamarca
- **Jelena Cugurovic**, Associação de LMC da Sérvia, Sérvia
- **Zack Pemberton-Whiteley**, Leukemia Care, Reino Unido

O resumo foi revisto pelos seguintes especialistas:

- **Prof. Andreas Hochhaus**, Universitätsklinikum Jena, Jena, Alemanha
- **Prof. Francois-Xavier Mahon**, Universidade de Bordeaux e Instituto Bergonié, França
- **Prof. Guiseppe Saglio**, Universidade de Turim, Itália
- **Prof. Jerald Radich**, Fred Hutchinson Cancer Research Center, Seattle, EUA
- **Prof. Pia Raanani**, Rabin Medical Center, Petach Tikva, Israel

Introdução

O tratamento da leucemia mieloide crônica (LMC) mudou nos últimos anos. A LMC evoluiu de um cancro com risco de morte para uma doença passível de ser gerida. A maioria dos doentes pode beneficiar de uma categoria altamente eficaz de medicamentos chamados inibidores da tirosina quinase (ITQ). Atualmente estão disponíveis vários ITQs. No entanto, o tratamento é caro e pode levar a complicações. Portanto, a doença deve ser tratada por médicos especialmente treinados para acompanhar as necessidades específicas de cada pessoa com doença.

Muitos doentes com LMC em fase crônica respondem bem ao tratamento e atingem uma esperança de vida quase normal. Alguns doentes são capazes de atingir uma resposta molecular profunda estável (RMP). Esses doentes também são elegíveis para interromper o tratamento com ITQs e continuar as suas vidas sem os medicamentos. Isso é chamado de remissão sem tratamento (TFR). Esse objetivo de tratamento poderá estar disponível apenas para alguns doentes que tenham acesso a medicamentos eficazes e a monitorização de qualidade. Para a maioria dos doentes, os principais objetivos do tratamento incluem a obtenção de uma resposta molecular principal (MMR) e uma sobrevida normal.

Procedimentos diagnósticos

São feitos vários testes e exames para confirmar se a pessoa com doença tem LMC. Por exemplo:

Exame físico – O médico examina o doente, especialmente para verificar o tamanho do baço e do fígado. Se tiver LMC, poderá ter o baço aumentado.

- **Hemograma completo** – O sangue é retirado da veia do braço para que as quantidades dos diferentes tipos de células sanguíneas sejam analisadas.
- **Teste citológico e citogenético** – Uma amostra de células da medula óssea (**punção de medula óssea**) é removida com uma agulha oca. Este teste permite ao médico determinar a forma e a função das células sanguíneas na medula óssea e o estadió da sua LMC. Também pode ser retirado pelo seu médico um pequeno pedaço de osso para verificar se há células blásticas (**biópsia da medula óssea**). A presença de células blásticas nesta amostra óssea indica que o doente pode apresentar maior risco. As células da medula óssea são avaliadas por meio de testes citogenéticos. É recomendada a **análise de bandas cromossômicas (ABC)** para detectar a presença do cromossoma de Filadélfia e outras anormalidades cromossômicas que indiquem doentes de alto risco. Deve ser realizado outro teste conhecido como a **hibridização fluorescente in situ (FISH)** se *BCR-ABL* (gene para LMC) for identificado, mas o cromossoma de Filadélfia não puder ser detectado por outros testes citogenéticos e se não estiver disponível a RCP qualitativa.
- **Reação em cadeia da polimerase qualitativa (RCP)** – Este teste altamente sensível detecta *BCR-ABL* no sangue ou na medula óssea e deve ser feito no momento do diagnóstico da LMC. Depois disso é realizado o teste de RCP quantitativo. Os resultados quantitativos do teste servem como valores de referência e são usados para avaliar as alterações na quantidade de *BCR-ABL* para ajudar a garantir que o tratamento é eficaz.
- **Eletrocardiograma (ECG)** – Os sinais elétricos do coração são registados para verificar se há doenças cardíacas e anormalidades na transdução de sinais no coração.
- **Perfil bioquímico do sangue** – Os testes padrão são realizados numa amostra de sangue retirada da sua veia. Os resultados são então comparados com os valores padrão que mostram um estado saudável.
- O médico também pode solicitar outros procedimentos de diagnóstico. Isso dependerá das suas próprias características médicas, do seu histórico médico e de quaisquer outras doenças que possa ter.

LMC em diferentes populações (epidemiologia)

A LMC pode afetar qualquer pessoa em qualquer faixa etária. Nos países ocidentais, os doentes são em média mais velhos (mais de 50 anos). Na África ou na Ásia, a LMC é mais comum em grupos de idades mais jovens, incluindo crianças e adolescentes.

A idade desempenha um papel importante na gestão da LMC e deve ser levada em consideração ao tomar-se decisões sobre o tratamento. Os doentes mais velhos têm maior probabilidade de estar a fazer tratamentos para outras doenças. Em doentes mais jovens, são considerações fundamentais para o tratamento o planeamento familiar e as questões relacionadas com a gravidez.

Fatores de prognóstico no momento do diagnóstico

No momento do diagnóstico de LMC, a idade, o tamanho do baço e outras medidas, a contagem de células sanguíneas, podem influenciar como irá responder ao tratamento com ITQs. Esses fatores de prognóstico devem ser avaliados antes de iniciar qualquer tratamento com medicamentos. Os fatores de prognóstico são usados para calcular a classificação de risco relativo de um doente. Saber a sua classificação de risco ajuda-o e ao seu médico a escolher o melhor tratamento.

