

LMA

▶ MANUAL ABRALE

TUDO SOBRE A
LEUCEMIA MIELOIDE
AGUDA



Índice

A ABRALE	pág.04
As células do sangue e a medula óssea	pág.06
Sistema linfático	pág.08
Entendendo a leucemia linfóide crônica	pág.09
Fatores de risco	pág.10
Sinais e Sintomas	pág.10
Diagnóstico	pág.11
Estadiamento	pág.12
Watch and Wait	pág.13
Tratamento	pág.13
Equipe multiprofissional	pág.22
O que você deve perguntar ao seu médico	pág.23
Lidando com as emoções	pág.24

Manual - LMA. Tudo sobre a Leucemia Mieloide Aguda

Conteúdo traduzido do manual da Leukemia and Lymphoma Society.
Revisado pela Dra. Mariana Kerbauy, onco-hematologista do Hospital Israelita Albert Einstein.

Realização: ABRALE - Associação Brasileira de Linfoma e Leucemia

IMAGENS E VETORES
Arquivo Abrale, Blink Studio e Shutterstock

ABRIL / 2019

A ABRALE 100% de esforço onde houver 1% de chance

A ABRALE (Associação Brasileira de Linfoma e Leucemia) é uma organização sem fins lucrativos, criada em 2002 por pacientes e familiares, **com a missão de oferecer ajuda e mobilizar parceiros para que todas as pessoas com câncer e doenças do sangue tenham acesso ao melhor tratamento.**

Para alcançar esses objetivos, a ABRALE atua em todo o país em quatro frentes:

- **Apoio ao paciente** – O departamento é formado por profissionais especializados para atender a todos os pacientes do Brasil, auxiliar no esclarecimento de dúvidas quanto à doença e seu tratamento, e também oferecer apoio psicológico, jurídico e nutricional.
- **Políticas públicas** – Atua na área de advocacy para, junto aos órgãos responsáveis, aprimorar a atenção às doenças hematológicas. Nosso propósito é melhorar o desfecho dos tratamentos das doenças do sangue no país.
- **Educação e informação** – Por meio de diferentes canais (revista, redes sociais, site, manuais) mantém os pacientes e familiares informados sobre as doenças do sangue e seus tratamentos. As campanhas de conscientização buscam alertar toda a população sobre a importância do diagnóstico precoce. Com o projeto de educação à distância, Onco Ensino, também oferece capacitação aos profissionais da saúde.
- **Pesquisa e monitoramento** – O Observatório de Oncologia, plataforma on-line desenvolvida pela Abrale para o monitoramento de dados públicos, possibilita avaliar as políticas de saúde e sua aplicação na sociedade. As pesquisas com os pacientes, profissionais da saúde e médicos, trazem informações relevantes sobre a terapêutica aplicada no país.

Sempre que precisar, entre em contato conosco pelo 0800 773 9973, (11) 3149-5190 ou abrale@abrale.org.br. Também será um prazer recebê-lo em nossa sede, localizada na **Rua Dr. Fernandes Coelho, 64 – 13º andar – Pinheiros, São Paulo/SP.**

Mais informações em www.abrale.org.br



O Manual Abrale – Tudo sobre a LMA é um material completo sobre a leucemia mieloide aguda, com informações que vão desde o momento do diagnóstico até o tratamento (caso indicado pelo médico). Agora você também é parte da família Abrale e pode contar conosco para o que precisar.

Ligue para 0800 773-9973 ou mande um e-mail para abrale@abrale.org.br.
Mais informações em www.abrale.org.br.

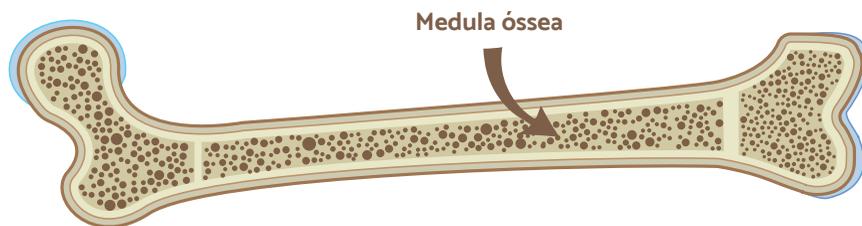
Conhecendo a medula óssea

O primeiro passo para compreender a **leucemia mieloide aguda (LMA)** é conhecer como funciona a **medula óssea**.

A medula óssea é um tecido esponjoso que ocupa o centro dos ossos, onde ocorre a produção das células que circulam no sangue. Todos os ossos apresentam medula ativa ao nascimento.

Entretanto, quando a pessoa alcança a idade adulta, a medula óssea é ativa apenas nos ossos das vértebras, quadris, ombros, costelas, esterno e crânio, sendo capaz de produzir novas células sanguíneas, processo chamado de hematopoese.

Um pequeno grupo de células denominadas células-tronco hematopoiéticas é responsável por produzir todas as células sanguíneas no interior da medula óssea. Estas transformam em diferentes tipos de células sanguíneas por um processo denominado diferenciação.



Sobre o sangue e células sanguíneas

O sangue é um tecido vivo que circula pelo corpo, levando oxigênio e nutrientes a todos os órgãos. Ele é produzido na medula óssea e é formado por uma parte líquida (plasma) e uma parte celular (**glóbulos brancos, glóbulos vermelhos e plaquetas**). Para entender melhor:

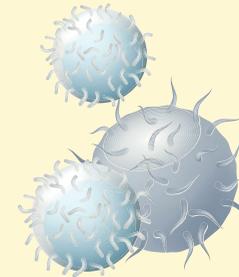
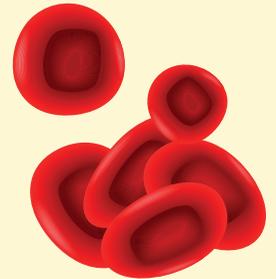


Plasma

Com uma coloração amarelo palha, é constituído por 90% de água, proteínas e sais minerais. Por meio dele circulam em todo o organismo as substâncias nutritivas necessárias às células.

Glóbulos vermelhos

Também conhecidos como hemácias, eles são chamados assim devido ao alto teor de hemoglobina, uma proteína avermelhada que contém ferro. A hemoglobina, por sua vez, capacita os glóbulos vermelhos a transportar oxigênio a todas as células do organismo.

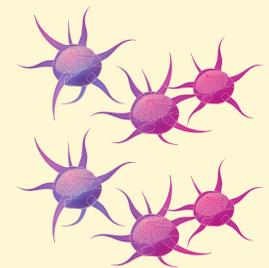


Glóbulos brancos

Também chamados de leucócitos, essas células são responsáveis por combaterem as infecções, destruindo diretamente as bactérias e vírus no sangue, além de produzirem globulinas, que fortalecem o sistema imunológico frente às doenças.

Plaquetas

Pequenas células responsáveis pelo processo de coagulação sanguínea, pois se acumulam ao redor de uma lesão (cortes) e formam um "tampão" para interromper a perda de sangue.



O que é a leucemia

Leucemia é um câncer do sangue que se inicia na medula óssea. A maior parte das células sanguíneas são formadas na medula óssea. A leucemia ocorre quando há excesso de glóbulos brancos no sangue, causado por uma mudança (mutação) no glóbulo branco, transformando-o em um tipo de célula cancerígena (doente).

Os quatro principais tipos de leucemias são:

- Leucemia mieloide aguda (LMA)
- Leucemia mieloide crônica (LMC)
- Leucemia linfóide aguda (LLA)
- Leucemia linfóide crônica (LLC)

As leucemias podem ser agudas ou crônicas. As leucemias agudas se desenvolvem rapidamente e o tratamento deve ser iniciado prontamente. Já as leucemias crônicas têm um desenvolvimento mais lento e muitas vezes não há necessidade de iniciar o tratamento ao diagnóstico.

