

# Leucemia mieloide crônica: tratamento baseado em evidências

Maria de Lourdes Lopes Ferrari Chauffaille<sup>1</sup>

Disciplina de Hematologia e Hemoterapia da Universidade Federal de São Paulo – Escola Paulista de Medicina (Unifesp-EPM)

A leucemia mieloide crônica (LMC) é doença clonal que se origina de célula progenitora multipotente que sofreu mutação. Sua fisiopatologia se baseia na presença do cromossomo Philadelphia (Ph)<sup>1</sup> ou t(9;22)(q34;q11),<sup>2</sup> uma anormalidade citogenética adquirida, que origina gene híbrido e codifica proteína com atividade tirosina quinase. A depender do ponto de quebra no gene *BCR*, o produto da fusão pode ser M-bcr (maior), mais comum na LMC e que resulta em uma proteína de 210kD (p210).

A LMC é uma doença bi ou trifásica: fase inicial, chamada de fase crônica (FC),<sup>3,4</sup> que evolui espontaneamente para a crise blástica (CB) com ou sem uma fase intermediária, denominada fase acelerada (FA) (Quadros 1 e 2).

## Quadro 1. Critérios para diagnóstico da fase acelerada da leucemia mieloide crônica

- Persistência ou aumento da leucometria > 10.000/μL e/ou esplenomegalia persistente ou aumentada não responsiva a terapia
- Trombocitose persistente > 1.000.000/μL, não responsiva a tratamento
- Trombocitopenia persistente, < 100.000/μL, não relacionada à terapia;
- Evolução citogenética clonal (aparecimento de anomalias cromossômicas adicionais ao cromossomo Philadelphia);
- Basófilos ≥ 20% no sangue periférico
- Presença de 10% a 19% de blastos no sangue periférico ou na medula óssea.

## Quadro 2. Critérios diagnósticos de crise blástica da leucemia mieloide crônica

- Contagem de blastos ≥ 20% no sangue periférico ou na medula óssea
- Presença de infiltrados extramedulares (sarcoma mieloide, denominado também sarcoma granulocítico ou cloroma).

## TRATAMENTO

No final da década de 90 foi publicada uma diretriz para o tratamento da LMC baseada em evidências, englobando quimioterapia convencional, alfa-interferon (IFN) e transplante alogênico de células hematopoéticas (TCH).<sup>5</sup> Mas logo surgiu uma nova classe de medicamento com ação antitirosina quinase (ATK), o mesilato de imatinibe (MI), que mudou completamente a abordagem terapêutica dessa doença. As recomendações atuais para o paciente recém-diagnosticado em FC estão baseadas no estudo IRIS.<sup>6</sup>

### Mesilato de imatinibe

Mesilato de imatinibe (MI) tornou-se a primeira opção terapêutica para a fase crônica da LMC (categoria 1). A dose preconizada é de 400 mg/dia, por via oral. Sua ação é avaliada pela: resposta hematológica completa (RHC), que constitui o desaparecimento dos sintomas, da esplenomegalia e a normalização do hemograma (Tabela 1); resposta citogenética, que é graduada conforme a porcentagem de células Ph-positivas residuais na medula óssea (Tabela 1) e resposta molecular, que quantifica o número de transcritos, por reação em cadeia da polimerase por transcriptase reversa em tempo real quantitativa (Rq-PCR). Considera-se remissão molecular maior (RMM) a diminuição dos transcritos em três escalas logarítmicas.<sup>6</sup>

O estudo IRIS demonstra remissão citogenética maior em 87% dos pacientes em seis anos de acompanhamento, 83% de sobrevida livre de evento, 93% de sobrevida livre de transformação.<sup>7,8</sup> A incidência cumulativa de RHC e RCC em cinco anos é 98% e 87%, respectivamente.<sup>9</sup> No estudo IRIS foi observada a RMM em 50% dos casos com RCC e isso se associou a sobrevida livre de progressão.<sup>10</sup> A Tabela 2 apresenta resumidamente as recomendações para a monitoração do paciente durante o uso de MI.<sup>11</sup>