Foram usados três sistemas de prognóstico para calcular o risco de progressão da doença e para avaliar a sobrevida com LMC: Sokal, Euro e EUTOS. Em 2016 foi desenvolvido um quarto sistema mais específico de sobrevivência de longa duração, a classificação ELTS. Os especialistas da ELN recomendam usar a nova classificação ao invés das mais antigas. A classificação ELTS não considera as mortes não relacionadas com a LMC, mas sim o risco de morrer de LMC. Isso ocorre porque a maioria dos doentes hoje tem uma expectativa de vida quase normal e não morre de LMC.

Outros fatores de prognóstico presentes no momento do diagnóstico da LMC também podem influenciar o resultado e devem ser monitorizados cuidadosamente. Esses fatores incluem o conteúdo em fibrose na amostra aspirada de medula óssea e as alterações cromossômicas adicionais (chamadas de aberrações cromossômicas adicionais ou ACA) em células com o cromossoma de Filadélfia.

Definições de resposta

O objetivo do tratamento com ITQ é alcançar a remissão da doença. Na LMC, a resposta ao tratamento é avaliada medindo-se as quantidades das cópias *BCR-ABL* (também chamadas de transcrições). Existem diferentes níveis de resposta:

- **Resposta hematológica completa (CHR)** — A contagem de células sanguíneas voltou ao normal. Os exames de sangue não revelam nenhum glóbulo branco imaturo. Além disso, se inicialmente aumentado, o baço voltou ao tamanho normal.
- **Resposta citogenética completa (CCyR)** — A análise citogenética das células da medula óssea não mostra nenhuma célula portadora do cromossoma de Filadélfia em pelo menos 20 metáfases (metáfase é um estadió do processo de divisão celular).
- **Resposta molecular principal (MMR)** — O teste de RCP quantitativo ainda pode detectar a presença de *BCR-ABL*, mas num nível inferior ($\leq 0,1\%$). Esta é considerada uma excelente resposta.
- **Resposta molecular profunda (MR4 ou MR4.5)** — O teste de RCP ainda pode detectar *BCR-ABL*, mas num nível muito baixo, próximo do limite mais baixo de detecção (*BCR-ABL* abaixo de $0,01\%$ para MR4 e abaixo de $0,0032\%$ para MR4.5). Alguns laboratórios que não conseguem detectar *BCR-ABL* nesses níveis baixos classificam a doença como sendo indetectável a nível molecular. Os laboratórios de teste devem declarar a sensibilidade do seu teste de RCP. Podem ser detectados níveis de *BCR-ABL* tão baixos quanto $\leq 0,001\%$ (consulte a Tabela 1).

A resposta molecular é medida de forma padronizada de acordo com a Escala Internacional (EI). O laboratório de testes avaliará o número de cópias de *BCR-ABL* em relação ao número de cópias de um gene de referência, conforme mostrado na Tabela 1 (o *ABL1* como gene de controle ou outras cópias de gene de controle internacionalmente aceites, como o gene *GUSB*).

Tabela 1.

	MMR	MR ⁴	MR ^{4,5}	MR ⁵
Número mínimo de cópias do gene de referência na amostra	10.000 ABL1 ou 24.000 GUSB	10.000 ABL1 ou 24.000 GUSB	32.000 ABL1 ou 77.000 GUSB	100.000 ABL1 ou 240.000 GUSB
Cópias do gene de referência <i>BCR-ABL</i> na Escala Internacional em percentagem	≤ 0,1%	≤ 0,01%	≤ 0,0032%	≤ 0,001%

≤ significa menor ou igual

Monitorização, resposta ao tratamento e etapas importantes

O seu médico fará testes para monitorizar a sua resposta ao tratamento com um ITQ (conforme mostrado na Tabela 2). Alguns doentes apresentam resposta e continuam o seu tratamento. Outros doentes não respondem de maneira ideal ao tratamento ou podem tornar-se resistentes aos ITQs e necessitam que o tratamento seja alterado. Finalmente, alguns doentes podem precisar de uma alteração no tratamento porque não toleram o medicamento.

Em muitos países estão disponíveis testes moleculares de alta qualidade. O teste citogenético deixa de ser necessário para monitorizar a resposta após ter sido alcançada a remissão citogenética completa. A RCP quantitativa deve ser usada sempre que possível para contar as quantidades de *BCR-ABL* no sangue.

Tabela 2.

Exames de sangue	A cada 2 semanas, até que a resposta hematológica completa seja alcançada. Em certos casos, podem ser necessários testes mais frequentes.
Teste molecular	RCP quantitativa: Pelo menos a cada 3 meses, mesmo após a MMR ser alcançada e confirmada. Em certos casos, podem ser necessários testes mais frequentes.
Exame citogenético	Análise de bandas cromossómicas (ABC): Deve ser realizada apenas em doentes com uma troca incomum de material genético entre cromossomas (as chamadas translocações atípicas), com cópias raras ou incomuns de <i>BCR-ABL</i> que não podem ser avaliadas por RCP quantitativa, para descartar anormalidades cromossómicas adicionais em doentes que não respondam ou que são resistentes ao tratamento, ou em doentes que progridem para a fase acelerada ou blástica. Hibridização fluorescente in situ (FISH): Pode ser necessária em doentes com transcrições incomuns da fusão <i>BCR-ABL</i> .

