JOURNAL HEALTH

Publicação médico-científica do Grupo Oncoclínicas

Edição nº 03 | Jan/20

VENETOCLAX ASSOCIADO A HIPOMETILANTE OU CITARABINA LEVA A RESULTADOS IMPRESSIONANTES PARA PACIENTE COM LMA

ONCOCLÍNICAS

COMISSÃO CIENTÍFICA

Bruno Ferrari
Oncologista Clínico
Oncocentro Belo Horizonte - MG

Carlos Barrios
Oncologista Clínico
Oncoclínica Porto Alegre - RS

Carlos Gil
Oncologista Clínico
Grupo Oncoclínicas Botafogo - RJ

Jacques Tabacof
Hematologista
Centro Paulista de Oncologia - SP

Evandro Fagundes
Hematologista
Hematológica e Oncobio - MG

COLABORARAM NESTA EDIÇÃO

Evandro Fagundes
Hematologista
Hematológica e Oncobio - MG

Jordana Ramires
Hematologista
Centro de Tratamento Oncológico - RJ

VENETOCLAX ASSOCIADO A HIPOMETILANTE OU CITARABINA LEVA A RESULTADOS IMPRESSIONANTES PARA PACIENTE COM LMA

Estudos apontam venetoclax como novo padrão de tratamento para a LMA em pacientes não qualificados para quimioterapia intensiva, conforme discutido em artigo de revisão.

A leucemia mieloide aguda (LMA) é uma neoplasia hematológica agressiva e que possui um desfecho ruim, principalmente entre os pacientes que não são elegíveis para a quimioterapia intensiva. Até recentemente, as opções terapêuticas para esses pacientes incluíam a administração de uma baixa dose de citarabina (LDAC) ou o uso de agentes hipometilantes (HMA), como a azacitidina e a decitabina, que historicamente oferecem apenas benefícios modestos.

Evandro Maranhão Fagundes, hematologista da Hematológica, clínica do Grupo Oncoclínicas em Minas Gerais, comenta que a melhora nos resultados de tratamento de pacientes jovens (<65 anos) com LMA não foi extensiva aos pacientes idosos, pois poucos deles se beneficiam da estratégia de tratamento intensivo com ou sem transplante adotada para os mais jovens. “As razões para piores resultados em idosos podem ser maior mortalidade por eventos adversos relacionados à quimioterapia intensiva e/ou transplante de células-tronco hematopoiéticas (TCTH), presença de comorbidades, maior incidência de alterações cromossômicas ou mutações gênicas associadas com prognóstico adverso e maior frequência de LMA associada à síndrome mielodisplásica (SMD)”, descreve Fagundesw. “Existe ainda clara relutância dos médicos em oferecer quimioterapia intensiva ao paciente idoso, certamente temendo a menor tolerância ao tratamento”, complementa ele. O resultado final é que a expectativa de vida para essa população permanece muito baixa.

Curiosamente, a LMA pode ser considerada uma doença do idoso, uma vez que a idade mediana ao diagnóstico é de 66 anos.

O venetoclax, um inibidor do gen linfoma de células B 2 (Bcl-2), foi aprovado nos Estados Unidos pelo FDA para uso combinado com a LDAC ou HMA em pacientes mais velhos com LMA inelegíveis para quimioterapia intensiva. Fagundes diz que o Bcl-2 apresenta importante papel na patogênese de doenças linfoproliferativas, mas também está hiperexpressado nas células-tronco da LMA: "Essa hiperexpressão está associada à quimiorresistência e é importante para a sobrevivência das células neoplásicas da LMA". A inibição *in vitro* do BCL2 induz apoptose das células-tronco leucêmicas. Esse conhecimento propiciou estudos com venetoclax em LMA.