Os mecanismos mais comuns de resistência ao MI são: mutação no domínio tirosina quinase do BCR/ABL, amplificação do BCR/ABL com expressão aumentada e evolução clonal com

<sup>1</sup> Professora associada livre-docente da Disciplina de Hematologia e Hemoterapia da Universidade Federal de São Paulo – Escola Paulista de Medicina (Unifesp-EPM). Assessora médica para Hematologia e Citogenética, Grupo Fleury.

ativação de vias de transformação adicionais.<sup>12</sup> Diversas abordagens são possíveis para contornar a resistência, como aumento da dose de MI, troca para droga ATK de segunda geração ou mesmo transplante de células-tronco hematopoéticas (TCH). No entanto, ainda não há estudos comparativos entre as opções para evidenciar qual ou quais delas é/são a(s) melhor(es).

Várias mutações foram descritas e as consideradas levemente resistentes (ex: M244V, M351T e F359V) podem ser suplantadas com o aumento da dose de MI. Já as mutações consideradas altamente resistentes (T315I, E255K/V ou H396P/R), apresentam resistência cruzada para os outros inibidores ATK disponíveis; assim, nesses casos, o TCH seria uma opção.<sup>13</sup>

## ATK DE SEGUNDA GERAÇÃO

Dasatinibe e nilotinibe são drogas ATK de segunda geração ativas contra várias mutações resistentes ao MI, exceto a T315I.

### Dasatinibe

Dasatinibe foi usado em casos resistentes ao MI pela vantagem de ligar-se a conformações ativas e inativas do domínio ABL e inibir não apenas quinases ABL, mas também SRC. Comparado com MI, o dasatinibe é 300 vezes mais potente *in vitro* contra a proteína BCR/ABL. Pacientes em FC resistentes ao MI foram distribuídos aleatoriamente para receber 140 mg de dasatinibe (n = 101) ou 800 mg de imatinibe (n = 49), e após 15 meses de mediana de acompanhamento, a RHC foi alcançada em 93% e 82% dos casos, respectivamente (P = 0.34). Dasatinibe resultou em maior taxa de RCC e de RMM quando comparada a alta dose de MI.<sup>14</sup> E fusão pleural pode ser um efeito adverso do medicamento que leva à interrupção do seu uso.<sup>15</sup>

Em junho de 2006, baseado nos resultados favoráveis de estudos fase II, o FDA dos Estados Unidos aprovou o uso de dasatinibe na dose de 70 mg, duas vezes ao dia, para pacientes refratários ou intolerantes a MI.<sup>14</sup> Recentemente, a dose inicial foi ajustada para 100 mg, uma vez ao dia, para pacientes em FC, enquanto para aqueles em FA ou CB manteve-se em 70 mg, duas vezes ao dia.<sup>14</sup>

### Nilotinibe

Nilotinibe é uma molécula modificada, 20 vezes mais potente *in vitro* que o MI. Foi aprovado pelo FDA americano

em 2007 para uso em LMC Ph+ em FC ou FA, resistentes ou intolerantes a MI.<sup>16</sup>

Em estudo fase II, o nilotinibe foi usado em 280 pacientes com LMC Ph+, em FC, após falha ou intolerância ao MI, na dose de 400 mg, duas vezes ao dia, induziu RCC em 48% dos casos após seis meses de acompanhamento; a sobrevida estimada aos 12 m foi de 95%. Foi eficaz em pacientes resistentes ao MI, exceto naqueles portadores de T315I, e também em pacientes resistentes por mecanismos independentes da mutação BCR/ABL. Efeitos adversos foram leves a moderados.<sup>16</sup> Nilotinibe ainda não foi aprovado para CB.