Os doentes que atingiram a MMR, alcançaram uma resposta excelente. No entanto, estar em remissão não é o mesmo que estar curado. Mesmo que os exames não consigam encontrar vestígios de LMC nas células, a doença pode regressar. É por isso que a monitorização é muito importante. Poderá ser necessário continuar ou alterar o tratamento.




Para avaliar a eficácia do tratamento são usados os seguintes parâmetros de monitorização:

A resposta ideal significa que o tratamento conduz a uma redução na quantidade de *BCR-ABL* conforme mostrado na Tabela 3. Deve manter o seu tratamento atual.

- **Os avisos** são sinais de que a doença não está a responder ao tratamento como esperado. O seu médico pode examina-lo com mais frequência para decidir se precisa de uma mudança de tratamento.
- **O fracasso** significa que é improvável que o seu tratamento seja eficaz. Deverá discutir com o seu médico as hipóteses de alteração de tratamento.

A Tabela 3 mostra os parâmetros de monitorização e os níveis de resposta na LMC.

Tabela 3.

Avaliações	 Resposta ideal	 Avisos	 Falha
No diagnóstico	Não se aplica nesta fase	Aberrações cromossômicas adicionais de alto risco (ACA) em células com o cromossoma de Filadélfia são consideradas de Alto risco pela classificação ELTS	Não se aplica nesta fase
Aos 3 meses	$BCR-ABL \leq 10\%$ no teste de RCP	$BCR-ABL > 10\%$ no teste de RCP	$BCR-ABL > 10\%$ no teste de RCP se confirmado dentro de 1–3 meses
Aos 6 meses	$BCR-ABL \leq 1\%$ no teste de RCP	$BCR-ABL > 1-10\%$ no teste de RCP	$BCR-ABL > 10\%$ no teste de RCP
Aos 12 meses	$BCR-ABL \leq 0,1\%$ no teste de RCP	$BCR-ABL > 0,1-1\%$ no teste de RCP	$BCR-ABL > 1\%$ no teste de RCP
A qualquer momento durante o tratamento	$BCR-ABL \leq 0,1\%$ no teste de RCP*	$BCR-ABL > 0,1-1\%$ no teste de RCP Perda de $\leq 0,1\%$ (MMR)*	$BCR-ABL > 1\%$ no teste de RCP Mutações de resistência Aberrações cromossômicas adicionais de alto risco (ACA) em células com o Cromossoma de Filadélfia

* Perda de MMR ($BCR-ABL$ nível $> 0,1\%$) também indica falha após TFR.

Em doentes que tentam TFR, a resposta ideal (a qualquer momento) é $BCR-ABL \leq 0.01\%$ (MR⁴).

Poderá ser considerada uma mudança de tratamento se não atingiu MMR após 36 a 48 meses de tratamento.

Tratamentos para a LMC atualmente disponíveis

A ELN faz recomendações específicas para o tratamento da LMC. A escolha do tratamento é baseada no seu estadió pessoal de doença e depende da sua LMC no momento do diagnóstico. O médico também avalia a sua classificação de risco, a sua saúde geral e outras condições médicas. São tidos em consideração os seus objetivos de tratamento ao determinar a melhor terapêutica para si, mas isso poderá ser diferente das recomendações da ELN. O médico também poderá ter em consideração a disponibilidade e o custo de certos medicamentos.

Os objetivos do tratamento podem mudar com o tempo. Para alguns doentes, os objetivos do tratamento podem ser uma sobrevida normal ou boa qualidade de vida com apenas poucos ou leves efeitos secundários. Para outros doentes, os objetivos desejados podem ser atingir uma resposta molecular profunda estável e interromper a medicação.

Os tratamentos de LMC são definidos de acordo com a ordem em que são geralmente prescritos: primeira linha (dada como a primeira linha de tratamento após o diagnóstico), segunda linha, terceira linha, quarta linha e quinta linha.

Tratamento de primeira linha

Os doentes com sintomas de LMC ou níveis elevados de leucócitos podem ser tratados com Hidroxiureia por um curto período até que o diagnóstico de LMC seja confirmado através de um teste genético. A Hidroxiureia é uma quimioterapia administrada por via oral que reduz o número de glóbulos brancos. A hidroxiureia pode ser usada antes de iniciar o tratamento de primeira linha para LMC com um ITQ.

Os ITQs funcionam bloqueando a atividade da tirosina quinase BCR-ABL (*BCR-ABL* é o gene responsável pela LMC). Os ITQs podem reduzir a doença ao mínimo, restaurar a saúde e uma boa qualidade de vida. Alguns Doentes chegam a atingir níveis indetectáveis de *BCR-ABL*, o que os permitem interromper o tratamento com ITQ.

Foram aprovados vários ITQs para tratamento de primeira linha e estão disponíveis na maioria dos países. A escolha ideal de um ITQ é orientada pelo perfil de saúde do Doente e pelos objetivos do tratamento com base na tomada de decisão partilhada entre a pessoa com doença e o médico. Durante a gravidez nenhum ITQ é permitido (são contraindicados).