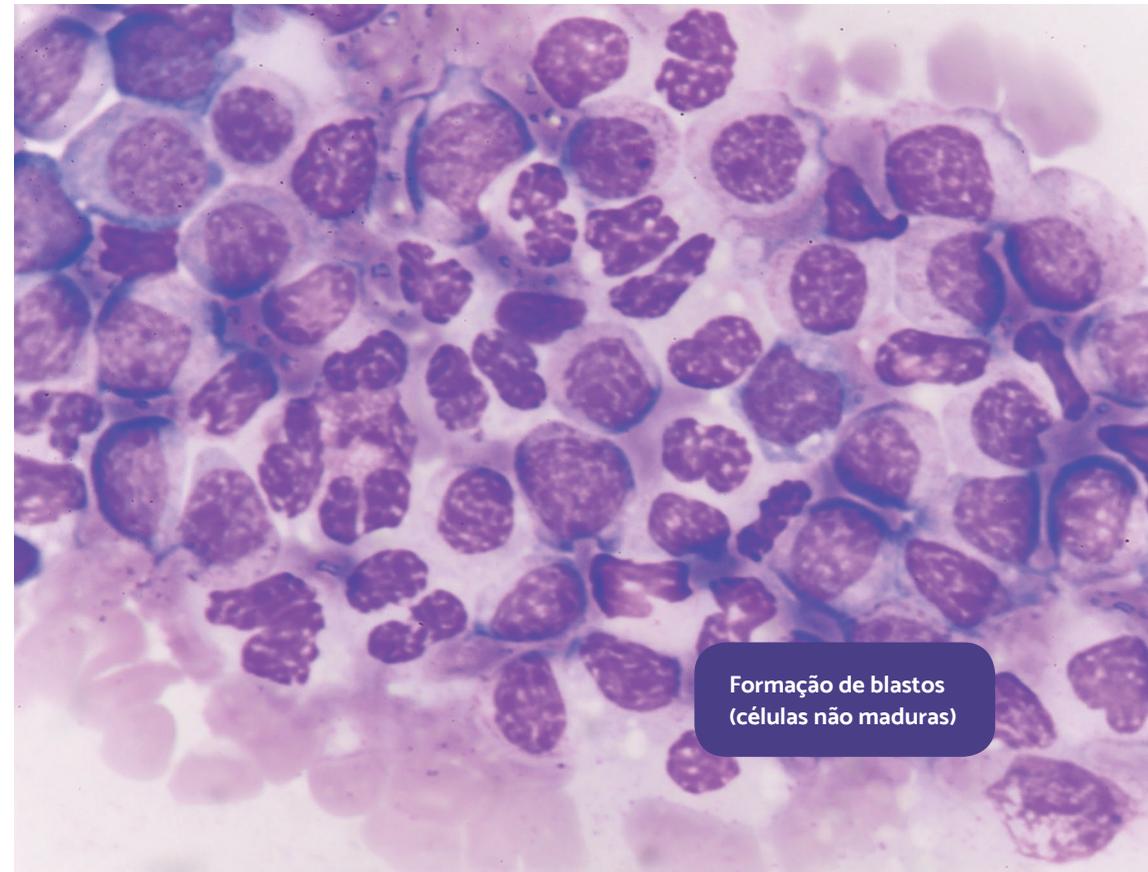
A leucemia aguda ocorre quando há excesso de blastos na medula óssea e/ou no sangue. Os blastos são células imaturas, diferentes das normais, que não amadurecem e passam a não desenvolver corretamente sua função. Essas células crescem rapidamente e vivem mais que as células sanguíneas normais. Se dividem e se multiplicam em muitas células doentes e podem prejudicar o desenvolvimento de células sanguíneas saudáveis na medula óssea, levando à anemia, queda de plaquetas e queda de leucócitos normais.

A leucemia também é classificada pelo tipo sanguíneo da célula que se tornará cancerígena. A linhagem mieloide é responsável pela formação de glóbulos vermelhos, plaquetas e a maior parte dos glóbulos brancos. Quando as células doentes se originam dessa linhagem, a leucemia é chamada leucemia mieloide. Já a linhagem linfóide dará origem aos linfócitos (tipo de glóbulo branco) e a leucemia derivada dessa linhagem chama leucemia linfóide (ou linfocítica).

Como a leucemia acontece

Em uma medula óssea saudável, as células-tronco nascem, se tornam maduras e passam por um processo de diferenciação. Na leucemia mieloide aguda (LMA), entretanto, uma série de mutações genéticas nas células-tronco mielóides resultam na formação de blastos, células que ficam “presas” nos estágios anteriores ao amadurecimento. Essas células não conseguem se tornar maduras e passam a se multiplicar de forma descontrolada. Os blastos também se desenvolvem rapidamente na medula óssea e passam a atrapalhar o desenvolvimento de células saudáveis. Como resultado, a medula óssea começa a ter uma quantidade enorme de blastos.

No diagnóstico da LMA, o número de células saudáveis (células vermelhas, células brancas e plaquetas) pode cair. Neste momento, o indivíduo começa a apresentar anemia, infecções e sangramentos.



Formação de blastos
(células não maduras)

Incidência, causas e fatores de risco

Na maior parte dos casos, ainda não está claro o que causa as mudanças genéticas nas células que fazem surgir a LMA. Há, no entanto, alguns fatores de risco conhecidos. Mas é importante dizer que ter o fator de risco não quer dizer que, obrigatoriamente, a pessoa vá desenvolver a LMA. Esta não é uma doença contagiosa.

Dentre os fatores de risco estão:

- Idade.



É possível que a LMA aconteça em qualquer idade, porém é mais comum em adultos acima dos 60 anos.

- Exposição a produtos químicos perigosos.



Passar longos períodos exposto a certos tipos de produtos químicos, como o benzeno, pode estar ligado a um maior risco de LMA. O benzeno costuma ser encontrado em produtos industriais e gasolina, por exemplo.

- Cigarro.



Fumar também pode ser um agente causador da LMA. O tabaco contém benzeno e outras substâncias cancerígenas.

- Tratamentos prévios para o câncer.



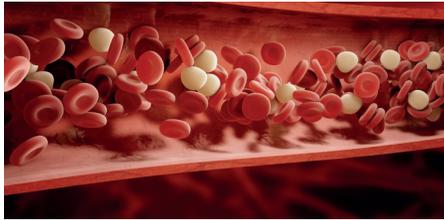
A quimioterapia (em especial as com agentes aniquilantes, como a ciclofosfamida), um dos principais tipos de tratamento usados para o câncer, e a radioterapia, também podem ser fatores de risco para o surgimento da leucemia mieloide aguda.

- Exposição a altas doses de radiação.



As pessoas expostas a altos níveis de radiação, como por exemplo os sobreviventes à bomba nuclear, têm maior probabilidade de desenvolver a LMA.

- Outras doenças do sangue.



Pessoas que têm outras doenças do sangue, como as mieloproliferativas (policitemia vera, trombocitopenia essencial e mielofibrose) ou mielodisplasia apresentam maiores chances de desenvolver a doença.

- Desordens genéticas.



Certas doenças genéticas presentes desde o nascimento parecem ter ligação com a doença, dentre elas:

- Síndrome de Down
- Neurofibromatose tipo 1
- Síndrome de Bloom
- Trissomia 8
- Anemia de Fanconi
- Síndrome Klinefelter
- Síndrome Wiskott-Aldrich
- Síndrome Kostmann
- Síndrome Shwachman-Diamond

Sinais e sintomas

Muitas vezes o corpo mostra que algo não está indo muito bem. O sinal é uma mudança que o médico vê enquanto examina o paciente ou em testes de laboratório. Já o sintoma é quando o paciente pode ver e sentir algo diferente. Se notar qualquer diferença no corpo, é importante procurar um médico. O onco-hematologista é o especialista responsável por diagnosticar e tratar cânceres do sangue como a leucemia, o linfoma e o mieloma múltiplo.

Os sinais e sintomas da LMA também são associados a outras doenças menos sérias. É comum que as pessoas sintam um pouco de mal-estar devido à baixa produção de células sanguíneas normais.

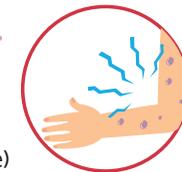
Sintomas devido à anemia incluem:

- Fadiga
- Cansaço
- Falta de ar durante atividades físicas normais
- Tonturas ou desmaios
- Dores de cabeça
- Palidez
- Sintomas devido ao baixo número de glóbulos brancos
- Infecções frequentes
- Febre



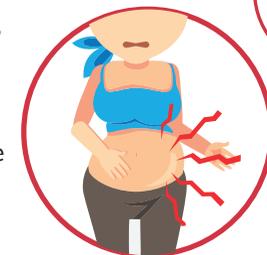
Sintomas devido à baixa de plaquetas

- Hematomas
- Petéquias (manchinhas vermelhas na pele)
- Sangramentos



Outros sintomas comuns

- Perda de apetite
- Perda de peso sem motivo aparente
- Baço e fígado aumentados



Diagnóstico

O paciente pode apresentar certos sinais e sintomas da LMA, mas é importante que os testes de laboratório confirmem o diagnóstico. Também é fundamental que os exames mostrem qual o tipo da leucemia. O diagnóstico exato ajuda o especialista a entender como a doença irá progredir e determinar um tratamento apropriado.

Alguns destes testes deverão ser repetidos, durante e após o tratamento, para mensurar a efetividade dos medicamentos.

Histórico clínico e exame físico

Se uma pessoa apresenta sinais e sintomas de leucemia, o médico irá avaliar o histórico clínico, que pode incluir informações sobre problemas de saúde passados, tratamento e medicamentos utilizados. Algumas enfermidades podem ser hereditárias, então o médico também pergunta o histórico da família.

Durante o exame, o médico pode auscultar os pulmões e o coração do paciente, e também examinar o corpo para ver se há algum sinal de infecção. Para checar os órgãos internos, o médico pode apalpar diferentes partes do corpo, como por exemplo o abdômen, para ver se o baço está aumentado.



Amostras de sangue e medula óssea

Os achados para o sangue e medula óssea são usados para um diagnóstico mais preciso. Amostras de sangue são geralmente tiradas de uma veia no braço do paciente. Já na aspiração da medula, uma agulha é inserida no quadril, até a medula, para aspirar um líquido com amostras de células.

No laboratório, o médico irá examinar todo este material.