## Transplante de células hematopoéticas (TCH)

Antes da era das drogas antitirosina quinase, o TCH era a única opção com potencial de cura e era, por conseguinte, indicado para todos os pacientes elegíveis, isto é, em FC com doador

**Tabela 1.** Tipos de resposta hematológica, citogenética e molecular

Hematológica	
Completa	Normalização do sangue periférico com leucometria < 10.000/μL; plaquetas < 450.000/μL; Ausência de células imaturas, mielócitos, promielócitos ou blastos no sangue periférico; Ausência de sinais e sintomas da doença com desaparecimento do baço palpável
Parcial	Idem ao anterior, exceto: Presença de células imaturas; Plaquetas > 450.000/μL, mas 50% menor que a contagem prévia ao diagnóstico; Persistência de esplenomegalia, mas 50% menor que ao diagnóstico
Citogenética	
Completa	Ausência de Ph
Maior	0% a 35% de metáfases com Ph
Parcial	1-34% de metáfases com Ph
Menor	35% a 90% de metáfases com Ph
Molecular	
Completa	Ausência de transcritos BCR/ABL
Maior	Redução RNAm BCR/ABL > 3 log

**Tabela 2.** Recomendação de monitoração do paciente com leucemia mieloide crônica Ph+ em FC em uso de mesilato de imatinibe<sup>11</sup>

Hemograma	De 15 em 15 dias até a remissão hematológica completa De 3 em 3 meses após a remissão hematológica completa
Cariótipo de medula óssea	De 6 em 6 meses até a remissão citogenética completa De 12 em 12 meses após a remissão citogenética completa
Hibridação <i>in situ</i> por fluorescência de sangue periférico (opcional)	Aos 3 meses ou quando o cariótipo não for possível
Reação em cadeia da polimerase por transcriptase reversa em tempo real, quantitativa para BCR/ABL	De 3 em 3 meses após a remissão citogenética completa até a remissão molecular maior De 6 em 6 meses após a remissão molecular maior

aparentado antígeno de histocompatibilidade (HLA) idêntico. A estimativa de sobrevida em cinco anos era de 60% a 70%.

O sucesso do TCH depende da idade (melhores resultados em pacientes com menos de 40 anos devido à mortalidade relacionada ao tratamento; pacientes acima de 65 anos apresentam alta toxicidade ao procedimento); fase da doença (melhor na fase crônica recém-diagnosticada; sobrevida em cinco anos, em FC, FA e CB de 75%, 40% e 10%, respectivamente); e tipo de transplante (doador não aparentado, de sexo feminino para receptor masculino).<sup>13</sup> No entanto, apenas 15% a 20% dos pacientes têm doador HLA-compatível, mas este número pode atingir 30% se doadores não-aparentados HLA idênticos (bancos de medula) estiverem disponíveis.<sup>7</sup>

Avanços recentes em fontes alternativas de doadores (não aparentados e cordão umbilical), tipagem HLA de doador não aparentado e regimes menos tóxicos ampliaram o uso do TCH. Transplante de doador não aparentado pode agora ser realizado em muitos pacientes. Transplante não mieloablativo (mini-transplante) está em investigação. Transplante com células-tronco periféricas não se mostrou melhor que o de medula.<sup>7</sup>

A consideração atual, no entanto, é de se reservar o TCH alogênico para aqueles que não alcançaram remissão hematológica ou recaíram três meses após o tratamento de primeira escolha com MI; não alcançaram resposta citogenética em 6 meses; apresentaram recaída citogenética 12 ou 18 meses depois da RHC; apresentaram remissão citogenética parcial aos 18 meses; apresentam mutação T315I ou apresentam-se em FA ou CB, ainda que isso possa sofrer modificações com as novas promessas terapêuticas, como inibidores de ABL.<sup>17</sup> Para pacientes com progressão da doença (FA) em uso de MI, a troca temporária por nilotinibe ou dasatinibe pode ser útil para preparo para o TCH.