Imatinibe (Glivec® ou Gleevec® ou Imatinibe genérico)

O Imatinibe foi o primeiro ITQ a ser usado para tratar a LMC. É por isso que é chamado de ITQ de primeira geração. O Imatinibe também é um tratamento de primeira linha para a LMC. A terapêutica com Imatinibe resulta em boas respostas ao tratamento e numa esperança de vida normal para a maioria dos doentes com LMC. Após 1 ano de tratamento, cerca de 20% a 60% dos doentes atingem um MMR e, após 5 anos de tratamento, cerca de 60% a 80% atingiram um MMR. Após 5 anos, cerca de 35% a 70% dos doentes têm probabilidade de atingir um DMR (MR⁴ ou mais profundo). Em geral, entre 90% e 95% dos doentes sobreviveram após 5 anos e até 85% estavam vivos após 10 anos.

A dose padrão na fase crónica da LMC é de 400 mg uma vez por dia, mas ela pode ser reduzida para 300 mg se for alcançada uma resposta ideal e o imatinibe não for bem tolerado. Uma dose de 400 mg duas vezes ao dia pode ser aplicada em doentes com diagnóstico de fase acelerada. Os doentes que progridem para uma fase mais avançada enquanto tomam Imatinibe devem receber um ITQ de segunda geração. Em doentes que atingem uma MMR com o Imatinibe, a dose pode ser reduzida (ver Tabela 4).

Em doentes tratados com Imatinibe, não houve relatos que contraindiquem a sua utilização e não se conhecem complicações com risco de morte. No entanto, doentes com insuficiência cardíaca ou renal devem ser monitorizados de perto. Cãibras musculares e uma sensação de cansaço (fadiga) podem afetar alguns doentes a usar Imatinibe. Adicionalmente, foram relatados: retenção de líquidos, sintomas gastrointestinais, dores nas articulações e erupções cutâneas. Esses sintomas podem desaparecer após algum tempo ou por algum tempo após os doentes interromperem o tratamento com Imatinibe.

Dasatinibe (Sprycel®)

O dasatinibe foi desenvolvido depois do imatinibe, tem um perfil bioquímico diferente e, como tal, é chamado de ITQ de segunda geração. O Dasatinibe pode ser usado como tratamento de primeira linha para a LMC. Tem uma ação mais forte do que o Imatinibe e pode conduzir a uma resposta mais rápida e profunda, mas a sobrevida do paciente é semelhante. O Dasatinibe também é eficaz contra certas mutações que são resistentes ao Imatinibe.

A dose aprovada é de 100 mg uma vez por dia na fase crónica da LMC e 70 mg duas vezes por dia na fase avançada da LMC. Alguns doentes atingiram uma boa resposta ao tratamento com doses de 50 mg apresentando menos efeitos colaterais.

O Dasatinibe pode causar lesões nos pulmões e na pleura (toxicidade pleuro-pulmonar) e não deve ser usado como tratamento de primeira linha em pessoas com doença pulmonar ou cardíaca. Essas complicações também podem ocorrer após a terapia crónica com Dasatinibe. Os restantes efeitos colaterais do Dasatinibe são geralmente semelhantes aos do Imatinibe.

Nilotinibe (Tasigna®)

O seu médico também pode prescrever nilotinibe, outro ITQ de segunda geração usado no tratamento de primeira linha. Assim como o Dasatinibe, o Nilotinibe leva a uma resposta mais rápida e profunda do que o Imatinibe, mas a sobrevida do doente é semelhante. O Nilotinibe também é eficaz contra algumas mutações resistentes ao Imatinibe.

O Nilotinibe foi aprovado numa dose de 300 mg duas vezes por dia para a terapêutica de primeira linha. Em tratamentos de segunda linha, e mais avançados, após resistência à terapêutica de primeira linha, a dose é de 400 mg duas vezes ao dia. Essas doses mais altas causaram efeitos colaterais cardiovasculares e devem ser usadas com cuidado.

Não se deve utilizar o Nilotinibe como tratamento de primeira linha se o pessoa tiver doença cardíaca, problemas cardiovasculares ou inflamação do pâncreas. Doentes com pressão alta, níveis elevados de colesterol ou diabetes mellitus devem usar o Nilotinibe com cuidado. Os efeitos colaterais cardiovasculares tendem a ocorrer mais com Nilotinibe do que com Imatinibe.

Bosutinibe (Bosulif®)

Outra opção para o tratamento de primeira linha da LMC com um ITQ de segunda geração é o Bosutinibe. Como o Dasatinibe e o Nilotinibe, o Bosutinibe tem uma ação mais forte e pode levar a uma resposta mais rápida e profunda do que o Imatinibe. O Bosutinibe também pode ser prescrito para doentes que apresentam mutações resistentes ao Imatinibe.

A dose aprovada de Bosutinibe é de 400 mg uma vez por dia como tratamento de primeira linha e 500 mg uma vez por dia se usado como terapêutica de segunda linha. Doses mais altas não são recomendadas. Podem ser usadas doses mais baixas se os doentes apresentarem efeitos secundários e a resposta ao tratamento for ideal.

A diarreia afeta quase uma em cada três pessoa com doença que recebem o Bosutinibe, mas geralmente desaparece com o tempo. Os marcadores de inflamação do fígado podem aumentar no início do tratamento.

Radotinibe (Supect®) Não está disponível em Portugal

O ITQ de segunda geração Radotinibe está disponível como tratamento de primeira linha apenas na Coreia do Sul. Foi observada uma resposta molecular significativamente mais elevada com Radotinibe na dose de 300 mg duas vezes por dia do que a alcançada com Imatinib. Os valores dos testes da função hepática costumam aumentar com o Radotinibe.