Hemograma completo, com diferencial

Este exame é usado para mensurar o número de glóbulos vermelhos, brancos e plaquetas nas amostras de sangue. Ele também mostra a quantidade de hemoglobina nas células vermelhas e a porcentagem destas células nas amostras. Este exame deve incluir um diferencial: os diversos tipos de células brancas. Pessoas com LMA podem apresentar:

- Baixo número de células vermelhas
- Baixo número de plaquetas
- Um número elevado de glóbulos brancos (muitos imaturos que não são encontrados normalmente no sangue periférico)
- Blastos, que são células doentes e aparecem em pacientes com leucemias

Estes achados podem sugerir leucemia, mas normalmente o diagnóstico só será confirmado com outros exames complementares.

Tipo HLA

É um tipo de exame de sangue que identifica o tipo HLA de uma pessoa. Os antígenos leucocitários são proteínas encontradas na superfície da maior parte das células. Elas têm um importante papel imune, ajudando o corpo a distinguir suas próprias células das células doadas.

O exame de HLA não faz parte do diagnóstico da leucemia, mas é necessário para identificar um doador compatível, caso o transplante alogênico de medula óssea seja indicado.

Mielograma

O médico hematologista ou patologista irá examinar uma amostra de células de medula óssea ao microscópio. Analisará tamanho, formato, tipo e fará contagem dessas células. Quando a porcentagem de blastos (célula imatura e doente) é igual ou maior a 20%, temos o diagnóstico de leucemia aguda.



Imunofenotipagem (Citometria de Fluxo)

Este exame é usado para classificar as células conforme o tipo de antígeno em sua superfície. As células da leucemia podem ter diferentes antígenos em sua superfície que irão depender de sua linhagem, ou seja, se são mieloide ou linfóide, e também de seu estágio de desenvolvimento. Existem certos antígenos mais associados às células da LMA, como a CD13, CD14, CD33 ou CD34. Este exame é realizado ao diagnóstico e também é usado para analisar a doença residual mínima.

Testes genéticos

Os exames a seguir são feitos para encontrar genes específicos da leucemia.

- **Análise citogenética** – Será usado um microscópio para examinar os cromossomos dentro das células. Para as pessoas com LMA, este exame pode encontrar mudanças anormais nos cromossomos das células doentes.

As células humanas normais contêm 23 pares de cromossomos, e cada um deles tem um certo tamanho, formato e estrutura. Em alguns casos de LMA, os cromossomos de células doentes têm alterações que podem ser vistas pelo microscópio, como as translocações cromossômicas, por exemplo. O teste de citogenética é feito como uma amostra de sangue periférico ou sangue de medula óssea.

Tais informações podem ajudar a prever como a doença irá responder ao tratamento. Por exemplo, uma translocação entre os cromossomos 15 e 17 está associada com o diagnóstico da leucemia promielocítica (LPA), um subtipo da LMA que é tratado de maneira diferente dos outros tipos e tem um melhor prognóstico.

- **FISH (Hibridização Fluorescente in Situ)** - Este é um exame bastante sensível, usado para procurar genes ou cromossomos em células e tecidos. Nos casos de LMA, os médicos usam o FISH para detectar certas anormalidades nos cromossomos e genes das células doentes.

- **Teste molecular** - As mutações genéticas têm mostrado um importante papel para o prognóstico da LMA. O teste molecular não substitui o exame de citogenética, mas juntos conseguem definir o prognóstico e quais as melhores opções de tratamento.

Descobrimos a LMA

O diagnóstico geralmente requer a identificação de 20% ou mais de blastos no sangue periférico e/ou medula óssea. A LMA não é uma doença única, e sim um conjunto de doenças que são caracterizadas por muitos cromossomos e genes anormais. A LMA é dividida em subtipos, que serão baseados nos resultados do laboratório.

Subtipos da LMA

A LMA não é uma doença única, mas uma doença heterogênea que é caracterizada por muitas anormalidades cromossômicas e mutações genéticas. Saber o subtipo da leucemia mieloide aguda ajudará o médico a pensar sobre o plano de tratamento. Antigamente, as leucemias eram classificadas segundo o sistema de estadiamento FAB (Francês, Americano e Britânico), a classificação das leucemias mieloides agudas era separada de M0 a M7, de acordo com o desenvolvimento das células:

M0 – Leucemia mieloblástica aguda indiferenciada

M1 – Leucemia mieloblástica aguda com maturação celular mínima

M2 – Leucemia mieloblástica aguda com maturação

M3 – Leucemia promielocítica aguda (conhecida também por LPA)

M4 – Leucemia mielomonocítica aguda (conhecida também por LMMA)

M4 eos – Leucemia mielomonocítica aguda com eosinofilia

M5 – Leucemia monocítica aguda

M6 – Leucemia eritroide aguda

M7 – Leucemia megacarioblástica aguda

Hoje em dia, a LMA é classificada segundo a alteração citogenética ou molecular encontrada ao diagnóstico, que definirá o prognóstico e o risco de recaída da doença. Informações sobre o subtipo de LMA ajudam o médico a recomendar um melhor plano de tratamento.

O sistema de estadiamento Britânico-Americano-Francês embora seja útil, não leva em consideração muitos dos fatores que hoje afetam o prognóstico do paciente. A classificação da Organização Mundial da Saúde (OMS) é o principal sistema usado para classificar a LMA em subtipos, pois inclui anomalias cromossômicas e mutações genéticas que interferem no prognóstico e na previsão de resposta ao tratamento. Esses fatores genéticos ajudam a fornecer aos pacientes e seus médicos informações mais confiáveis.

A classificação da OMS é geralmente revisada a cada oito anos. A revisão de 2016 incorpora novas informações científicas e clínicas e divide a leucemia mieloide aguda em vários grupos, conforme tabela abaixo:

Leucemia Mieloide Aguda (LMA) e neoplasias relacionadas

	Inversão e/ou Translocação	Gene
• LMA com anormalidades genéticas recorrentes:		
LMA com	t(8,21) (q22,q22.1) ¹	RUNX1-RUNX1T1
LMA com	inv(16) (p13.1q22) ou t(16,16) (p13.1,q22)	CBFB-MYH11
Leucemia promielocítica aguda (LPA)	t(15,17)	PML-RARA
LMA com	t(9,11) (p21.3,q23.3)	MLLT3-KMT2A
LMA com	t(6,9) (p23,q34.1)	DEK-NUP214
LMA com	inv(3) (q21.3q26.2) ou t(3,3) (q21.3,q26.2),	GATA2, MECOM RBM15-MKL1
LMA (megacarioblástica) com	t(1,22) (p13.3,q13.3),	
LMA com	T(9,22)	BCR-ABL
LMA com		mutação NPM1
LMA com		mutação bialélica em CEBPA

• LMA relacionadas a alterações mielodisplásicas

• Neoplasias mieloides associadas a terapias

• LMA não anteriormente especificadas, classificadas morfológicamente em:

- LMA minimamente diferenciada
- LMA sem maturação
- LMA com maturação
- Leucemia mielomonocítica aguda
- Leucemia monoblástica/monocítica aguda
- Leucemia eritroide pura
- Leucemia megacarioblástica aguda
- Leucemia basofílica aguda
- Panmielose aguda com mielofibrose

• Sarcoma mieloide ou sarcoma granulocítico

• Proliferações mieloides relacionadas com a síndrome de Down

• Leucemias agudas de linhagem ambígua ou fenótipo misto:

Leucemia aguda indiferenciada

Leucemia aguda com fenótipo misto ou ambíguo com

Leucemia aguda com fenótipo misto com

Leucemia aguda com fenótipo misto B-mieloide não caracterizada por outros critérios

Leucemia aguda com fenótipo misto T-mieloide não caracterizada por outros critérios

t(9,22) (q34.1,q11.2) BCR-ABL1+

t(v,11q23.3), rearranjo KMT2A

Tabela 1. Baseada na classificação da Organização Mundial da Saúde (OMS). Esta nova classificação categoriza a LMA em grupos de acordo com descobertas mais recentes sobre suas características citogenéticas e clínicas.

¹ As alterações citogenéticas estão abreviadas:

- t - translocação entre os cromossomos.
- inv - uma inversão em um cromossomo.
- q - o braço longo de um cromossomo (a metade inferior)
- p - o braço curto de um cromossomo (a metade superior)

Fatores prognósticos

Vários fatores interferem nas opções de tratamento e no prognóstico do paciente, que é o desfecho provável ou o curso esperado de uma doença. Uma característica ou atributo que ajuda a prever o prognóstico é chamado de “fator prognóstico”.

Os médicos usam fatores prognósticos para ajudar a prever como a LMA provavelmente progredirá e responderá ao tratamento. Alguns fatores prognósticos estão associados a um risco menor de que a LMA retorne após o tratamento. Estes são chamados de “fatores de risco favoráveis”. Outros fatores estão associados a um risco maior de que a LMA possa retornar após o tratamento. Estes são chamados de “fatores de risco desfavoráveis”. Há uma variedade de fatores para classificar a LMA:

1. Alteração Citogenética (anormalidades cromossômicas)

As alterações cromossômicas representam um importante fator prognóstico para prever taxas de remissão, riscos de recaída e sobrevida. Nem todos os pacientes, no entanto, têm uma anomalia cromossômica. Pacientes sem uma anomalia cromossômica são geralmente classificados como risco intermediário.

