



III Simpósio Internacional
de Onco-Hematologia

12, 13 E 14 MARÇO
DE 2020

Hotel Pullman São Paulo Vila Olímpia



Sinal vermelho, amarelo e verde na LMC

Quando paro, espero ou acelero?

Monika Conchon, MD, PhD
Hospital Santa Marcelina
Grupo DASA

Caso 1

EANM, 30 anos, fem.

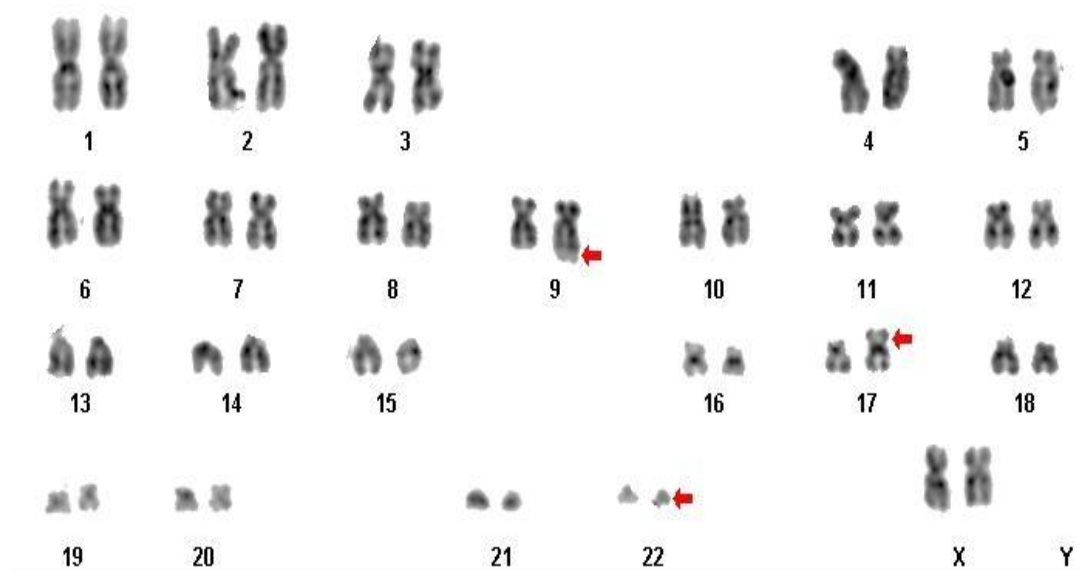
- LMC-FC ao diagnóstico em 2013
 - Ph+
 - Sokal alto
 - Sem comorbidades
- Início de 400 mg de imatinibe
- Resposta citogenética completa após 3 meses de tratamento

Nível de transcriptos BCR-ABL1 (IS)

- Aos 3 meses
 - 0,47%
- Aos 6 meses
 - 0,64%
- Aos 9 meses
 - 0,72%
- Após 1 ano
 - 3,23%
 - 10,12%

Caso 1 con't

- Paciente comparece em todas as consultas com a mãe
 - As duas confirmam tomada diária da medicação
- 46,XX,t(9;22)(q34.1;q11.2),i(17)(q11)
 - ACA
- Mutação: F317L



Critérios de resposta do ELN 2020 LMC/BCR-ABL1 na escala internacional (IS)

	Ideal	Aviso	Falha
Avaliação Inicial	NA	ACA Alto risco Alto risco ELTS score	NA
3 meses	$\leq 10\%$	$> 0\%$	$> 10\%$ se confirmado entre 1 e 3 meses
6 meses	$< 1\%$	$> 1-10\%$	$> 10\%$
12 meses	$\leq 0,1\%$	$> 0,1-1\%$	$> 1\%$
A qualquer momento	$\leq 0,1\%$	$> 0,1-1\%$ Perda RMM	$> 1\%$ Mutações ACA alto risco

ACA= anormalidade citogenética adicional

Definição de risco ao diagnóstico

ELN, 2020

Alerta	
Fatores de alto risco	ELTS (EUTOS long term survival)
	ACA +8, i(17)(q10), ider(22)(q10), +19, -7/7q-, 11q23, 3q26.2, KT complexo

Hochhaus A et al. Leukemia Publish online: 03 March 2020
Fabarius A, et al. Ann Hematol. 2015;94:2015–24.