Interferon Alfa (IFN α)

Antes da introdução do Imatinibe, o Interferon Alfa (IFN α) era o melhor tratamento disponível para a LMC. O Interferon Alfa ativa o sistema imunitário contra as células de LMC. Hoje, estão disponíveis formulações melhoradas de Interferon Alfa conhecidas como Interferon Peguilado (PEG-IFN α). Várias combinações de PEG-IFN α com um ITQ estão a ser avaliadas em doentes para alcançar uma resposta molecular mais rápida e profunda e aumentar o número de doentes elegíveis para interromper o tratamento.

Genéricos

Já está disponível em todo o mundo uma formulação genérica de Imatinibe e espera-se que o Dasatinibe genérico esteja disponível em breve. Os ITQ genéricos são mais baratos do que os produtos ITQ originais e, portanto, mais acessíveis aos doentes. Os custos mais baixos com medicamentos podem melhorar a adesão ao medicamento, especialmente para doentes que têm que pagar a sua medicação.

Os ITQ genéricos são uma alternativa aceitável ao ITQ original, desde que tenha sido demonstrada a mesma qualidade. A dosagem do medicamento genérico deve ser a mesma do ITQ original. Mudar o uso do doente de um medicamento original para o genérico requer monitorização molecular mais frequente e avaliação dos efeitos secundários por 6 meses. Isso serve para garantir que o tratamento é eficaz e seguro. Depois disso, a monitorização da resposta deve ser a mesma do ITQ original. Idealmente, os doentes com LMC não devem alternar entre diferentes produtos genéricos com a mesma substância ativa.

Custos de ITQ e eficácia de custo

A maioria das pessoas com LMC continuará a tomar um ITQ pelo resto da vida. A relação custo-benefício do tratamento é algo importante a considerar ao escolher o ITQ certo. Estudos demonstraram que o Imatinibe genérico é um tratamento inicial com boa relação custo-benefício para LMC em fase crônica.

Tratamento de segunda linha

O tratamento de segunda linha é o tratamento para uma doença ou condição após o uso do tratamento inicial (tratamento de primeira linha). Em conjunto com o seu médico pode decidir passar da primeira linha de ITQ para a segunda linha. Esta decisão é comum e pode ser tomada pelos seguintes motivos:

- Falha ou resistência: deve alterar-se o tratamento em curso e verificar-se a presença de mutações
- Intolerância e complicações relacionadas com o tratamento: poderá considerar-se uma mudança no tratamento por esses motivos ou caso a resposta ao tratamento não seja satisfatória
- Aviso: a manutenção ou alteração do seu atual tratamento deve ser analisada cuidadosamente e de acordo com as características individuais de cada doente, outras doenças que possa ter simultaneamente e tolerância

O Imatinibe, o Dasatinibe, o Nilotinibe e o Bosutinibe podem todos ser usados como opções de tratamento de segunda linha, nas doses já descritas para os tratamentos de primeira linha. Para o tratamento após resistência, a dose apropriada pode ser diferente. Utilizam-se as mesmas definições de resposta ao tratamento. Não há estudos comparativos entre as várias ITQ e a escolha do ITQ depende do médico e das características de cada doente. Por isso, a ELN não recomenda especificamente o uso de nenhuma ITQ de segunda geração excepto se os doentes tiverem uma mutação *BCR-ABL*. As opções de tratamento em caso de mutações específicas são apresentadas na Tabela 5. Para os tratamento de segunda linha, todos os doentes devem continuar o tratamento com um ITQ nas fases aguda, blástica ou crónica de LMC. Se não estiver disponível outra opção, os doentes em fase crónica que não atinjam resposta citogenética devem continuar a tomar os seus ITQs. O tratamento contínuo parece melhorar a sobrevida desses doentes.

Tratamento além da segunda linha

Ainda há alternativas de tratamento para doentes que não respondem a dois ou mais ITQs. No entanto, a sobrevida pode não ser ideal em pessoas com um nível de *BCR-ABL* >1% ou naqueles que não alcancem uma resposta citogenética completa. A escolha de um ITQ depende das mutações *BCR-ABL* do doente. O Ponatinibe é o único ITQ eficaz para uma mutação específica (T315I). Em doente que não respondem adequadamente a dois ou mais ITQs, deve ser considerado o transplante de medula óssea como uma opção de tratamento.

Ponatinibe (Iclusig®)

Entre todos os ITQs *BCR-ABL* aprovados, o Ponatinibe é o medicamento com ação mais forte. Poderá tomar o ponatinibe, um ITQ de terceira geração, como terapêutica de terceira linha se não tiver resposta a dois outros ITQs. Também pode tomar o Ponatinibe se tiver a mutação genética chamada T315I. Esta mutação pode causar resistência a todos os outros medicamentos, exceto ao Ponatinibe. No entanto, o seu médico poderá considerar que o Ponatinibe não é adequado se tiver problemas cardiovasculares.

A dose inicial aprovada de Ponatinibe é de 45 mg uma vez por dia. Ocorreram efeitos secundários cardiovasculares com o Ponatinibe e ocorrem com mais frequência à medida que a dose é aumentada. A ELN, recomenda portanto, iniciar o tratamento com uma dose mais baixa de 30 mg ou 15 mg em doentes com risco cardiovascular. A dose só deve ser aumentada se houver necessidade urgente. Para os doentes que obtiveram uma resposta ao tratamento, a dose diária também foi reduzida para 15 mg.