A Tabela 2 abaixo lista algumas das anormalidades cromossômicas mais comuns, mas existem muitas outras. Nem todos os pacientes têm essas anormalidades.

Fator de Risco

Alteração cromossômica

Favorável

- Translocação entre os cromossomos 8 e 21
- Inversão do cromossomo 16
- Translocação entre os cromossomos 15 e 17

Intermediário

- Citogenética normal ou alterações genéticas não classificadas como favorável ou desfavorável
- Trissomia do cromossomo 8
- Translocação entre os cromossomos 9 e 11

Desfavorável

- Deleção de parte do cromossomo 5 ou 7
- Translocação ou inversão do cromossomo 3
- Translocação entre os cromossomos 6 e 9
- Translocação entre os cromossomos 9 e 22
- Anormalidades no cromossomo 11
- Perda de um cromossomo, quando a célula tem apenas 1 cópia (conhecido como monossomia)
- Alterações complexas, envolvendo 3 ou mais cromossomos

Tabela 2. Baseada nas diretrizes da *National Comprehensive Cancer Network*.



2. Mutações genéticas (anormalidades moleculares)

Os pacientes cujas células leucêmicas têm certas mutações genéticas podem ter um prognóstico melhor ou pior. Por exemplo, pacientes com leucemia mieloide aguda com mutação no gene FLT3 tendem a ter um pior prognóstico, embora os novos medicamentos que têm como alvo esse gene anormal possam levar a melhores resultados. Mutações nos genes TP53, RUNX1 e ASXL1 também estão relacionadas a um prognóstico desfavorável. Por outro lado, os pacientes com alterações no gene NPM1 (e sem outras alterações) parecem ter um prognóstico melhor do que aqueles sem essa mutação. Alterações no gene CEBPA também estão relacionadas a um melhor prognóstico.

A Tabela 3 abaixo lista algumas das anormalidades genéticas mais comuns, mas existem outras. Nem todos os pacientes têm essas anormalidades.

Fator de Risco	Alteração molecular
Favorável	<ul style="list-style-type: none">• Citogenética normal com mutação NPM1 na ausência de mutação FLT3-ITD• Citogenética normal com mutação CEBPA bialélica• Leucemias com t (8, 21)• Leucemias com inv (16) ou t (16, 16)
Intermediário	<ul style="list-style-type: none">• Mutações NPM1 e FLT3-ITD• Ausência de mutação NPM1 e FLT3
Desfavorável	<ul style="list-style-type: none">• Citogenética normal (cariótipo) com mutação FLT3-ITD• Mutação TP53

Tabela 3. Baseada nas diretrizes da *National Comprehensive Cancer Network*.

3. Marcadores nas células leucêmicas

Em alguns estudos, se as células leucêmicas têm a proteína CD34 e/ou a P-glicoproteína (produto do gene MDR1) em sua superfície, podem não ter um bom prognóstico.

4. Idade

Os pacientes mais velhos (acima de 60) são mais propensos a terem anormalidades cromossômicas desfavoráveis, além de, às vezes, apresentarem outras condições clínicas o que pode tornar mais difícil o tratamento com esquemas de quimioterapia mais agressivos.

5. Taxa de glóbulos brancos

Uma taxa elevada de glóbulos brancos (> 100.000) no momento do diagnóstico pode estar associada a um pior prognóstico.

6. Doenças hematológicas

Ter uma doença do sangue, como a síndrome mielodisplásica, está associada a um pior prognóstico.

7. Leucemia mieloide aguda relacionada ao tratamento

A leucemia mieloide aguda que se desenvolve após o tratamento de um outro tipo de câncer geralmente está associada a um pior prognóstico.

8. Células leucêmicas do sistema nervoso central

A disseminação da doença para o cérebro e medula espinhal pode ser difícil de tratar, uma vez que a maioria dos medicamentos quimioterápicos não alcançam essas áreas.

9. Status da leucemia após o tratamento

A rapidez com que a doença responde ao tratamento também afeta o prognóstico a longo prazo. As melhores respostas têm sido associadas aos melhores resultados.

Remissão completa. É não ter evidência alguma da doença após o tratamento. Isto significa que a medula óssea contém menos de 5% de células blásticas, as taxas sanguíneas estão dentro dos limites normais e não existem sinais ou sintomas da doença.

Doença residual mínima positiva. É um termo usado após o tratamento quando as células leucêmicas não são detectadas na medula óssea por meio de exames padrão, mas com exames mais sensíveis, como a citometria de fluxo ou PCR, encontram evidências de que ainda existem células leucêmicas na medula óssea.

Doença ativa. Significa que existe evidência da doença ainda presente durante o tratamento ou que a mesma recidivou após o tratamento. Ter uma recidiva significa voltar a ter mais de 5% de células blásticas na medula óssea.

Tratamento

A LMA é uma doença heterogênea e os pacientes podem ter diferentes respostas ao tratamento.

Quimioterapia

Normalmente, o tratamento da LMA é iniciado com esquema de indução com quimioterapia, usando a combinação entre citarabina e antraciclina, seguido de 1 a 4 ciclos de consolidação com quimioterápicos ou transplante de medula óssea.

Os quimioterápicos agem nas células doentes e também nas células saudáveis. Diferentes tipos de quimioterápicos trabalham em diferentes frentes para eliminar as células leucêmicas ou para interromper a formação de novas células doentes. Por este motivo, mais de um quimioterápico é frequentemente usado.



Tratamento com quimioterapia

A quimioterapia é realizada em ciclos. Cada ciclo é feito por um número de dias, seguido por um tempo de descanso. Neste tempo de descanso o corpo consegue se recuperar antes do início do próximo ciclo.

Alguns tipos de quimioterapia podem ser injetáveis, direto na veia. Na infusão intravenosa, o medicamento entra lentamente e tem duração de algumas horas ou, se for mais severa, de alguns dias. Comumente, cateteres são utilizados.

A LMA é um tipo bastante agressivo de leucemia e deve ser tratada o mais rápido possível. Normalmente o tratamento é dividido em duas fases: indução e consolidação da terapia.

Indução – Este é o nome que se dá para a fase inicial do tratamento com quimioterapia. O resultado esperado neste momento é a completa remissão. Ela acontece quando o paciente passa a apresentar menos de 5% de blastos em sua medula óssea, a contagem de glóbulos vermelhos, glóbulos brancos e plaquetas volta ao normal e o paciente não apresenta mais os sintomas.

A intensidade do tratamento depende da idade e saúde da pessoa. Os médicos geralmente indicam a quimioterapia mais intensiva para pacientes que toleram esse tratamento (sem outras doenças importantes). Para os pacientes mais velhos ou mais debilitados, são oferecidos tratamentos menos intensivos.

O regime mais comum de indução para a LMA inclui a citarabina e a antraciclina, (daunorrubicina ou idarrubicina). A citarabina costuma ser oferecida por sete dias, enquanto a antraciclina é dada por 3 dias, na primeira semana de tratamento. Este regime se chama “7 + 3”. Outros medicamentos podem ser adicionados ou substituídos em situações específicas.

A terapia de indução destrói a maior parte de células doentes, assim como as células saudáveis. Geralmente, devido aos efeitos colaterais ou até mesmo por conta da severidade da doença, no início da terapia, o paciente pode ficar hospitalizado de 4 a 6 semanas, para obter o suporte médico, acesso a antibióticos e transfusões de sangue.

Entre 3 ou 4 semanas após completar a terapia de indução, as células saudáveis da medula óssea devem voltar e o paciente será submetido a novo estudo de medula óssea. Se a contagem de blastos for menor que 5%, o paciente estará em “remissão completa” e seguirá para a fase de consolidação. Pacientes que

não conseguirem este resultado podem ser indicados para um estudo clínico, para um transplante de medula óssea alogênico ou para outros regimes de quimioterapia, focados em doença refratária.

Na tabela a seguir, alguns dos principais medicamentos usados para o tratamento da LMA:

Antraciclinas

- Daunorrubicina
- Doxorubicina
- Idarrubicina
- Mitoxantrona

Antimetabólitos

- Cladribina
- Clofarabina
- Citarabina
- Fludarabina
- Metotrexate
- Mercatoporina
- Tioguanina

Antraciclina e Antimetabólito

- Combinação fixa de daunorrubicina e citarabina

Inibidores da topoisomerase

- Etoposide
- Topotecano

Agentes alquilantes

- Ciclofosfamida
- Carboplatina
- Temozolomida

Agentes direcionados para t(15;17)

- ATRA
- Trióxido de arsênico

Agentes hipometilantes

- Azatadicina
- Decitabina

Imunomodulador

- Lenalidomida

Anticorpo conjugado

- Ozogamicina Gentuzumabe

Inibidor de FLT3

- Quizartinib
- Sorafenib
- Midostaurina

Terapia de consolidação - A produção de células normais deve voltar a acontecer em muitos pacientes depois de algumas semanas, após a terapia de indução ser completada. Com a contagem normal de células, as células doentes não poderão ser detectadas no sangue e também na medula óssea. Essa condição é chamada de “remissão”. Um número pequeno de células cancerígenas não irá interferir no desenvolvimento de células do sangue normais, mas elas podem ter um potencial de crescer e causar uma recaída da LMA. “Doença residual mínima” é o termo usado após o tratamento, quando as células doentes podem ser detectadas no laboratório usando um exame mais sensível, como o de citometria de fluxo ou PCR.