De acordo com Jordana Ramires, do CTO, Grupo Oncoclínicas no Rio de Janeiro, o venetoclax associado a essas outras drogas não será usado, necessariamente, apenas por pessoas mais velhas. "O ponto principal é que, atualmente, as associações de venetoclax com agentes hipometilantes ou baixas doses de citarabina estão indicadas para os pacientes considerados inaptos para receber quimioterapia intensa na primeira linha de tratamento. A inelegibilidade para quimioterapia intensa pode se dar pela fragilidade associada à idade avançada (> 75 anos) ou pela presença de comorbidades, disfunções orgânicas ou performance status comprometido", explica. Essas limitações, mesmo em pacientes mais jovens, elevam em muito os riscos de complicações e de morte relacionados ao tratamento, o que os torna inaceitavelmente altos. Além disso, complementa Jordana, "as pessoas idosas apresentam com mais frequência marcadores biológicos de mau prognóstico, como LMA secundária à mielodisplasia, cariótipo complexo, mutações em TP53, que se associam a baixas respostas com quimioterapia convencional". Alternativas terapêuticas menos tóxicas e mais eficazes são necessárias para esse subgrupo de pacientes. O venetoclax começa a preencher essa lacuna.

Em pacientes com doença recidivada ou refratária, a monoterapia com venetoclax produziu apenas 19% de resposta. Fagundes ressalta que modelos pré-clínicos, no entanto, sugeriram sinergismo de venetoclax com os agentes hipometilantes e propiciaram os estudos combinando as drogas que reportaram resultados sem precedentes para esse público de pacientes com LMA. "Portanto, combinações de venetoclax com hipometilantes ou citarabina em baixas doses têm sido empregadas por um número crescente de médicos e pacientes em todo o mundo", relata.

Nesse sentido, o artigo de revisão assinado por Richard-Carpentier e DiNardo discute as

indicações de tratamento, os aspectos de segurança, manejo e os resultados clínicos de pacientes com LMA não candidatos ao tratamento intensivo. “Os autores discutem os dados dos estudos de fase IB/II publicados até então, sendo que em alguns deles o venetoclax foi utilizado com escalonamento de dose. Esses estudos avaliaram pacientes com LMA virgens de tratamento e não elegíveis para tratamento intensivo. Em geral, são pacientes de risco citogenético alto ou intermediário. Pacientes que usaram citarabina em baixas doses podiam ter usado hipometilantes previamente para o tratamento de mielodisplasia”, descreve Fagundes.

Jordana explica que os resultados encontrados nesse estudo mostram taxas de respostas impressionantes para uma população de pacientes de alto risco. A taxa de remissão completa (RC) somada à taxa de RC com recuperação hematológica incompleta foi de 54% e 67% na associação de venetoclax com baixas doses de citarabina (LDAC) e agentes hipometilantes (HMA), respectivamente. “A mediana de sobrevida global com LDAC foi de 10,4 meses e, com azacitidina, de 17,5 meses (HMA), que superam bastante aquelas esperadas com o uso isolado desses agentes. Outro dado interessante é que a mediana de tempo para atingir a resposta foi de apenas 1,2 mês. Ou seja, a maioria dos pacientes respondeu, e de maneira rápida”, afirma Jordana.

A médica comenta também que as principais preocupações em termos de eventos adversos são as citopenias e as infecções decorrentes da neutropenia. Os principais eventos adversos relatados de graus 3 ou 4 foram: neutropenia <1000/mm3 (17-27%), trombocitopenia <50.000/mm3 (24-38%) e neutropenia febril (42-43%). Os autores do presente artigo compartilham suas experiências e fazem recomendações práticas de manejo dessas toxicidades. “Outro aspecto interessante de ressaltar é que a síndrome de lise tumoral (SLT), que é a toxicidade mais temida com o uso de venetoclax no tratamento dos pacientes com leucemia linfocítica crônica (LLC), não foi observada em nenhum participante do estudo de venetoclax em associação com HMA e em apenas dois indivíduos do estudo com LDAC (SLT laboratorial e não clínica), quando medidas preventivas adequadas foram realizadas”, destaca.

O presente artigo também aborda orientações de prevenção e manejo da SLT. Segundo Fagundes, a revisão sugere um algoritmo para manejo das citopenias e risco de infecções: “O uso de filgrastima e a redução de dose de venetoclax e hipometilantes são discutidos”, detalha.

Em relação à interação medicamentosa, ele explica que o venetoclax é metabolizado pela via CYP3A do fígado. Portanto, ajustes na dose serão necessários quando ele for utilizado

concomitantemente com drogas inibidoras dessa via. “Precaução especial deve ser tomada com os azoles (antifúngicos) comumente utilizados no cenário de tratamento do paciente com LMA. Outras drogas, porém, podem interagir, e uma consulta a essas possíveis interações é fortemente recomendada”, sugere.