Na Tabela 4 é apresentado um breve resumo da escolha de ITQ para LMC na fase crónica.

Tabela 4.

Linha de tratamento	Quais pacientes?	Qual tratamento?
1ª linha*	Todos os doentes	Imatinibe 400 mg uma vez ao dia ou menos se atingir a MMR 300 mg uma vez ao dia se for mal tolerado Dasatinibe 100 mg uma vez ao dia ou, possivelmente, uma dose até 50 mg uma vez ao dia Nilotinibe 300 mg duas vezes ao dia Bosutinibe 400 mg uma vez ao dia ou uma dose mais baixa se não for tolerado Radotinibe 300 mg duas vezes ao dia (apenas na Coreia do Sul) Não está disponível em Portugal
2ª linha	Falha ou resistência ao tratamento	Qualquer ITQ não usado em 1ª linha, orientado pela análise** da mutação <i>BCR-ABL</i> : por exemplo, F317L/V/I/C, T315A com Nilotinibe 400 mg duas vezes ao dia ou Bosutinibe 500 mg uma vez ao dia
	Intolerância e efeitos colaterais	Qualquer ITQ não usado em 1ª linha, a escolha depende do doente e da resposta ao tratamento. Pode ser necessário adaptar as doses.
3ª linha e linhas posteriores	Falha ou resistência ao tratamento	Qualquer ITQ não usado em 1ª linha, orientado pela análise da mutação <i>BCR-ABL</i> : por exemplo, T315I com Ponatinibe 45 mg uma vez ao dia ou uma dose inferior se for mal tolerado; uma dose inferior após a resposta inicial; o Ponatinibe também é preferível quando a 1ª e a 2ª linha falharem e não existam mutações específicas presentes.
	Resposta fraca a 2 ou mais ITQs	Considere o transplante de células- estaminais

* A Hidroxiureia é administrada em doentes sintomáticos enquanto se aguarda a confirmação da LMC, IFN α em combinação com ITQs é uma abordagem recente para o tratamento de 1ª linha de LMC

** Consulte a Tabela 5 para ver todas as mutações específicas

Toxicidade, efeitos secundários e complicações

Como todos os medicamentos, o tratamento com ITQs resulta em efeitos secundários indesejados e complicações também conhecidas como efeitos adversos. O seu médico terá em consideração esses efeitos adversos, a sua saúde em geral e o estadió da sua LMC ao escolher um ITQ. De acordo com a ELN, devem ser considerados os seguintes tipos de efeitos adversos:

1. Efeitos adversos hematológicos, como reduções anormais nas contagens sanguíneas (neutropenia, trombocitopenia e anemia). Essas mudanças ocorrem normalmente durante a primeira fase do tratamento. Poderá ter que reduzir a dose por um tempo, mas geralmente não é necessário alterar o ITQ.
2. Efeitos adversos não hematológicos:
 - “Efeitos colaterais” que afetam a maneira como tolera o tratamento e prejudicam a sua qualidade de vida. Cerca de 30% dos doentes necessitam de mudar o seu tratamento devido a esses efeitos secundários.
 - As mudanças que afetam a sua saúde e qualidade de vida ou até levam à morte podem ser chamadas de “complicações”. Até 15% dos doentes requerem uma mudança de tratamento devido a essas complicações.

Como acontece com todos os medicamentos, o uso de qualquer ITQ pode resultar em toxicidade, porém não comparável à da quimioterapia. As toxicidades causam complicações que são relevantes na escolha do ITQ ideal para cada pessoa. Se tem ou teve uma determinada doença ou condição, este pode ser um motivo para não recorrer a um ITQ específico.

Por exemplo, uma doença arterial (doença cardiovascular) é uma forte contraindicação ao uso de Nilotinibe de primeira linha e Ponatinibe de segunda ou terceira linha, a menos que não haja outra opção de tratamento. A insuficiência respiratória e doença pulmonar (doença pleuropulmonar) são fortes contraindicações ao Dasatinibe de primeira linha. O Imatinibe não deve ser administrado em doentes com problemas renais significativos (insuficiência renal). Nenhuma outra importante contraindicação ao Imatinibe ou Bosutinibe é atualmente conhecida.

O risco de bloqueio das artérias (doença arterial oclusiva) é maior com o Ponatinibe, seguido pelo Nilotinibe, e muito menor com outros ITQs.

A acumulação de líquido na pleura (derrame pleural) ocorre principalmente com o Dasatinibe.

Diarreia ou obstipação podem ocorrer com qualquer ITQ. A diarreia foi observada em especial com o Bosutinibe, mas geralmente desaparece. Os problemas podem ser menores com uma dose de 400 mg de Bosutinibe uma vez ao dia e o uso de Loperamida pode ajudar a prevenir ou tratar os sintomas.

O açúcar no sangue pode aumentar (hiperglicemia) principalmente com o Nilotinibe e deve ser monitorizado de perto. O colesterol alto também pode ocorrer com o Nilotinibe.

A toxicidade do fígado (hepatotoxicidade) pode ser causada por qualquer ITQ, mas ocorre principalmente com o Bosutinibe e o Nilotinibe. Normalmente, apenas os marcadores de inflamação aumentam sem qualquer lesão hepática grave.

Reduções nas contagens de células sanguíneas (citopenia) ocorrem com todos os ITQs durante as primeiras semanas de tratamento. Esses efeitos geralmente podem ser controlados com cuidados assistidos.