Se o paciente alcança a remissão completa, o tratamento é normalmente usado para destruir qualquer residual de células leucêmicas (doentes) do corpo. Sem uma terapia adicional, a leucemia pode até voltar em alguns meses. Para prevenir essa situação, uma terapia intensiva de consolidação é indicada após o paciente ter se recuperado da terapia de indução. O ideal é que o número de células doentes fique menor ou seja eliminado do corpo.

Existem dois tratamentos básicos para a terapia de consolidação:

- Quimioterapia
- Transplante de medula óssea

Para os pacientes com menor risco é oferecida quimioterapia com citarabina ou outros medicamentos. Os pacientes geralmente recebem múltiplos ciclos de quimioterapia. O número pode variar de paciente para paciente.

Pacientes com alto risco de recaída são raramente curados apenas com a quimioterapia e geralmente para eles também é indicado o transplante de medula óssea alogênico ou a participação em algum estudo clínico. Uma importante decisão para o tratamento da LMA é estimar o risco/benefício associado com o transplante de medula óssea alogênico após a primeira remissão. Isso quando o transplante oferece melhores resultados para que a LMA não volte.

Transplante de medula óssea (TMO)

Também chamado por transplante de células-tronco hematopoiéticas, pode ser indicado para aqueles pacientes que não entram em remissão apenas com a quimioterapia, quando a doença apresenta alto risco de recaída, baseado nos exames realizados ao diagnóstico ou quando se deseja reduzir o número de ciclos de quimioterapia de consolidação.

O transplante de medula óssea permite aos médicos indicar altas doses de quimioterapia ou radioterapia. Após o tratamento, o paciente recebe uma infusão de células-tronco para repor as células destruídas pela terapia intensiva. Estas novas células-tronco restauram a medula óssea, possibilitando a formação de novas células saudáveis. Existem três tipos de transplante de medula óssea:

- Alogênico (quando a medula óssea vem de um doador HLA compatível - irmão ou do banco de doadores) ou parente (irmão, pais, filhos) metade compatível
- Autólogo (quando a medula óssea vem do próprio paciente)
- Singênico (entre irmãos gêmeos)

Transplante de medula óssea alogênico - Este é o tipo de transplante de medula óssea mais comum para tratar a LMA. Na preparação, o paciente é submetido à quimioterapia, com ou sem radiação, com objetivo de matar as células doentes remanescentes e reduzir imunidade do paciente para aceitar a medula do doador. Então, o paciente recebe infusões de células-tronco advindas de um doador, que pode ser um membro da família, um desconhecido cadastrado no REDOME (Registro Nacional de Doadores de Medula Óssea) ou até mesmo de um cordão umbilical.

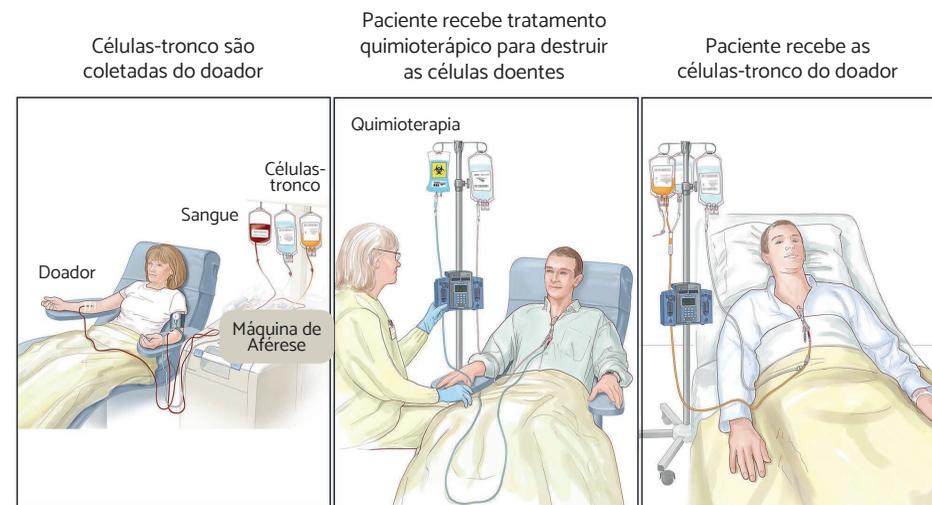


Imagem: www.cancer.gov | Terese Winslow LLC

O TMO alogênico cria um novo sistema imune para o paciente, que ajudará o corpo a brigar contra infecções e contra as células cancerígenas que possam ter sobrado. As células imunes transplantadas (chamadas de enxerto) enxergam as células leucêmicas no corpo como estranhas e as destrói. Isto é chamado de “efeito enxerto versus leucemia”.

Este tipo de transplante, se comparado a outros tratamentos, é associado com efeitos colaterais consideráveis, inclusive risco de mortalidade relacionado ao transplante, por isso a decisão para a sua realização também dependerá da idade do paciente e do entendimento deste sobre seus riscos/benefícios.

Após o TMO alogênico, existe o risco de o paciente desenvolver uma doença chamada “doença do enxerto versus hospedeiro” ou DECH. Ela acontece quando as células do doador (enxerto) identificam as células do corpo do paciente (hospedeiro) como estranhas e as ataca. As partes do corpo mais comumente afetadas são a pele, fígado, estômago e intestino. A doença pode se apresentar após semanas ou anos do transplante e o médico irá indicar medicamentos para prevenir e até mesmo minimizar o problema.

Transplante autólogo - Ele acontece quando a medula óssea do próprio paciente é removida, congelada e armazenada após conquistar a remissão. Uma vez que as células estão congeladas, o paciente recebe altas doses de quimioterapia adicionais e/ou radioterapia. Este tipo de TMO costuma ser indicado para pacientes que não encontram um doador compatível ou que apresentam baixo risco de recidiva da doença. Na LMA, o transplante autólogo costuma ser pouco usado, em especial por promover um risco maior da leucemia voltar, já que o sistema imune não está sendo trocado.

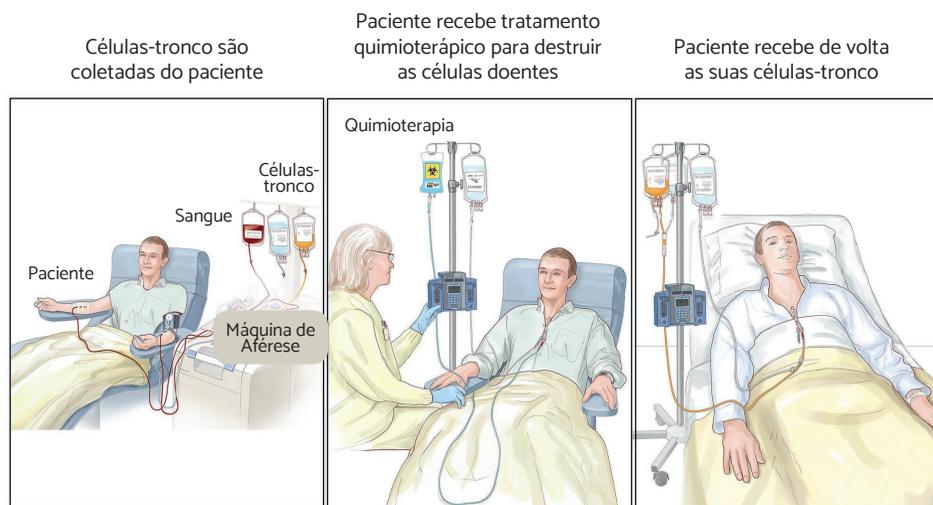


Imagem: www.cancer.gov | Terese Winslow LLC

Sistema Nervoso Central (SNC) na LMA

As células leucêmicas (doentes) podem se espalhar para o líquido cefalorraquidiano, presente ao redor do cérebro e medula espinhal. Este é um problema incomum e ocorre em menos de 3% dos pacientes. Em algumas situações de maior risco de infiltração no SNC, como leucemia com diferenciação monocítica, o especialista poderá solicitar uma punção da lombar, para analisar o líquido cefalorraquidiano. Este é um procedimento que usa uma agulha bem fina entre os ossos da coluna até o Sistema Nervoso Central. Uma amostra do fluido é removida e examinada no microscópio para procurar células doentes.

Se encontrarem células doentes na região, o paciente precisará fazer a quimioterapia intratecal, quando os medicamentos são injetados diretamente no líquido cefalorraquidiano.

LMA refratária e recorrente

A maior parte dos pacientes alcança a remissão logo no início do tratamento. Entretanto, alguns pacientes têm células cancerígenas residuais na medula, mesmo após um tratamento de indução. Esta situação pode ser chamada de “leucemia refratária”. Entre 10% a 40% dos recém-diagnosticados não apresentam uma remissão completa com a terapia de indução.