Critérios para escolha de ITK na segunda linha

- A mudança no tratamento (inibidor) é mandatória em casos de falha
- Idade
- Comorbidade
- Droga disponível e custo
- A troca para um ou outro ITK deve sempre considerar a presença e o tipo de mutação
- Na ausência de mutação não há recomendação clara
 - todos os inibidores de 2^aG são efetivos
 - não há estudos comparando os diferentes ITK 2^aG

ITK recomendado em casos de mutação BCR-ABL1

T315I	Ponatinibe
V299L	Nilotinibe ou ponatinibe
Y253H, E255V/K, F359V/I/C	Dasatinibe, bosutinibe ou ponatinibe
F317L/V/I/C, T315A	Nilotinibe, bosutinibe ou ponatinibe

Gambacorti-Passerini C et al. Am J Hematol. 2016;91:67–

75.Hochhaus A et al, Leukemia Publish online: 03 March 2020

Caso 1 con't

- Suspenso imatinibe
- Início de 800 mg de nilotinibe
- Sem eventos adversos
- Busca por doador não aparentado
- RMM sustentada

Caso 2

RASS, 39 anos, fem

- LMC-FC em junho/2016
 - Ph+
 - Sokal baixo
- Início de 400 mg de imatinibe
- Após 13 dias de tratamento
 - Rash cutâneo extenso, corpo inteiro, pp em rosto com descamação de pele e edema bilateral
 - Passou no PS, onde foi prescrito Benadryl por suspeita de alergia alimentar
- Imatinibe suspenso, corticoide e com resolução total do quadro
- Início de dasatinibe 100 mg/dia
- Após 3 meses plaquetopenia
 - <50.000 plaquetas
 - Suspenso dasatinibe
 - Reintroduzido 80 mg/dia
- Nova toxicidade hematológica
 - <50.000 plaquetas
 - Reduzido a dose para 60 mg/dia
- Janeiro/2017 (6 meses)
 - 45% de células Ph+
 - BCR-ABL=2,33%

Critérios de resposta do ELN 2020 LMC/BCR-ABL1 na escala internacional (IS)

	Ideal	Aviso	Falha
Avaliação Inicial	NA	ACA Alto risco Alto risco ELTS score	NA
3 meses	$\leq 10\%$	$> 0\%$	$> 10\%$ se confirmado entre 1 e 3 meses
6 meses	$< 1\%$	$> 1-10\%$	$> 10\%$
12 meses	$\leq 0,1\%$	$> 0,1-1\%$	$> 1\%$
A qualquer momento	$\leq 0,1\%$	$> 0,1-1\%$ Perda RMM	$> 1\%$ Mutações ACA alto risco
ACA= anormalidade citogenética adicional			

Toxicidade ou evento adverso?

- Toxicidade sempre foi reportado como “evento adverso”
- Em parte é subjetivo e muitas vezes depende
 - do paciente, do médico, dos cuidados de suporte, do nível de resposta
- Atenção, observa
 - idade, estilo de vida, possibilidade de descontinuação
- O ITK poderá ser mantido se houver boa resposta, principalmente molecular

Evento adverso hematológico e não hematológico devem ser separados

Não hematologicos

- Efeito colateral
 - 30% dos casos
 - Afeta tolerabilidade e qualidade de vida
 - ITK pode ser mantido
 - Considerar redução de dose
- Complicação
 - 15% dos casos
 - Requer troca de tratamento,
 - Afeta a vida e pode causar a morte
 - eventos pulmonares, cardiológicos