O Nilotinibe e o Bosutinibe podem resultar no aumento de uma proteína chamada lipase. Às vezes, isso pode levar à inflamação do pâncreas, sendo preferível usar outro ITQ.

Opções de tratamento para mutações *BCR-ABL* resistentes

A experiência com o tratamento de primeira linha em pessoas com LMC mostra que 10 a 15% dos doentes são resistentes ao Imatinib e menos de 10% são resistentes a um ITQ de segunda geração. Resistência significa que não está a ser alcançada uma resposta satisfatória ao tratamento. A resistência pode ocorrer porque os doentes não fazem o tratamento conforme prescrito ou porque têm uma mutação específica *BCR-ABL* que não responde ao ITQ. As mutações são a razão da resistência num em cada três doentes resistentes na fase crônica e em dois em cada três doentes nas fases acelerada ou blástica.

A Tabela 5 mostra os ITQs recomendados no caso de resistência à mutação *BCR-ABL*, válidos para qualquer linha de tratamento:

Tabela 5.

Quais mutações?	Qual tratamento?
Doentes com a mutação T315I	Ponatinibe
Doentes que têm a mutação F317L/V/I/C, T315A	Nilotinibe, Bosutinibe* ou Ponatinibe
Doentes com mutação V299L	Nilotinibe ou Ponatinibe
Doentes com mutação Y253H, E255V/K, F359V/I/C	Dasatinibe, Bosutinibe* ou Ponatinibe

*Ainda necessita de confirmação se o Bosutinibe pode tratar efetivamente pacientes com mutações, incluindo E255V ou E255K

Tratamento da LMC em fase avançada

Poucos doentes progridem para a fase avançada da LMC. Os especialistas da ELN recomendam que os médicos sigam as etapas da Tabela 6 para gerir a doença em fase terminal.

Tabela 6.

Estratégia recomendada para o tratamento da LMC em fase avançada	
Prevenção da progressão da doença pela eliminação de <i>BCR-ABL</i>	<ul style="list-style-type: none"> • Certifique-se de que o tratamento com ITQ funciona bem
Aparecimento de aberrações cromossómicas adicionais de alto risco (ACA) como um sinal de progressão precoce	<ul style="list-style-type: none"> • Observe atentamente, considere intensificar o tratamento usando ponatinibe ou transplante de medula-óssea
Fase blástica no diagnóstico	<ul style="list-style-type: none"> • Comece com o Imatinib, mude para um ITQ de segunda geração com base na presença de mutações específicas
Resistência a um ITQ de segunda geração na primeira ou segunda linha	<ul style="list-style-type: none"> • Use o Ponatinibe, a menos que estejam presentes fatores de risco cardiovasculares, ou use um medicamento que esteja a ser testado em ensaios clínicos • Considere o transplante de medula óssea
Falha com o Ponatinibe	<ul style="list-style-type: none"> • É recomendado o transplante precoce de medula óssea, pois o risco de progressão da doença é alto
Fase acelerada	<ul style="list-style-type: none"> • Trate o doente como de alto risco; prossiga para o transplante de medula óssea se a resposta não for a ideal
Progressão para a fase blástica	<ul style="list-style-type: none"> • Tentativa de conduzir a doença a uma segunda fase crónica • O resultado com o ITQ atualmente disponível é mau (menos de 1 ano) • Considere adicionar quimioterapia • A escolha do ITQ deve ser baseada na terapêutica anterior e no estado da mutação <i>BCR-ABL</i> • Após a segunda fase crónica ser alcançada, prossiga com o transplante de medula óssea sem demora

Transplante de medula óssea

Se nenhum dos medicamentos recomendados para a LMC for eficaz ou estiver disponível, o seu médico pode sugerir que você receba medula óssea de um dador saudável. Este procedimento é chamado de transplante alogénico de medula óssea (allo-SCT) e pode proporcionar uma cura.

O transplante de medula óssea pode ser uma possibilidade para doentes com LMC na fase crónica que não respondem ou que sejam intolerantes a dois ou mais ITQs. Em países onde o tratamento com ITQ ao longo da vida é muito caro, o transplante de medula óssea pode ser uma opção de tratamento menos dispendiosa para doentes em fase crónica de LMC. O transplante de medula óssea continua a ser uma possibilidade para doentes em fase acelerada que não alcancem uma resposta ideal e para doentes em fase blástica. Antes de receber um transplante de medula óssea, os doentes são tratados com um ITQ. Numa fase blástica não controlada e resistente, a medula óssea não é recomendado. Para esses doentes, a quimioterapia e/ou cuidados paliativos podem ser mais adequados.

Qualidade de vida

O sucesso do tratamento com ITQ significa que muitos doentes agora vivem quase tanto quanto pessoas sem LMC. A qualidade de vida tornou-se cada vez mais importante e os questionários de resultados relatados pelos doentes mostraram-se úteis na compreensão dos desafios de longo prazo que enfrentam. São necessárias pesquisas adicionais para melhorar ainda mais no futuro a qualidade de vida de todas as pessoas com LMC.

Remissão sem tratamento

Os doentes que responderam bem ao tratamento com ITQs e que mantiveram uma resposta molecular profunda por um longo período de tempo podem não precisar mais do tratamento com ITQ. Alguns desses doentes podem tentar interromper o tratamento sob supervisão médica. A interrupção do tratamento dessa maneira é conhecida como remissão sem tratamento (TFR). É importante realçar que algumas pessoas que são elegíveis para TFR preferem continuar com o tratamento.