As opções de tratamento para pacientes com leucemia refratária incluem:

- Estudo clínico
- Cuidados paliativos
- Quimioterapia intensiva
- Dentre os tratamentos mais intensivos estão:
 - Cladribina+citarabina+granulócitos+mitoxantrona ou idarrubicina
 - Altas doses de citarabina
 - Fludarabina + citarabina + G-CSF + idarrubicina
 - Etoposide + citarabina + mitoxantrona
 - Clofarabina + citarabina + G-CSF + idarrubicina

Tratamento menos agressivos

- Doses menos agressivas de citarabina
- Agentes hipometilantes (azacitina ou decitabina)
- Para a mutação FLT3-ITD – sorafenibe ou midostaurin
- Agentes hipometilantes + agente para FLT3 (azacitina ou decitabina + midostaurin)

Tratamento para a leucemia promielocítica aguda (LPA)

A LPA por muito tempo esteve ligada com mortalidade precoce relacionada a sangramentos, mas hoje é um dos subtipos mais curáveis nos adultos. Ela corresponde a 10% dos casos da LMA, em especial nos adultos de meia-idade.

Tratamento para paciente de LMA idosos

A LMA ocorre mais frequentemente em pessoas com idade avançada. Pelo menos metade dos pacientes recebem o diagnóstico acima dos 65 anos. Nesta idade, o tratamento é um desafio. Entretanto, as opções incluem pesquisas clínicas, quimioterapia intensiva ou menos intensiva e apenas terapias de suporte (em algumas circunstâncias).

Pacientes mais velhos estão mais pré-dispostos a desenvolver outros problemas de saúde, incluindo diabetes, pressão alta, altos níveis de colesterol, doenças cardíacas e histórico para o desenvolvimento de AVC ou problemas no pulmão. Eles também costumam tomar diversos medicamentos para controlar tais problemas de saúde, e estes medicamentos podem ter interação com aqueles usados no tratamento do câncer.

Adicionalmente, pacientes idosos também podem não apresentar condições para um tratamento mais intensivo.

É importante dizer que a idade não determina as opções de tratamento, e sim a condição física do paciente. Então, se a pessoa estiver com 70 ou 80 anos, sem sérios problemas de saúde, pode se beneficiar de um tratamento mais intensivo.

Para pacientes que não são candidatos a uma terapia de indução intensa, com antraciclina e citarabina, as opções incluem agentes hipometilantes como a azatidicina e decitabina, ou doses menores de citarabina.

Diversos estudos clínicos estão à procura de novas drogas e combinações, incluindo não quimioterápicas, com foco nos marcadores genéticos da leucemia.

Tratamento para a LMA infantil

Aproximadamente 20% dos casos da LMA acontece em crianças. A maioria apresenta a leucemia linfóide aguda. A melhora nas taxas de sobrevivência global aumentou em crianças com LMA, mas menor se comparado à LLA. Aproximadamente 70% dos casos da LMA em crianças alcançam remissão completa após a terapia de indução e de 60 a 65% são curados após a terapia de consolidação.

Assim como com os adultos, o tratamento para a LMA em crianças deve ser baseado em fatores citogenéticos e moleculares. O tratamento ideal baseia-se em curar a leucemia e, ao mesmo tempo, evitar os efeitos a longo prazo o máximo possível. Estes efeitos são aqueles problemas que podem aparecer até mesmo anos após o término do tratamento.

Assim como no tratamento do adulto, o da LMA na infância comumente consiste em duas fases: terapia de indução e terapia de consolidação, que por sua vez são realizadas com quimioterapia intensiva e/ou transplante de medula óssea alogênico.

Crianças com LMA são tratadas, geralmente, com a terapia de indução similar à do adulto: citarabina e antraciclina, assim como daurubicina, idarubicina ou mitoxantrona em combinação com outros agentes como o etoposídeo e tioguanina. A chamada manutenção não costuma ser parte dos protocolos de LMA, exceto em casos da LPA.

As crianças geralmente recebem um tratamento de profilaxia para o sistema nervoso central, com o objetivo de prevenir que as células doentes se espalhem nesta região do corpo. Isso é chamado de quimioterapia intratecal, na qual medicamentos anti-câncer são injetados diretamente no líquido espinhal. Eles matam as células doentes que poderiam estar no cérebro ou na medula espinhal, ainda que não tenham sido detectadas células cancerígenas na região. A quimioterapia intratecal pode ser realizada no mesmo período em que outros quimioterápicos estejam sendo usados.

Dois subtipos de LMA na infância são tratados de maneira diferente. São eles:

- **LMA em crianças com Síndrome de Down.** Crianças com Síndrome de Down apresentam mais chances de desenvolver este tipo de leucemia, mas nestas crianças a LMA é mais sensível à quimioterapia. Como resultado, uma quimioterapia menos intensa pode ser usada com bons resultados de cura. Em especial se forem diagnosticadas antes dos 4 anos.
- **LPA em crianças.** Este subtipo da LMA representa 7% das leucemias mielóides agudas pediátricas. A LPA acontece devido a uma translocação (uma mudança genética na qual um pedaço do cromossomo parte e passa a atacar outro cromossomo) entre os cromossomos 15 e 17, chamado t(15;17). Como nos adultos, este subtipo é geralmente tratado de forma diferente das outras LMA. Ele é tratado com ácido trans-retinóico (ATRA), combinado com quimioterapia ou trióxido de arsênio. O tratamento começa com a terapia de indução seguido pela terapia de consolidação e manutenção. A LPA pediátrica raramente se espalha para o cérebro ou medula espinhal, então a quimioterapia intratecal raramente é usada. As crianças com este subtipo têm altas chances de cura.

O tratamento do câncer pode causar problemas anos depois de já ter sido finalizado. Ele pode danificar alguns órgãos do corpo, tecidos ou ossos e pode causar atraso no crescimento e outros problemas. Os potenciais efeitos tardios dependem da terapia recebida, da dose e idade quando foi recebida, assim como de vários outros fatores.

Crianças e adolescentes que sobreviveram ao câncer ainda irão precisar de acompanhamento médico, justamente para observar os possíveis efeitos que podem surgir em meses e até mesmo anos.

Crianças que recebem quimioterapia intensa com antraciclina e doxorubicina, daunorubicina e idarubicina podem ter o risco de desenvolver problemas cardíacos e devem receber um monitoramento para o coração. A antraciclina pode causar batimentos anormais do coração, fraqueza do músculo e insuficiência cardíaca congestiva.

As drogas quimioterápicas citarabina, em combinação com altas doses de metotrexate, podem passar a barreira do sangue-cerebral (a proteção em volta do cérebro) e aumentar o risco de problemas de saúde que afeta o cérebro e a medula espinhal após o tratamento. Problemas para o aprendizado também podem aparecer após alguns anos. Dentre os mais comuns estão problemas de memória, para realizar questões “rápidas” e também multitarefas.

Crianças e adolescentes que receberem o diagnóstico do câncer devem ser tratadas em centros de tratamento que possuam especialistas com experiência no câncer pediátrico, garantindo, assim, que a criança receba um tratamento, suporte e reabilitação que ajudarão para que tenham uma melhor sobrevivência e qualidade de vida. A maioria das crianças com leucemia integram um estudo clínico. Estes estudos podem dar a oportunidade para que a criança obtenha mais opções de medicamentos que estão sendo estudados, e que podem ainda não serem oferecidos em todos os hospitais.

Novos tratamentos e estudos clínicos

Atualmente, pessoas que recebem o diagnóstico de LMA são tratadas com a mesma quimioterapia que vem sendo usada há 40 anos. A doença continua sendo um dos tipos de câncer mais difíceis de tratar. Desenvolver tratamentos que curem pacientes com todas as idades e subtipos da LMA ainda é um desafio.

Dado que metade dos pacientes com LMA têm mais de 70 anos de idade, há uma grande necessidade de novas terapias para pessoas mais velhas que sejam menos tóxicas que os regimes quimioterápicos usados atualmente.

Novos tratamentos recentemente aprovados

Terapia alvo

Trata-se de um tratamento que usa drogas ou outras substâncias para bloquear a ação de certas enzimas, proteínas ou moléculas envolvidas no crescimento e sobrevivência das células cancerígenas, causando menos prejuízo para as células saudáveis. Os novos medicamentos desse tipo que já estão aprovados no Brasil são:

- Inibidor FLT3. Aproximadamente 1/3 dos pacientes com LMA tem esta mutação. Ela é responsável pela proliferação e sobrevivência das células doentes. A **midostaurina**, destinada aos pacientes adultos com LMA recém diagnosticada e que tenham a mutação do gene FLT3, é comercializada na forma de cápsula mole, para uso oral. Este medicamento deverá ser combinado com o tratamento por quimioterapia padrão de indução, primeira fase de combate às células cancerígenas, com o uso dos quimioterápicos daunorubicina e citarabina. Na etapa da quimioterapia de consolidação, que corresponde a uma segunda fase do tratamento, a midostaurina será usada em combinação com o medicamento citarabina em altas doses. Depois, o novo medicamento será utilizado na etapa de manutenção da terapia.
- Inibidor do BCL-2. Uma mutação no gene BCL-2 permite que as células do câncer invadam e escapem do processo de morte celular. O **Venetoclax**, um inibidor do gene BCL-2, liga-se à célula doente e a leva à morte. O medicamento vem sendo utilizado em combinação com um agente hipometilante, ou em combinação com citarabina em baixa dose, em pacientes recém diagnosticados com LMA e que não são elegíveis para quimioterapia intensiva.