Hematologicos

- Limitado no primeiro período de tratamento
 - adaptação de dose temporária e raramente é causa de complicações
- EA mais frequente que altera o curso e intensidade do tratamento com todos TKIs
- Ocorre nos primeiros meses e é autolimitada
- Em doença avançada é mais comum e mais grave
- Intolerância hematológica prolongada ao IM está associada a rápida transformação para crise blástica

Caso 2 con't

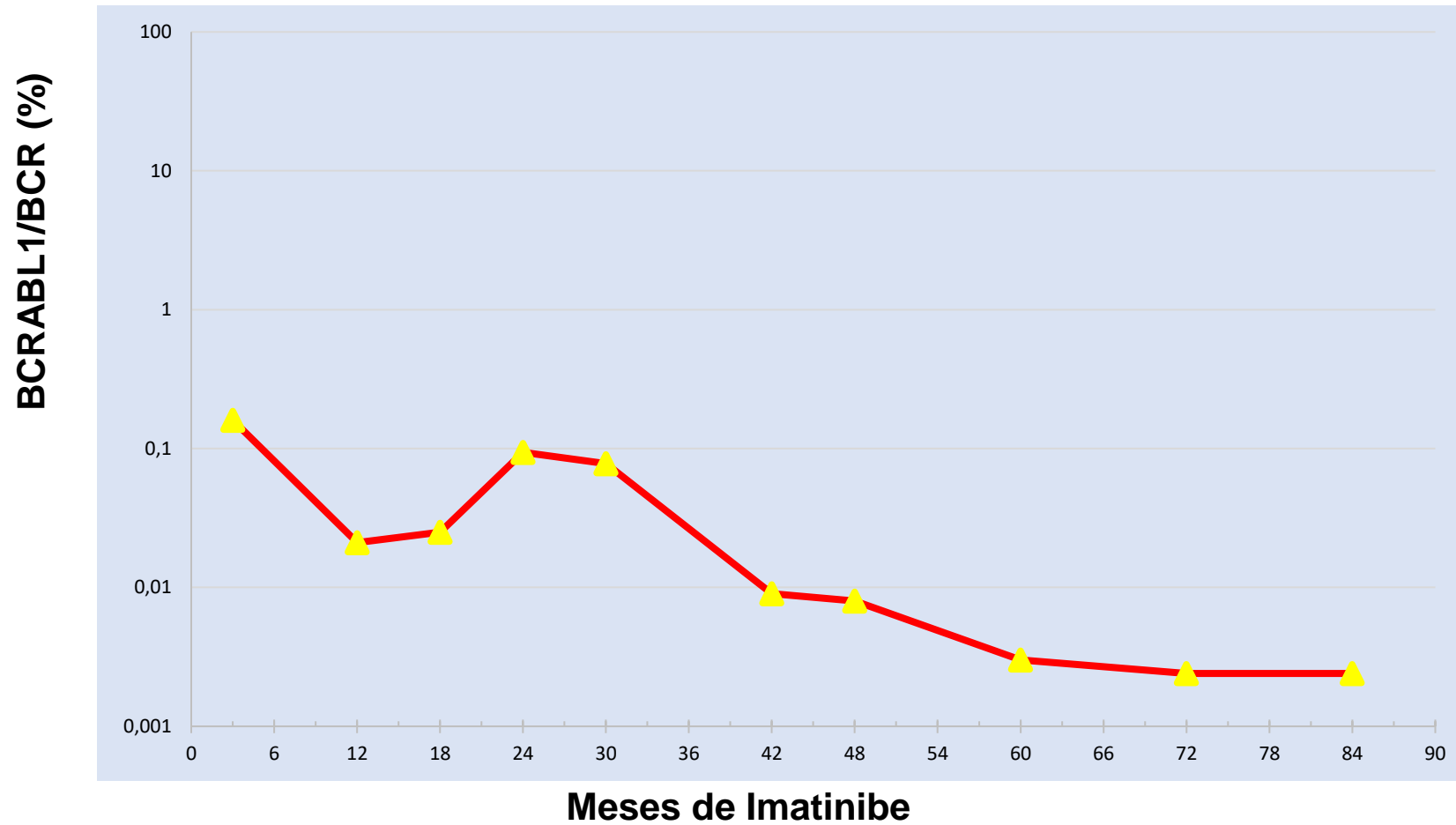
- Abril/2017
 - RCC
 - BCR-ABL=1,42%
- Sem toxicidade hematológica e/ou não hematológica
- Jul/2017: 0,06%
- Out/2017: 0,002%
- 2018/2019/2020: < 0,01%
- Mantém dasatinibe 60 mg/dia