Na opinião de Fagundes, os resultados discutidos por Richard-Carpentier e DiNardo necessitam de confirmação em estudos randomizados. No entanto, as combinações envolvendo venetoclax+hipometilante ou citarabina impressionam pelos resultados de eficácia e toxicidade aceitável no contexto do paciente com LMA. “Esses resultados preliminares indicam uma nova e válida alternativa para pacientes não elegíveis para quimioterapia intensiva”, atesta.

Jordana lembra que em janeiro de 2019 o venetoclax foi aprovado pela Anvisa para uso nos pacientes com LMA recém-diagnosticados inelegíveis para quimioterapia intensiva. “Atualmente no Brasil temos a possibilidade de usar as duas associações apresentadas neste estudo, o que representa uma alternativa terapêutica promissora para esse subgrupo de pacientes”, finaliza.

REFERÊNCIA DESTA EDIÇÃO

VEJA A PUBLICAÇÃO COMPLETA EM:

Venetoclax for the treatment of newly diagnosed acute myeloid leukemia in patients who are ineligible for intensive chemotherapy. Richard-Carpentier G, DiNardo CD. Ther Adv Hematol.2019;10: 1–14.

https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6811760/

EXPEDIENTE

PRODUÇÃO DE CONTEÚDO E CURADORIA:

Equipe Iaso Editora

CURADORIA

TÍTULO	COMENTÁRIO	LINK
O transplante alogênico de pacientes com mieloma múltiplo pode permitir sobrevida a longo prazo em pacientes cuidadosamente selecionados com toxicidade aceitável e qualidade de vida preservada.	O transplante alogênico de células-tronco oferece uma opção potencialmente curativa, mas é necessário cautela devido à considerável toxicidade relacionada ao tratamento. Os resultados do estudo sugerem que o transplante alogênico como nova abordagem imunoterapêutica resulta em sobrevida livre de progressão e até mesmo remissão em um subgrupo cuidadosamente selecionado de pacientes com mieloma múltiplo de alto risco. A toxicidade é aceitável, e a qualidade de vida, preservada. **http://www.haematologica.org/content/104/2/370#abstract-1**	
Cerumenograma: uma nova fronteira no diagnóstico do câncer em humanos.	Nesse estudo, por meio de análise multivariada, foi investigado pela primeira vez o uso de cerumenograma como uma nova biomatriz para o diagnóstico de câncer. As amostras de cera coletadas de pacientes com câncer (grupo de câncer) e de pacientes livres de câncer (grupo controle) foram analisadas por espectrometria de massa por cromatografia. No total, 158 metabólitos orgânicos voláteis (VOMs) foram identificados nas amostras de cerume. Os 27 selecionados como potenciais biomarcadores de VOMs para câncer forneceram 100% de discriminação entre os grupos de câncer e controle. Portanto, acreditam os autores, esse novo teste para diagnóstico de câncer – não invasivo, rápido, barato e altamente preciso – pode ser rotineiramente empregado. **https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6692389/pdf/41598__2019__Article__48121.pdf**	
Associação entre aptidão cardiorrespiratória e câncer colorretal no biobanco do Reino Unido.	Estudo mostra que o aumento da aptidão cardiorrespiratória está associado à diminuição do risco de câncer colorretal. Para chegar a essa conclusão, os autores analisaram a relação da aptidão cardiorrespiratória com o câncer colorretal em 59.191 participantes do biobanco do Reino Unido com idade entre 39 e 70 anos sem câncer, seguidos de 2009 a 2014. **https://doi.org/10.1007/s10654-019-00575-6**	
Surpreendentes atividades anticâncer de medicamentos psiquiátricos: medicamentos antigos oferecem nova esperança para pacientes com câncer no cérebro.	Estudo aponta que um número crescente de drogas psiquiátricas possui atividades supressoras contra tumores cerebrais e que houve um rápido progresso na compreensão dos mecanismos potenciais de ação dessas drogas. Os autores afirmam que o estabilizador de humor tradicional ácido valproico, os antidepressivos amplamente utilizados denominados fluoxetina e escitalopram oxalato e o medicamento psiquiátrico atípico aripiprazol, em especial, demonstraram promessa de aplicação em estratégias de tratamento de tumores cerebrais através de várias linhas de evidências laboratoriais, pré-clínicas e clínicas. Com base nisso, os autores propõem perspectivas que podem orientar futuras pesquisas e fornecer novas esperanças para pacientes com câncer no cérebro. **ttps://doi.org/10.3389/fphar.2019.01262**	
Incidência de mortalidade por distrito congressional dos EUA: implicações para pesquisas epidemiológicas, de disseminação e implementação de políticas de saúde pública.	As taxas de mortalidade-incidência (MIR), segundo esse estudo populacional, mostram que a proporção de negros não hispânicos foi correlacionada positivamente com o MIR. Trabalhos futuros devem explorar MIRs em relação às tendências demográficas e financeiras. Os distritos rurais do congresso geralmente têm MIRs mais altos do que os distritos urbanos. Existe alguma preocupação de que os estados mais pobres e rurais que não expandiram o Medicaid (programa de saúde dos EUA) possam experimentar maiores disparidades nos MIRs em relação aos estados de expansão do Medicaid. **https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0091743519303251?via%3Dihub**	