Estudos clínicos

Pacientes com LMA são encorajados a participar dos estudos clínicos. Estes estudos testam novas drogas e medicamentos, antes mesmo deles serem aprovados pela ANVISA. Cada nova droga ou tratamento passa por uma série de fases antes de se tornar parte de uma terapia. Os estudos clínicos são cuidadosamente designados e rigorosamente revisados por especialistas e pesquisadores para garantir o máximo de segurança e precisão científica possível. Participar de um destes estudos pode, inclusive, ser uma das melhores opções de terapias disponíveis.

Estudos clínicos são designados para serem precisos e muito seguros. Existem estudos para pacientes recém-diagnosticados, para pacientes com doença avançada e/ou que são intolerantes ou resistentes aos medicamentos. Eles são importantes promessas para crescer o número de remissões e encontrar a cura para a LMA.

Novos tratamentos que estão sendo pesquisados

Pesquisadores estão tentando achar novas drogas e novos esquemas de tratamentos que sejam mais efetivos e seguros para a LMA. Eles estão estudando novas substâncias e também analisando o uso daquelas já existentes oferecidas em diferentes doses e em diferentes regimes. Alguns novos medicamentos já foram aprovados para uso mas outros ainda continuam em análise.

Terapias alvo que estão sendo pesquisadas

- Inibidor FLT3. Sorafenibe, quizartinibe e crenolanib são inibidores que tem como alvo esta mutação. Gilteritinib é um inibidor de tirosina quinase para o FLT3/AXL no tratamento de pacientes com LMA refratária. Estas drogas mostraram ação contra as células cancerígenas, especialmente quando combinadas com quimioterapia.
- Inibidores de IDH1 e IDH2. Estas mutações genéticas são causadas por células que permanecem imaturas e crescem muito rápido. Inibidores de IDH estão sendo estudados, incluindo o enasidenib.
- Inibidores PLK. Volasertib é um potente inibidor que vem sendo estudado. A droga é designada para inibir a atividade de gene PLK1, uma enzima que regula a divisão celular. Tal inibição resulta na morte das células doentes.
- Inibidor HDAC. O inibidor de histona desacetilase é uma substância que causa uma mudança química para a divisão das células. Os inibidores de HDAC estão sob estudos clínicos e incluem vorinostat, pracinostat e panobinostat.

Adicionalmente, esta terapia foi combinada com azatidicina para pacientes recém-diagnosticados, que tinham mais de 75 anos e eram inelegíveis ao uso de quimioterapia intensa.

Imunoterapia

Um tipo de terapia biológica designada para aumentar ou suprimir o sistema imune, que ajuda o corpo a brigar contra o câncer. Ela usa materiais de seres vivos ou feitos em laboratório para alcançar ou restaurar o sistema imune.

- Tratamento com anticorpo monoclonal. Este tratamento é um tipo de terapia alvo que está sendo estudado para tratar a LMA. Anticorpos são parte do sistema imune. Normalmente, o corpo cria anticorpos em resposta a um antígeno como as bactérias, vírus, ou até mesmo as células cancerígenas. Os anticorpos se ligam aos antígenos para ajudar a destruí-lo. Pesquisadores estão analisando antígenos específicos, incluindo CD33, um marcador que encontra a maioria das células doentes. Gemtuzumab ozogamicin é um anticorpo monoclonal com a toxina calicheamicin anexada a ele. Quando o gemtuzumab ozogamicin se anexa ao antígeno CD33, ele resulta na morte das células mieloides. Ele vem sendo estudado em combinação com outras substâncias.
- Vacina. Pesquisadores estão desenvolvendo vacinas que podem personalizar e estimular, individualmente, um sistema imune mais forte e que responda contra o câncer.
- Terapia CAR-T cell. Esta é uma promessa para um novo caminho de como usar o sistema imune contra a leucemia. Para esta técnica, as células imunes, chamadas por “células T” são retiradas do sangue do paciente e alteradas em laboratório para criarem antígenos receptores quiméricos (em inglês, CARs), que irão ajudá-los a atacar as células leucêmicas. As células T, desenvolvidas no laboratório e infundidas novamente no sangue do paciente procuram as células doentes para atacá-las.



Doenças relacionadas

Neoplasia de Células Dendríticas Plasmocitóides Blásticas

Esta é uma doença hematológica altamente agressiva em que a maioria dos pacientes apresenta lesões na pele, com ou sem envolvimento da medula óssea e/ou outros órgãos. É mais comum em idosos, acima dos 70 anos.

Ela pode ser diagnosticada pelo teste de citometria de fluxo ou imunohistoquímica do tecido apropriado para identificar os marcadores de superfície (CD123, CD4, CD56), presentes nas células malignas.

A pele é o órgão mais acometido – em cerca de 80% dos casos. Mas, às vezes, ela também pode progredir para a medula óssea, que passa a apresentar contagens baixas de glóbulos vermelhos, glóbulos brancos e plaquetas. Outros órgãos, incluindo os nódulos linfáticos, fígado e baço também podem ser atingidos. A maioria dos pacientes tem um prognóstico pobre e uma doença agressiva em curso.

No passado, o tratamento incluía terapias usadas para a LMA, leucemia linfóide aguda ou linfoma. O paciente em primeira remissão pode ser tratado com transplante de medula óssea alogênico, se apropriado. Não há terapias específicas, por isso os estudos clínicos são a melhor alternativa. As pesquisas recentes com agentes que marcam algumas células da Neoplasia de Células Dendríticas Plasmocitóides Blásticas têm mostrado resultados positivos.

Leucemia aguda de fenótipo misto

Também conhecida por leucemia de linhagem mista, é um subtipo de leucemia aguda de linhagem ambígua. Ela representa um grupo raro de leucemias agudas que tem marcadores linfóides e mielóides. Este tipo de leucemia engloba leucemias que contêm 2 populações de blastos (células imaturas) de mais de uma linhagem ou apenas uma população de blastos coexistentes com marcadores de mais de 1 linhagem.

Este tipo de leucemia está presente em 2 a 5% dos casos de leucemias agudas. O melhor tratamento ainda não foi definido. Geralmente, a doença está relacionada com um prognóstico ruim, mas sua incidência é rara. Neste caso, também é importante definir se o paciente apresenta o cromossomo Philadelphia positivo (Ph+). Cerca de 25% dos pacientes apresentam. Aqueles que apresentam o Ph+, são tratados com os quimioterápicos indicados para a LLA, em combinação com um inibidor de tirosina quinase, seguido por transplante de medula óssea autólogo.



Efeitos colaterais do tratamento

A maioria dos efeitos colaterais são temporários e desaparecem quando o corpo se ajusta à terapia ou quando a terapia é completada. As drogas quimioterápicas atacam rapidamente a divisão das células, tanto as doentes, quanto as normais. As células da medula óssea, as células da mucosa da boca e intestino e os folículos do cabelo se dividem rapidamente e podem ser afetadas pela quimioterapia. Os efeitos da quimioterapia podem ser diferentes e depender dos medicamentos usados.

• **Baixa contagem de células sanguíneas** – A LMA diminui a produção de células sanguíneas normais. A quimioterapia, por sua vez, é tóxica para as células saudáveis produzidas pela medula óssea. Para o paciente, isso pode resultar em severa deficiência de:

- Glóbulos vermelhos (anemia)
- Plaquetas (trombose e hemorragias)
- Glóbulos brancos, incluindo neutrófilos e monócitos (neutropenia e monocitopenia)

A transfusão de glóbulos vermelhos e plaquetas pode ser necessária durante algumas semanas. Depois disso, geralmente a contagem das células sanguíneas volta ao normal.

• **Infecção** – Durante o tratamento da LMA, a redução dos neutrófilos e monócitos podem levar a uma infecção por bactéria ou fungo. O risco de infecção pode aumentar por causa dos danos causados pela quimioterapia à mucosa da boca e intestino, tornando mais fácil para a bactéria adentrar o sangue. Quando a contagem dos glóbulos brancos é baixa e o risco de infecção aumenta, antibióticos são dados para prevenir ou tratar a infecção.

Como os pacientes estão mais propensos a desenvolver infecções, a equipe médica e multiprofissional, família e amigos precisam praticar frequentemente e de forma rigorosa a lavagem das mãos e também tomar cuidados para evitar expor os pacientes a riscos de bactérias e vírus, e outros agentes infecciosos. Também é importante ter cuidados no momento de limpar o cateter.

Pacientes que estiverem em casa não devem demorar para procurar um médico se perceber que qualquer sinal de infecção está surgindo. A febre pode ser um dos principais indicadores.

• **Síndrome de Lise tumoral** – Este é um outro potencial efeito colateral da quimioterapia. Ele pode ocorrer em pacientes que apresentam um número alto de células doentes durante a fase de indução da quimioterapia. Assim que as células cancerígenas morrem, elas se quebram e eliminam substâncias (que normalmente estão no interior dessas células) em excesso no sangue e podem causar danos para os rins e outros órgãos. A síndrome de lise tumoral pode ser prevenida com hidratação, eliminando do corpo essas substâncias e com medicação chamada alopurinol.