O TCH também pode ser a primeira opção para paciente com doença de alto risco, mas com baixo risco para o transplante, a depender da vontade do paciente, ainda que muitos autores considerem que o MI deva ser a primeira opção.<sup>11</sup>

A recaída após TCH pode ser tratada com infusão de linfócitos do doador, IFN ou mesmo MI, nessa ordem de preferência. Recaída precoce detectada no monitoramento responde bem a tratamento.<sup>7</sup>

### Interferon-alfa (IFN)

O IFN (5-MU/m<sup>2</sup>/dia, via subcutânea) era opção antes do MI e fica reservado agora para situações específicas, tais como, pacientes não responsivos ou intolerantes aos inibidores da tirosina quinase ou com recaída após TCH. IFN tem ação imunomoduladora em células tumorais e induz resposta hematológica na maioria dos pacientes. O grande inconveniente do IFN é o fato de ser medicamento de uso subcutâneo e produzir efeitos colaterais, por vezes exuberantes, tais como: síndrome da influenza caracterizada por letargia, febre, calafrios, cefaleia, mialgia, dores ósseas, diarreia, função hepática alterada, impo-

tência, pele e boca secas e perda de peso. Cerca de um terço dos pacientes descontinuam o tratamento por intolerância; outro terço é refratário.

A sobrevida em 10 anos ou mais é de 25-53%. Numa meta-análise com 317 pacientes que alcançaram RCC após 10 anos, 50% ainda estava em RCC e 70% estava viva.<sup>7</sup>

### CONSIDERAÇÕES FINAIS

A LMC foi a primeira doença neoplásica a ter uma alteração cromossômica descrita, o que permitiu o aprofundamento dos estudos da função e consequências dessa mutação. Tais investigações resultaram na fabricação de droga alvo-específica, o mesilato de imatinibe, que proporcionou resultados terapêuticos impressionantes, tornando-se a primeira opção para o tratamento da doença em fase crônica. A segunda geração de medicamentos antitirosina quinase se apresenta como opção importante para casos de falha, resistência ou intolerância.

Além disso, muitos avanços ocorridos na tipagem HLA, no combate a infecções, nos cuidados de suporte, nas modalidades e nos regimes de condicionamento de transplante contribuíram para o sucesso desse procedimento como indutor de cura em LMC e ele figura hoje como alternativa importante na sequência de terapias disponíveis.

Assim, uma doença que na década de 60 levava infalivelmente o paciente ao óbito, em média, em quatro anos, apresenta no cenário atual possibilidade de cura ou promissor aumento de sobrevida para a imensa maioria dos casos.

### REFERÊNCIAS

1. Nowell PC, Hungerford DA. Chromosome studies in normal and leukemic human leukocytes. *J Natl Cancer Inst.* 1960;25:85-109.
2. Rowley JD. Letter: A new consistent chromosomal abnormality in chronic myelogenous leukaemia identified by quinacrine fluorescence and Giemsa staining. *Nature.* 1973;243(5405):290-3.
3. Sokal JE, Cox EB, Baccarini M, et al. Prognostic discrimination in "good-risk" chronic granulocytic leukemia. *Blood.* 1984;63(4):789-99.
4. Chauffaille MLLF. Análise citogenética e FISH no monitoramento da LMC em tratamento com inibidores da tirosina quinase. [Cytogenetics and FISH monitoring CML during tyrosine kinase inhibitors treatment]. *Rev Bras Hematol Hemoter.* 2008;30(Supl 1):13-9.
5. Silver RT, Woolf SH, Hehlmann R, et al. An evidence-based analysis of the effect of busulfan, hydroxyurea, interferon, and allogeneic bone marrow transplantation in treating the chronic phase of chronic myeloid leukemia: developed for the American Society of Hematology. *Blood.* 1999;94(5):1517-36.
6. National Comprehensive Cancer Network. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Chronic Myeloid Leukemia v2.2009. Disponível em: [http://www.nccn.org/professionals/physician\\_gls/PDF/cml.pdf](http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/PDF/cml.pdf). Acessado em 2009 (05 mar).
7. Baccarani M, Saglio G, Goldman J, et al. Evolving concepts in the management of chronic myeloid leukemia: recommendations from an expert panel on behalf of the European LeukemiaNet. *Blood.* 2006;108(6):1809-20.
8. O'Brien SG, Guilhot F, Larson RA, et al. Imatinib compared with interferon and low-dose cytarabine for newly diagnosed chronic-phase chronic myeloid leukemia. *N Engl J Med.* 2003;348(11):994-1004.
9. Druker BJ, Guilhot F, O'Brien SG, et al. Five-year follow-up of patients