TÍTULO	COMENTÁRIO	LINK
Progressos na prevenção e no tratamento da lesão do miocárdio induzidas pelas terapias para o tratamento do câncer.	Esse estudo de revisão mostra que o monitoramento da função cardíaca é fundamental durante a terapia anticâncer. Segundo os autores, essa conduta possibilita que anormalidades cardíacas sejam identificadas precocemente e que medidas para prevenir lesões do miocárdio sejam adotadas ativamente. **ttps://journals.lww.com/cmj/Abstract/publishahead/Progress__in__prevention__and__treatment__of__myocardial.99585.aspx**	
Autorrelato de depressão em sobreviventes de câncer versus a população em geral: uma análise de correspondência de score de propensão baseada em população.	De todos os 4.124 indivíduos do estudo, 208 sobreviventes de câncer foram comparados com 624 controles usando-se o escore de propensão à depressão. Em análises multivariadas, os preditores de depressão em sobreviventes de câncer incluíram renda familiar e status de emprego. A depressão e a qualidade de vida em sobreviventes de câncer foram semelhantes às experimentadas pela população em geral, e a renda familiar, o status subjetivo de saúde percebido e o status de emprego foram os principais fatores que afetaram a depressão e a qualidade de vida em sobreviventes de câncer. **https://link.springer.com/article/10.1007%2Fs11136-019-02339-x**	
Avaliação das necessidades em educação sobre o câncer precisa promover a vacinação contra o HPV no adulto médio entre minorias sexuais masculinas.	O objetivo deste estudo foi avaliar as expectativas comportamentais e os fatores psicossociais relacionados ao cronograma de vacinas contra o papilomavírus humano (HPV) expandido por idade entre minorias sexuais masculinas (HSH). Os autores mostraram que a expectativa de vacinação contra o HPV é alta entre HSH na faixa etária expandida. A prevenção de verrugas anogenitais e câncer anal é uma consideração importante para essa população; no entanto, a promoção dos benefícios da vacinação deve ser realizada de acordo com as expectativas realistas da eficácia da vacina com foco em HSH mais velhos e sexualmente ativos. **https://link.springer.com/article/10.1007%2Fs13187-019-01644-w**	
Um modelo de assistência a sobreviventes de câncer em um ambiente de saúde da comunidade: o programa Good Life Cancer Survivorship.	Esse projeto demonstrou que a saúde nas comunidades pode ser um cenário válido para apoiar os sobreviventes de câncer no gerenciamento de sua saúde. O apoio à conscientização, educação e compreensão contínuas dos serviços, tanto na comunidade quanto nos ambientes de cuidados intensivos, promove, segundo os autores, a coordenação da assistência e fortalece os caminhos de referência. Segundo eles, o acesso a serviços de saúde na comunidade pode apoiar os sobreviventes de câncer no desenvolvimento de habilidades de autogestão para gerenciar a própria saúde e melhorar os resultados de saúde e bem-estar na fase de sobrevivência. **https://doi.org/10.1007/s11764-019-00821-6**	
Avaliação do impacto das diretrizes da American Thyroid Association 2015 no tratamento de pacientes com câncer diferenciado de tireoide.	Um total de 138 pacientes com câncer diferenciado de tireoide foi estratificado, de acordo com as diretrizes da ATA 2009 e 2015, em grupos de baixo risco (LR), intermediário (IR) e alto risco (HR). Um total de 11,6% dos pacientes alterou suas categorias de risco de estratificação nas diretrizes de 2015. Um total de 10,1% subiu para o HR e 1,4% para LR. Os autores concluem que mais pacientes mudaram a estratificação de risco para HR do que para LR. **https://link.springer.com/article/10.1007%2Fs00259-019-04582-3**	