Outros efeitos colaterais. A quimioterapia também pode afetar os tecidos que normalmente têm uma produção de células rápida e rotativa. Então, a mucosa do intestino, da pele e folículos capilares são afetados. Dentre os efeitos colaterais mais comuns, estão:

- Ulcerações na boca
- Diarreia
- Perda temporária do cabelo
- Erupções cutâneas
- Náusea e vômitos
- Fadiga

Os pacientes devem informar ao médico qualquer efeito colateral que surgir. Somente estes profissionais serão capazes de prescrever a medicação para prevenir ou aliviar estes efeitos, ou trocar a dosagem e até mesmo o tratamento, caso ache necessário.

A quimioterapia também pode afetar a fertilidade, por isso, é importante conversar com um especialista em fertilidade, se possível antes mesmo de iniciar a quimio.

O tratamento pode causar efeitos colaterais



Acompanhamento

Alguns exames que foram realizados para diagnosticar a LMA podem ser repetidos para:

Acompanhar os efeitos do tratamento

Tomada de decisões sobre continuar, intensificar, mudar ou parar o tratamento. Após o tratamento, os pacientes que entram em remissão e têm uma resposta completa à terapia continuam sendo examinados regularmente pelo seu médico. Avaliações da saúde como um todo, contagem de células e, se indicado, amostras da medula, também podem ser pedidas periodicamente. É possível que o tempo deste acompanhamento fique mais espaçado, mas ela continuará por um bom tempo.

Efeitos colaterais tardios. Crianças e jovens adultos que realizaram o tratamento para a LMA podem ter um risco maior para problemas cardíacos, outros cânceres, problemas neurológicos e cognitivos. Ao menos por um ano, estes pacientes receberão acompanhamento constante.

É importante saber a respeito dos efeitos colaterais tardios, para que qualquer problema possa ser identificado o quanto antes. O tratamento para a LMA, às vezes, causa efeitos que continuam após o final do tratamento ou até mesmo se desenvolvem mais tardiamente. Vários fatores podem influenciar o risco de desenvolver os efeitos colaterais a longo prazo, incluindo:

- Tipo e duração do tratamento
- Idade que deu início ao tratamento
- Sexo e estado de saúde

A maioria dos pacientes são tratados com antraciclina e daurubicina. Antraciclina vem sendo associada com o risco de problemas no músculo cardíaco ou doença crônica do coração. Porém, as doenças cardíacas podem aparecer somente após anos do término da terapia.

O transplante de medula óssea também está associado com efeitos colaterais tardios, incluindo infertilidade, disfunção da tireóide, fadiga crônica e risco de desenvolver um câncer secundário (em um número menor de pacientes).

Termos para os resultados no tratamento da LMA

Doença ativa

Quando a LMA continua presente durante o tratamento ou após o tratamento (refratária), ou quando a LMA volta após o término da terapia (recaída).

Remissão

Não há evidência de doença após o tratamento. O paciente apresenta menos de 5% de blastos na medula óssea, a contagem de células sanguíneas é normal e o paciente não apresenta sintomas.

Doença residual mínima

Quando o paciente apresenta remissão, mas células doentes são detectadas em exames mais sensíveis, como de citometria de fluxo ou PCR

Remissão molecular completa

Não há mais evidência de células cancerígenas na medula óssea, nem mesmo constatadas usando testes bem sensíveis, como o PCR.

Aqui vão algumas dicas para ajudar a combater alguns efeitos colaterais!

Contra náuseas e vômitos:

- Prefira alimentos frios ou gelados, como sorvetes, milk-shakes, vitaminas, frutas e saladas
- Diminua ou evite o uso de temperos fortes na preparação dos alimentos
- Coma pequenas porções várias vezes ao dia
- Dependendo da fase do seu tratamento, você não poderá comer comidas cruas. Pergunte ao seu médico

Contra a diarreia:

- Aumente a ingestão de líquidos, como água, chá, suco e água de coco
- Evite alimentos laxativos, como doces concentrados, leite de vaca, creme de leite, manteiga, queijos, verduras, cereais e pães integrais, além de frutas como mamão, laranja, uva e ameixa preta

Contra a obstipação (prisão de ventre):

- Evite o consumo de cereais refinados (arroz branco, farinha de trigo refinada, fubá, semolina, maisena, polvilho)
- Substitua alimentos pobres em fibras por alimentos ricos nesse nutriente (ex.: feijão, ervilha, lentilha, grão de bico, soja, arroz integral, linhaça, aveia...)
- Beba muita água

Contra a mucosite:

- Evite alimentos picantes e salgados com temperos fortes e alimentos ácidos (ex.: limão, laranja pera, morango, maracujá, abacaxi e kiwi)
- Consuma preferencialmente alimentos macios ou pastosos (ex.: creme de espinafre, milho, purês, pães macios, sorvetes, flans, pudins e gelatinas)

Contra a xerostomia (boca seca):

- Procure mascar chicletes e chupar balas
- Beba líquidos em abundância (ex.: água, chá, suco, sopa)
- Aumente a ingestão de alimentos ácidos e cítricos
- Evite alimentos ricos em sal
- Chupe cubos de gelo ao longo do dia
- Utilize pomadas industrializadas (“salivas artificiais”) antes das refeições

Imunidade baixa:

Pode facilitar o surgimento das infecções. A febre é o aviso de que um processo infeccioso está começando, então não deixe de procurar o médico.



Equipe multiprofissional

A confiança na equipe de saúde pode auxiliar no sucesso do tratamento, por isso, é muito importante que o paciente, seus familiares e toda a equipe estejam integrados. A equipe de saúde deve incluir:

- Médicos especialistas (hematologistas e oncologistas)
- Enfermeiros
- Nutricionistas
- Dentistas
- Terapeutas ocupacionais
- Fisioterapeutas
- Assistentes sociais
- Psicólogos



Equipe de saúde

O que você deve perguntar ao seu médico?

Converse com o médico sobre a leucemia e como ele planeja tratá-la. Isto lhe ajudará a saber mais sobre a doença e o tratamento, além de deixá-lo mais envolvido e seguro para tomar decisões. Algumas perguntas para fazer ao seu médico são:

- O que mostram os testes sanguíneos e de medula óssea? Como esses resultados se comparam com o “normal”?
- Quando precisarei fazer estes exames novamente?
- Que tipo de tratamento será necessário?
- Existem diferentes tratamentos para meu caso?
- O tratamento será coberto pelo meu plano de saúde ou pelo SUS?
- Que efeitos colaterais posso esperar do tratamento?
- O que pode ser feito para lidar com esses efeitos colaterais?
- Com que frequência e por quanto tempo necessitarei acompanhamento médico?
- Precisaréi alterar minha rotina ou evitar alguma atividade?
- Quantos pacientes com LMA você atende?
- Existe algum estudo clínico em andamento em que eu possa ser incluído?
- Quais as perspectivas após o tratamento?

Pode ser útil anotar as respostas às suas perguntas e revê-las depois. Você pode levar um membro da família ou um amigo à consulta médica, que poderá ouvir, fazer anotações e oferecer apoio. Os pacientes, bem como seus familiares, que não estiverem seguros sobre o tratamento, podem querer ouvir uma segunda opinião médica.

Além disso, é importante que pacientes com leucemia conversem com seus familiares e amigos sobre como se sentem.



Lidando com as emoções

O diagnóstico de leucemia pode gerar sentimentos como apreensão, desânimo e não aceitação. Por isso, é extremamente importante que o paciente e seus familiares busquem apoio externo e mantenham-se esclarecidos e em contato com profissionais que possam apoiá-los nesse momento vulnerável.

Busque apoio emocional com:

- Família e amigos
- Psicólogos, que são profissionais especializados na área
- Religião
- Bons livros e filmes

A psico-oncologia, uma especialidade dentro da Psicologia da Saúde, representa a área de interface entre a Psicologia e a Oncologia e atua justamente nas necessidades destes pacientes. **São diversos os momentos em que este profissional pode ajudar:**

- Suporte emocional diante do diagnóstico
- Suporte emocional durante o tratamento
- Suporte emocional no término do tratamento e reinserção social

O apoio psicológico também deve acontecer frente à impossibilidade de cura e a convivência com a doença crônica, que muitas vezes requer adaptabilidade a uma nova realidade.

Direitos do paciente

“A saúde é direito de todos e dever do Estado, garantido mediante políticas sociais e econômicas que visem à redução do risco de doença e de outros agravos e ao acesso universal e igualitário às ações e serviços para sua promoção, proteção e recuperação”. Art. 196, Constituição Federal Brasileira.

São diversos os direitos, como auxílio-doença, aposentadoria, saque do FGTS, por exemplo. Acesse www.abrale.org.br e veja a lista completa.





*Ajude-nos a dar continuidade
à esse importante trabalho!*

*ASSOCIAÇÃO BRASILEIRA DE LINFOMA E LEUCEMIA
100% de esforço onde houver 1% de chance.*

www.abrale.org.br | abrale@abrale.org.br | 0800 773 9973

Realização:



TODOS
JUNTOS **CONTRA**
O CÂNCER



/abrale



@abraleoficial



@abraleoficial



Associação Brasileira de Linfoma e Leucemia



www.abrale.org.br

abrale@abrale.org.br

0800-773-9973