- receiving imatinib for chronic myeloid leukemia. *N Engl J Med.* 2006;355(23):2408-17.
10. Hughes TP, Kaeda J, Brandford S, et al. Frequency of major molecular responses to imatinib or interferon alfa plus cytarabine in newly diagnosed chronic myeloid leukemia. *N Engl J Med.* 2003;349(15):1423-32.
  11. Goldman JM. How I treat chronic myeloid leukemia in the imatinib era. *Blood.* 2007;110(8):2828-37.
  12. Volpe G, Panuzzo C, Ulisciani S, Cilloni D. Imatinib resistance in CML. *Cancer Lett.* 2009;274(1)1-9.
  13. Hehlmann R, Hochhaus A, Baccarini M; European LeukemiaNet. Chronic myeloid leukaemia. *Lancet.* 2007;370(9584):342-50.
  14. Kantarjian H, Pasquini R, Hamerschlak N, et al. Dasatinib or high-dose imatinib for chronic-phase chronic myeloid leukemia after failure of first-line imatinib: a randomized phase 2 trial. *Blood.* 2007;109(12):5143-50.
  15. Quintás-Cardama A, Kantarjian H, O'Brien S, et al. Pleural effusion in patients with chronic myelogenous leukemia treated with dasatinib after imatinib failure. *J Clin Oncol.* 2007;25(25):3908-14.
  16. Kantarjian HM, Giles F, Gattermann N, et al. Nilotinib (formerly AMN107), a highly selective BCR-ABL tyrosine kinase inhibitor, is effective in patients with Philadelphia chromosome-positive chronic myelogenous leukemia in chronic phase following imatinib resistance and intolerance. *Blood.* 2007;110(10):3540-6.
  17. Deininger MW. Optimizing therapy of chronic myeloid leukemia. *Exp Hematol.* 2007;35(4 Suppl 1):144-54.

### INFORMAÇÕES

**Endereço para correspondência:**

Rua Botucatu, 740 – 3º andar  
 São Paulo (SP) – CEP 04023-900  
 Tel. (11) 5576-4240  
 E-mail: chauffaill@hemato.epm.br

**Fontes de fomento:** nenhuma declarada

**Conflito de interesse:** nenhum declarado

**Data de entrada:** 11/12/2008

**Data da última modificação:** 23/3/2009

**Data de aceitação:** 25/3/2009

### RESUMO DIDÁTICO

1. A fisiopatologia da LMC se baseia na presença do cromossomo Philadelphia (Ph), uma anormalidade citogenética adquirida, que resulta na t(9;22)(q34;q11) e origina o rearranjo gênico BCR/ABL.
2. Estudos investigativos conduzidos resultaram na fabricação de droga alvo-específica, o mesilato de imatinibe, que inibe a proteína BCR/ABL anômala.
3. O imatinibe proporcionou resultados terapêuticos impressionantes, tornando-se a primeira opção para o tratamento da doença em fase crônica.
4. A segunda geração de medicamentos antitirosina quinase se apresenta como opção importante para casos de falha, resistência ou intolerância.
5. Assim, uma doença que na década de 60 levava infalivelmente o paciente ao óbito, em média, em quatro anos, apresenta no cenário atual possibilidade de cura ou promissor aumento de sobrevida para a imensa maioria dos casos.