De acordo com as recomendações da ELN, **devem** ser atendidos os seguintes critérios antes de interromper o tratamento:

- O doente está na primeira fase crônica da LMC.
- O doente está motivado para interromper o tratamento e tem bom poder de comunicação.
- O doente tem acesso a RCP quantitativa de alta qualidade com resultados de teste rapidamente disponíveis.
- O doente concorda com uma monitorização mais frequente após interromper o tratamento. Isso ocorrerá mensalmente durante os primeiros 6 meses, a cada 2 meses durante os 6 meses seguintes e depois a cada 3 meses.

Além disso, antes de interromper o tratamento, devem estar reunidos os seguintes **critérios mínimos**:

- O doente está a receber um ITQ atual de primeira ou segunda linha se a intolerância for o único motivo para a mudança de ITQ.
- O doente apresenta transcrições *BCR-ABL* típicas.
- O doente tomou um ITQ por mais de 5 anos (ou mais de 4 anos com um ITQ de segunda geração).
- O doente está em DMR (MR^4 ou melhor) há mais de 2 anos.
- O doente não teve falhas no tratamento anterior.

Os critérios adicionais para interromper o tratamento são considerados **ideais** quando:

- O doente recebeu tratamento com um ITQ por mais de 5 anos.
- O doente está em DMR há mais de 3 anos se MR^4 .
- O doente está em DMR por mais de 2 anos se $MR^{4,5}$.

Nem todos as pessoas com doença conseguem manter a TFR após interromper o tratamento, mesmo se todos os critérios mencionados acima forem cumpridos. Em estudos clínicos, a doença reaparece em cerca de 50% dos doentes após a interrupção do ITQ. Isso aconteceu principalmente nos primeiros 6-8 meses. É por isso que o teste molecular frequente é muito importante durante o primeiro ano de interrupção do tratamento. Embora a doença raramente volte após um ano na TFR, isso ainda pode acontecer muito mais tarde. Os doentes devem, portanto, ser monitorizados a cada 3 meses por toda a vida para evitar que a doença progrida despercebida. Pessoas com recorrência molecular geralmente podem reiniciar o tratamento com ITQ. A maioria desses doentes (90% –95%) atinge novamente níveis indetectáveis da doença.

Converse com seu médico se desejar tentar uma TFR. O seu médico deve avaliar os potenciais riscos e benefícios consigo. A decisão final de interromper o tratamento com ITQ deve ser tomada entre si e o seu médico.

Gravidez e paternidade

Você pode estar na fase de planejar ter uma família e pode querer saber como sua doença e o seu tratamento podem afetar esses planos.

Tornou-se evidente que os homens que estão a tomar TQs de primeira ou segunda geração não têm um risco maior de resultar em malformações para os seus filhos. Portanto, homens que estão a planejar ter um filho não precisam de parar de tomar Imatinibe, Bosutinibe, Dasatinibe ou Nilotinibe. Atualmente, há pouca ou nenhuma informação sobre os efeitos de outros ITQ no esperma ou nos filhos.

Em mulheres, no entanto, todos os ITQs são contraindicados durante a gravidez e devem ser interrompidos, pois os ITQs podem prejudicar o feto. As mulheres são aconselhadas a discutir com o seu médico as opções para continuar ou interromper o tratamento e para continuar ou interromper a gravidez, especialmente em mulheres com doença mais avançada. Se necessário, o IFN α pode ser usado para controlar a LMC durante a gravidez. As mulheres não devem tomar ITQ durante a amamentação porque pequenas quantidades passam para o leite materno.

Mulheres que desejam engravidar e são elegíveis para TFR podem interromper o tratamento com ITQ. As mulheres que perdem a MMR durante a gravidez geralmente não precisam reiniciar o tratamento antes do parto. Mulheres que perderam MMR antes de engravidar devem reiniciar o tratamento. Assim que atingirem DMR durável novamente, podem tentar uma segunda interrupção do tratamento e, em seguida, tentar engravidar.

Agradecimentos

Este resumo é baseado nas *recomendações do artigo European LeukemiaNet 2020 para o tratamento da leucemia mielóide crônica* que foi publicado na revista médica *Leukemia* em 2020 (referência completa: Hochhaus, A., Baccarani, M., Silver, RT et al. European LeukemiaNet 2020 recommendations for treating chronic myeloid leukemia. *Leukemia* **34**, 966–984 (2020). <https://doi.org/10.1038/s41375-020-0776-2>). Você pode acessar e baixar o artigo original em <https://www.nature.com/articles/s41375-020-0776-2>.

O grupo de trabalho gostaria de agradecer a Lidija Pecova pelo apoio na gestão do projeto e a Marion Alzer pela redação e edição deste resumo.

Este documento é o resultado de um projeto genuinamente liderado pelo doente. O conteúdo editorial completo e final é de total e completa responsabilidade da CML Advocates Network (<https://www.cmladvocates.net/>), hospedada pela Leukemia Patient Advocates Foundation, Münzgraben 6, 3000 Berna, Suíça.

O projeto, incluindo as traduções, foi financiado por uma bolsa educacional ilimitada da Pfizer para a CML Advocates Network.

A autoria e propriedade deste documento pertencem exclusivamente à CML Advocates Network.

Este documento está disponível em vários idiomas em <https://www.cmladvocates.net/cmlsummary>.

Versão: 15 SET 2020 (v1.0/2020)