REFERÊNCIAS

1. *Christine Greil, Monika Engelhardt, Gabriele Ihorst, Katja Schoeller, Hartmut Bertz, Reinhard Marks, Robert Zeiser, Justus Duyster, Hermann Einsele, Jürgen Finke, Ralph Wäsch. Allogeneic transplantation of multiple myeloma patients may allow long-term survival in carefully selected patients with acceptable toxicity and preserved quality of life. Haematologica Feb 2019, 104 (2) 370-379.*

2. *Barbosa JMG, Pereira NZ, David LC, de Oliveira CG, Soares MFG, Avelino MAG, de Oliveira AE, Shokry E, Filho NRA. Cerumenogram: a new frontier in cancer diagnosis in humans. Sci Rep. 2019 Aug 13;9(1):11722.*

3. *Hillreiner A, Baumeister SE, Sedlmeier AM, Finger JD, Schlitt HJ, Leitzmann MF. Association between cardiorespiratory fitness and colorectal cancer in the UK Biobank. Eur J Epidemiol. 2019 Nov 9.*

4. *Zhuo C, Xun Z, Hou W, Ji F, Lin X, Tian H, Zheng W, Chen M, Liu C, Wang W, Chen C. Surprising Anticancer Activities of Psychiatric Medications: Old Drugs Offer New Hope for Patients With Brain Cancer. Front Pharmacol. 2019 Oct 22;10:1262.*

5. *Eberth JM, Zahnd WE, Adams SA, Friedman DB, Wheeler SB, Hébert JR. Mortality-to-incidence ratios by US Congressional District: Implications for epidemiologic, dissemination and implementation research, and public health policy. Prev. Med. 2019 Oct 31:105849.*

6. *Miao JX, Gao S, Fan L, Cao F. Progress in prevention and treatment of myocardial injury induced by cancer therapy. Chin Med J (Engl). 2019 Nov 5.*

7. *Lee SJ, Cartmell KB. Self-reported depression in cancer survivors versus the general population: a population-based propensity score-matching analysis. Qual Life Res. 2019 Nov 9.*

8. *Wheldon CW, Maness SB. An Assessment of Cancer Education Needs to Promote Mid-Adult HPV Vaccination Among Male Sexual Minorities. J Cancer Educ. 2019 Nov 9.*

9. *Russell L, McIntosh R, Martin C, Scott J, Soo WK, Zappa B, Haynes K, Livingston PM, Ugalde A. A model of cancer survivorship care within a Community health setting: the Good Life Cancer Survivorship program. J Cancer Surviv. 2019 Nov 9.*

10. *Choudhury S, Agrawal A, Pantvaidya G, Shah S, Purandare N, Puranik A, Rangarajan V. Assessment of the impact of 2015 American Thyroid Association guidelines in management of differentiated thyroid cancer patients. Eur J Nucl Med Mol Imaging. 2019 Nov 9.*

INSTITUTO ONCOCLÍNICAS

TENHA ACESSO A MAIS CONTEÚDO CIENTÍFICO:

VIDEOAULAS, ENTREVISTAS E BANCO DE AULAS DO SIMPÓSIO.

www.simposiooc.com.br

Acesse também por meio do QR Code ao lado:

SÃO PAULO

Av. Presidente Juscelino Kubitschek, 510
2º andar I Itaim Bibi I São Paulo/SP
CEP: 04543-906 I Tel.: 11 2678-7474

Responsável técnico: Dr. Bruno Lemos Ferrari I CRM-MG 26609