Caso 3

BC, 61 anos, masc

- HAS, DMII
 - Diagnostico em 2011
 - Início de 400 mg imatinibe após 1 mês do diagnóstico
 - RCC após 3 meses
 - RMM após 6 meses
 - Mantendo resposta molecular profunda até a ultima visita em Nov/2019
 - Não tem eventos adversos
- PCR-Q
 - 0,16%
 - 0,02%
 - 0,02%
 - 0,09%
 - 0,009%
 - 0,008%
 - 0,003%
 - 0,002%
 - 0,002%.....

Caso 3 con't



Critérios de resposta do ELN 2020 LMC/BCR-ABL1 na escala internacional (IS)

	Ideal	Aviso	Falha
Avaliação Inicial	NA	ACA Alto risco Alto risco ELTS score	NA
3 meses	$\leq 10\%$	$> 0\%$	$> 10\%$ se confirmado entre 1 e 3 meses
6 meses	$< 1\%$	$> 1-10\%$	$> 10\%$
12 meses	$\leq 0,1\%$	$> 0,1-1\%$	$> 1\%$
A qualquer momento	$\leq 0,1\%$	$> 0,1-1\%$ Perda RMM	$> 1\%$ Mutações ACA alto risco

ACA= anormalidade citogenetica adicional

Resposta ao imatinibe nas últimas 2 décadas

Resposta molecular em 3-6 meses	• 60-80%
MMR em 1 ano	• 20-59%
MMR em 5 anos	• 60-80%
DMR aos 5 anos	• 35-68%
Morte relacionada a leucemia	• 6%

Não há nenhuma contraindicação formal ao imatinibe

Possibilidade de redução da dose com MMR

Recomendações do Tratamento da LMC-FC

De acordo com o ELN 2020

- Primeira linha
 - Imatinibe
 - Dasatinibe
 - Bosutinibe
 - Radotinib
 - Interferon alpha
 - Genericos
- Todos os ITK de primeira linha estão indicados para segunda linha
- Ponatinibe
 - ITK 3^aG mais potente
 - Aprovado para T315I ou resistência a 2 ou mais inibidores
 - Em pacientes com resistência a mais de dois inibidores, independente da mutação, o ponatinibe é a melhor escolha
 - risco cardiovascular é fator limitante

Recomendações do Tratamento da LMC-FC

De acordo com o ELN 2020

- Tratamento de 3º, 4º, 5ºlinhas
 - Não há definição de tratamento
- BCR-ABL > 1% ou ausência de qq resposta citogenética são insuficientes para um ótima sobrevida
- Na ausência de alternativas o ITK deve ser mantido nos pacientes em FC mesmo que não tenha atingido qualquer RESPOSTA CITOGENÉTICA
 - está demonstrado aumento da sobrevida
- Respostas subótimas a 2 inibidores o transplante alogênico deve ser considerado
- Citopenia persistente sem resposta: considerar transplante alogênico

Conclusão, após 20 anos tratando LMC...

MAY 26, 2003 www.time.com AOL Keyword: TIME

TIME

THERE IS NEW **AMMUNITION**
IN THE WAR AGAINST
CANCER.
THESE ARE THE BULLETS.

Revolutionary new pills like **GLEEVEC** combat cancer by targeting only the diseased cells. Is this the breakthrough we've been waiting for?

